Annals d'oftalmologia

Òrgan de la Societat Catalana d'Oftalmologia

Societat Catalana d'Oftalmologia

57

CONGRESO DE LA SOCIEDAD CATALANA DE OFTALMOLOGÍA

BARCELONA
26, 27 y 28 NOVIEMBRE 2026
AUDITORI L'ILLA. BARCELONA

Comunicación Digital Solicitada

LA ERA DE LA TERAPIA INTRAVÍTREA: EVIDENCIA EN VIDA REAL Y NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Coordinador por:

Dra. Carolina Bernal-Morales
Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic. Barcelona.

Dra. Alba Gómez-Benlloch
Servicio de Oftalmología. Consorci Sanitari Integral. Barcelona.

Dra. Alba Parrado-Carrillo
Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centre Esperança). Barcelona.

Con la colaboración de:

BAYER

Brill

Roche

4 Volumen 34 Núm 4. Octubre-Diciembre 2026

ep

Societat Catalana d'Oftalmologia

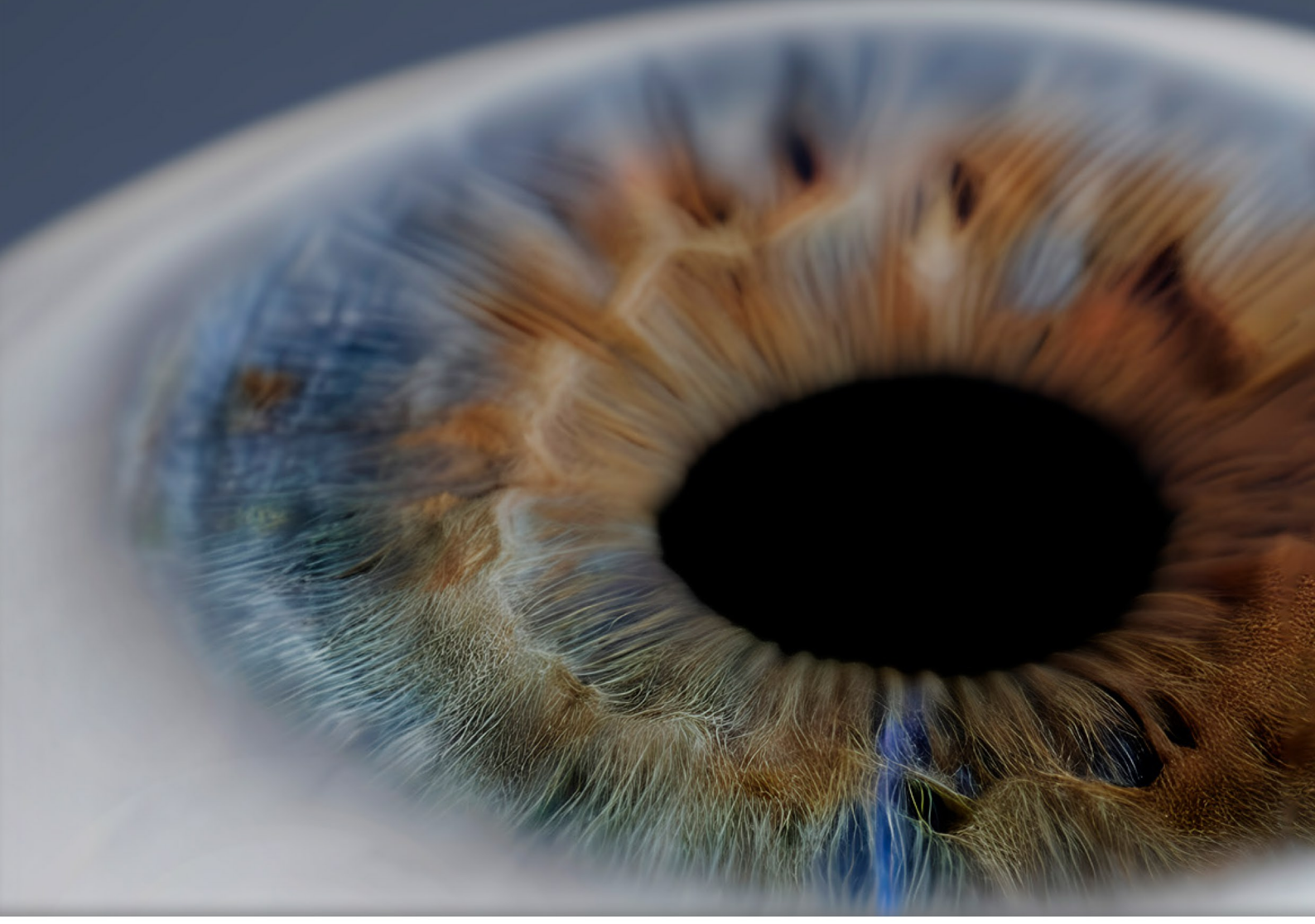
I.O.

IMATGE EN OFTALMOLOGIA

57è CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA D'OFTALMOLOGIA

26-28 DE NOVEMBRE DE 2026

AUDITORI L'ILLA/BARCELONA



WWW.SCOFT.CAT

#IMATGEENOFTALMOLOGIA

Annals d'oftalmologia

Òrgan de la Societat Catalana d'Oftalmologia

Societat Catalana d'Oftalmologia

Junta de la Societat Catalana d'Oftalmologia

Presidenta:	**Mª Isabel Canut**
Vicepresidente:	**Jesús Díaz Cascajosa**
Secretario:	**Marc Figueras Roca**
Tesorera:	**Silvia Sanz**
Vocal:	**Marta Castany**
Vocal primero, menor de 40 años:	**Marta Balboa Miró**

Edita
Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª
08006 Barcelona
Tel. 932 159 034

Departamento de Redacción
E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad
E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)
B-18360/93
Depósito Legal (electrónico)
B-16965-2010
ISSN (papel)
1133-7737
ISSN (electrónico)
2013-8415
ISBN: 978-84-19264-89-3

Suscripciones
Tel: 932 159 034
E-mail: suscripciones@esmon.es

Indexada en:
Índice Médico Español

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido con referencia S.V. 91044R

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Alicia Serra Castanera *(Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*

Comité de Redacción

Javier Nogués Castell *(Hospital General de Granollers. Barcelona)*
Ester Pascual Benito *(Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona)*
Bárbara Romero Núñez *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Maria Vidal Martí *(Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona)*
Laura Vigués Jorba *(Hospital Vall d'Hebron. Barcelona)*

Comité de Expertos

Maravillas Abia Serrano *(Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona)*
Rafel Alcubierre Bailac *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Juan Álvarez de Toledo Elizalde *(Oftalvist. Barcelona)*
María Isabel Ayet Roger *(Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*
Josep Caminal Mitjana *(Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona)*
Anna Camós Carreras *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Mª Isabel Canut Jordana *(Oftalvist. Barcelona)*
Amadeu Carceller Guillamet *(Hospital QuironSalud. Barcelona)*
Ester Casas Gimeno *(Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*
Jaume Català Mora *(Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*
Estefanía Cobos Martín *(Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona)*
Jesús Díaz Cascajosa *(Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*
Agnieszka Dyrda *(Institut Català de Retina. Barcelona)*
Suhel Elnayef Elsakan *(Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona)*
Óscar Felguera García *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Silvia Feu Basilio *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Juan Pablo Figueroa *(Hospital regional de Rancagua. Chile)*
Marta Fortuny López *(Clínica Clarós. Barcelona)*
Alejandro Filloy Rius *(Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona)*
Laura Gutiérrez Benítez *(Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona)*
G. Howell Huanca Ruelas *(Hospital del Mar. Hospital Quironsalud Barcelona. Barcelona)*
Juan Iglesias Martín *(Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva)*
Daniel Lorenzo Parra *(Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona)*
Jordi Loscos Arenas *(Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona)*
Carme Macià Badia *(Verte ICO Oftalmología. Barcelona)*
Vanesa Martín Gómez *(Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona)*
Jessica Matas Fassi *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Marta Morales Ballús *(Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*
Carlos Luis Moser Würth *(Hospital Transversal Moisès Broggi. Barcelona)*
Joan Prat i Bartomeu *(Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*
Joan Pujol Balcells *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Noemí Roselló Silvestre *(Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona)*
Francisco Ruiz Tolosa *(Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona)*
Bernardo Sánchez Dalmau *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Nieves M. Martín Begué *(Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona)*
Eduard Millan Valbuena *(Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona)*
Sílvia Sanz Moreno *(Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona)*
Ezequiel Siedi *(Hospital Parc Taulí. Barcelona)*
Jesús Téllez Vázquez *(Hospital de Sant Pau. Barcelona. Centro de Oftalmologia Barraquer. Barcelona)*
Josep Torras Sanvicens *(Hospital Clinic de Barcelona. Barcelona)*
Xavier Valldeperas Belmonte *(Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona)*
Alfonso Vásquez Pérez *(Moorfields Eye Hospital. Londres. Gran Bretaña)*

Sumario

LA ERA DE LA TERAPIA INTRAVÍTREA: EVIDENCIA EN VIDA REAL Y NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

PRÓLOGO

María Isabel Canut Jordana 134

INTRODUCCIÓN

Carolina Bernal-Morales, Alba Gómez-Benlloch, Alba Parrado-Carrillo 136

1. ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA INTRAVÍTREA

1.1. Evolución de la terapia intravítrea
C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch, A. Parrado-Carrillo 139

1.2. Fármacos y pautas de tratamiento
A. Gómez-Benlloch, C. Bernal-Morales, A. Parrado-Carrillo 144

1.3. Unidades de terapia intravítrea
A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch 150

2. IMPACTO ORGANIZATIVO Y ECONÓMICO

2.1. Carga asistencial e impacto en el sistema sanitario
M. Figueras-Roca, S. Alforja 158

2.2. Gestión clínica de la terapia intravítrea: perspectiva desde el Servei Català de la Salut
M. Cotaina Recio, T. de Pando Navarro, R. Vives Vilagut, M. Gasol Boncompte, A. Molina Nadal, A. Coma Fusté, AM. Clopés Estela 167

2.3. Perspectiva de farmacia hospitalaria
A. Juanes Borrego, B. Torrecilla Vall-llosera 175

2.4. Perspectiva del paciente (PROM y PREM)
B. Romero Núñez, A. Serrano Peluffo, S. Batlle Ferrando, A. Sala Puigdollers 181

3. SISTEMAS INFORMÁTICOS Y RECOGIDA DE DATOS

3.1. Sistemas informáticos y recogida de datos
A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch 189

4. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

4.1. Ranibizumab
A. Baldaquí-Baeza, A. Parrado-Carrillo, S. Khaouly-Alonso, L. Gutuleac, V. Poposky, I. Alarcón-Valero 197

4.2. Aflibercept 2 mg
S. Abengoechea, A. Bruix, I. Corbella 204

4.3. Brolucizumab
X. Carreras-Castañer 213

4.4. Faricimab
L. Giralt Peret, L. Pelegrín-Colas, J. Grau, V. Bilbao-Malavé, C. Bernal-Morales 220

4.5. Aflibercept 8 mg
P. Garcia Bru 226

4.6. Estudios comparativos entre fármacos en vida real
I. Salvador Miras, P. Piquer Pérez, LC. Collet Montes 234

5. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO

5.1. Ranibizumab
P. Betancort de la Torre, C. Martí Quesada, J. Angrill Valls, ME. Bosa López 243

5.2. Aflibercept 2 mg
C. Acero, E. Roquet Puigneró 249

5.3. Brolucizumab
M. Latasiewicz, C. Barnés 257

5.4. Faricimab
E. Cilveti Gómez, E. Sánchez Vela 263

5.5. Aflibercept 8 mg
M. Caminal Caramés, JI. Vela 271

5.6. Implante de dexametasona
S. Gómez Sánchez, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MA. de Pouplana Sardà, Y. Bertolani Fournier, L. Broc Iturralde 276

5.7. Implante de acetónido de fluocinolona
S. Carrillo Cristancho 282
5.8. Estudios comparativos entre fármacos en vida real
X. Garrell Salat, A. Anduaga, A. Goñi Guarro, L. Sararols Ramsay 289

6. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN VENOSA
6.1. Ranibizumab
C. Rius Tornés 298
6.2. Aflibercept 2 mg
J. Widmer-Pintos, R. Bouchikh-El Jarroudi, S. Ruíz-Bilbao 305
6.3. Faricimab
T. Pablos Jiménez, J. Fernández Engroba 312
6.4. Aflibercept 8 mg
A. Gómez-Benlloch, A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales 317
6.5. Implante de dexametasona
S. Catalán Coronado, S. Alforja, J. Giralt, MJ. Navarro Angulo, C. Bernal-Morales 322
6.6. Estudios comparativos entre fármacos en vida real
M. Mateos Olivares, I. Ismael Trías 329

7. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL DEL USO DE TERAPIA INTRAVÍTREA EN MIOPÍA, UVEÍTIS Y PEDIATRÍA
7.1. Membranas neovasculares miópicas
P. García Valentín, M. Garrido Marin 341
7.2. Terapia intravítrea en uveítis
7.2.1. Edema macular uveítico y tratamiento local antiinflamatorio
T. Jordá-Cardona, A. Moll-Udina, A. Adán 348
7.2.2. Membranas neovasculares inflamatorias
V. Alegre-Ituarte, T. Goncharova-Simon 355
7.2.3. Terapia intravítrea en endoftalmitis y uveítis infecciosas
M. Ortiz Salvador, E. Solé Forteza, D. Ortiz Vaquerizas 364
7.3. Terapia intravítrea en patología pediátrica
J. Díaz-Cascajosa, E. Pedemonte-Sarrias, J. Català-Mora 371

8. SEGURIDAD Y PERFIL DE RIESGO
8.1. Aflibercept 2 mg y ranibizumab
AM. de Faria Morales, C. Caballero Muñoz 378
8.2. Biosimilares
A. Latorre Garicano, C. Carasa Helguera, I. Liroz López, A. Gorostiza Ormaeche 384
8.3. Brolucizumab
F. Escalada Gutiérrez, A. Giménez Mendoza, S. Ayats Vidal, R. Carreras Díaz, I. Caral Vanaclocha, J. Tarrús Montaner 393
8.4. Faricimab y aflibercept 8 mg
F. Sánchez Aparicio 399
8.5. Implante de dexametasona y fluocinolona
L. Gutiérrez, G. Biarge, B. Delàs 407

9. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS
9.1. *Port delivery platform*
R. Dolz-Marco, R. Gallego-Pinazo 415
9.2. Tratamientos para la atrofia geográfica
JF. Santamaría, J. Monés 423
9.3. Terapia génica
E. Cobos, M. Prat, M. Yustes 429
9.4. Nuevas moléculas
RP. Casaroli-Marano 437

10. NUEVAS HERRAMIENTAS, TECNOLOGÍA Y DIGITALIZACIÓN
10.1. Telemedicina
T. Pablos Jiménez, MÁ. Zapata Victori 445
10.2. Inteligencia artificial y herramientas de individualización de tratamiento
A. Tohà-Dalmau, J. Zarranz-Ventura 452

11. ÍNDICE DE AUTORES 460

Prólogo

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):134-135
doi: 10.18176/annalsoftal.0058

La llegada de la terapia intravítrea ha supuesto un cambio sustancial en el manejo de determinadas patologías retinianas, tanto por la posibilidad de ofrecer una mejoría clínica a los pacientes como por el enfoque asistencial que ha sido necesario adaptar para hacerlo más dinámico y eficaz.

Así, en pocos años, hemos pasado de disponer de opciones terapéuticas limitadas a contar con fármacos capaces de modificar de forma significativa el pronóstico visual de enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad neovascular, el edema macular diabético, el edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana o la miopía patológica.

Nos encontramos, por tanto, en una etapa de evolución constante, con la incorporación de nuevas moléculas, tratamientos de mayor duración y vías de administración innovadoras, que nos permiten plantear estrategias terapéuticas cada vez más individualizadas.

Sin embargo, la experiencia acumulada en la práctica clínica nos ha enseñado que los resultados de los ensayos pivotales no siempre reflejan la realidad asistencial. Factores como la adherencia al tratamiento, la carga asistencial, la variabilidad entre pacientes y las diferentes estrategias de seguimiento condicionan los resultados obtenidos en el día a día de nuestras consultas. Es precisamente aquí donde la evidencia en vida real adquiere un valor fundamental, ya que nos permite validar, matizar y adaptar las recomendaciones derivadas de los ensayos clínicos a nuestra práctica cotidiana.

Esta *Comunicación Digital Solicitada* de 2026 (CDS'26) de la Societat Catalana d'Oftalmologia (SCOFT), titulada *La era de la terapia intravítrea: evidencia de vida real y nuevas perspectivas terapéuticas*, tiene como objetivo analizar las nuevas opciones terapéuticas, debatir las estrategias ya establecidas, fomentar la reflexión crítica y valorar la

evidencia generada en la práctica clínica real, que complementa y enriquece el conocimiento aportado por los ensayos clínicos. Solo integrando la mejor evidencia científica con la experiencia de los profesionales podremos seguir mejorando los resultados visuales y la calidad asistencial de nuestros pacientes.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todas las personas que han dedicado su tiempo y esfuerzo para hacer posible esta obra, por su generosidad en la transmisión del conocimiento y por su voluntad de transformar la investigación en beneficios reales para los pacientes y la sociedad. Muy especialmente, queremos reconocer la labor de las coordinadoras de la CDS'26, las doctoras Carolina Bernal, Alba Gómez y Alba Parrado, quienes, gracias a su curiosidad intelectual y a su capacidad de trabajo en equipo, han logrado elaborar una actualización rigurosa, sustentada tanto en la evidencia científica como en la experiencia de los profesionales que afrontan diariamente estos retos asistenciales.

Confiamos en que esta publicación se convierta en una herramienta útil para los oftalmólogos implicados en el tratamiento de las enfermedades retinianas y contribuya a estimular el debate científico, así como a facilitar la incorporación de las nuevas evidencias a la práctica clínica.

Os damos la bienvenida a esta nueva edición de la CDS'26 de la SCOFT, con el convencimiento de que el conocimiento compartido sigue siendo el principal motor del progreso de nuestra especialidad.

María Isabel Canut Jordana
Presidenta de la Societat Catalana d'Oftalmologia (SCOFT)

Introducción

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):136-137
doi: 10.18176/annalsoftal.0059

La terapia intravítrea ha transformado profundamente el abordaje de numerosas enfermedades retinianas durante las últimas décadas. Lo que comenzó como una alternativa terapéutica para un número limitado de patologías se ha convertido en uno de los pilares fundamentales de la oftalmología moderna, modificando el pronóstico visual de millones de pacientes y cambiando por completo nuestra práctica clínica diaria. La irrupción de fármacos intravítreos, como los antiangiogénicos o los corticosteroides de liberación sostenida, ha consolidado la terapia intravítrea como una de las áreas de mayor crecimiento e innovación dentro de la oftalmología.

Sin embargo, este extraordinario desarrollo ha venido acompañado de una creciente complejidad. La cantidad de evidencia científica disponible aumenta de forma exponencial cada año, impulsada por ensayos clínicos pivotales, registros nacionales e internacionales y grandes bases de datos de vida real. A todo ello, se suma la aparición de nuevas moléculas, nuevas pautas de tratamiento y nuevas herramientas tecnológicas que obligan al especialista a mantenerse en constante actualización. En este contexto, resulta cada vez más difícil disponer de una visión global e integrada de la evidencia disponible, especialmente cuando los resultados obtenidos en la práctica clínica diaria no siempre reflejan exactamente los observados en los ensayos clínicos.

Con esta realidad como punto de partida nace la *Comunicación Digital Solicitada* de la Societat Catalana d'Oftalmologia 2026, titulada *La era de la terapia intravítrea: evidencia en vida real y nuevas perspectivas terapéuticas*, cuyo principal objetivo es ofrecer una revisión actualizada y práctica del conocimiento disponible sobre terapia intravítrea, integrando la evidencia procedente de los ensayos clínicos con los datos obtenidos en condiciones de práctica clínica habitual. Además, hemos incorporado capítulos dedicados a aspectos organizativos, económicos y asistenciales, fundamentales para comprender el impacto que estos tratamientos tienen actualmente en nuestro sistema sanitario. De la misma manera, hemos mirado hacia el futuro, explorando innovaciones como la terapia génica, o la aplicación de la inteligencia artificial y otras estrategias emergentes que están llamadas a transformar nuestra práctica clínica habitual, acercándonos progresivamente a una medicina más precisa, predictiva y personalizada para cada paciente.

Esta comunicación está dirigida a todos los oftalmólogos interesados en la patología retiniana y, en particular, en la terapia intravítrea. Pensamos que podrá resultar de utilidad tanto para especialistas en retina como para oftalmólogos

generales, residentes en formación y profesionales de otras áreas de la oftalmología que deseen comprender mejor un campo que evoluciona a una velocidad sin precedentes. Nuestro propósito es proporcionar una herramienta de consulta práctica que permita orientarse entre la enorme cantidad de información disponible y facilite la toma de decisiones basada en la mejor evidencia científica existente.

Uno de los aspectos más enriquecedores de este proyecto ha sido, sin duda, su carácter colaborativo. Por ello, queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todos los autores y autoras que han dedicado su tiempo, conocimiento y esfuerzo a la elaboración de sus capítulos. Su generosidad y entusiasmo han hecho posible que esta *Comunicación Digital Solicitada* vea la luz. La diversidad de perspectivas, experiencias y ámbitos de trabajo permite ofrecer una visión amplia, práctica y actualizada de la terapia intravítrea, enriquecida por la contribución de profesionales procedentes de distintos centros y realidades asistenciales. Por último, queremos agradecer a la Societat Catalana d'Oftalmologia por la confianza depositada en nosotras para liderar este proyecto.

De manera muy especial, también deseamos reconocer a nuestros maestros y mentores, que nos han transmitido no solo conocimientos científicos y clínicos, sino también la pasión por la oftalmología y la retina en particular, la investigación y la docencia. A nuestros compañeros, por compartir con nosotros el día a día de la práctica clínica y contribuir constantemente a nuestro crecimiento profesional. Y, por supuesto, a nuestras familias, cuyo apoyo, paciencia y comprensión han sido fundamentales durante el proceso de elaboración de esta comunicación.

Esperamos que esta *Comunicación Digital Solicitada* contribuya a ofrecer una visión clara y actual de la terapia intravítrea y que sirva como una herramienta útil para todos aquellos profesionales que, como nosotras, continúan fascinados por un campo en permanente evolución cuyo objetivo último sigue siendo el mismo: preservar y mejorar la visión y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Carolina Bernal-Morales

Alba Gómez-Benlloch

Alba Parrado-Carrillo

1. ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA INTRAVÍTREA

1.1. Evolución de la terapia intravítrea
C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch, A. Parrado-Carrillo 139

1.2. Fármacos y pautas de tratamiento
A. Gómez-Benlloch, C. Bernal-Morales, A. Parrado-Carrillo 144

1.3. Unidades de terapia intravítrea
A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch 150

Evolución de la terapia intravítrea
Evolution of intravitreal therapy

C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch, A. Parrado-Carrillo

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):139-143
doi: 10.18176/annalsoftal.0060

Resumen

La terapia intravítrea, consistente en la administración directa de fármacos en la cavidad vítrea mediante una inyección mínimamente invasiva, ha supuesto uno de los avances más relevantes de la oftalmología moderna al permitir alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces en el segmento posterior con una mínima exposición sistémica. Su desarrollo ha sido clave para superar las limitaciones farmacocinéticas impuestas por la barrera hematorretiniana y la avascularidad del vítreo, transformando el abordaje de numerosas enfermedades retinianas que previamente solo podían ser tratadas de forma paliativa. Desde las primeras inyecciones experimentales y el uso de antibióticos intravítreos en endoftalmitis, pasando por el tratamiento crónico de la retinitis por citomegalovirus y el desarrollo de implantes de liberación sostenida hasta la irrupción de los fármacos anti-VEGF, la terapia intravítrea ha redefinido el pronóstico visual de patologías como la degeneración macular asociada a la edad, el edema macular diabético y otras enfermedades vasculares e inflamatorias de la retina, consolidándose como la vía de administración farmacológica fundamental en la práctica oftalmológica actual y un campo en continua evolución.

Palabras clave: Terapia intravítrea. Evolución. Anti-VEGF. Corticoides. Sistemas de liberación prolongada. Antibióticos. Antivirales.

Resum

La teràpia intravítria, que consisteix en l'administració directa de fàrmacs a la cavitat vítria mitjançant una injecció mínimament invasiva, ha representat un dels avenços més rellevants de l'oftalmologia moderna, ja que permet assolir concentracions terapèutiques eficaces al segment posterior amb una exposició sistèmica mínima. El seu desenvolupament ha estat clau per superar les limitacions farmacocinètiques imposades per la barrera hematorretiniana i la naturalesa avascular del vitri, transformant l'abordatge de nombroses malalties retinianes que anteriorment només podien tractar-se de manera pal·liativa. Des de les primeres injeccions experimentals i l'ús d'antibiòtics intravitris en endoftalmitis, passant pel tractament crònic de la retinitis per citomegalovirus i el desenvolupament d'implants d'alliberament sostingut, fins a la irrupció dels fàrmacs anti-VEGF, la teràpia intravítria ha redefinit el pronòstic visual de patologies com la degeneració macular associada a l'edat, l'edema macular diabètic i altres malalties vasculars i inflamatòries de la retina, consolidant-se com la via fonamental d'administració farmacològica en la pràctica oftalmològica actual i com un camp en constant evolució.

Paraules clau: Teràpia intravítria. Evolució. Anti-VEGF. Corticoides. Sistemes d'alliberament sostingut. Antibiòtics. Antivirals.

Abstract

Intravitreal therapy, which consists of the direct administration of pharmacological agents into the vitreous cavity through a minimally invasive injection, represents one of the most significant advances in modern ophthalmology by enabling effective therapeutic concentrations to be achieved in the posterior segment with minimal systemic exposure. Its development has been crucial in overcoming the pharmacokinetic limitations imposed by the blood-retinal barrier and the avascular nature of the vitreous, thereby transforming the management of many retinal diseases that were previously treated only palliatively. From the earliest experimental injections and the use of intravitreal antibiotics for endophthalmitis, through the chronic treatment of cytomegalovirus retinitis and the development of sustained-release implants, to the advent of anti-VEGF agents, intravitreal therapy has redefined the visual prognosis of conditions such as age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and other vascular and inflammatory retinal diseases, becoming the cornerstone route of pharmacological administration in contemporary ophthalmic practice and a field that continues to evolve.

Keywords: Intravitreal therapy. Evolution. Anti-VEGF. Corticosteroids. Sustained-release systems. Antibiotics. Antivirals.

1.1. Evolución de la terapia intravítrea
Evolution of intravitreal therapy

C. Bernal-Morales[1], A. Gómez-Benlloch[2], A. Parrado-Carrillo[3]

[1]Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. [2]Servicio de Oftalmología. Consorci Sanitari Integral. Barcelona. [3]Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centre Esperança). Barcelona.

Correspondencia:
Carolina Bernal-Morales
E-mail: carolbernalmo@gmail.com

Introducción

La terapia intravítrea consiste en la administración directa de agentes terapéuticos en la cavidad vítrea mediante una inyección transescleral, mínimamente invasiva, con el objetivo de alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces a nivel del segmento posterior ocular. Representa uno de los avances más trascendentales de la oftalmología contemporánea para el tratamiento de diversas patologías retinianas y coroideas por su capacidad para aumentar los efectos terapéuticos oculares de muchos agentes, a la vez que reduce la incidencia de eventos adversos sistémicos graves.

En el transcurso de apenas tres décadas, la administración directa de fármacos en el vítreo ha pasado de ser una técnica excepcional, limitada a escenarios clínicos concretos, a convertirse en el procedimiento oftalmológico más realizado a nivel mundial. Este hecho no se entiende únicamente como una consecuencia de la innovación tecnológica, sino como el reflejo de un cambio conceptual en la comprensión de las enfermedades retinianas y su abordaje terapéutico[1-3].

Evolución

La posibilidad de administrar fármacos de manera local, directa y repetida ha permitido superar obstáculos farmacocinéticos que durante décadas limitaron el tratamiento de las enfermedades de la retina. Este hecho es debido a que la barrera hematorretiniana y la naturaleza avascular del vítreo dificultan la llegada de concentraciones terapéuticas eficaces de fármacos administrados sistémicamente, incluso cuando se utilizaban dosis elevadas de los mismos. Como consecuencia, antiguamente, el tratamiento de muchas enfermedades retinianas y coroideas se limitaba a medidas paliativas o a intentar retrasar una pérdida visual que era inevitable[1].

La primera inyección intravítrea fue realizada por Ohm en el año 1911, mediante la cual se inyectó aire en la cavidad vítrea como tratamiento para el desprendimiento de retina regmatógeno[4].

El desarrollo de la vitrectomía *pars plana* por Robert Machemer en la década de los 70 marcó también un punto de inflexión decisivo, ya que el acceso quirúrgico controlado al vítreo se convirtió en una práctica aceptada y reproducible. Este avance no solo transformó la cirugía de vitreorretina, sino que permitió sentar las bases conceptuales para considerar el vítreo como una potencial vía de administración terapéutica. Así pues, en esa misma época, Gholam Peyman *et al*. inyectaron una variedad de antibióticos, antineoplásicos y antiinflamatorios en la cavidad vítrea en un modelo animal para evaluar la seguridad, y muchos de estos fármacos se utilizaron posteriormente en humanos, pero siempre de forma puntual. En los años 80, los antibióticos intravítreos empezaron a usarse de manera más frecuente para el tratamiento de las endoftalmitis. El Endophthalmitis Vitrectomy Study estableció que la administración intravítrea de antibióticos constituía el pilar

del tratamiento de la endoftalmitis aguda posoperatoria. Aunque estas inyecciones solían administrarse de forma puntual, este periodo permitió a los oftalmólogos adquirir experiencia técnica y desarrollar protocolos de seguridad[1].

Poco tiempo después, a medida que se desarrollaba la epidemia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, aumentó el grupo de pacientes que estaban en riesgo de desarrollar enfermedad por citomegalovirus (CMV), siendo la retinitis por CMV la infección oportunista ocular más frecuente y devastadora en pacientes con SIDA. El tratamiento estándar con ganciclovir intravenoso presentaba limitaciones evidentes y era poco eficaz, lo que provocaba que la enfermedad progresara a pesar del tratamiento. La administración intravítrea de ganciclovir permitió alcanzar concentraciones intraoculares muy superiores, con un control significativamente mejor de la enfermedad.

Este fue el primer fármaco ampliamente disponible que se utilizó de forma repetida mediante inyecciones intravítreas para tratar una enfermedad de la retina, lo que representó un auténtico punto de inflexión en la evolución de la terapia intravítrea. Este hecho obligó a los servicios de oftalmología a reorganizar consultas, flujos asistenciales y modelos de seguimiento de pacientes, anticipando muchos de los retos actuales de las consultas de retina[1].

La elevada frecuencia de inyecciones semanales y la complejidad clínica de estos pacientes impulsaron el desarrollo del implante intravítreo de ganciclovir. Los estudios demostraron que se alcanzaban concentraciones intravítreas de fármaco estables y muy superiores a las obtenidas mediante tratamiento sistémico, a pesar de utilizar dosis de fármaco mucho menores. Aunque la introducción del tratamiento antirretroviral redujo en gran medida la incidencia de la retinitis por CMV, el impacto del implante de ganciclovir fue duradero y se demostró que la terapia local intravítrea sostenida podía ser claramente superior a la sistémica en una enfermedad retiniana[1,3].

El éxito del implante de ganciclovir allanó el camino para el desarrollo de otros sistemas de liberación sostenida. El implante de fluocinolona acetónido, inicialmente diseñado para el tratamiento de la uveítis posterior no infecciosa, mostró de forma inesperada una resolución completa del edema macular diabético refractario en algunos pacientes, un hallazgo que supuso otro punto de inflexión[5].

Ante la falta de disponibilidad en la práctica clínica de este implante, muchos especialistas comenzaron a realizar inyecciones intravítreas de un corticoide que sí estaba disponible en las consultas, la triamcinolona, inicialmente formulada para el uso periocular. La introducción de la tomografía de coherencia óptica permitió visualizar por primera vez de manera objetiva la respuesta anatómica al tratamiento, contribuyendo al uso extendido y exponencial de este tratamiento intravítreo. Sin embargo, aunque los corticoides intravítreos demostraron una eficacia anatómica incuestionable, también evidenciaron limitaciones importantes, como la elevación de la presión intraocular y la progresión de la catarata. Estos efectos secundarios estimularon la búsqueda de terapias más específicas y con mejor perfil de seguridad[1].

Durante la década de los 90, una serie de estudios identificaron al VEGF como la principal molécula implicada en el desarrollo de las membranas neovasculares y determinaron que su inhibición interfería con el proceso de neovascularización. Este ha sido uno de los avances más significativos de la oftalmología en los últimos años[6].

La primera administración intravítrea de un anti-VEGF en humanos en 1999 supuso un momento histórico tanto desde el punto de vista científico como clínico. La llegada de los fármacos anti-VEGF de administración intravítrea supuso una revolución en el paradigma de tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn). Actualmente, los fármacos anti-VEGF constituyen el tratamiento de primera línea de la DMAEn, entre otras patologías, ya que posibilitan el mantenimiento de la agudeza visual y, en algunos casos, incluso ganancias respecto a la agudeza visual basal, modificando de forma sustancial el pronóstico visual de esta enfermedad.

El primer anti-VEGF aprobado para su uso en DMAEn fue el pegaptanib sódico, en 2004. Pegaptanib supuso una prueba de concepto, pero la auténtica revolución llegó con ranibizumab. Los ensayos MARINA y ANCHOR demostraron por primera vez mejoras visuales sostenidas en pacientes con DMAEn, cambiando de forma radical el pronóstico de esta enfermedad.

La introducción del bevacizumab como tratamiento *off-label* supuso uno de los episodios más disruptivos de la oftalmología moderna. Su bajo coste y eficacia aparente condujeron a una adopción masiva antes de la existencia de ensayos aleatorizados comparativos. El estudio Comparison of Age-related Macular

Degeneration Treatments Trials (CATT), fue el primer gran ensayo clínico de eficacia comparativa en terapia intravítrea. Demostró la equivalencia funcional entre bevacizumab y ranibizumab, así como la viabilidad de pautas de tratamiento no mensuales. Más allá de sus resultados clínicos, el estudio CATT tuvo un impacto profundo en la política sanitaria y en la concepción de la investigación independiente en oftalmología[1].

En los últimos años, se han incorporado nuevos fármacos al arsenal terapéutico intravítreo del especialista en retina. Entre ellos se incluyen aflibercept 2 mg y aflibercept 8 mg, faricimab, brolucizumab y dos formulaciones de corticoides de liberación sostenida: el implante intravítreo de dexametasona y el implante intravítreo de fluocinolona acetonido.

Con el desarrollo de estos nuevos fármacos y la mejora en las condiciones de asepsia, la vía intravítrea se ha consolidado como una de las principales rutas de administración farmacológica en oftalmología. En la actualidad, constituye una vía de administración ampliamente utilizada y aceptada, ya que ha demostrado ser superior a otras vías de administración ocular al permitir alcanzar concentraciones terapéuticas elevadas a nivel intraocular con una exposición sistémica mínima y una baja tasa de complicaciones[7].

El uso de la terapia intravítrea se ha extendido rápidamente para el tratamiento de la DMAEn, además de para otras patologías maculares y retinianas caracterizadas por la presencia de edema, inflamación o neovascularización. Entre ellas destacan el edema macular diabético, el edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas, la neovascularización miópica, las uveítis posteriores y otras causas de edema macular secundario. En estas entidades, la administración intravítrea de fármacos anti-VEGF y corticoides ha demostrado una elevada eficacia en la reducción del edema macular, la mejora de la agudeza visual y la estabilización de la enfermedad.

A pesar de su extraordinaria eficacia, los tratamientos anti-VEGF han generado una carga terapéutica considerable, tanto para los pacientes como para los sistemas sanitarios. La necesidad de inyecciones repetidas durante años ha revelado discrepancias entre los resultados de los ensayos clínicos y la práctica clínica real. Este escenario ha impulsado el desarrollo de fármacos con mayor duración de acción, implantes recargables y nuevas estrategias de liberación sostenida, así como el interés creciente en la terapia génica como posible solución a largo plazo.

Conclusión

La evolución de la terapia intravítrea ha supuesto una transformación sin precedentes en el manejo de las enfermedades retinianas. Desde el tratamiento de infecciones intraoculares hasta la modulación molecular de la angiogénesis, la terapia intravítrea ha redefinido el pronóstico de múltiples enfermedades retinianas, pasando de un enfoque fundamentalmente observacional o basado en tratamientos con eficacia limitada a una estrategia terapéutica activa capaz de modificar la historia natural de muchas enfermedades retinianas. Como consecuencia, la terapia intravítrea se ha convertido en uno de los procedimientos más frecuentemente realizados en oftalmología, constituyendo en la actualidad el pilar fundamental del tratamiento de la mayoría de las enfermedades maculares.

La terapia intravítrea continúa evolucionando hacia modelos de tratamiento más duraderos y personalizados, basados en una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, el desarrollo de nuevos fármacos y sistemas de liberación prolongada, y una progresiva orientación hacia estrategias terapéuticas que permitan mantener la eficacia clínica reduciendo la carga asistencial y mejorando la sostenibilidad a largo plazo.

Puntos clave

- La terapia intravítrea ha revolucionado la oftalmología al permitir alcanzar altas concentraciones terapéuticas en el segmento posterior con mínima exposición sistémica, superando las limitaciones de la vía sistémica.
- Su evolución, desde los antibióticos intravítreos hasta los implantes de liberación sostenida y los anti-VEGF, ha transformado enfermedades previamente paliativas en patologías tratables con impacto real en el pronóstico visual.
- Los anti-VEGF han supuesto un cambio de paradigma, convirtiéndose en el tratamiento de primera línea en múltiples enfermedades retinianas y permitiendo no solo estabilizar, sino mejorar la agudeza visual.
- La terapia intravítrea es actualmente el pilar del tratamiento de las enfermedades maculares, con un uso masivo y ampliamente consolidado en la práctica clínica.
- Los retos actuales se centran en reducir la carga terapéutica mediante fármacos más duraderos, sistemas de liberación prolongada y nuevas estrategias, como la terapia génica.

Bibliografía

1. Martin DF. Evolution of Intravitreal Therapy for Retinal Diseases—From CMV to CNV: The LXXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2018;191:xli-lviii. doi: 10.1016/j.ajo.2017.12.019.
2. Egger D, Heger KA, Bolz M, Brinkmann MP, Krepler K, Vecsei-Marlovits PV, *et al*. Intravitreal therapy—success stories and challenges. *Wien Med Wochenschr*. 2025;175(7-8):162-74. doi: 10.1007/s10354-024-01070-8.
3. Panos GD. Evolution of intravitreal therapy for retinal and macular disorders. *J Int Med Res*. 2020;48(1). doi: 10.1177/0300060518771411.
4. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht Von Graefe's Arch Ophthalmol*. 1911;79(3):442-50. doi: 10.1007/BF01977971.
5. Jaffe GJ, Ben-nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):2024-33. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00466-8.
6. Heloterä H, Kaarniranta K. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cells*. 2022;11(21):3453. doi: 10.3390/cells11213453.
7. Gómez-Ulla F., Basauri E, Arias L, Martínez-Sanz F. Manejo de las inyecciones intravítreas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(8):377-88. doi: 10.4321/s0365-66912009000800003.

Fármacos y pautas de tratamiento
Drugs and treatment regimens

A. Gómez-Benlloch, C. Bernal-Morales, A. Parrado-Carrillo

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):144-149
doi: 10.18176/annalsoftal.0061

Resumen

La administración intravítrea se ha consolidado como una vía fundamental para el tratamiento de múltiples enfermedades intraoculares, especialmente de la retina. Su uso se inició principalmente con la administración de antibióticos para el tratamiento de las endoftalmitis, indicación que continúa siendo esencial en el manejo de las infecciones intraoculares. Con el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a las enfermedades retinianas crónicas, la vía intravítrea ha adquirido un papel cada vez más relevante, siendo actualmente los fármacos anti-VEGF y los corticoides intravítreos los principales grupos terapéuticos. Los anti-VEGF constituyen el pilar del tratamiento de diversas patologías caracterizadas por neovascularización y/o aumento de la permeabilidad vascular, como la degeneración macular asociada a la edad neovascular, el edema macular diabético y las oclusiones venosas retinianas. Por su parte, los corticoides intravítreos desempeñan un papel relevante en el tratamiento de enfermedades con componente inflamatorio y en determinadas formas de edema macular, especialmente mediante sistemas de liberación sostenida.

Dado el carácter crónico de muchas de estas patologías, se han desarrollado diferentes estrategias de tratamiento orientadas a individualizar la frecuencia de las inyecciones. Entre ellas, destaca la pauta *treat and extend*, que permite adaptar progresivamente el intervalo entre tratamientos en función de la actividad de la enfermedad, buscando optimizar el equilibrio entre eficacia terapéutica y carga asistencial.

Palabras clave: Terapia intravítrea. Anti-VEGF. Corticoides intravítreos. Edema macular. *Treat and extend*.

Resum

L'administració intravítria s'ha consolidat com una via fonamental per al tractament de múltiples malalties intraoculars, especialment de la retina. El seu ús es va iniciar principalment amb l'administració d'antibiòtics per al tractament de les endoftalmitis, una indicació que continua sent essencial en el maneig de les infeccions intraoculars. Amb el desenvolupament de noves teràpies dirigides a les malalties retinals cròniques, la via intravítria ha adquirit un paper cada vegada més rellevant, i actualment els fàrmacs anti-VEGF i els corticoides intravitris constitueixen els principals grups terapèutics. Els anti-VEGF són el pilar del tractament de diverses patologies caracteritzades per neovascularització i/o augment de la permeabilitat vascular, com la degeneració macular associada a l'edat neovascular, l'edema macular diabètic i les oclusions venoses retinals. Per la seva banda, els corticoides intravitris tenen un paper rellevant en el tractament de malalties amb component inflamatori i en determinades formes d'edema macular, especialment mitjançant sistemes d'alliberament sostingut.

Atès el caràcter crònic de moltes d'aquestes patologies, s'han desenvolupat diferents estratègies de tractament orientades a individualitzar la freqüència de les injeccions. Entre aquestes, destaca la pauta *treat and extend*, que permet adaptar progressivament l'interval entre tractaments en funció de l'activitat de la malaltia, amb l'objectiu d'optimitzar l'equilibri entre l'eficàcia terapèutica i la càrrega assistencial.

Paraules clau: Teràpia intravítria. Anti-VEGF. Corticoides intravítris. Edema macular. *Treat and extend*.

Abstract

Intravitreal administration has become a fundamental route for the treatment of multiple intraocular diseases, particularly retinal disorders. Its use initially focused on the administration of antibiotics for the treatment of endophthalmitis, an indication that remains essential in the management of intraocular infections. With the development of new therapies targeting chronic retinal diseases, the intravitreal route has acquired an increasingly prominent role, with anti-VEGF agents and intravitreal corticosteroids currently representing the main therapeutic classes. Anti-VEGF agents are the cornerstone of treatment for several conditions characterized by neovascularization and/or increased vascular permeability, such as neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusions. Intravitreal corticosteroids, in turn, play an important role in the treatment of diseases with an inflammatory component and in certain forms of macular edema, particularly through sustained-release delivery systems.

Given the chronic nature of many of these conditions, different treatment strategies have been developed to individualize injection frequency. Among these, the treat-and-extend regimen allows treatment intervals to be progressively adjusted according to disease activity, aiming to optimize the balance between therapeutic efficacy and treatment burden.

Keywords: Intravitreal therapy. Anti-VEGF. Intravitreal corticosteroids. Macular edema. Treat and extend.

1.2. Fármacos y pautas de tratamiento
Drugs and treatment regimens

A. Gómez-Benlloch[1], C. Bernal-Morales[2], A. Parrado-Carrillo[3]

[1]Servicio de Oftalmología. Consorci Sanitari Integral (CSI). Barcelona. [2]Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. [3]Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centre Esperança). Barcelona.

Correspondencia:
Alba Gómez-Benlloch
E-mail: agomezm@csi.cat

Introducción

La administración intravítrea constituye en la actualidad la vía de elección para el tratamiento de múltiples patologías retinianas, al permitir alcanzar concentraciones terapéuticas elevadas a nivel local con mínima exposición sistémica.

Históricamente, los antibióticos intravítreos fueron de los primeros fármacos empleados[1], estableciendo las bases del tratamiento intraocular y manteniendo hoy un papel fundamental en el manejo de la endoftalmitis infecciosa, donde se utilizan combinaciones empíricas de amplio espectro, como vancomicina y ceftazidima, con alternativas en casos seleccionados o resistencias[2]. Asimismo, en infecciones virales retinianas, como la necrosis retiniana aguda o la retinitis por citomegalovirus, pueden emplearse antivirales intravítreos como ganciclovir o foscarnet[3], mientras que las infecciones fúngicas intraoculares requieren antifúngicos como anfotericina B o voriconazol[4,5].

En conjunto, los agentes antimicrobianos intravítreos continúan siendo esenciales en el tratamiento de infecciones intraoculares potencialmente devastadoras[6].

Más recientemente, se han incorporado otros tipos de terapias, también de administración intravítrea, como los inhibidores del complemento o la terapia génica, ampliando aún más el arsenal terapéutico disponible. No obstante, por su impacto en la prevalencia de las enfermedades retinianas y en la carga asistencial, los anti-VEGF y los corticoides continúan siendo el pilar fundamental del tratamiento intravítreo en la práctica oftalmológica actual.

Fármacos anti-VEGF

El desarrollo de los fármacos anti-VEGF ha supuesto el principal avance en la terapia intravítrea en los últimos años, permitiendo el tratamiento eficaz de múltiples enfermedades retinianas caracterizadas por neovascularización y aumento de la permeabilidad vascular.

El primer fármaco anti-VEGF desarrollado fue bevacizumab, un anticuerpo monoclonal completo humanizado que bloquea todas las isoformas del VEGF-A. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2004 para su administración sistémica en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico[7]. Poco después, su uso intravítreo fuera de indicación (*off-label*) se extendió ampliamente en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) y otras enfermedades retinianas. En DMAEn, estudios comparativos (CATT, IVAN y MANTA) establecieron la no inferioridad funcional frente a ranibizumab[8-10]. En edema macular diabético (EMD), el estudio BOLT demostró superioridad de bevacizumab frente al láser en cuanto a resultados de agudeza visual (AV)[11]. En oclusión venosa retiniana (OVR), SCORE2 mostró no inferioridad de bevacizumab frente a aflibercept a corto plazo[12]. Aunque actualmente sigue sin estar aprobado su uso intraocular, continúa empleándose en la práctica clínica debido a su menor coste.

El primer anti-VEGF aprobado para su uso intravítreo en DMAEn fue el pegaptanib sódico, en 2004, tras los resultados de eficacia del ensayo clínico fase III, VISION[13]. Actualmente se encuentra en desuso debido a su pobre eficacia en comparación con las nuevas moléculas disponibles.

Lucentis® (ranibizumab) fue aprobado en 2006 tras los estudios pivotales MARINA y ANCHOR, que demostraron superioridad frente a placebo y terapia fotodinámica para DMAEn[14,15]. En EMD, RISE y RIDE evidenciaron mejorías significativas en AV y grosor macular[16]. En OVR, BRAVO y CRUISE demostraron eficacia frente a placebo[17,18]. Los estudios de extensión HORIZON y SEVEN-UP mostraron un mantenimiento parcial del beneficio y buen perfil de seguridad a largo plazo[19,20].

Eylea® (aflibercept) 2 mg fue aprobado en 2012. En DMAEn, los estudios VIEW 1 y 2 demostraron no inferioridad de pautas mensuales/bimestrales de aflibercept frente a ranibizumab mensual, con capacidad de espaciar su administración a cada ocho semanas tras la dosis de carga sin perder eficacia[21]. En EMD, VIVID y VISTA confirmaron su superioridad frente a láser[22], y en OVR, COPERNICUS, GALILEO y VIBRANT demostraron una eficacia significativa[23-25]. La mayor duración de acción de aflibercept permitió la implementación de pautas de tratamiento con menor frecuencia de inyección sin comprometer la eficacia.

Beovu® (brolucizumab) fue aprobado posteriormente, en 2019, como un fragmento de anticuerpo monoclonal de cadena única que inhibe todas las isoformas del VEGF-A. Su bajo peso molecular permite administrar una mayor concentración del fármaco y una mayor penetración de este a través de la retina. En DMAEn los ensayos clínicos fase III HAWK y HARRIER demostraron no inferioridad frente a aflibercept, con posibilidad de intervalos de 12 semanas[26]. En EMD, los ensayos KESTREL y KITE mostraron no inferioridad frente a aflibercept en ganancia de AV y ventajas anatómicas, manteniendo un 50% de los pacientes una pauta de 12 semanas[27]. Sin embargo, es importante destacar que brolucizumab presenta un perfil de seguridad diferencial al resto de anti-VEGF, con una mayor incidencia de inflamación intraocular y vasculitis retiniana asociada (5,6%)[28].

Vabysmo® (faricimab), aprobado en 2022, es el primer anticuerpo biespecífico contra el VEGF-A y la angiopoyetina 2. En DMAEn, los ensayos clínicos fase III TENAYA y LUCERNE demostraron no inferioridad frente a aflibercept 2 mg, con un porcentaje elevado de pacientes en pauta de administración cada 12-16 semanas[29]. En EMD, YOSEMITE/RHINE confirmaron no inferioridad frente a aflibercept 2 mg con un *treat and extend* personalizado que llevó a un 50% de pacientes a una pauta de 16 semanas[30]. En OVR, los estudios en fase III BALATON y COMINO demostraron no inferioridad a aflibercept[31]. Estos resultados han supuesto un avance relevante en la reducción de la carga terapéutica y asistencial, manteniendo resultados funcionales y anatómicos óptimos.

Eylea® 8 mg (aflibercept 114,3 mg/mL) fue aprobado por la FDA, en 2023, como formulación de alta dosis destinada a ampliar los intervalos de tratamiento. En estudios pivotales de fase III, como PULSAR (DMAEn), PHOTON (EMD) y QUASAR (OVR), aflibercept 8 mg demostró no inferioridad en ganancia de AV y control anatómico respecto a la formulación estándar de 2 mg, permitiendo alcanzar intervalos de tratamiento de hasta 20 semanas en determinados pacientes tras la fase de carga inicial, con un perfil de seguridad comparable[32-34].

En España, la patente de Lucentis® expiró en 2022, mientras que la de Eylea® 2 mg lo hizo en 2025. Actualmente, se dispone de varios fármacos biosimilares. En el caso de ranibizumab, están comercializados FYB201 (Ranivisio®), XSB001 (Ximluci®) y QL1205 (Rimmyrah®), cuyo desarrollo clínico se ha sustentado en ensayos de fase III, como COLUMBUS-AMD para FYB201[35], así como estudios de fase III randomizados, multicéntricos y doble enmascarados para XSB001[36] y QL1205[37].

Para aflibercept, destacan SDZ-AFL (Afqlir®), AVT06 (Mynzepli®) y SCD411 (Eiyzey®), evaluados en ensayos de fase III, como el estudio MYLIGHT para SDZ-AFL[38], y los ensayos multicéntricos randomizados para AVT06[39] y SCD411[40].

Estos biosimilares han sido aprobados tras demostrar una equivalencia terapéutica en ensayos clínicos de fase III en DMAEn, con resultados comparables en términos de mejoría de la AV, reducción del grosor macular y perfil de seguridad respecto al fármaco de referencia, sin evidenciarse diferencias clínicamente relevantes.

Corticoides intravítreos

De forma paralela al desarrollo de los anti-VEGF, los corticoides intravítreos han desempeñado un papel fundamental en el tratamiento de las enfermedades retinianas, especialmente aquellas en las que la inflamación desempeña un papel relevante en su fisiopatología. Su mecanismo de acción incluye la inhibición de

mediadores inflamatorios, la reducción de la permeabilidad vascular y la estabilización de la barrera hematorretiniana.

La triamcinolona intravítrea fue el primer corticoide utilizado ampliamente, demostrando eficacia en la reducción del edema macular, aunque su uso se asoció a efectos adversos frecuentes, como hipertensión intraocular y progresión de catarata[41].

Posteriormente, se desarrollaron implantes intravítreos de liberación sostenida, como el implante biodegradable de dexametasona (Ozurdex®) y el implante no biodegradable de fluocinolona acetónida (Iluvien®), que permiten una liberación prolongada del fármaco durante varios meses o años.

En los estudios GENEVA (OVR) y MEAD (EMD) se demostró mejoría visual y anatómica tras el implante de dexametasona 0,7 mg, con efecto máximo entre las 6 y 12 semanas y necesidad de retratamiento periódico, siendo los principales efectos adversos la elevación de la presión intraocular y la progresión de catarata, generalmente manejables con tratamiento adecuado[42,43].

En los ensayos FAME A/B se demostró un beneficio mantenido a 36 meses en EMD crónico con el implante de fluocinolona 0,19 mg, especialmente en casos de evolución prolongada (≥3 años)[44]. Estudios de vida real como PALADIN confirmaron una reducción significativa de la carga terapéutica y un perfil de seguridad favorable en pacientes seleccionados[45].

Estos dispositivos han demostrado eficacia en el tratamiento del EMD, el edema macular secundario a OVR y las uveítis posteriores no infecciosas, especialmente en pacientes con respuesta subóptima o contraindicación relativa a los anti-VEGF.

Los corticoides intravítreos constituyen una alternativa terapéutica eficaz, particularmente en pacientes pseudofáquicos, en aquellos con componente inflamatorio predominante o cuando se pretende reducir la carga de reinyecciones.

Pautas de tratamiento

Tal y como se ha descrito, los ensayos clínicos pivotales han demostrado que el tratamiento con fármacos anti-VEGF permite no solo prevenir la pérdida de AV, sino también mejorarla en un porcentaje significativo de pacientes. No obstante, estos resultados requieren reinyecciones repetidas, ya que la supresión del VEGF es transitoria. Por este motivo, el tratamiento intravítreo debe considerarse en la mayoría de los casos como una terapia crónica, que requiere una estrategia de retratamiento individualizada.

Inicialmente, los ensayos pivotales emplearon pautas de administración fija mensual[14,21]. Sin embargo, la elevada carga asistencial asociada a este régimen impulsó el desarrollo de estrategias alternativas.

La pauta *pro re nata* (según necesidad) consiste en la administración de una dosis de carga inicial seguida de revisiones periódicas con retratamiento únicamente en caso de actividad. Aunque permitió reducir el número de inyecciones, su aplicación en la práctica clínica real se asoció a peores resultados visuales, probablemente debido al infratratamiento[46].

Posteriormente, se desarrolló la pauta *treat and extend*, basada en un enfoque proactivo. En este régimen, el tratamiento se administra en cada visita, y el intervalo entre inyecciones se ajusta en función de la actividad de la enfermedad. Si la enfermedad permanece inactiva, el intervalo se amplía progresivamente; en caso de recurrencia, se reduce.

El ensayo clínico LUCAS y múltiples estudios posteriores han demostrado que la pauta *treat and extend* permite obtener resultados visuales comparables a los de las pautas mensuales, con una menor carga de inyecciones y visitas[47,48].

En la actualidad, dicha pauta se considera el enfoque preferido en la mayoría de los centros especializados, ya que permite optimizar el equilibrio entre eficacia, seguridad y carga terapéutica. El desarrollo de nuevos fármacos con mayor duración de acción ha permitido ampliar progresivamente los intervalos de tratamiento hasta 16 o incluso 24 semanas en un número creciente de pacientes, constituyendo uno de los avances más relevantes recientes en la terapia intravítrea.

Puntos clave

- La terapia intravítrea constituye actualmente la vía de elección en patología retiniana, al permitir una alta eficacia local con mínima exposición sistémica.
- Los anti-VEGF son el pilar terapéutico en enfermedades con neovascularización y aumento de permeabilidad vascular, con eficacia demostrada en mejoría y mantenimiento de la AV.

- Los fármacos anti-VEGF actualmente en uso son: ranibizumab y sus biosimilares, aflibercept 2 mg y sus biosimilares, aflibercept 8 mg, brolucizumab y faricimab.
- La evolución farmacológica (faricimab y aflibercept 8 mg) ha permitido aumentar la durabilidad del efecto terapéutico, facilitando intervalos de tratamiento de hasta 12-16 semanas en un número significativo de pacientes.
- Los corticoides intravítreos son especialmente útiles en patologías con componente inflamatorio o en casos con respuesta subóptima a anti-VEGF, destacando los implantes de liberación sostenida.
- La estrategia *treat and extend* es actualmente el enfoque preferido, al permitir un manejo proactivo, individualizado y eficiente, optimizando el equilibrio entre eficacia visual y carga asistencial.

Bibliografía

1. Peyman GA. Intravitreal Injections: A Historic Background. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(2):91-2.
2. Durand ML. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):597-613.
3. Putera I, La Distia Nora R, Dewi AC, Suhada DS, Cifuentes-González C, *et al*. Antiviral therapy for cytomegalovirus retinitis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2025;70(2):215-31.
4. Xie Y, Wang X, Ji Z, Li G, Zhang C. The effectiveness and safety of intravitreal injections of voriconazole in the treatment of fungal endophthalmitis: a systematic review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2024;40(6):332-41.
5. Ly V, Sallam A. *Fungal endophthalmitis*. [Internet]. StatPearls. [Actualización 26 Jun 2023].
6. Velez-Montoya R, Monroy-Esquivel L, Ortiz-Guevara R, Quiroz-Mercado H, Fromow-Guerra J; Mexican Endophthalmitis Study Group (Mex-ESG). Alternative intravitreal antibiotics: a systematic review for consideration in recalcitrant or resistant endophthalmitis. *Retina*. 2023;43(9):1433-47.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, *et al*. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
8. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, *et al*. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
9. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, *et al*. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-67.
10. Ehlers JP. The MANTA 1-year results: the anti-VEGF debate continues. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):248-50.
11. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, *et al*. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-86.e2.
12. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, *et al*. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072-87.
13. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16.
14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al*. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, *et al*. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
16. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, *et al*. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
17. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, *et al*. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-12.e1.
18. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, *et al*. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-33.e1.
19. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, *et al*. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83.
20. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9.
21. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, *et al*. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
22. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
23. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):429-37.e7.
24. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central

retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1414-20.e1.

25. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, *et al*. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-6.
26. 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.
27. Justino LB, Justino GB, Graffunder FP, Binotti WW, Khodor A, Caranfa JT. Brolucizumab versus Aflibercept in Patients with Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:3679-90.
28. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John V, *et al*. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345-59.
29. 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.
30. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10326):741-55.
31. Hattenbach LO, Abreu F, Arrisi P, Basu K, Danzig CJ, Guymer R, *et al.* BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. *Ophthalmol Sci*. 2023;3(3):100302.
32. 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.
33. Brown DM, Boyer DS, Do DV, Wykoff CC, Sakamoto T, Win P, *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2024;403(10432):1153-63.
34. Chang A, Leal S, Brunck L, Berliner AJ, Silva F. Infographic: study design of the QUASAR randomised trial of aflibercept 8 mg in retinal vein occlusion. *Eye*. 2026. [Online antes de impresión].
35. Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S, *et al.* Efficacy and safety of biosimilar FYB201 compared with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2022;129(1):54-63.
36. Loewenstein A, Czumbel N, Ernest J, Dusová J, Pearlman J, Nowosielska A. Randomized trial of biosimilar XSB-001 versus reference ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(9):753-61.
37. Hamouz J, Nowosielska A, Święch-Zubilewicz A, Abengoechea S, Baumane K, Vajas A, *et al.* Efficacy and safety of ranibizumab biosimilar QL1205 in neovascular age-related macular degeneration: a phase III randomized trial. *Ophthalmology Retina*. 2025;9(4):343-51.
38. Bordon AF, Kaiser PK, Wolf A, Cen L, Heyn J, Urosevic D, *et al.* Efficacy and safety of the proposed biosimilar aflibercept SDZ-AFL in neovascular age-related macular degeneration: 52-week results from the MYLIGHT study. *Retina*. 2024;44(10):1704-13.
39. Agostini H, Baumane K, Balčiūnienė VJ, Ozols K, Soni R, Hamdi S, *et al*. A randomized, double-masked parallel-group, multicenter clinical study evaluating the efficacy and safety of the biosimilar candidate AVT06 compared to the reference product aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2025;25(7):773-87.
40. Kang SW, Choi J, Sheth VS, Nowosielska A, Misiuk-Hojlo M, Papp A, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of SCD411 and reference aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2024;14(1):14752.
41. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(5):587-611.
42. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, *et al.* Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46.
43. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
44. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, *et al.* Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-35.
45. Singer MA, Sheth V, Mansour SE, Coughlin B, Gonzalez VH. Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: The PALADIN Study. *Ophthalmology*. 2022;129(6):605-13.
46. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, *et al.* Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-61.
47. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
48. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, *et al*. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology*. 2018;125(1):57-65.

Unidades de terapia intravítrea
Intravitreal therapy units

A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):150-156
doi: 10.18176/annalsoftal.0062

Resumen

Las unidades de terapia intravítrea (UTI) constituyen un modelo organizativo diseñado para optimizar la atención de pacientes con enfermedades retinianas que requieren tratamiento intravítreo. Estas unidades integran en un único circuito asistencial la evaluación clínica, las pruebas diagnósticas y la administración del tratamiento, favoreciendo el modelo de "acto único". Su implantación permite mejorar la eficiencia asistencial, reducir retrasos diagnósticos y terapéuticos, y aumentar la adherencia al tratamiento, que se relaciona estrechamente con mejores resultados visuales en la práctica clínica real. La estandarización de procesos y protocolos contribuye además a garantizar la seguridad del procedimiento y a minimizar complicaciones. Asimismo, las UTI facilitan el registro estructurado y el análisis de resultados en práctica clínica, permitiendo evaluar indicadores de calidad y aproximar los resultados obtenidos en vida real a los observados en los ensayos clínicos.

Palabras clave: Inyecciones intravítreas. Unidad de terapia intravítrea. Acto único. Anti-VEGF. Endoftalmitis. Calidad asistencial.

Resum

Les unitats de teràpia intravítria (UTI) constitueixen un model organitzatiu dissenyat per optimitzar l'atenció als pacients amb malalties retinianes que requereixen tractament intravítri. Aquestes unitats integren en un únic circuit assistencial l'avaluació clínica, les proves diagnòstiques i l'administració del tractament, afavorint el model "d'acte únic". La seva implantació permet millorar l'eficiència assistencial, reduir els retards diagnòstics i terapèutics, i augmentar l'adherència al tractament, estretament relacionada amb millors resultats visuals en la pràctica clínica real. L'estandardització dels processos i protocols contribueix també a garantir la seguretat del procediment i a minimitzar les complicacions. A més, les UTI faciliten el registre estructurat i l'anàlisi de resultats en pràctica clínica, permetent avaluar indicadors de qualitat i aproximar els resultats obtinguts en vida real als observats en els assaigs clínics.

Paraules clau: Injeccions intravítries. Unitat de teràpia intravítria. Acte únic. Anti-VEGF. Endoftalmitis. Qualitat assistencial.

Abstract

Intravitreal therapy units (ITUs) are organizational models designed to optimize the management of patients with retinal diseases requiring intravitreal treatment. These units integrate clinical evaluation, diagnostic testing, and treatment administration into a single care pathway, promoting the "one-stop visit" model. Their implementation improves healthcare efficiency, reduces diagnostic and therapeutic delays, and enhances treatment adherence, which is closely associated with better visual outcomes in real-world clinical practice. In addition, the standardization of procedures and protocols helps ensure patient safety and minimize complications. ITUs also facilitate structured data collection and the analysis of clinical outcomes, enabling the assessment of quality indicators and helping to bridge the gap between real-world outcomes and those observed in clinical trials.

Keywords: Intravitreal injections. Intravitreal therapy unit. One-stop model. Anti-VEGF. Endophthalmitis. Healthcare quality.

1.3. Unidades de terapia intravítrea
Intravitreal therapy units

A. Parrado-Carrillo[1], C. Bernal-Morales[2], A. Gómez-Benlloch[3]

[1]Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centre Esperança). Barcelona. [2]Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. [3]Servicio de Oftalmología. Consorci Sanitari Integral. Barcelona.

Correspondencia:
Alba Parrado-Carrillo
E-mail: alba.parrado.carrillo@hmar.cat

Introducción

Como ya se ha descrito en los capítulos anteriores, la administración de inyecciones intravítreas (IIV) ha experimentado un crecimiento exponencial en la última década, tendencia que se debe fundamentalmente al aumento de la prevalencia de enfermedades retinianas tratadas con fármacos intravítreos, así como al progresivo envejecimiento poblacional[1].

La terapia de IIV ha convertido estas patologías, antes incurables y que conducían irremediablemente a la ceguera, en enfermedades crónicas en las que es posible preservar e incluso mejorar la función visual de los pacientes. Pero, para mantener estos resultados, es preciso una aplicación estricta de las pautas de tratamiento, lo que requiere visitas y reinyecciones muy frecuentes. Este cambio de paradigma terapéutico ha supuesto un gran aumento de la carga asistencial en los servicios de oftalmología de todo el mundo, que se han visto obligados a optimizar procesos para poder asumir dicho volumen de pacientes y tratamientos[2].

En cuanto a la realización de la técnica en sí, los requerimientos difieren entre países. En España, la administración de IIV corresponde al especialista en oftalmología y no existe una normativa estricta sobre el entorno en el que deben realizarse, siempre que se garantice una técnica aséptica adecuada y condiciones de confort para el paciente y el profesional[3]. En este sentido, las IIV pueden llevarse a cabo en quirófano, salas de procedimientos o consultas adaptadas. La evidencia disponible muestra que, bajo protocolos correctos de antisepsia, las tasas de endoftalmitis son comparables entre estos entornos[4], lo que ha favorecido la progresiva implantación de modelos ambulatorios más eficientes.

Definición de unidades de terapia intravítrea y modelo de acto único

La necesidad de aumentar la capacidad y eficiencia de las unidades de retina médica ha impulsado el desarrollo de estructuras específicas conocidas como Unidades de Terapia Intravítrea (UTI[3]). En dichas unidades se agrupa a los pacientes candidatos a recibir tratamiento IIV, e integran en un mismo circuito asistencial la evaluación clínica, la realización de pruebas complementarias (principalmente tomografía de coherencia óptica), y la administración del tratamiento IIV. Habitualmente, cuentan con personal de optometría y uno o varios especialistas en retina responsables tanto del diagnóstico y seguimiento como de la ejecución del procedimiento IIV.

La organización en UTI posibilita la realización de todos los procedimientos necesarios en una única visita de forma ambulatoria, modelo conocido como "acto único". Este enfoque reduce el número de desplazamientos del paciente, aspecto especialmente relevante en población de edad avanzada, mejora la adherencia terapéutica y facilita la planificación de recursos sanitarios, contribuyendo a la disminución de las listas de espera[5]. Asimismo, se ha

asociado a mejores resultados funcionales al minimizar retrasos en la administración del tratamiento[6].

Objetivos de las unidades de terapia intravítrea

El objetivo principal de las UTI es optimizar el proceso diagnóstico-terapéutico de las enfermedades retinianas que requieran tratamiento IIV, evolucionando hacia un modelo organizativo eficiente que permita:

- *Garantizar el acceso adecuado* al circuito asistencial de las UTI para todos los pacientes candidatos a tratamiento IIV, favoreciendo una derivación precoz y eficiente desde los distintos niveles asistenciales.
- *Implementar el modelo de acto único*, reduciendo desplazamientos innecesarios para pacientes y acompañantes.
- *Asegurar un diagnóstico precoz* y una rápida instauración del tratamiento IIV, minimizando los tiempos desde la sospecha clínica hasta la primera inyección, dado su impacto directo en los resultados visuales.
- *Garantizar la correcta aplicación de las pautas terapéuticas* recomendadas para cada patología, evitando retrasos tanto en las visitas de seguimiento como en la administración de las IIV, con el objetivo de intentar reproducir al máximo en la práctica clínica real los resultados observados en los ensayos clínicos.
- *Mejorar la adherencia terapéutica*, lo que se traduce en una mejora o *mantenimiento de la función visual* o, en su defecto, en un retraso de la progresión de la pérdida visual.
- *Optimizar los resultados en salud centrados en el paciente*, incluyendo la evaluación sistemática de los resultados reportados por los pacientes, así como su experiencia durante el proceso asistencial.
- *Garantizar la seguridad del paciente*, mediante la implementación de protocolos estandarizados que minimicen el riesgo de complicaciones asociadas a las IIV.

De forma adicional, las UTI facilitan la *medida de resultados en salud*, puesto que el registro de datos de forma estandarizada y siguiendo protocolos específicos permite la explotación de los mismos y su análisis, pudiendo comparar los resultados con la evidencia disponible[7].

Organización estructural de la unidad

Las UTI han de configurarse como estructuras asistenciales específicas dentro de los servicios de oftalmología y su organización debe sustentarse en tres pilares fundamentales: recursos estructurales, organizativos y humanos.

Desde el punto de vista estructural, la unidad tiene que disponer de espacios diferenciados que permitan el desarrollo adecuado del circuito asistencial. Entre ellos se incluyen:

- Zona de recepción y admisión: que actúe como punto de entrada y coordinación del flujo de pacientes.
- Sala de espera: que disponga de sistemas adecuados de gestión de citas.
- Área de pruebas diagnósticas, siendo imprescindible la disponibilidad de una tomografía de coherencia óptica propia o de uso preferente.
- Área de consultas externas: equipada (al menos) con lámpara de hendidura y sistemas informáticos que permitan la visualización e integración de pruebas de imagen.
- Y finalmente, sala específica para la administración de IIV: que cumpla los requisitos de asepsia y seguridad.

En cuanto a los recursos organizativos, la unidad debe contar con un manual de organización y funcionamiento que defina de manera clara los procesos asistenciales, los protocolos de actuación y las responsabilidades de cada profesional. Asimismo, resulta imprescindible disponer de sistemas de información y herramientas de gestión de la historia clínica electrónica.

El adecuado funcionamiento de las UTI requiere, además, de un equipo multidisciplinar específicamente formado. Este equipo debe incluir oftalmólogos, preferentemente con experiencia en retina médica, responsables del diagnóstico, la indicación terapéutica, la información al paciente, la obtención del consentimiento informado, el seguimiento clínico y la administración de las IIV. Por otro lado, el personal de enfermería desempeña un papel clave en la preparación del paciente, el apoyo durante el procedimiento y la educación sanitaria. Los optometristas y/o técnicos especializados son fundamentales en la realización de las pruebas diagnósticas, mientras que el personal administrativo, resulta esencial para la gestión eficiente de las agendas y la correcta programación de las visitas según los protocolos.

De forma complementaria, la coordinación con el servicio de farmacia hospitalaria es un elemento crítico, debe garantizarse la

disponibilidad, preparación y correcta gestión de la medicación IIV, de acuerdo con las necesidades asistenciales de la unidad. Por último, la UTI ha de contar con un responsable organizativo, habitualmente un oftalmólogo con experiencia en retina, que supervise su funcionamiento y asegure el cumplimiento de los estándares de calidad (Figura 1).

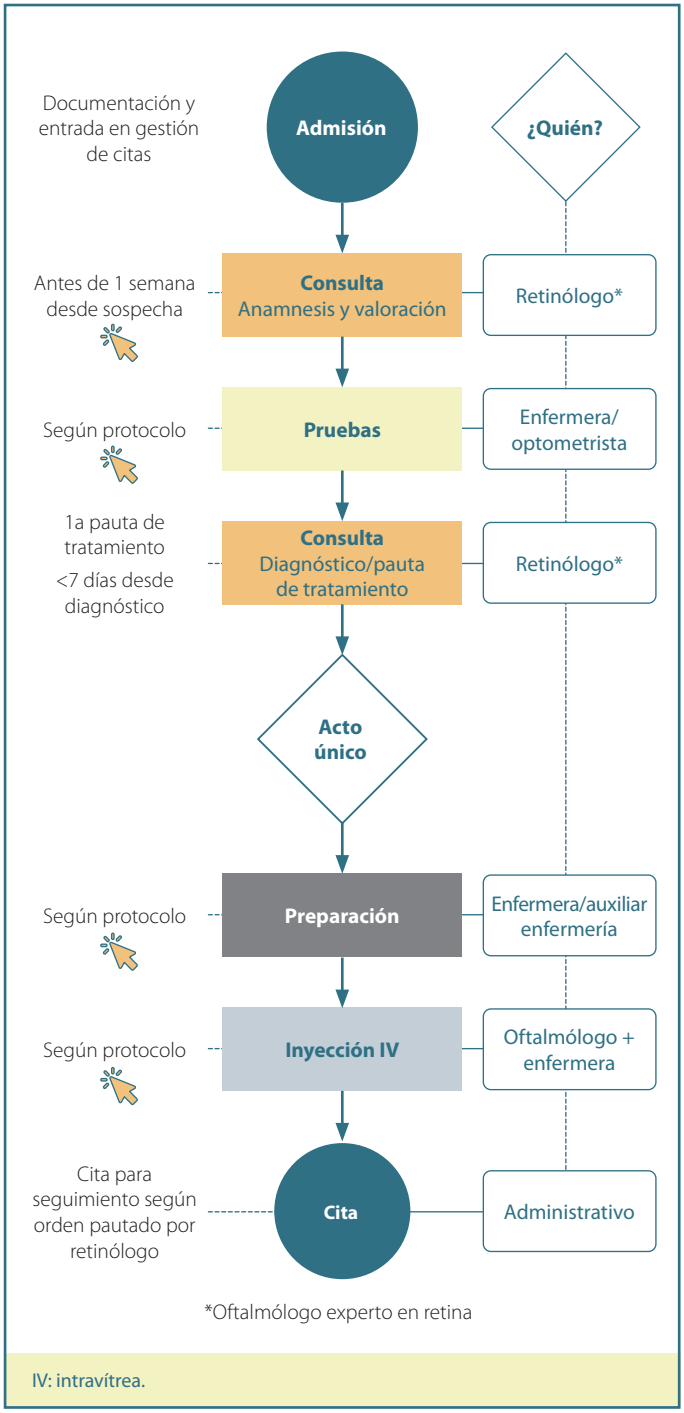


Figura 1. Flujograma de primera visita en una unidad de terapia intravítrea (Sociedad Española de Retina y Vítreo [SERV], 2021)[3].

Procedimiento de administración de las inyecciones intravítreas

Aunque la IIV se considera una técnica muy segura, por supuesto, no está exenta de complicaciones. De ellas, la más importante y temida por su potencial impacto visual es la endoftalmitis, a pesar de que su incidencia es muy baja cuando se aplican medidas adecuadas de antisepsia.

El gran crecimiento del procedimiento de IIV ha hecho necesaria la protocolización del procedimiento, con el objetivo de garantizar los estándares de seguridad y eficiencia en práctica clínica habitual[8]. En este sentido, las recomendaciones actuales enfatizan la importancia de aplicar medidas basadas en la evidencia para minimizar el riesgo de infección asociado al procedimiento.

En primer lugar, respecto a la preparación de los fármacos, el uso de jeringas precargadas se ha asociado a una reducción del riesgo de endoftalmitis. En aquellos casos en los que se realice *split* o división de viales, el procedimiento debe efectuarse en condiciones estériles, mediante campanas de flujo laminar y por personal cualificado. Además, se recomienda utilizar jeringas y agujas libres de silicona y con indicación para uso intraocular, con el fin de evitar la introducción de microgotas de aceite de silicona en la cavidad vítrea.

Antes de la inyección, el paciente tiene que recibir información adecuada sobre el procedimiento, sus beneficios y posibles riesgos, obteniendo posteriormente el consentimiento informado. El uso de povidona yodada constituye la medida preventiva más importante para la prevención de la endoftalmitis, se recomienda povidona yodada al 5% en el saco conjuntival y al 10% en la piel y los párpados[9].

En pacientes con alergia confirmada, puede emplearse clorhexidina gluconato acuosa al 0,1%. Actualmente no existe evidencia que apoye el uso rutinario de antibióticos tópicos antes o después del procedimiento, puesto que no se ha demostrado que suponga una reducción en la tasa de endoftalmitis, pudiendo inducir resistencias bacterianas en la flora conjuntival[10]. Es recomendable que todo el material empleado

sea estéril, así como el uso de mascarillas por parte del médico y del personal auxiliar.

La técnica habitual incluye anestesia tópica, colocación de blefarostato estéril y administración de la inyección a nivel *pars plana*, generalmente a 3,5 mm del limbo en ojos pseudofáquicos y a 4 mm en ojos fáquicos. Tras la inyección, no suele ser necesaria la oclusión ocular, y el paciente puede regresar a su domicilio tras unos minutos de observación. Finalmente, se recomienda proporcionar instrucciones escritas sobre cuidados posteriores y signos de alarma (Figura 2).

Las complicaciones descritas asociadas al procedimiento van desde las más comunes, como las molestias o dolor en el lugar de la inyección, las hemorragias subconjuntivales y la elevación temporal de la presión intraocular, hasta las menos frecuentes, como el daño al cristalino, los desprendimientos de retina, la hemorragia intraocular, la uveítis/iritis y el hipopion. De todas, la complicación más importante es la endoftalmitis, cuya incidencia varía entre 1/1.000 o 1/5.000, dependiendo de las publicaciones[3].

Indicadores de calidad de las unidades de terapia intravítrea

La evaluación de la calidad asistencial de las UTI constituye un elemento clave para garantizar que dicha estructura organizativa se traduce en beneficios clínicos reales. La definición y monitorización de indicadores de calidad permiten objetivar el rendimiento de estas unidades, identificar áreas de mejora y comparar resultados entre centros. A diferencia de los ensayos clínicos, donde los protocolos son estrictos y las condiciones están altamente controladas, la práctica clínica real se caracteriza por una mayor heterogeneidad en la adherencia y los intervalos de tratamiento. Por ello, indicadores como la agudeza visual, el número de inyecciones, los tiempos de acceso al tratamiento y la seguridad del procedimiento, adquieren un papel fundamental para evaluar la efectividad y eficiencia de las UTI[11].

En línea con lo anterior, en marzo de 2021, la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) publicó los estándares de calidad asistencial

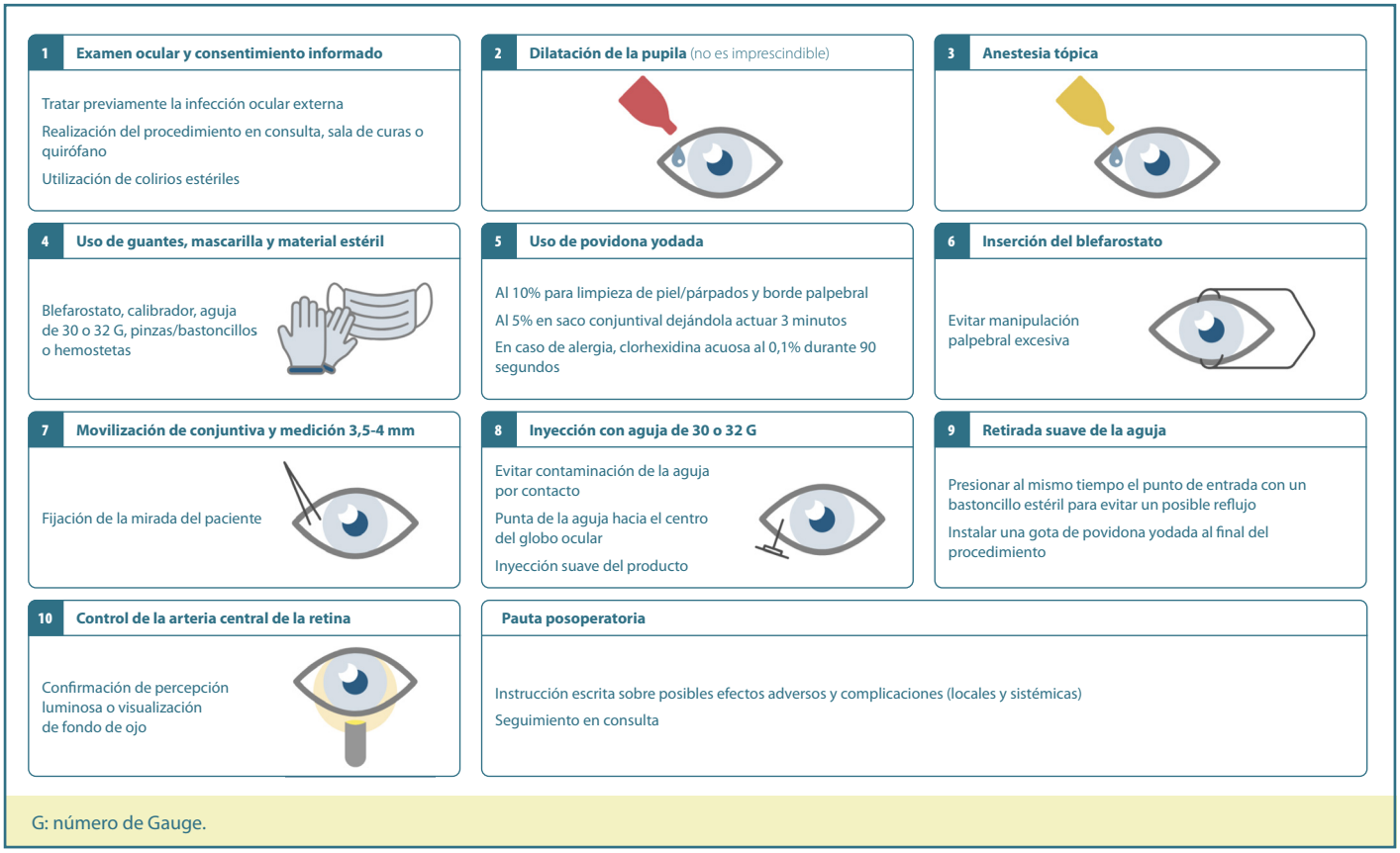


Figura 2. Secuencia de inyección intravítrea (Sociedad Española de Retina y Vítreo [SERV], 2025)[8].

para las UTI. Este documento fue avalado por la Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA), por la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) y por la Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA), estableciéndose como referente general en España[12].

Los indicadores propuestos se dividen en tres grupos:

- Estructura: incluye los recursos físicos, tecnológicos y humanos.
- Proceso: engloba los circuitos asistenciales, tiempos de acceso al tratamiento, así como la adherencia a protocolos.
- Resultado: donde se valora el impacto clínico y asistencial mediante variables como la agudeza visual o las complicaciones asociadas a las IIV.

Las unidades que alcancen los estándares definidos pueden optar a su certificación por parte de la SERV, mediante un proceso de evaluación estructurada que incluye una fase de autoevaluación y una auditoría externa. Esta certificación constituye un aval de calidad y seguridad asistencial y favorece la homogeneización de la práctica clínica[13].

Conclusión

Las UTI representan un modelo organizativo clave para afrontar el creciente impacto asistencial de las enfermedades retinianas crónicas tratadas mediante IIV. Su implantación permite optimizar circuitos asistenciales, mejorar la adherencia terapéutica y reducir retrasos diagnósticos y terapéuticos, aspectos estrechamente relacionados con mejores resultados visuales en práctica clínica real. Asimismo, la estandarización de procesos y el registro estructurado de datos facilitan la evaluación de resultados en salud y la comparación entre centros, consolidando a las UTI como una herramienta fundamental para garantizar una atención eficiente, segura y centrada en el paciente.

Puntos clave

- Las UTI representan un modelo organizativo clave para integrar diagnóstico, seguimiento y tratamiento en un único circuito asistencial (acto único), mejorando la eficiencia y la experiencia del paciente.
- Su implementación reduce retrasos diagnósticos y terapéuticos, y mejora la adherencia, factores directamente asociados a mejores resultados visuales en práctica clínica real.
- La estandarización de procesos y protocolos es fundamental para garantizar la seguridad del procedimiento y minimizar complicaciones como la endoftalmitis.
- Las UTI permiten optimizar la gestión de la creciente carga asistencial mediante equipos multidisciplinares y una adecuada planificación de recursos estructurales y organizativos.
- El registro sistemático de datos y el uso de indicadores de calidad facilitan la evaluación de resultados en salud y ayudan a aproximar la práctica real a la evidencia de los ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, *et al*. 2018 update on intravitreal injections: EURETINA expert consensus recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181-93.
2. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL III, Friedman DS, Klein R, *et al*. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(11):1621-4.
3. Sociedad Española de Retina y Vítreo. *Unidad de terapia intravítrea: consenso clínico*. [Internet]. Madrid: SERV; 2021. Disponible en: https://serv.es/pdf/UTIV_Doc_Completo.pdf
4. Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:9.
5. Engman SJ, Edwards AO, Bakri SJ. Administration of repeat intravitreal anti-VEGF drugs by retina specialists in an injection-only clinic for patients with exudative AMD: patient acceptance and safety. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(6):380-6.
6. Ramakrishnan MS, Yu Y, VanderBeek BL. Association of visit adherence and visual acuity in patients with neovascular age-related macular degeneration: secondary analysis of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(3):237-42.
7. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al*. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-24.
8. Gómez-Ulla de Irazazábal FJ, Martínez Sánchez MI, Arias Barquet L, Basauri Rementería E, Bande Rodríguez MF, Fernández Rodríguez MI, *et al*. *Guía 2. Manejo de las inyecciones intravítreas. Guías de práctica clínica y monografías de la SERV*. Madrid: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2025.
9. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(2):143-9.

10. Bande M, Mansilla-Cuñarro R, Pata MP, Fernández M, Blanco-Teijeiro MJ, Piñeiro A, *et al*. Intravitreal injections of anti-VEGF agents and antibiotic prophylaxis for endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):18088.
11. Atchison EA, Omar AF, Iezzi R, Barkmeier AJ, Bakri SJ. Outcomes of an intravitreal injection clinic. *Retina*. 2017;37(7):1371-6.
12. Servicio Andaluz de Salud. *Protocolo Unidades de Terapia Intravítrea en Andalucía*. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2022.
13. Sociedad Española de Retina y Vítreo. *Unidad de terapia intravítrea: estándares de calidad asistencial*. [Internet]. Madrid: SERV; 2021. [Fecha de acceso 23 Jun 2026]. Disponible en: https://serv.es/pdf/UTIV_Estandares_Calidad.pdf

2. IMPACTO ORGANIZATIVO Y ECONÓMICO

2.1. Carga asistencial e impacto en el sistema sanitario
M. Figueras-Roca, S. Alforja 158

2.2. Gestión clínica de la terapia intravítrea: perspectiva desde el Servei Català de la Salut
M. Cotaina Recio, T. de Pando Navarro, R. Vives Vilagut, M. Gasol Boncompte, A. Molina Nadal, A. Coma Fusté, AM. Clopés Estela 167

2.3. Perspectiva de farmacia hospitalaria
A. Juanes Borrego, B. Torrecilla Vall-llosera 175

2.4. Perspectiva del paciente (PROM y PREM)
B. Romero Núñez, A. Serrano Peluffo, S. Batlle Ferrando, A. Sala Puigdollers 181

Carga asistencial e impacto en el sistema sanitario
Healthcare workload and its impact on the health system

M. Figueras-Roca, S. Alforja

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):158-166
doi: 10.18176/annalsoftal.0063

Resumen

La terapia intravítrea es un pilar de la oftalmología moderna, con claros beneficios clínicos, pero con un elevado impacto organizativo y económico. El aumento sostenido de inyecciones, impulsado por el envejecimiento poblacional y la alta prevalencia de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular y edema macular diabético (EMD), ha generado una carga asistencial estructural y acumulativa. El carácter crónico y recurrente del tratamiento da lugar a múltiples visitas, pruebas y procedimientos por paciente, saturando consultas y recursos humanos. Más allá del coste del fármaco, el proceso asistencial supone un gasto directo relevante en personal, infraestructuras y tiempo clínico. Los fármacos de acción prolongada y los biosimilares han modificado el escenario económico, aunque los costes indirectos (desplazamientos, pérdida de productividad y discapacidad visual) siguen siendo muy elevados. Todo ello subraya la necesidad de modelos organizativos más eficientes para garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario.

Palabras clave: Carga asistencial. Anti-VEGF. Coste-efectividad. Sostenibilidad.

Resum

La teràpia intravítria és un pilar de l'oftalmologia moderna, amb beneficis clínics clars, però amb un impacte organitzatiu i econòmic elevat. L'augment sostingut del nombre d'injeccions, impulsat per l'envelliment poblacional i l'alta prevalença de la DMAE neovascular i de l'edema macular diabètic, ha generat una càrrega assistencial estructural i acumulativa. El caràcter crònic i recurrent del tractament comporta múltiples visites, proves i procediments per pacient, tensionant consultes i recursos humans. Més enllà del cost del fàrmac, el procés assistencial suposa una despesa directa rellevant en personal, infraestructures i temps clínic. Els fàrmacs d'acció prolongada i els biosimilars han modificat l'escenari econòmic, però els costos indirectes (desplaçaments, pèrdua de productivitat i discapacitat visual) continuen essent molt elevats. Tot plegat reforça la necessitat de models organitzatius més eficients per garantir la sostenibilitat del sistema sanitari.

Paraules clau: Càrrega assistencial. Anti-VEGF. Cost-efectivitat. Sostenibilitat.

Abstract

Intravitreal therapy is a cornerstone of modern ophthalmology, offering substantial clinical benefits but imposing a significant organizational and economic burden. The sustained increase in injections, driven by population ageing and the high prevalence of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema, has created a structural and cumulative healthcare load. The chronic and recurrent nature of treatment results in multiple visits, diagnostic tests, and procedures per patient, placing pressure on clinics and human resources. Beyond drug costs, the care process entails considerable direct expenditure related to staffing, infrastructure, and clinical time. Long-acting agents and biosimilars have reshaped the economic landscape, yet indirect costs (travel, productivity loss, and visual disability) remain substantial. This highlights the need for more efficient organizational models to ensure healthcare system sustainability.

Keywords: Healthcare burden. Anti-VEGF. Cost-effectiveness. Sustainability.

2.1. Carga asistencial e impacto en el sistema sanitario

Healthcare workload and its impact on the health system

M. Figueras-Roca, S. Alforja

Hospital Clínic de Barcelona. Institut Clínic d'Oftalmologia. Barcelona.

Correspondencia:
Marc Figueras-Roca
E-mail: mafiguer@clinic.cat

Introducción

La terapia intravítrea ha supuesto uno de los cambios asistenciales más relevantes de la oftalmología moderna, tanto por su impacto clínico como por sus profundas implicaciones organizativas y económicas sobre los sistemas sanitarios. Durante la última década, el número anual de inyecciones intravítreas ha aumentado de forma sostenida, estimándose que solo en Estados Unidos se administran más de siete millones de inyecciones al año, con previsiones de crecimiento continuo[1].

A nivel institucional, un hospital terciario medio administra entre 8.000 y 15.000 inyecciones intravítreas anuales, en función de su área de referencia y cartera de servicios[1-4]. La magnitud de esta demanda ha extendido progresivamente la práctica de las inyecciones intravítreas a centros sanitarios de ámbito local, con una repercusión también notable en el sector privado. En conjunto, la incorporación de los tratamientos intravítreos, especialmente de los fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), ha transformado la práctica diaria de los servicios de oftalmología, condicionando de manera decisiva la planificación de recursos humanos, materiales y estructurales, tanto en el ámbito hospitalario como en la atención ambulatoria especializada[1,4].

Este impacto debe analizarse en el contexto de una demanda asistencial en continuo crecimiento. A diferencia de otros procedimientos oftalmológicos puntuales, la terapia intravítrea se caracteriza por su naturaleza recurrente, generando una carga asistencial sostenida en el tiempo con implicaciones organizativas y económicas de gran alcance.

Incremento de la demanda asistencial

Las principales patologías tratadas mediante inyecciones intravítreas (DMAE neovascular, EMD y edema macular asociado a oclusiones venosas retinianas) presentan una elevada prevalencia y un curso clínico crónico. Se estima que la DMAE neovascular afecta aproximadamente al 1-2% de la población mayor de 65 años, mientras que entre el 7-10% de las personas con diabetes desarrollarán edema macular clínicamente significativo a lo largo de su vida[4,5].

De forma paralela, la incidencia de los factores predisponentes de estas enfermedades continúa aumentando, especialmente el envejecimiento poblacional, la diabetes *mellitus* y los factores de riesgo cardiovascular. Este incremento ya fue anticipado en estudios publicados hace más de una década, que alertaban sobre un crecimiento exponencial de la actividad relacionada con la terapia intravítrea (Figura 1)[6].

En la actualidad, se prevé un aumento muy significativo de la prevalencia de estas patologías en los próximos años, estimado en España en un +69% para la DMAE y hasta un +288% para el EMD

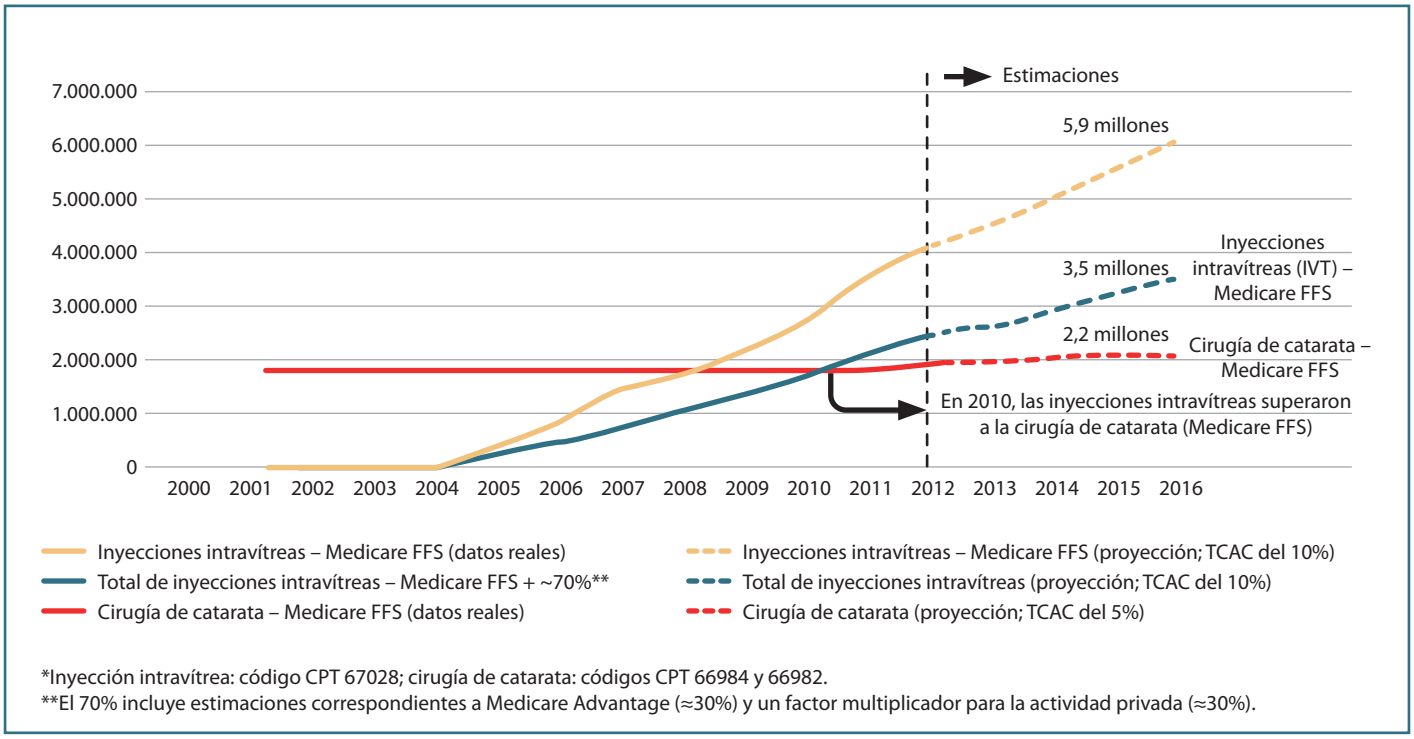


Figura 1. Evolución anual del número de inyecciones intravítreas y cirugías de catarata en Estados Unidos*. A partir de 2010, el volumen de inyecciones intravítreas supera al de cirugías de catarata financiadas por Medicare. Las líneas discontinuas representan estimaciones y proyecciones futuras de actividad[6].

en el horizonte del año 2030[7]. Asimismo, la posible incorporación futura de nuevas indicaciones terapéuticas (como las asociadas a la DMAE avanzada atrófica) incrementará previsiblemente la presión asistencial, siguiendo una tendencia ya observada en Estados Unidos.

Por tanto, el incremento de la demanda resulta tanto del aumento del número de pacientes afectados como del carácter crónico del tratamiento. Un mismo paciente puede requerir múltiples visitas y procedimientos a lo largo de los años, generando un volumen asistencial muy superior al de otras áreas oftalmológicas. Como ejemplo paradigmático, el Moorfields Eye Hospital de Londres reportó un incremento de casi 11 veces en el número de tratamientos intravítreos entre 2009 y 2019, y estima que se duplicarán nuevamente las administraciones, desde las 45.000 de 2019 hasta las 83.000 previstas para 2029 (Figura 2)[4].

Este fenómeno ha dado lugar a un crecimiento exponencial de los actos asistenciales en consultas de retina, incluyendo visitas médicas, pruebas complementarias y procedimientos terapéuticos. En muchos centros, la actividad relacionada con la terapia intravítrea representa ya más del 50-60% del total de la actividad de las consultas de retina, constituyéndose como el principal motor de crecimiento asistencial dentro de los servicios de oftalmología.

Frecuencia de visitas y tratamientos repetidos

La frecuencia de administración de las inyecciones intravítreas, especialmente durante las fases iniciales del tratamiento, constituye uno de los determinantes más importantes de la carga asistencial. Numerosos esquemas terapéuticos requieren una fase de carga con inyecciones mensuales, seguida de un periodo de mantenimiento con controles periódicos y retratamientos. Estudios observacionales europeos muestran que los pacientes con DMAE neovascular reciben una media de 7-9 inyecciones durante el primer año y de 4-6 inyecciones anuales en los años sucesivos, lo que se traduce en aproximadamente 10-15 actos asistenciales por paciente y año cuando se incluyen visitas y pruebas[5].

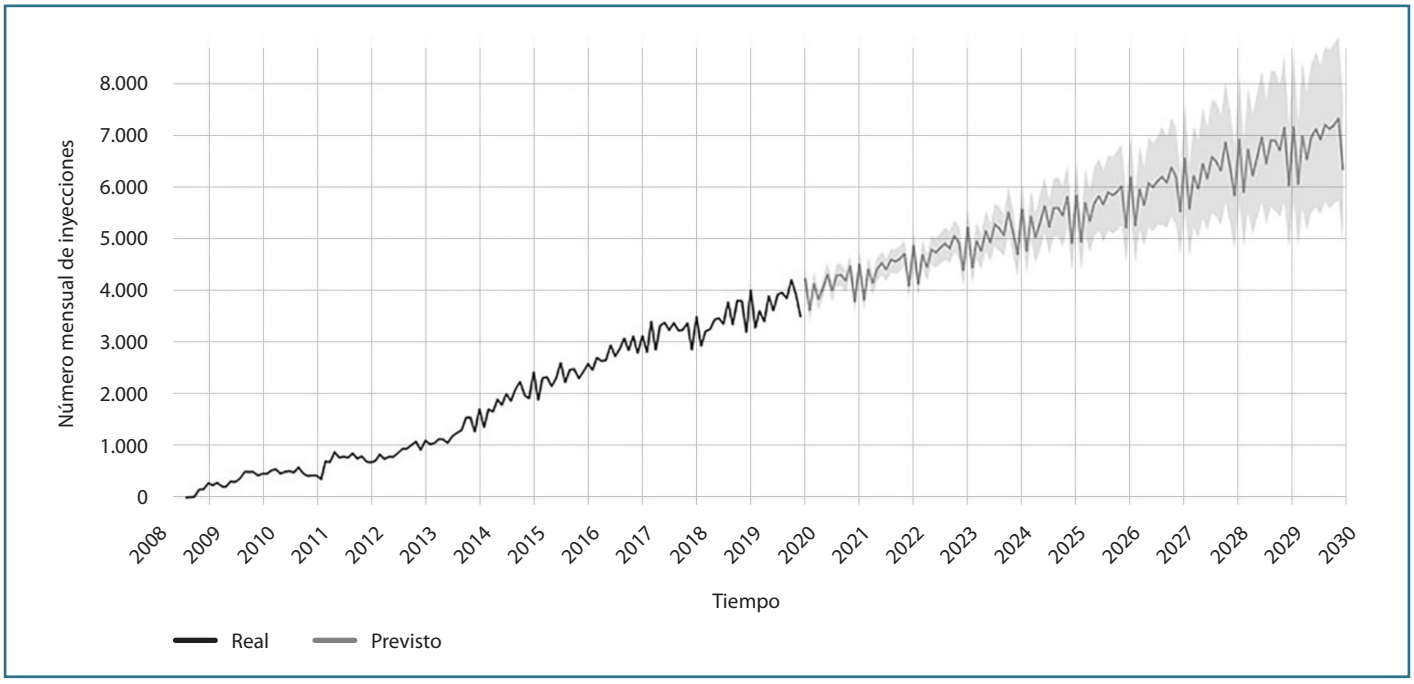


Figura 2. Número mensual de inyecciones intravítreas administradas entre 2008 y 2019 en el Moorfields Eye Hospital de Londres. Proyección del número mensual de inyecciones hasta finales de 2029 con intervalos de confianza (en gris)[4].

De forma general, cada inyección intravítrea implica: una visita de evaluación clínica con pruebas de imagen; el acto terapéutico; y en algunos modelos, una visita posterior de control. Este enfoque clásico multiplica el número de contactos entre el paciente y el sistema sanitario, de modo que un paciente tratado de forma intensiva puede generar entre 15 y 20 visitas anuales. Extrapolado a cohortes amplias, el impacto resulta considerable: una unidad de retina con 1.000 pacientes activos en tratamiento puede generar entre 12.000 y 15.000 visitas anuales, con una presión sustancial sobre agendas médicas, circuitos diagnósticos y áreas de tratamiento.

La implantación progresiva de modelos de acto único diagnóstico-terapéutico (tratados en capítulos previos) persigue optimizar este proceso mediante la administración del tratamiento tras la evaluación clínica en el mismo acto. No obstante, incluso con estas estrategias, el efecto acumulativo en poblaciones amplias continúa tensionando de manera significativa la organización asistencial, especialmente en hospitales de referencia y áreas con alta densidad poblacional envejecida, con un impacto económico creciente asociado al elevado número de procedimientos realizados.

Impacto económico en el sistema sanitario

El impacto económico de la terapia intravítrea es profundo y multifactorial, y puede sistematizarse en tres grandes componentes:

- Impacto económico directo derivado del coste farmacéutico.
- Impacto económico directo derivado de la actividad asistencial.
- Impacto económico indirecto.

Impacto económico directo derivado del coste farmacéutico

Tradicionalmente, el análisis económico de la terapia intravítrea se ha centrado principalmente en el coste del fármaco administrado. En Estados Unidos, el gasto asociado a los agentes anti-VEGF representa aproximadamente el 12% del gasto farmacéutico total de Medicare Parte B, superando los 4.000 millones de dólares en 2019, lo que refleja el enorme peso presupuestario de esta estrategia terapéutica[4]. Cabe destacar que, en 2010, este gasto era aproximadamente 20 veces inferior, situándose en torno a los 200 millones de dólares[6].

Inicialmente, este escenario se caracterizaba por la coexistencia de fármacos de bajo coste utilizados fuera de indicación junto a medicamentos con indicación aprobada de mayor coste unitario. Sin embargo, en los últimos años, se ha producido una transformación sustancial como consecuencia del desarrollo de fármacos de acción prolongada y de la introducción de biosimilares.

Los anti-VEGF de nueva generación (como faricimab, aflibercept 8 mg y brolucizumab), así como los implantes de esteroides de liberación prolongada (dexametasona y fluocinolona), permiten reducir la frecuencia de las inyecciones, disminuyendo el número total de procedimientos y el coste asociado al procedimiento por paciente.

Diversos análisis farmacoeconómicos han demostrado, por ejemplo, una mayor eficiencia en términos de años de vida ajustados por calidad (QALY, *quality-adjusted life years*) para faricimab frente a aflibercept 2 mg en la DMAE neovascular a cinco años (2,80 QALY por 52.797 dólares [$] frente a 2,72 QALY por 62.367 $) en Estados Unidos[8]. Resultados similares se han observado en el tratamiento del EMD, con mayores ganancias de QALY para faricimab en Japón (8,51 QALY) y China (6,96 QALY)[9,10].

Otros estudios, basados en datos de ensayos pivotales, muestran diferencias de coste más modestas en las comparaciones entre fármacos de nueva generación, cifradas en 890 $ a tres años en favor de aflibercept 8 mg frente a faricimab en DMAE neovascular[11].

En cuanto a los implantes de esteroides, múltiples estudios han demostrado un excelente coste-efectividad. El cambio precoz a dexametasona intravítrea en EMD no respondedor a anti-VEGF puede generar un ahorro de 3.057 euros (€) a 12 meses, alcanzando beneficios visuales equivalentes[12], con ahorros adicionales en pacientes no tratados (*naïve*) frente a previamente tratados[13]. Resultados concordantes se han reportado con el implante de fluocinolona, con un ahorro estimado de 1.064 libras a tres años[14].

Por otro lado, la expansión de biosimilares de ranibizumab y aflibercept 2 mg ha permitido reducciones sustanciales del coste por dosis, generalmente del 20-30% en España, alcanzando hasta el 40% en algunos países europeos, con un ahorro global estimado de hasta 750 millones de euros a cinco años[15]. Sin embargo, al no permitir la extensión de los intervalos de tratamiento, su impacto sobre la reducción de la carga asistencial es limitado.

En conjunto, el impacto farmacológico directo se sitúa actualmente entre dos estrategias complementarias: la reducción del número de inyecciones mediante fármacos de acción prolongada y la reducción del coste unitario mediante biosimilares. Estudios en vida real permitirán clarificar en los próximos años el impacto global de ambas aproximaciones, incluyendo el componente no farmacológico.

Impacto económico directo derivado de la actividad asistencial

Más allá del coste del fármaco, la terapia intravítrea genera un impacto económico directo significativo asociado a los actos médicos, la realización repetida de pruebas diagnósticas, el uso de instalaciones y consumibles, así como al tiempo dedicado por el personal sanitario. El coste organizativo por inyección, excluyendo el fármaco, se ha estimado entre 120 y 300 €, en función del modelo asistencial aplicado[1,2].

En centros con una actividad de 10.000 inyecciones anuales, esta carga se traduce en un coste directo de entre 1,2 y 3 millones de euros, atribuible exclusivamente al proceso asistencial, representando en muchos sistemas sanitarios una proporción estructural del coste total del tratamiento intravítreo.

Aunque considerados de forma individual estos costes son inferiores al precio del medicamento, su elevada frecuencia los convierte en un componente económico relevante del proceso asistencial. De hecho, incluso con pautas correctas de tratamiento en la DMAE neovascular, estudios en vida real realizados en España mostraban que, antes de la generalización de los fármacos de acción prolongada, la mayoría de los pacientes mantenía frecuentes intervalos de inyección, inferiores a 12 semanas, con proporciones consistentes durante el primer (62%) y el segundo año de tratamiento (53%)[16].

El incremento sostenido de la actividad intravítrea tiene, además, un impacto directo y multidimensional sobre el sistema sanitario, afectando de manera relevante a los recursos humanos, las infraestructuras y otros niveles asistenciales. La presión asistencial recae sobre oftalmólogos, personal de enfermería especializada, técnicos en oftalmología, farmacéuticos y personal administrativo, requiriendo formación específica, estabilidad de los equipos y una planificación a medio y largo plazo que incrementan la complejidad organizativa y los costes asociados, a la vez que impulsan cambios en la distribución de funciones, como la delegación de procedimientos y el seguimiento telemático de pacientes.

De forma paralela, ha sido necesaria una adaptación de las infraestructuras sanitarias para absorber la demanda, con la transición desde el quirófano convencional hacia salas blancas y unidades específicas de inyecciones, lo que ha permitido aumentar la productividad hasta un 30-40% y reducir el coste medio por procedimiento[3], aunque a costa de una inversión inicial significativa. Esta carga asistencial se extiende más allá del ámbito hospitalario, requiriendo una mayor coordinación con atención primaria y otros dispositivos, y viéndose amplificada por el incremento del consumo de recursos asociado a la pérdida visual, que puede ser hasta un 30-50% superior en pacientes con baja visión en comparación con aquellos que conservan una visión funcional[2,4].

Un ejemplo ilustrativo del impacto asistencial directo de los tratamientos anti-VEGF lo aportan los primeros resultados a medio plazo derivados de la introducción generalizada de fármacos anti-VEGF de acción prolongada, en particular faricimab. Su implementación se ha asociado a un incremento de la capacidad asistencial efectiva y sugiere un aplanamiento secundario de la curva de crecimiento del número de tratamientos administrados a lo largo del tiempo, reflejando una optimización del uso de recursos frente a una demanda asistencial creciente (Figura 3)[17].

Balance del impacto económico directo

La evaluación conjunta de costes farmacológicos y organizativos ha permitido identificar diferencias relevantes en eficiencia entre estrategias terapéuticas. Por ejemplo, estudios en Suecia y Noruega han demostrado una mayor coste-efectividad de fármacos de acción prolongada (faricimab y aflibercept 8 mg) frente a bevacizumab (fuera de indicación), debido a la elevada carga asistencial no farmacológica de este último[18,19]. Asimismo, análisis en los Países Bajos identificaron aflibercept 8 mg como la opción más eficiente en función de su baja frecuencia de inyección, seguido de bevacizumab por su bajo coste unitario[20].

Por otro lado, las pautas de administración influyen de manera decisiva en la eficiencia económica de la terapia intravítrea. Los primeros programas de tratamiento a gran escala se basaron fundamentalmente en estrategias reactivas *pro re nata* (cuando era necesario), que se traducían en múltiples contactos asistenciales por cada acto terapéutico. Posteriormente, el desarrollo de pautas proactivas (tanto en regímenes fijos como *treat and extend*) permitió mejorar la eficiencia del proceso al priorizar la administración sistemática del tratamiento frente a la frecuencia de las visitas de control (Figura 4)[21]. En España, se ha descrito que el régimen treat and extend con aflibercept 2 mg en la DMAE neovascular constituye la estrategia más coste-efectiva, seguido de los esquemas treat and extend con fármacos de acción prolongada como faricimab[22].

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de abordar el análisis económico desde una perspectiva integral, considerando el coste total del proceso asistencial, incluidos los costes indirectos, que

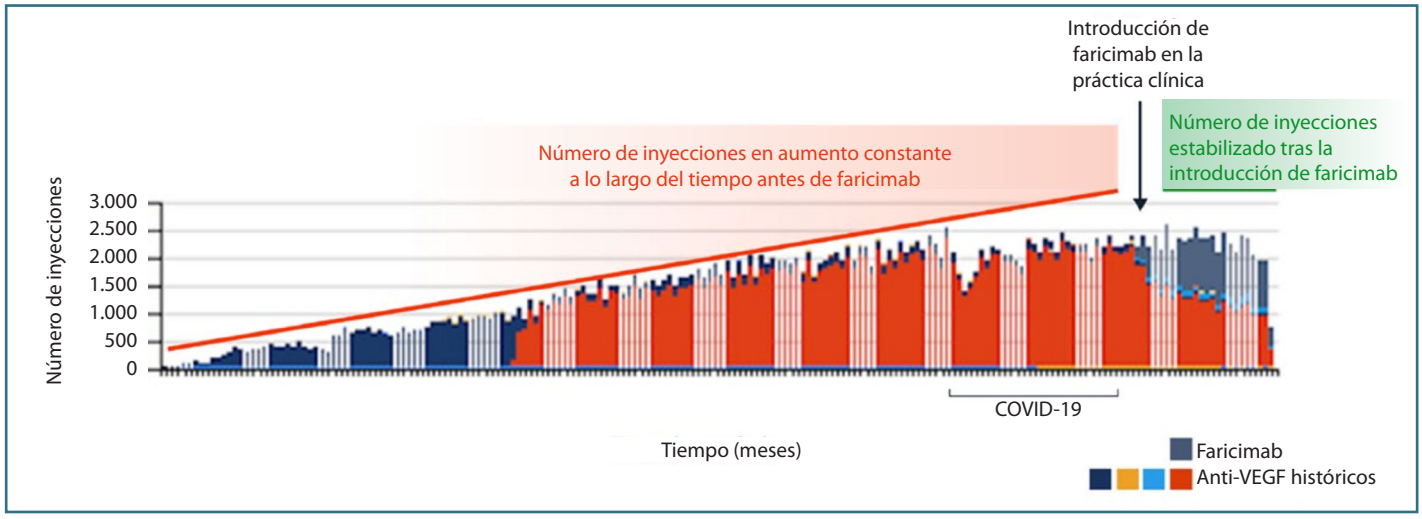


Figura 3. Evolución del número mensual de inyecciones intravítreas (ranibizumab en color azul oscuro; aflibercept en naranja), con un incremento progresivo previo a la introducción de faricimab (en azul claro) y una estabilización posterior tras su incorporación a la práctica clínica. Se muestra señalado el periodo correspondiente a la pandemia por COVID-19[17].

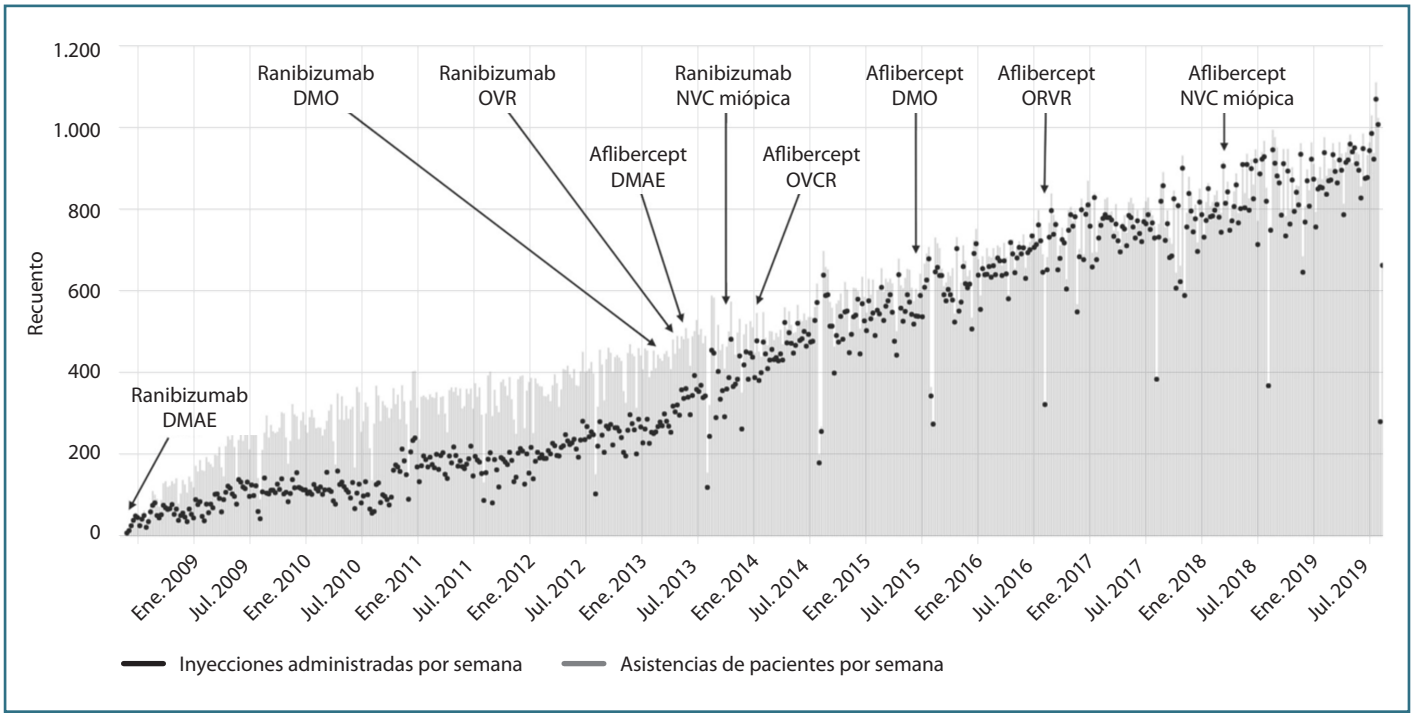


Figura 4. Evolución que muestra el incremento del número de pacientes que acudieron semanalmente a la consulta de inyecciones intravítreas (en color negro) y del número de inyecciones administradas (en gris) entre agosto de 2008 y diciembre de 2019 en el Moorfields Eye Hospital de Londres. Las anotaciones indican la incorporación de los distintos fármacos al formulario del centro y sus indicaciones clínicas[21].

tienden a favorecer aquellas estrategias asociadas a una menor frecuencia de inyección.

Impacto económico indirecto

La terapia intravítrea conlleva un importante impacto económico indirecto, a menudo infraestimado. Afecta a pacientes, familiares y cuidadores, principalmente en forma de costes de desplazamiento, pérdida de productividad laboral y efectos de la discapacidad visual. En España, se ha estimado que los costes indirectos de la discapacidad visual pueden representar hasta el 82% del coste total, y que pueden alcanzar cerca de 99.800 millones de euros entre 2021 y 2030[7].

El tiempo dedicado por visita intravítrea oscila mayoritariamente entre 3 y 8 horas, incluyendo desplazamiento, espera y procedimiento, con importantes costes de transporte y tiempo productivo perdido (Figura 5)[1,3,5]. En estudios europeos, estos costes indirectos representan hasta el 30-50% del coste total no farmacológico del tratamiento anti-VEGF[2].

Concretamente en la población diabética, una proporción relevante de pacientes con EMD se encuentra en edad laboral activa, lo que se asocia a ausencias repetidas y pérdidas de productividad[2,5]. De forma similar, los cuidadores pueden perder entre 2 y 5 días laborales al mes, generando un impacto económico acumulativo[2]. Además, la discapacidad visual se asocia a mayor desempleo (+55% de riesgo relativo), empleos de menor estatus (+24%) y peor salud mental (+12%), como se ha demostrado en estudios poblacionales en el Reino Unido[23]. En Estados Unidos, el impacto económico total de la pérdida visual se ha estimado en 134.200 millones de dólares[24].

Finalmente, y no menos relevante, en los últimos años se ha intensificado el debate en torno al impacto medioambiental de la terapia intravítrea. Dicho impacto no se limita a la huella de carbono derivada de la movilidad obligada de los pacientes, sino que abarca también la considerable generación de residuos asociada al elevado volumen de tratamientos, incluyendo paquetes desechables, envases de jeringas precargadas y colirios de un solo uso[21,25].

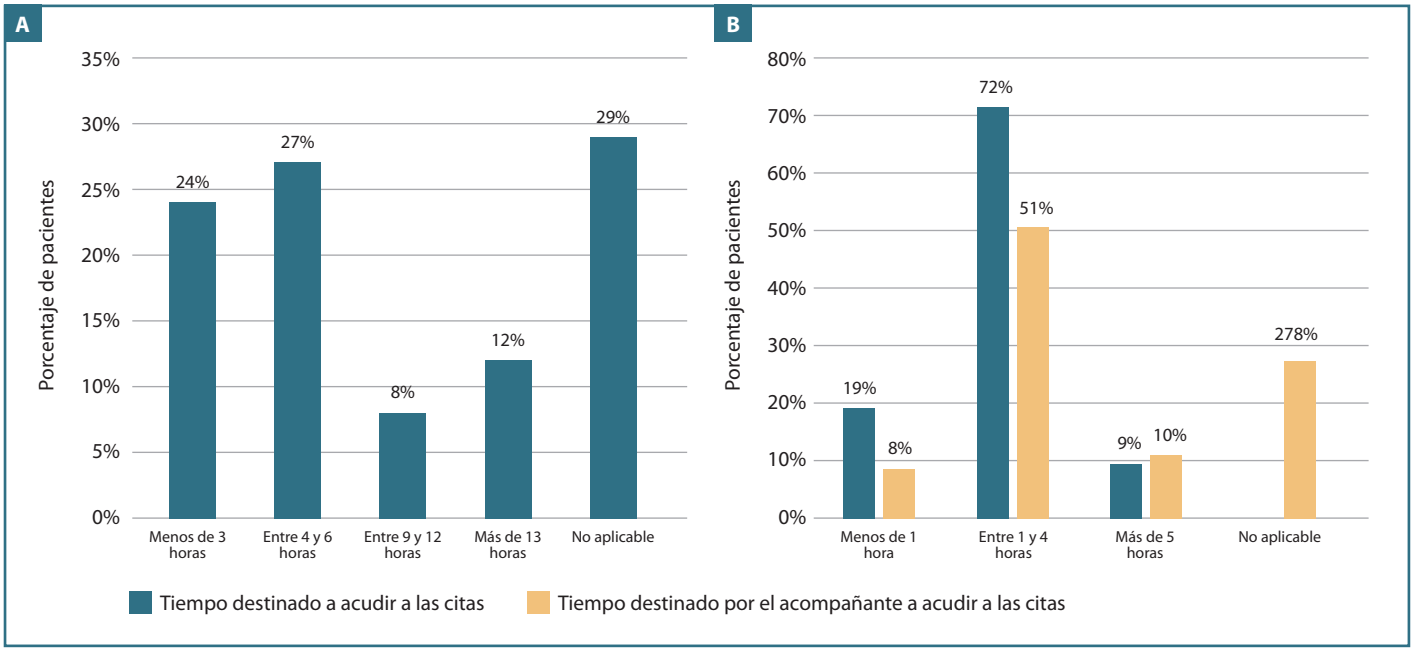


Figura 5. (A) Duración de la restricción referida por el paciente antes de retomar la actividad habitual. **(B)** Tiempo referido por el paciente (en color azul) dedicado a acudir a las visitas y tiempo dedicado por el acompañante (en naranja) para asistir a las mismas[5].

Conclusiones

La implantación progresiva de la terapia intravítrea, a pesar de su indudable eficacia clínica, ha generado una carga asistencial creciente, repetitiva y estructural que ejerce una presión continua sobre el sistema sanitario. El elevado volumen de pacientes y la necesidad de seguimientos frecuentes y prolongados en el tiempo han tensionado la capacidad de los servicios, evidenciando marcadas diferencias territoriales en función de los recursos disponibles y de los modelos organizativos existentes.

Esta demanda sostenida obliga a abordar la terapia intravítrea no como una actividad aislada, sino como un proceso asistencial complejo que consume de forma significativa recursos humanos, agendas, infraestructuras y tiempo clínico.

En dicho escenario, la adopción de modelos organizativos más eficientes, como los actos únicos diagnóstico-terapéuticos, la estandarización de circuitos y la delegación de tareas en equipos multidisciplinares, resulta clave para absorber la carga asistencial sin deteriorar la calidad.

Es esencial realizar una planificación estratégica que integre esta realidad asistencial para garantizar la sostenibilidad del sistema y preservar su capacidad de respuesta ante otras necesidades de salud.

Puntos clave

- La terapia intravítrea ha transformado la oftalmología moderna, pero ha generado una carga asistencial estructural, creciente y sostenida que condiciona la organización de los servicios.
- El carácter crónico y recurrente de las enfermedades tratadas multiplica los actos asistenciales por paciente, convirtiendo esta actividad en el principal motor de presión sobre consultas, recursos humanos e infraestructuras.
- El impacto económico es multifactorial, incluyendo no solo el coste farmacológico, sino también un componente organizativo significativo y costes indirectos frecuentemente infraestimados.
- Las estrategias terapéuticas y los nuevos fármacos deben evaluarse desde una perspectiva global de coste-efectividad, integrando la reducción de frecuencia de tratamiento y la optimización del proceso asistencial.
- La implementación de modelos organizativos eficientes (acto único, circuitos estandarizados, equipos multidisciplinares) es clave para garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario sin comprometer la calidad asistencial.

Bibliografía

1. Go JA, Weng CY. Process mapping and activity-based costing of the intravitreal injection procedure. *Curr Eye Res*. 2021;46(5):694-703. doi: 10.1080/02713683.2020.1825747.
2. Tabano D, Watane A, Gale R, Cox O, Hill SR, Longworth L, *et al*. The economic burden of anti-vascular endothelial growth factor therapy on patients and caregivers in the UK, Europe, and North America. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(8):1869-92. doi: 10.1007/s40123-025-01180-5.
3. Veritti D, Sarao V, Chhablani J, Loewenstein A, Lanzetta P. The ideal intravitreal injection setting: office, ambulatory surgery room or operating theatre? A narrative review and international survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(11):3299-306. doi: 10.1007/s00417-023-06108-y.
4. Egger D, Heger KA, Bolz M, Brinkmann MP, Krepler K, Vecsei-Marlovits PV, *et al*. Intravitreal therapy-success stories and challenges. *Wien Med Wochenschr*. 2025;175(7-8):162-74. doi: 10.1007/s10354-024-01070-8.
5. Wang R, McClard CK, Laswell S, Mahmoudzadeh R, Salabati M, Ammar M, *et al*. Quantifying burden of intravitreal injections: questionnaire assessment of life impact of treatment (QUALITII). *BMJ Open Ophthalmol*. 2022;7(1):e001188. doi:10.1136/bmjophth-2022-001188.
6. Williams GA. Intravitreal injections: health policy implications. *Rev Ophthalmol*. 2014;21(6).
7. Pablo L, Garay-Aramburu G, García Layana A, Fernandez A, Vázquez I, Acebes X, *et al*. Assessing the economic burden of vision loss and irreversible legal blindness in Spain (2021-2030): a societal perspective. *Health Econ Rev*. 2024;14(1):70. doi: 10.1186/s13561-024-00546-y.
8. Baljoon, A, Diaby V, Suther S, Dutton M, Ali A, Eljilany I. Cost-Utility Analysis of Faricimab Versus Aflibercept in Treating Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) in the United States. *Pharmacoecon Open*. 2026;10(3):457-69. https://doi.org/10.1007/s41669-026-00643-0
9. Yanagi Y, Tsujimura J, Ohno S, Higashi K, Sakashita N, Shoji A, *et al*. Cost-effectiveness analysis of bispecific antibody faricimab for treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema in Japan. *J Med Econ*. 2025;28(1):448-59. doi: 10.1080/13696998.2025.2478755.
10. Shi F, Tan S, Shu Y, Liu T, Xia Y, Buehrer C, *et al*. Cost-effectiveness analysis of the use of faricimab in diabetic macular edema in China. *J Comp Eff Res*. 2026;15(4):e250190. doi: 10.57264/cer-2025-0190.
11. Kuznik A, Coughlan A, Pinsent A, Toro-Diaz H, Sherman S, Patel N, *et al*. Economic Benefit of Aflibercept 8 mg Versus Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration or Diabetic Macular Edema in the US. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(11):2863-75. https://doi.org/10.1007/s40123-025-01236-6
12. Ruiz-Moreno JM, Ruiz-Medrano J. Early-switch versus late-switch in patients with diabetic macular edema: a cost-effectiveness study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(4):941-9. https://doi.org/10.1007/s00417-022-05892-3
13. Medina-Baena M, Cejudo-Corbalán O, Labella-Quesada F, Girela-López E. Cost-Effectiveness of Dexamethasone Intravitreal Implant in Naïve and Previously Treated Patients with Diabetic Macular Edema. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(8):5462. doi: 10.3390/ijerph20085462.
14. Ch'ng SW, Brent AJ, Empeslidis T, Konidaris V, Banerjee S. Real-World Cost Savings Demonstrated by Switching Patients with Refractory Diabetic Macular Edema to Intravitreal Fluocinolone Acetonide (Iluvien): A Retrospective Cost Analysis Study. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(1):75-82. https://doi.org/10.1007/s40123-017-0114-6
15. IQVIA Institute for Human Data Science. *Unlocking Biosimilar Potential: Ophthalmology Case Study*. IQVIA; 2026.
16. Zarranz-Ventura J, Garay-Aramburu G, Calvo P, Zapata MA, Arruabarrena C, Arnáiz P, *et al*. Treatment intervals with first-generation anti-vascular endothelial growth factor drugs: evaluating the unmet need in a real-world neovascular age-related macular degeneration national database. *Eye*. 2025;39(18):3306-13. doi: 10.1038/s41433-025-03996-8.
17. Chhabra R, Ruiz Medrano J, Hamilton R. Improving Clinic Capacity with Faricimab. *EMJ Innov*. 2025;9[Suppl 1]:2-11. https://doi.org/10.33590/emjinnov/RFJB6600
18. Løkken JFT, Moe MC, Sæther EM, Jørstad ØK. Beyond drug price: A comparison of overall costs of anti-vascular endothelial growth factor therapy alternatives for neovascular age-related macular degeneration in Norway. *Acta Ophthalmol*. 2026;104(5):551-8. doi: 10.1111/aos.70069.
19. Abdalla S, Westborg I, Pulkki-Brännström AM, Norberg H. Faricimab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: Cost analysis based on real-world data from the Swedish Macula Registry. *Acta Ophthalmol*. 2025;103(1):99-108. doi: 10.1111/aos.16774.
20. Quist SW, Nab H, Postma M, Amarakoon S, van Asten F, Freriks R. A cost-minimization analysis of anti-VEGFs for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in the Netherlands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2025;263(2):327-45. doi: 10.1007/s00417-024-06588-6.
21. Ong AY, Birtel J, Issa PC. Greener intravitreal injections: a narrative review. *Eye*. 2024;38(15):2874-9. doi: 10.1038/s41433-024-03185-z.
22. Gismero Moreno SM, Jódar Sánchez F, García-Agua Soler N, Rivas Ruiz F, García-Ruiz AJ. Model-based pharmacoeconomic analysis of anti-VEGF strategies for neovascular age-related macular degeneration: a value-based comparison of real-world administration approaches. *BMJ Open*. 2025;15(10):e103539. doi: 10.1136/bmjopen-2025-103539.
23. Cumberland PM, Rahi JS; UK Biobank Eye and Vision Consortium. Visual Function, Social Position, and Health and Life Chances: The UK Biobank Study. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(9):959-66. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1778.
24. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang P, Sublett F, Lamuda PA, Lundeen EA, *et al*. The Economic Burden of Vision Loss and Blindness in the United States. *Ophthalmology*. 2022;129(4):369-78.
25. Grodsky JD, Schehlein EM, Chang DF, Patel NA, Scott NL, Cole ED, *et al*. So many injections, so much waste: understanding the environmental impact of intravitreal injections. *J Vitreoretin Dis*. 2025;9(2):131-4. doi: 10.1177/24741264241308496.

Gestión clínica de la terapia intravítrea: perspectiva desde el Servei Català de la Salut

Clinical management of intravitreal therapy: a perspective from the Servei Català de la Salut

M. Cotaina Recio, T. de Pando Navarro, R. Vives Vilagut, M. Gasol Boncompte, A. Molina Nadal, A. Coma Fusté, AM. Clopés Estela

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):167-174
doi: 10.18176/annalsoftal.0064

Resumen

La terapia intravítrea (TIV) se ha consolidado como una de las intervenciones terapéuticas de elevado impacto presupuestario en el sistema sanitario público catalán. Este capítulo recoge la perspectiva del área del medicamento del Servei Català de la Salut (CatSalut) sobre la utilización y el coste de estos tratamientos, sin abordar los aspectos relativos a la actividad asistencial.

Hasta 2022, los fármacos intravítreos se facturaban de forma conjunta con la actividad asistencial mediante una tarifa por proceso, sin que quedara registrado el fármaco específico utilizado. A partir de 2023, estos fármacos se incorporaron al circuito de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria (MHDA), lo que ha permitido disponer de datos desagregados por molécula, proveedor y territorio. El patrón de utilización de los antiangiogénicos ha experimentado una transformación significativa, con un crecimiento exponencial de faricimab y una reducción sostenida de ranibizumab y brolucizumab. Se observa una variabilidad territorial importante, tanto en las tasas poblacionales de tratamiento como en la distribución por molécula y en el coste por paciente. Esta variabilidad en el coste puede estar condicionada por múltiples factores, como la molécula utilizada, la presentación empleada (jeringa precargada, vial o implante) o las pautas de tratamiento aplicadas. En este contexto, CatSalut ha implementado diversas medidas en el marco del Plan de choque de sostenibilidad del medicamento, así como la incorporación de un nuevo indicador en el sistema de bonificaciones del gasto máximo assumible en MHDA.

Palabras clave: Terapia intravítrea. Antiangiogénicos. Variabilidad territorial. Sostenibilidad. Biosimilares.

Resum

La teràpia intravítria (TIV) s'ha consolidat com una de les intervencions terapèutiques d'elevat impacte pressupostari en el sistema sanitari públic català. Aquest capítol recull la perspectiva de l'àrea del medicament del Servei Català de la Salut (CatSalut) sobre la utilització i el cost d'aquests tractaments, sense abordar els aspectes relatius a l'activitat assistencial.

Fins al 2022, els fàrmacs intravitris es facturaven de forma conjunta amb l'activitat assistencial mitjançant una tarifa per procés, sense que quedés registrat el fàrmac específic utilitzat. A partir del 2023, aquests fàrmacs es van incorporar al circuit de facturació de medicació hospitalària de dispensació ambulatòria (MHDA), la qual cosa ha permès disposar de dades desagregades per molècula, proveïdor i territori. El patró d'utilització dels antiangiogènics ha experimentat una transformació significativa, amb un creixement exponencial de faricimab i una reducció sostinguda de ranibizumab i brolucizumab. S'observa una variabilitat territorial important, tant en les taxes poblacionals de tractament com en la distribució per molècula i en el cost per pacient. Aquesta variabilitat en el cost pot estar condicionada per múltiples factors, com la molècula utilitzada, la presentació emprada (xeringa precargada, vial o implant) o les pautes de tractament aplicades. En aquest context, CatSalut ha implementat diverses mesures en el marc del Pla de xoc de sostenibilitat del medicament, així com la incorporació d'un nou indicador en el sistema de bonificacions de la despesa màxima assumible en MHDA.

Paraules clau: Teràpia intravítria. Antiangiogènics. Variabilitat territorial. Sostenibilitat. Biosimilars.

Abstract

Intravitreal therapy has established itself as one of the therapeutic interventions with the highest budgetary impact in the Catalan public health system. This chapter presents the perspective of the medication area of Servei Català de la Salut (CatSalut) on the utilization and cost of these treatments, without addressing aspects related to healthcare activity.

Until 2022, intravitreal drugs were billed jointly with healthcare activity through a process-based fee, without recording the specific drug used. From 2023 onwards, these drugs were incorporated into the hospital outpatient dispensing medication billing system (MHDA), enabling disaggregated data by molecule, provider and territory to be obtained for the first time. The utilization pattern of antiangiogenic drugs has undergone a significant transformation, with exponential growth of faricimab and a sustained reduction in ranibizumab and brolucizumab. Significant territorial variability is observed, both in population-based treatment rates and in the distribution by molecule and cost per patient This variability in cost may be conditioned by multiple factors, such as the molecule used, the presentation employed (prefilled syringe, vial or implant) or the treatment regimens applied. In this context, CatSalut has implemented several measures within the framework of the Medication Sustainability Action Plan, as well as the incorporation of a new indicator in the maximum assumable expenditure bonification system for MHDA.

Keywords: Intravitreal therapy. Antiangiogenics. Territorial variability. Sustainability. Biosimilars.

2.2. Gestión clínica de la terapia intravítrea: perspectiva desde el Servei Català de la Salut

Clinical management of intravitreal therapy: a perspective from the Servei Català de la Salut

M. Cotaina Recio[1], T. de Pando Navarro[2], R. Vives Vilagut[3], M. Gasol Boncompte[3], A. Molina Nadal[2], A. Coma Fusté[1], AM. Clopés Estela[4]

[1]Divisió d'Acció Territorial del Medicament. Àrea del Medicament. Servei Català de la Salut. Barcelona. [2]Divisió de Gestió de Prestacions Farmacèutiques. Àrea del Medicament. Servei Català de la Salut. Barcelona. [3]Divisió d'Ús Racional del Medicament. Àrea del Medicament. Servei Català de la Salut. [4]Àrea del Medicament. Servei Català de la Salut. Barcelona.

Correspondencia:
Miquel Cotaina Recio
E-mail: miquel.cotaina@catsalut.cat

Introducción

CatSalut es la entidad responsable de la ordenación sanitaria en Cataluña, con funciones de planificación, financiación, compra y evaluación de los servicios sanitarios. El sistema sanitario catalán se configura a partir de un modelo público centrado en la atención a la persona, que apuesta por el aprovechamiento de todos los recursos sanitarios disponibles, aunque sean de titularidad diversa, para hacer efectivo el derecho constitucional a la protección de la salud[1,2]. Este modelo, articulado a través del Sistema Sanitari Integral d'Utilització Pública de Catalunya (SISCAT), integra una amplia red de más de 200 centros de internamiento y más de 1.400 centros de atención primaria y comunitaria, con una diversidad de proveedores y fórmulas de gestión que es una de las singularidades históricas del contexto sanitario catalán[3].

En este marco, CatSalut tiene el objetivo de orientar la toma de decisiones hacia una práctica eficiente, segura, equitativa y homogénea entre los diferentes proveedores y la responsabilidad de disponer de una visión integral que permita conocer la evolución del consumo de los tratamientos financiados, evaluar su impacto económico, detectar la variabilidad territorial en su uso y monitorizar los resultados en salud.

La TIV representa un ejemplo paradigmático de este reto: en los últimos años se ha consolidado como una de las intervenciones terapéuticas con elevado impacto presupuestario en el sistema sanitario público catalán, impulsada por la creciente disponibilidad de fármacos antiangiogénicos para el tratamiento de patologías, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético (EMD) y el edema macular secundario a oclusión venosa, entre otras. Además, la introducción de nuevas moléculas con potenciales diferencias en eficacia, duración de efecto y coste, junto con la existencia de distintas estrategias de tratamiento, ha incrementado la complejidad en la toma de decisiones clínicas y en la gestión del gasto farmacéutico.

En el ámbito de la TIV, garantizar que todos los pacientes reciban el tratamiento más adecuado según su situación clínica, con independencia del centro o territorio donde sean atendidos, es también un objetivo prioritario tanto desde la perspectiva clínica como desde la perspectiva de equidad del sistema.

En este contexto, los medicamentos biosimilares juegan un papel clave en la sostenibilidad del sistema. Un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un medicamento biológico de referencia ya autorizado, con el

que ha demostrado ser similar en términos de calidad, seguridad y eficacia. Su incorporación al arsenal terapéutico no solo mantiene los estándares de calidad y seguridad, sino que actúa como un motor de eficiencia que permite liberar recursos para financiar la innovación y ampliar el acceso a nuevas terapias[4].

En este capítulo se presentan los datos de facturación y utilización de la TIV en Cataluña entre 2023 y 2025 desde la perspectiva de la gestión del medicamento, así como las tasas de tratamiento por región sanitaria (RS) correspondientes al mismo periodo. El análisis se centra en los datos de facturación del circuito MHDA[5], sin abordar los aspectos relativos a la actividad asistencial ni a los resultados clínicos.

Evolución del modelo de facturación: 2019-2023

La facturación de la TIV en Cataluña ha experimentado dos transformaciones estructurales relevantes en los últimos años, impulsadas por la necesidad de homogeneizar las prácticas entre proveedores y de mejorar la trazabilidad del gasto farmacéutico.

Previamente a 2019, las inyecciones intravítreas se facturaban con una tarifa asistencial que no permitía identificar qué molécula específica se había utilizado en cada acto asistencial. El primer punto de inflexión se produjo a finales de 2019, cuando CatSalut detectó una importante variabilidad en las prácticas de facturación de los centros hospitalarios en relación con las inyecciones intravítreas. Esta situación era problemática tanto desde la perspectiva de la equidad (ya que implicaba diferencias no justificadas en el reconocimiento de la actividad entre proveedores) como desde la perspectiva del análisis del gasto, puesto que dificultaba la monitorización real del consumo y del coste de estos tratamientos a escala del sistema.

En respuesta a esta situación, durante el año 2020, CatSalut adquirió el compromiso de revisar el modelo de facturación y definir unas instrucciones claras y homogéneas de aplicación obligatoria para todo el sector. Este compromiso se materializó en el procedimiento de facturación de las inyecciones intravítreas aprobado con efectos 1 de enero de 2021. En este nuevo modelo, la variable determinante para la facturación dejó de ser el diagnóstico para pasar a ser el fármaco administrado: ranibizumab y aflibercept 2 mg se facturaban mediante la llamada "técnica DMAE", una tarifa asistencial que incluía tanto el coste del fármaco como el de la actividad de administración; mientras que los implantes (dexametasona y fluocinolona acetónido) se facturaban como MHDA combinado con cirugía menor ambulatoria.

Asimismo, se estableció la obligatoriedad de notificar toda la actividad de inyecciones intravítreas al conjunto mínimo básico de datos de atención especializada ambulatoria y de hacer constar el código nacional de producto del fármaco administrado en cada factura, lo que permitió mejorar la trazabilidad clínica y facilitar el cruzamiento de datos entre facturación y actividad asistencial.

El segundo cambio estructural se produjo a partir de enero de 2023. A partir de ese momento, todos los fármacos intravítreos de la cartera pública se incorporaron a la vía de facturación de MHDA, desvinculándose definitivamente de la tarifa asistencial. Desde entonces, el fármaco se factura de forma separada vía MHDA, mientras que la tarifa asistencial queda limitada al coste de la administración. Este cambio constituye la base del análisis presentado en este capítulo, ya que permite disponer por primera vez de información sistemática y comparable sobre la utilización y el coste de la TIV en Cataluña.

Evolución del uso de la terapia intravítrea en Cataluña (2023-2025)

En términos globales, la TIV representó en 2023 el 2,4% de la facturación de MHDA total de Cataluña (36,2 millones de euros sobre un total de 1.524 millones de euros), porcentaje que se mantuvo estable en 2024 (el 2,4%; 40,0 millones de euros) y que descendió ligeramente en 2025 (el 2,2%; 41,4 millones de euros). Este descenso relativo no refleja una reducción del gasto en TIV, sino que responde al crecimiento aún más acelerado de otros grupos terapéuticos en el conjunto de la MHDA. De hecho, tanto el gasto absoluto como el número de pacientes tratados han experimentado un crecimiento sostenido a lo largo del periodo, pasando de 25.817 pacientes en 2023 a 30.542 en 2025, lo que representa un incremento del 18,3% en tres años (Tabla 1).

Fármacos antiangiogénicos

Entre 2023 y 2025, el número de pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos intravítreos en Cataluña ha experimentado

un crecimiento notable. La facturación total acumulada en este periodo ha ascendido a 98,5 millones de euros (Tabla 2).

El análisis por molécula revela una transformación significativa en el patrón de utilización de los fármacos antiangiogénicos durante este periodo. Aflibercept se ha mantenido como el fármaco más utilizado, con una ligera estabilización en torno a los 19.000-20.000 pacientes anuales. El cambio más relevante ha sido el crecimiento muy acelerado de faricimab, que pasó de apenas 188 pacientes en 2023 (año de su financiación) a 8.831 en 2025, consolidándose como la segunda molécula más utilizada. En sentido contrario, ranibizumab ha experimentado una caída sostenida, de 6.841 pacientes en 2023 a 3.646 en 2025 (–46,7%), y brolucizumab, financiado en 2022, también ha reducido su uso, de 1.448 a 621 pacientes en el mismo periodo (–57,1%).

Esta evolución refleja tanto la rápida adopción de faricimab desde su financiación en 2023 como la reducción progresiva del uso de ranibizumab. En el caso de brolucizumab, a pesar de su incorporación más reciente al arsenal terapéutico, su uso ha disminuido de forma notable.

Cabe destacar que actualmente existen biosimilares autorizados de ranibizumab y aflibercept 2 mg, cuya incorporación progresiva a la práctica clínica representa una oportunidad para mejorar la eficiencia en el uso de estos tratamientos sin comprometer la calidad asistencial.

Tabla 1. Impacto de la terapia intravítrea en el conjunto de la facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria de Cataluña en 2023-2025.

	2023	2024	2025
Total de la facturación de MHDA	1.524,2 M€	1.684,7 M€	1.850,3 M€
Facturación de terapia intravítrea*	36,2 M€	40,0 M€	41,4 M€
% sobre el total de MHDA	2,4%	2,4%	2,2%
Pacientes tratados	25.817	28.165	30.542

*La terapia intravítrea incluye fármacos antiangiogénicos (ranibizumab, aflibercept, brolucizumab y faricimab) e implantes intravítreos (dexametasona y fluocinolona acetónido).
Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.
M€: millones de euros; MHDA: medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.

Implantes intravítreos

El uso de implantes intravítreos (dexametasona y fluocinolona acetónido) ha permanecido estable durante el periodo analizado, con aproximadamente 4.400-4.600 pacientes por año y una facturación anual de alrededor de 6,3-6,5 millones de euros (Tabla 3). A diferencia de los antiangiogénicos, los implantes presentan una duración de efecto de varios meses, lo que se refleja en un número de unidades administradas muy inferior al de las inyecciones convencionales. Dexametasona concentra la gran mayoría de los pacientes tratados con implantes (>97%), mientras que la fluocinolona acetónido tiene un uso más residual pero estable, con alrededor de 110-120 pacientes anuales.

Tabla 2. Evolución de pacientes tratados e importe facturado por molécula antiangiogénica en 2023-2025*.

	2023		2024		2025	
	Pacientes	Importe	Pacientes	Importe	Pacientes	Importe
Ranibizumab	6.841	7,6 M€	5.261	5,1 M€	3.646	3,4 M€
Aflibercept	17.543	21,2 M€	19.851	22,8 M€	19.325	21,5 M€
Brolucizumab	1.448	1,0 M€	1.308	0,7 M€	621	0,5 M€
Faricimab	188	0,1 M€	3.823	4,9 M€	8.831	9,7 M€
Total	26.020	29,9 M€	30.243	33,5 M€	32.423	35,1 M€

*Los datos globales presentados en la Tabla 1 contabilizan pacientes diferentes (cada paciente se cuenta una sola vez independientemente del número de moléculas recibidas), mientras que en el desglose por molécula de la Tabla 2, un mismo paciente puede contabilizarse en más de un ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical* [sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química]) si ha recibido más de un fármaco a lo largo del año. Por este motivo, la suma de pacientes por molécula (26.020 en 2023; 30.243 en 2024; 32.423 en 2025) puede ser superior a la cifra global de pacientes diferentes (25.817 en 2023; 28.165 en 2024; 30.542 en 2025).
Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.
M€: millones de euros.

Tabla 3. Evolución de pacientes tratados e importe facturado por implante intravítreo 2023-2025.

	2023		2024		2025	
	Pacientes	Importe	Pacientes	Importe	Pacientes	Importe
Dexametasona	4.435	5,8 M€	4.484	5,9 M€	4.305	5,7 M€
Fluocinolona	107	0,5 M€	116	0,6 M€	119	0,6 M€
Total	4.542	6,3 M€	4.600	6,5 M€	4.424	6,3 M€

Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.
M€: millones de euros.

Tabla 4. Distribución por presentación de los tratamientos intravítreos facturados en centros del Sistema Sanitari Integral d'Utilització Pública de Catalunya (SISCAT) en 2023-2025.

	2023	2024	2025
Jeringa precargada	96.440 (90,2%)	88.830 (77,2%)	84.152 (70,7%)
Vial	2.992 (2,8%)	18.482 (16,1%)	27.559 (23,1%)
Implante	7.523 (7,0%)	7.665 (6,7%)	7.340 (6,2%)
Total de unidades facturadas	106.955	114.977	119.051

Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.

Presentación de los tratamientos: jeringa precargada, vial e implante

Un aspecto relevante, desde la perspectiva de la eficiencia y la seguridad, es el análisis de la distribución por presentación de los tratamientos intravítreos administrados en centros del SISCAT. En 2023, el 90,2% de las unidades facturadas correspondían a jeringas precargadas, el 2,8% a vial y el 7,0% a implantes. Esta distribución ha experimentado un cambio notable en los años siguientes: el uso del vial ha aumentado de forma sostenida, pasando del 2,8% en 2023 al 23,1% en 2025, mientras que el peso de la jeringa precargada ha descendido del 90,2 al 70,7% en el mismo periodo. El implante se ha mantenido estable, representando alrededor del 6-7% del total (Tabla 4).

El incremento del vial responde fundamentalmente a la incorporación de faricimab, que se financió en formato vial en septiembre del 2023, y refleja por tanto el cambio en el arsenal terapéutico descrito anteriormente. No obstante, se observa también una importante variabilidad entre centros en el uso de vial: en 2025, el porcentaje osciló entre el 0,0 y el 97,8%. Esta variabilidad entre centros, que no puede atribuirse únicamente a las diferentes moléculas utilizadas, pone de manifiesto la existencia de prácticas organizativas heterogéneas en la preparación y administración de los tratamientos, que es necesario continuar monitorizando.

Variabilidad territorial en el uso de la terapia intravítrea

Tasas de tratamiento por región sanitaria

El análisis de las tasas de tratamiento intravítreo (expresadas como pacientes tratados por 10.000 habitantes) muestra una tendencia creciente en todas las RS de Cataluña entre 2023 y 2025, con una tasa en Cataluña que ha pasado de 33,2 a 38,0 pacientes por 10.000 habitantes, un incremento del 14,5% en tres años (Tabla 5). Cabe señalar que estas tasas se calculan en base al área de gestión asistencial en la que esté asignado el paciente, es decir, según su lugar de residencia, independientemente del centro donde haya sido tratado. Esto permite una aproximación más fiel a la prevalencia real del tratamiento en cada territorio, aunque no refleja necesariamente la actividad asistencial de los centros de cada RS.

Sin embargo, se observa una variabilidad territorial persistente. En 2025, la RS Barcelona Ciutat presentaba la tasa más elevada (44,4 por 10.000 habitantes), seguida de Terres de l'Ebre (41,4) y Catalunya Central (39,1). En el extremo inferior se situaban Girona (31,4) y Camp de Tarragona (32,3), con una diferencia de 1,4 veces entre el valor máximo y el mínimo. Destaca el crecimiento de Catalunya Central, que pasó de 27,7 en 2023 a 39,1 en 2025 (+11,4 puntos), el incremento más pronunciado de todas las RS, lo que podría reflejar una mejora en la detección y el acceso al tratamiento en esta región. Esta variabilidad sugiere diferencias en el acceso al tratamiento, en los criterios de indicación o en la organización asistencial entre territorios, más allá de lo esperable por factores demográficos o epidemiológicos.

Tabla 5. Tasas de tratamiento intravítreo por región sanitaria (pacientes por 10.000 habitante, calculadas según el área de gestión asistencial en la que esté asignado el paciente) en 2023-2025.

Región Sanitaria	2023	2024	2025	Variación
Barcelona Ciutat	39,8	42,0	44,4	+4,6
Terres de l'Ebre	33,3	34,6	41,4	+8,1
Catalunya Central	27,7	35,8	39,1	+11,4
Metropolitana Nord	34,6	36,2	38,9	+4,4
Lleida	34,1	35,0	38,1	+3,9
Penedès	33,7	34,8	36,8	+3,1
Alt Pirineu i Aran	28,0	30,7	35,5	+7,6
Metropolitana Sud	32,1	33,9	34,0	+1,9
Camp de Tarragona	27,1	28,9	32,3	+5,2
Girona	25,2	29,3	31,4	+6,2
Total en Cataluña	33,2	35,6	38,0	+4,8

Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.

Variabilidad en el perfil de prescripción y coste por paciente

Además de la variabilidad en las tasas poblacionales de tratamiento, se observa una importante heterogeneidad entre RS en la selección de las moléculas antiangiogénicas, con un impacto directo y significativo en el coste por paciente (Tabla 6).

En 2025, el uso de aflibercept osciló entre el 33,3% (Alt Pirineu i Aran) y el 78,3% (Catalunya Central); faricimab, entre el 1,8% (Alt Pirineu i Aran) y el 35,2% (Barcelona Metropolitana Sud); y ranibizumab, entre el 0,1% (Catalunya Central) y el 64,9% (Alt Pirineu i Aran). Esta variabilidad en la distribución por molécula tiene un impacto en el coste por paciente que, en 2025, osciló entre los 824 (Terres de l'Ebre) y los 1.381 euros/paciente (Catalunya Central), una diferencia del 67%.

Sin embargo, la variabilidad en el coste por paciente está condicionada por múltiples factores que van más allá de la molécula utilizada. Entre estos factores, destaca la distribución entre aflibercept 2 mg y aflibercept 8 mg (financiado en junio de 2024), que en 2025 mostró una importante variabilidad entre RS, con un uso de aflibercept 8 mg que osciló entre el 0% (Alt Pirineu i Aran) y el 56,1% (Lleida), frente al 23,4% en el total de Cataluña (Tabla 7).

Otro factor relevante es la presentación empleada: el uso de vial frente a jeringa precargada también presentó una variabilidad importante entre RS en 2025, oscilando entre el 12,0% (Alt Pirineu i Aran) y el 39,0% (Camp de Tarragona), frente al 24,6% en el total de Cataluña (Tabla 8). Finalmente, las pautas de tratamiento aplicadas (como los regímenes *treat and extend*) constituyen otro factor determinante del coste por paciente que los sistemas de información disponibles actualmente no permiten capturar con precisión. En conjunto, estos factores limitan la capacidad de atribuir la variabilidad observada en el coste a una causa específica y apunta a la necesidad de avanzar en la calidad de los datos disponibles.

Tabla 6. Distribución por molécula antiangiogénica (% de pacientes) y coste por paciente por región sanitaria en 2025.

Región Sanitaria	Ranibizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Faricimab	Coste/paciente
Catalunya Central	0,1%	78,3%	0%	21,6%	1.381 €
Metropolitana Nord	8,8%	63,2%	0,8%	27,3%	1.152 €
Barcelona Ciutat	10,1%	54,4%	3,0%	32,5%	1.120 €
Camp de Tarragona	4,6%	66,8%	1,5%	27,2%	1.055 €
Lleida	33,4%	56,4%	5,0%	5,2%	1.006 €
Penedès	21,6%	51,9%	0,4%	26,0%	1.006 €
Alt Pirineu i Aran	64,9%	33,3%	0%	1,8%	972 €
Girona	20,7%	58,5%	3,7%	17,1%	963 €
Metropolitana Sud	4,5%	59,0%	1,3%	35,2%	934 €
Terres de l'Ebre	13,4%	61,4%	0%	25,2%	824 €
Total en Cataluña	11,2%	59,6%	1,9%	27,2%	1.079 €

Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.

Estrategias de CatSalut para la optimización de la terapia intravítrea

Los datos presentados ponen de manifiesto que la variabilidad territorial observada, tanto en tasas de tratamiento como en distribución por molécula, no puede atribuirse únicamente a diferencias en la prevalencia de las patologías tratadas o en las características clínicas de los pacientes. La magnitud de estas diferencias sugiere la influencia de factores organizativos y de diferencias en la protocolización clínica entre proveedores.

En este contexto, CatSalut trabaja en reducir la variabilidad no justificada clínicamente y en el desarrollo de indicadores específicos orientados a optimizar el uso de los recursos disponibles.

En el marco del *Programa d'harmonització farmacoterapèutica*[6], CatSalut tiene previsto revisar los diferentes tratamientos disponibles para la DMAE con el objetivo de elaborar una propuesta de posicionamiento terapéutico. En el marco del Plan de choque de sostenibilidad del medicamento de 2026, las líneas prioritarias en el ámbito de la TIV incluyen el seguimiento del coste por paciente según la molécula, el análisis del uso de vial frente a la jeringa precargada y la monitorización comparativa de la actividad entre proveedores a nivel de RS.

Se valoran asimismo estrategias adicionales de acceso, como la compra mancomunada o un modelo de pago específico para el tratamiento de la DMAE. Paralelamente, está contemplado trabajar conjuntamente con las entidades y sociedades científicas en la sensibilización de los especialistas en cuanto al uso de biosimilares. Este aspecto resulta especialmente relevante en un contexto de creciente presión presupuestaria y disponibilidad de alternativas terapéuticas.

Adicionalmente, en 2026, se ha incorporado un nuevo indicador en el sistema de bonificaciones del gasto máximo asumible, implementado desde 2017 como mecanismo para incentivar buenas prácticas entre los centros hospitalarios. Este nuevo indicador tiene como objetivo fomentar el uso del biosimilar de aflibercept en el ámbito oftalmológico, como medida de eficiencia en un contexto de crecimiento sostenido del gasto. Esta medida, junto con el resto de iniciativas descritas, se enmarca en la estrategia de CatSalut de promover el uso eficiente de los recursos disponibles, mejorar la homogeneidad en la práctica clínica y avanzar hacia una toma de decisiones basada en datos en un contexto de crecimiento sostenido de la demanda.

Tabla 7. Distribución del uso de aflibercept 2 mg y aflibercept 8 mg por región sanitaria en 2025.

Región sanitaria	Pacientes con aflibercept 2 mg (%)	Pacientes con aflibercept 8 mg (%)
Lleida	43,9%	56,1%
Camp de Tarragona	61,9%	38,1%
Terres de l'Ebre	84,5%	15,5%
Girona	95,6%	4,4%
Catalunya Central	71,2%	28,8%
Penedès	96,9%	3,1%
Alt Pirineu i Aran	100,0%	—
Metropolitana Sud	66,2%	33,8%
Metropolitana Nord	84,1%	15,9%
Barcelona Ciutat	80,6%	19,4%
Total en Cataluña	76,6%	23,4%

Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.

Tabla 8. Distribución por presentación (jeringa precargada vs vial) por región sanitaria en 2025.

Región sanitaria	Jeringa precargada (%)	Vial (%)
Camp de Tarragona	61,0%	39,0%
Catalunya Central	64,8%	35,2%
Metropolitana Sud	70,1%	28,7%
Lleida	72,0%	28,0%
Girona	74,6%	25,3%
Metropolitana Nord	76,6%	23,2%
Penedès	78,4%	19,6%
Barcelona Ciutat	79,0%	20,3%
Terres de l'Ebre	81,5%	18,5%
Alt Pirineu i Aran	88,0%	12,0%
Total en Cataluña	74,9%	24,6%

Fuente: CatSalut, datos de facturación de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria.

Conclusiones

La TIV se ha consolidado como un área de creciente impacto en el sistema sanitario público catalán, tanto en términos de volumen de pacientes como de gasto farmacéutico, representando el 2,2% del total de la facturación de MHDA en 2025.

Los datos muestran una variabilidad territorial significativa, tanto en las tasas de tratamiento como en la selección de fármacos y el coste por paciente, que no puede explicarse únicamente por factores demográficos o epidemiológicos y sugiere la influencia de elementos organizativos y de práctica clínica. Esta variabilidad responde a una combinación de factores, incluyendo la elección de molécula, la presentación utilizada y las pautas de tratamiento, lo que pone de manifiesto la complejidad del proceso asistencial y limita la atribución de causas únicas.

En este contexto, el posicionamiento terapéutico de las terapias intravítreas, el desarrollo de sistemas de información más robustos y de indicadores comparativos entre centros, resultan clave para avanzar hacia una mayor homogeneidad en la práctica clínica y una utilización más eficiente de los recursos disponibles.

Finalmente, las estrategias impulsadas por CatSalut se orientan a reducir la variabilidad no justificada, promover el uso de alternativas eficientes (como los biosimilares) y favorecer una toma de decisiones basada en datos, en un escenario de crecimiento sostenido de la demanda.

Todo el contenido de este capítulo procede de fuentes institucionales propias del Servei Català de la Salut, facilitadas por los autores. En consecuencia, no se aporta bibliografía adicional.

Puntos clave

- La TIV representa un área de alto impacto creciente en el sistema sanitario catalán, con aumento sostenido de pacientes y gasto, consolidándose como una intervención estratégica dentro de la MHDA.
- El cambio del modelo de facturación en 2023 ha permitido, por primera vez, una trazabilidad real por molécula, territorio y proveedor, facilitando el análisis del uso, el control del gasto y la toma de decisiones basada en datos.
- El patrón terapéutico está en transformación, con una rápida adopción de faricimab y una reducción progresiva de ranibizumab y brolucizumab, mientras que aflibercept mantiene un papel predominante.
- Existe una importante variabilidad territorial y entre centros en tasas de tratamiento, elección de fármacos y coste por paciente, no explicable únicamente por factores clínicos, lo que sugiere un margen de mejora en homogeneización y equidad.
- Las estrategias de CatSalut se orientan a mejorar la eficiencia y sostenibilidad, mediante el uso de indicadores, la promoción de biosimilares y la armonización de la práctica clínica, avanzando hacia un modelo de decisión basado en datos.

Bibliografía

1. Catalunya. Llei 15/1990, de 9 de juliol, d'ordenació sanitària de Catalunya. *DOGC*. 1990;197(1324). [Actualización 30 May 2020].
2. Jefatura del Estado. Ley Orgánica 6/2006, de 19 de julio, de reforma del Estatuto de Autonomía de Cataluña. *BOE*. 2006;172. [Actualización 28 Dic 2022].
3. Catalunya. Decret 196/2010, de 14 de desembre, del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT). *DOGC*. 2010;5766. [Actualización 22 Abr 2026].
4. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. [Internet]. En: Ema.europa.eu. Amsterdam: EMA; 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf
5. Servei Català de la Salut. Fitxer de facturació. [Internet]. En: Catsalut.gencat.cat. Catsalut. Disponible en: https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/catalegs/diagnostics-procediments/cim-10-mc-scp/fitxers/facturacio/
6. Generalitat de Catalunya. Modificació de la Instrucció 05/2017, Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut. Barcelona: Servei Català de la Salut; Instrucció 01/2025. [Internet]. En: Catsalut.gencat.cat. CatSalut; 2025. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/2965.2?locale-attribute=ca

Perspectiva de farmacia hospitalaria
Hospital pharmacy perspective

A. Juanes Borrego, B. Torrecilla Vall-llosera

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):175-180
doi: 10.18176/annalsoftal.0065

Resumen

La terapia intravítrea ha transformado el pronóstico de enfermedades retinianas de alta prevalencia, pero también ha generado una nueva realidad organizativa: tratamientos crónicos, con un impacto directo sobre consultas, quirófanos o salas de inyección, farmacia, compras, sistemas de información y circuitos de seguimiento. Desde la perspectiva de farmacia hospitalaria, el análisis no puede limitarse al precio unitario del fármaco. La decisión terapéutica debe integrar: garantía de calidad, selección del fármaco en función de la evidencia, seguridad en la preparación, trazabilidad, eficiencia en la cadena de suministro, coste farmacológico directo, coste de administración, carga asistencial, experiencia del paciente y sostenibilidad del proceso. En este contexto, los fármacos con mayor durabilidad, las formulaciones listas para usar, los biosimilares y los modelos *treat-and-extend* abren oportunidades, pero también exigen gobernanza, datos del mundo real y una evaluación continua del valor aportado.

El capítulo propone una lectura reflexiva del papel de farmacia hospitalaria como nodo de seguridad, eficiencia y gestión del valor en la terapia intravítrea, especialmente en aquellos escenarios en los que se requiere preparación estéril individualizada o adaptación de dosis, y en los que la organización del proceso asistencial condiciona tanto los resultados clínicos como la sostenibilidad económica.

Palabras clave: Terapia intravítrea. Farmacia hospitalaria. Preparación estéril. Anti-VEGF. Proceso asistencial. Sostenibilidad. Trazabilidad.

Resum

La teràpia intravítria ha transformat el pronòstic de les malalties retinianes d'alta prevalença, però també ha generat una nova realitat organitzativa: tractaments crònics i amb un impacte directe sobre les consultes, els quiròfans o sales d'injecció, la farmàcia, les compres, els sistemes d'informació i els circuits de seguiment. Des de la perspectiva de la farmàcia hospitalària, l'anàlisi no es pot limitar al preu unitari del fàrmac. La decisió terapèutica ha d'integrar la garantia de qualitat, la selecció del fàrmac en funció de l'evidència, la seguretat en la preparació, la traçabilitat, l'eficiència en la cadena de subministrament, el cost farmacològic directe, el cost d'administració, la càrrega assistencial, l'experiència del pacient i la sostenibilitat del procés. En aquest context, els fàrmacs amb més durabilitat, les formulacions llestes per utilitzar, els biosimilars i els models *treat-and-extend* obren oportunitats, però també exigeixen governança, dades del món real i una avaluació contínua del valor aportat.

El capítol proposa una lectura reflexiva del paper de la farmàcia hospitalària com a node de seguretat, eficiència i gestió del valor en la teràpia intravítria, especialment en aquells escenaris en què es requereix preparació estèril individualitzada o adaptació de dosis, i en què l'organització del procés assistencial condiciona tant els resultats clínics com la sostenibilitat econòmica.

Paraules clau: Teràpia intravítria. Farmàcia hospitalària. Preparació estèril. Anti-VEGF. Procés assistencial. Sostenibilitat. Traçabilitat.

Abstract

Intravitreal therapy has transformed the prognosis of highly prevalent retinal diseases, but it has also generated a new organizational reality: chronic treatments with a direct impact on outpatient clinics, pharmacy services, procurement, information systems, and follow-up pathways. From the perspective of hospital pharmacy, the analysis cannot be limited to the unit price of the drug. Therapeutic decision-making must integrate quality assurance, evidence-based drug selection, preparation safety, traceability, supply chain efficiency, direct pharmaceutical costs, administration costs, healthcare workload, patient experience, and process sustainability. In this context, longer-acting drugs, ready-to-use formulations, biosimilars, and treat-and-extend models create opportunities, but also require governance, real-world data, and continuous evaluation of the value provided.

This chapter proposes a reflective perspective on the role of hospital pharmacy as a hub for safety, efficiency, and value management in intravitreal therapy, especially in scenarios requiring individualized sterile preparation or dose adjustment, and in which the organization of the healthcare process influences both clinical outcomes and economic sustainability.

Keywords: Intravitreal therapy. Hospital pharmacy. Sterile preparation. Anti-VEGF. Healthcare process. Sustainability. Traceability.

2.3. Perspectiva de farmacia hospitalaria
Hospital pharmacy perspective

A. Juanes Borrego, B. Torrecilla Vall-llosera
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia:
Ana Juanes Borrego
E-mail: ajuanes@hmar.cat

Introducción de la eficacia farmacológica al valor del proceso

La expansión de la terapia intravítrea constituye uno de los cambios asistenciales más relevantes de la oftalmología del siglo XXI. La disponibilidad de fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), corticoides intravítreos y nuevas estrategias de mayor durabilidad, ha permitido modificar la historia natural de patologías como la degeneración macular asociada a la edad neovascular, el edema macular diabético o el edema macular secundario a oclusión venosa. Sin embargo, el éxito clínico de estas terapias se acompaña de una presión organizativa creciente[1,2].

Para el servicio de farmacia hospitalaria, la terapia intravítrea representa un ejemplo paradigmático de medicamento de alto impacto cuya gestión debe entenderse como parte de un proceso asistencial completo. El fármaco no es únicamente una unidad dispensada: es una intervención que requiere selección, compra, conservación, validación, preparación cuando procede, trazabilidad, administración segura, seguimiento clínico y evaluación de resultados. La mirada de farmacia aporta, por tanto, una visión transversal que conecta la seguridad del paciente, la eficiencia operativa y la sostenibilidad económica.

Esta perspectiva es especialmente relevante en un momento en el que conviven medicamentos comercializados en presentaciones listas para su administración, fármacos que precisan manipulación o dosificación individualizada, estrategias de extensión de intervalos, biosimilares y nuevas alternativas de alto coste. La pregunta ya no es solo qué fármaco funciona, sino qué modelo de uso permite maximizar el valor para el paciente y para el sistema.

Impacto organizativo: preparar, administrar y seguir tratamientos crónicos

Un proceso asistencial de alto volumen

A diferencia de otros tratamientos hospitalarios de alto coste, la terapia intravítrea se caracteriza por una frecuencia elevada, una duración potencialmente prolongada y una necesidad de coordinación estrecha entre diagnóstico, agenda, preparación, administración y revisión. Cada inyección consume recursos clínicos, administrativos, logísticos y farmacéuticos. Por ello, pequeñas diferencias en el intervalo de administración o en el tiempo de preparación pueden traducirse en un impacto relevante cuando se proyectan sobre cientos o miles de procedimientos anuales.

La organización debe contemplar, como mínimo, la previsión de demanda, la programación de agendas, la disponibilidad del medicamento, la preparación segura cuando sea necesaria, la trazabilidad por lote y paciente, la gestión de incidencias, la recogida de resultados y la coordinación con los circuitos de continuidad

asistencial. La ausencia de una visión de proceso genera ineficiencias: esperas, cancelaciones, desperdicio de medicamento, sobrecarga de profesionales o duplicidades en registros.

Preparación estéril e individualización de dosis

Una parte del impacto organizativo recae sobre la necesidad de disponer de un entorno adecuado para la preparación estéril cuando el medicamento no se administra directamente desde una presentación comercial lista para usar o cuando se requiere dosificación individualizada. En estos casos, farmacia hospitalaria debe garantizar que la preparación se realiza bajo un sistema de calidad robusto, con procedimientos normalizados de trabajo, personal formado, validación de técnica aséptica, control ambiental, mantenimiento de equipamiento, limpieza, cualificación de salas, registro documental y trazabilidad completa[3-5].

La preparación intravítrea es particularmente sensible porque el volumen administrado es pequeño, el margen de error es bajo y las consecuencias de una contaminación o de una manipulación inadecuada pueden ser graves. La farmacia no solo aporta capacidad técnica, sino también cultura de calidad: segregación de lotes, doble verificación, etiquetado claro, control de caducidades, condiciones de conservación, gestión de desviaciones y evaluación de riesgos[3-5].

La decisión de centralizar la preparación en farmacia o utilizar presentaciones listas para administrar debe evaluarse de forma local. En centros con gran volumen, la centralización puede aportar estandarización, seguridad y eficiencia; en otros contextos, puede añadir complejidad logística si no se acompaña de una planificación adecuada. En cualquier caso, la preparación estéril no es una actividad accesoria: es una prestación asistencial que requiere inversión, mantenimiento y competencias específicas[3,5].

Formación y mantenimiento de competencias

El técnico de farmacia adquiere un papel fundamental en la preparación de medicamentos intravítreos cuando el circuito incluye elaboración o acondicionamiento individualizado. La formación no debe limitarse al aprendizaje inicial de la técnica; debe incluir comprensión del riesgo, normas de comportamiento en área estéril, limpieza, manipulación de dispositivos, control de partículas, gestión de materiales, etiquetado, documentación y actuación ante incidencias[3,5].

La competencia debe mantenerse en el tiempo. Esto implica establecer programas de formación inicial, validaciones periódicas, observación directa, simulaciones de desviaciones y actualización cuando cambian dispositivos, presentaciones comerciales o procedimientos. El coste de esta formación debe formar parte del análisis económico del proceso, aunque no siempre aparezca en las partidas presupuestarias de medicamento.

Impacto económico: del coste del fármaco al coste del episodio

La evaluación económica de la terapia intravítrea suele comenzar por el coste directo de adquisición del medicamento. Este componente es relevante, especialmente cuando se incorporan moléculas innovadoras o de mayor durabilidad, pero es insuficiente para valorar la sostenibilidad global. En un proceso de administración repetida, el coste total incluye también preparación, material, personal, sala, agenda, seguimiento, desplazamientos del paciente, pérdida de productividad, cancelaciones, reprogramaciones y complicaciones.

Desde farmacia hospitalaria es útil diferenciar tres niveles de análisis: coste por dosis, coste por paciente/año y coste por resultado clínico mantenido. El primero permite comparar precios de adquisición; el segundo incorpora número de administraciones y visitas; el tercero exige datos de efectividad real sobre respuesta, persistencia, seguridad y calidad de vida. La transición hacia modelos de valor requiere avanzar progresivamente de la primera a la tercera lectura. En la Tabla 1 se resumen los principales componentes del coste de la terapia intravítrea desde una perspectiva de proceso.

Coste directo de fármacos y estrategias de eficiencia

El coste directo de fármacos sigue siendo un eje central de la gestión. La disponibilidad de distintas moléculas, presentaciones, indicaciones y posibles biosimilares, obliga a definir criterios explícitos de posicionamiento terapéutico. Estos criterios deberían integrar eficacia, seguridad, durabilidad, experiencia previa, facilidad de preparación, impacto presupuestario y resultados en vida real.

La farmacia hospitalaria puede contribuir mediante compras basadas en volumen, análisis de consumo por indicación, seguimiento de desviaciones, revisión de *stocks*, evaluación de caducidades y negociación de condiciones que no se limiten al precio, sino

Tabla 1. Componentes del coste de la terapia intravítrea desde una perspectiva de proceso.

Dimensión	Ejemplos
Coste farmacológico directo	Precio de adquisición, acuerdos de compra, aprovechamiento de presentaciones, biosimilares
Coste de preparación	Área estéril, material fungible, tiempo técnico, validación farmacéutica, controles, mantenimiento
Coste de administración	Sala, profesional, agenda, material de inyección, antisepsia, monitorización inmediata
Coste de seguimiento	Visitas médicas de seguimiento, pruebas complementarias, llamadas o reprogramaciones
Coste para el paciente	Desplazamientos, acompañante, tiempo, ansiedad, adherencia, carga del cuidador
Coste de no valor	Cancelaciones, pérdida de dosis, duplicidades, visitas evitables, baja adherencia

que incorporen valor añadido: dispositivos más seguros, soporte a trazabilidad, estabilidad, formación, sistemas de información o acuerdos vinculados a resultados cuando sean viables.

Durabilidad terapéutica y redistribución de visitas

La aparición de alternativas con potencial de mayor intervalo entre inyecciones modifica la ecuación económica. Un fármaco de mayor coste por dosis puede resultar organizativamente atractivo si permite reducir visitas, pruebas, actos de inyección o carga para el paciente manteniendo resultados clínicos. A la inversa, un fármaco de menor precio por dosis puede tener un coste global superior si requiere más administraciones, más revisiones o presenta mayor tasa de discontinuación.

Esta reflexión no implica asumir automáticamente que toda innovación de mayor precio aporta eficiencia. El beneficio debe demostrarse con datos locales y de vida real: proporción de pacientes que alcanzan intervalos extendidos, persistencia del efecto, número de visitas evitadas, complicaciones, cambios de tratamiento y resultados visuales. La durabilidad es una promesa de valor solo cuando se traduce en capacidad liberada y en menor carga real para pacientes y profesionales.

Seguridad, trazabilidad y farmacovigilancia

La terapia intravítrea combina medicamentos biológicos, dispositivos, técnica de administración y pacientes frecuentemente pluripatológicos. La seguridad debe abordarse de forma integral. Desde farmacia, los elementos críticos incluyen la trazabilidad de lote, la correcta conservación, la identificación inequívoca del paciente y del ojo tratado, la validación de la prescripción, la minimización de errores de preparación y la gestión rápida de alertas o retiradas.

La trazabilidad adquiere especial importancia con medicamentos biológicos y biosimilares. Registrar el nombre comercial, el lote, la fecha de administración, la indicación y el resultado permite evaluar la seguridad comparativa, detectar señales y responder ante incidencias. Sin esta información, el mundo real se convierte en una sucesión de consumos, no en una fuente útil de aprendizaje.

La farmacovigilancia debe incorporar tanto eventos infrecuentes, pero graves (como endoftalmitis o inflamación intraocular), como problemas operativos que afectan al resultado: retrasos, visitas perdidas, intervalos excesivos, preparación fuera de circuito o cambios no planificados. La seguridad del medicamento es inseparable de la seguridad del proceso.

Datos del mundo real: la contribución específica de farmacia

La farmacia hospitalaria puede contribuir de forma decisiva a la valoración de la terapia en vida real, porque dispone de datos de adquisición, consumo, lote, dispensación, preparación y, en muchos centros, validación de tratamientos. Integrar estos datos con la información clínica oftalmológica permite construir indicadores de valor.

Los indicadores útiles no deberían limitarse al gasto mensual. Es recomendable combinar indicadores de actividad, calidad, seguridad, resultados y economía. La clave está en que sean accionables: deben permitir identificar variabilidad, priorizar mejoras y tomar decisiones de posicionamiento. La Tabla 2 recoge una propuesta de indicadores para una gobernanza compartida que integre actividad, tratamiento, economía, seguridad, resultados y experiencia del paciente.

Tabla 2. Propuesta de indicadores para la evaluación y gobernanza de la terapia intravítrea.

Dimensión	Indicador	Fuente	Uso
Actividad	Inyecciones por mes, pacientes activos, pacientes nuevos	Agenda/historia clínica	Planificación de la capacidad
Tratamiento	Inyecciones por paciente/año, intervalo medio, persistencia	Historia clínica + farmacia	Evaluar la carga y durabilidad
Economía	Coste por paciente/año, coste por indicación, desviación presupuestaria	Compras/farmacia	Seguimiento presupuestario
Seguridad	Incidencias de preparación, eventos notificados, retiradas de lote	Farmacia/farmacovigilancia	Mejora de calidad
Resultados	Cambio de agudeza visual, OCT, necesidad de cambio de tratamiento	Oftalmología	Evaluar la efectividad real
Experiencia	Visitas evitadas, tiempos de espera, satisfacción, carga del cuidador	Encuestas/PREM	Medir el valor para el paciente

OCT: tomografía de coherencia óptica; PREM: medida de la experiencia informada por el paciente (*patient-reported experience measure*).

Gobernanza: decisiones compartidas entre oftalmología, farmacia y gestión

El posicionamiento de fármacos intravítreos no debería construirse desde lógicas separadas: ni exclusivamente clínicas, ni exclusivamente económicas. La complejidad del proceso exige una gobernanza compartida entre oftalmología, farmacia hospitalaria, dirección asistencial y gestión económica. Esta gobernanza ha de permitir introducir innovación de forma ordenada, evaluar resultados, revisar protocolos y adaptar el modelo a la capacidad real del centro.

Un comité o grupo de seguimiento puede revisar periódicamente consumo, resultados, seguridad, intervalos, impacto presupuestario y necesidades organizativas. Esta revisión es especialmente útil cuando se incorporan nuevos fármacos, biosimilares, nuevas indicaciones o presentaciones que modifican el circuito de preparación. La farmacia tiene que actuar como facilitadora de una decisión basada en datos y no únicamente como control presupuestario.

La perspectiva de proceso también permite identificar oportunidades de mejora: agrupación de agendas para optimizar la preparación, reducción de dosis no utilizadas, planificación de *stocks* en función de agendas, circuitos diferenciados para pacientes estables, estrategias de extensión segura de intervalos, digitalización de registros y automatización de indicadores.

Nuevas perspectivas terapéuticas y retos para farmacia

Las nuevas moléculas, las formulaciones de mayor concentración, los dispositivos de liberación sostenida y las terapias génicas, desplazan progresivamente el foco desde la administración repetida hacia modelos más complejos de selección, financiación, seguimiento y evaluación de resultados. Para farmacia hospitalaria, este cambio implica prepararse para gestionar medicamentos de mayor valor unitario, mayor incertidumbre inicial y posibles requisitos especiales de conservación, preparación o administración.

El reto no será únicamente incorporar nuevos tratamientos, sino construir modelos de entrada responsable: criterios de selección, acuerdos de financiación, registros de resultados, farmacovigilancia intensiva y revisión periódica del valor. La experiencia acumulada con anti-VEGF ofrece una lección clara: cuando la innovación se convierte en actividad crónica de alto volumen, la organización del proceso determina una parte sustancial del resultado.

Conclusiones

La terapia intravítrea representa un ámbito en el que la innovación farmacológica, la seguridad de la preparación, la organización asistencial y la sostenibilidad económica están estrechamente vinculadas. Desde la perspectiva de la farmacia hospitalaria, el valor de estas terapias depende no solo de la eficacia del fármaco, sino también de la capacidad del centro para garantizar trazabilidad, calidad, eficiencia operativa y evaluación continua de resultados en vida real.

Puntos clave

- La terapia intravítrea debe analizarse como un proceso asistencial completo, no solo como un conjunto de medicamentos de administración ocular.
- Farmacia hospitalaria aporta valor en seguridad, preparación estéril, trazabilidad, compras, evaluación económica, generación de datos y gobernanza del uso.

- La preparación estéril individualizada exige infraestructura, mantenimiento, procedimientos, formación y validación periódica de competencias; estos costes deben hacerse visibles.
- La sostenibilidad económica requiere evolucionar desde el coste por dosis hacia el coste por paciente/año y el coste por resultado mantenido en vida real.
- Los fármacos con mayor durabilidad pueden liberar la capacidad y reducir la carga del paciente, pero su valor ha de confirmarse con datos locales de intervalos, visitas evitadas y resultados clínicos.
- La integración de datos clínicos, farmacéuticos y económicos es imprescindible para una política del medicamento orientada al valor.
- La mejor decisión terapéutica será aquella que combine eficacia, seguridad, experiencia del paciente y viabilidad organizativa.

Bibliografía

1. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, *et al*. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:127-46.
2. Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, Koerber C, Bennison C, Yoon J. Real-world effectiveness and real-world cost-effectiveness of intravitreal aflibercept and intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Adv Ther*. 2020;37(1):300-15. doi:10.1007/s12325-019-01147-6.
3. Ministerio de Sanidad. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. *BOE*. 2001;65. [Actualización 12 Jul 2003].
5. Garay-Aramburu G, Alonso Herreros JM, Núñez Izquierdo M, Márquez Peiró JF, Vázquez Cruchaga E, González Del Valle F, *et al*. Consenso sobre preparaciones de medicamentos intraoculares. *Farm Hosp*. 2025;49(2):99-108. doi: 10.1016/j.farma.2025.03.004.

Perspectiva del paciente (PROM y PREM)
Patient perspective (PROM and PREM)

B. Romero Núñez, A. Serrano Peluffo, S. Batlle Ferrando, A. Sala Puigdollers

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):181-187
doi: 10.18176/annalsoftal.0066

Resumen

La implantación de la medida de resultados informados por el paciente (PROM, *Patient-Reported Outcome Measures*) y la medida de las experiencias informadas por el paciente (PREM, *Patient-Reported Experience Measures*) en la práctica oftalmológica ha cobrado especial relevancia durante la expansión de la terapia intravítrea (TIV), caracterizada por su elevada frecuencia, carga asistencial y necesidad de adherencia sostenida. Las PROM nos permiten evaluar directamente el impacto funcional y emocional de varias patologías retinianas y de su tratamiento, mientras que las PREM aportan información estructurada sobre la experiencia del paciente en su recorrido asistencial. Ambas herramientas capturan dimensiones que no quedan reflejadas en métricas clínicas tradicionales y que influyen directamente en la satisfacción, el cumplimiento terapéutico y los resultados globales. La integración de PROM y PREM tiene potencial para transformar los modelos asistenciales, mejorar la eficiencia organizativa y consolidar un enfoque centrado en el paciente.

Palabras clave: Medidas de resultados informados por pacientes (PROM). Medidas de experiencia informadas por pacientes (PREM). Calidad de vida relacionada con la visión (VRQoL). Evaluación centrada en el paciente.

Resum

La implantació de la mesura dels resultats informats pel pacient (PROM, *Patient-Reported Outcome Measures*) i de la mesura de les experiències informades pel pacient (PREM, *Patient-Reported Experience Measures*) en la pràctica oftalmològica ha adquirit una rellevància especial durant l'expansió de la teràpia intravítria, caracteritzada per la seva elevada freqüència, la càrrega assistencial i la necessitat d'una adherència sostinguda. Les PROM permeten avaluar directament l'impacte funcional i emocional de diverses patologies retinals i del seu tractament, mentre que les PREM aporten informació estructurada sobre l'experiència del pacient al llarg del seu recorregut assistencial. Ambdues eines capturen dimensions que no queden reflectides en les mètriques clíniques tradicionals i que influeixen directament en la satisfacció, el compliment terapèutic i els resultats globals. La integració de PROM i PREM té el potencial de transformar els models assistencials, millorar l'eficiència organitzativa i consolidar un enfocament centrat en el pacient.

Paraules clau: Mesures de resultats informats pels pacients (PROM). Mesures d'experiència informades pels pacients (PREM). Qualitat de vida relacionada amb la visió (VRQoL). Avaluació centrada en el pacient.

Abstract

The implementation of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) and Patient-Reported Experience Measures (PREMs) in ophthalmological practice has gained particular relevance during the expansion of intravitreal therapy, which is characterized by high treatment frequency, substantial care burden, and the need for sustained adherence.
PROMs allow direct assessment of the functional and emotional impact of various retinal diseases and their treatment, while PREMs provide structured information on patient experience throughout the care pathway. Both tools capture dimensions that are not reflected in traditional clinical metrics and that directly influence satisfaction, therapeutic adherence, and overall outcomes. The integration of PROMs and PREMs has the potential to transform care models, improve organizational efficiency, and strengthen a patient-centered approach.

Keywords: Patient-reported outcome measures (PROMs). Patient-reported experience measures (PREMs). Vision-related quality of life (VRQoL). Patient-centered assessment.

2.4. Perspectiva del paciente (PROM y PREM)
Patient perspective (PROM and PREM)

B. Romero Núñez, A. Serrano Peluffo, S. Batlle Ferrando, A. Sala Puigdollers
Servicio de Oftalmología. Institut Clínic d'Oftalmología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Bárbara Romero Núñez
E-mail: baromero@clinic.cat

Introducción

La terapia intravítrea (TIV) ha revolucionado el manejo de múltiples retinopatías, pero también ha generado una importante carga asistencial. En este contexto, resulta fundamental comprender cómo el paciente experimenta y vive su enfermedad y sus tratamientos.

Las *Patient-Reported Outcome Measures* (PROM) constituyen medidas estandarizadas que evalúan el estado de salud percibido directamente por el paciente, y en oftalmología, estos instrumentos evalúan áreas como la visión funcional, la movilidad, la dependencia, los síntomas o el impacto psicosocial. El cuestionario de función visual del National Eye Institute de 25 ítems (NEI-VFQ-25, *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*) es una de las PROM validadas más utilizadas, proporciona una evaluación detallada del impacto visual en la calidad de vida[1].

Las *Patient-Reported Experience Measures* (PREM), por su parte, evalúan la experiencia del paciente en el proceso asistencial, como los tiempos de espera, comunicación, seguridad, trato recibido, etc., dimensiones críticas en terapias repetitivas como las TIV. Su valor reside fundamentalmente en la identificación de puntos de mejora organizativa y la orientación de mejoras estructurales en la atención[1,2].

Ambas herramientas se alinean con la tendencia global hacia la atención centrada en el paciente y los modelos basados en valor. Las nuevas tendencias, así como recientes estrategias internacionales y publicaciones, destacan la importancia de integrar de manera rutinaria las PROM y PREM en la práctica clínica para mejorar resultados y eficiencia[2].

PROM en la era de la terapia intravítrea

En el ámbito de la patología retiniana, existen varios instrumentos diseñados para evaluar el impacto de la enfermedad y sus tratamientos desde la perspectiva del paciente. Entre ellos, el NEI-VFQ-25 constituye uno de los más utilizados[1,3] (Tabla 1).

El NEI-VFQ-25 es un cuestionario desarrollado por el National Eye Institute para evaluar cómo los problemas de visión afectan la calidad de vida de los pacientes. Incluye 25 ítems organizados en 12 subescalas: 1) salud general; 2) visión general; 3) dolor ocular; 4) actividades cercanas y 5) de distancia; 6) funcionamiento social; 7) salud mental relacionada con la visión; 8) dificultad para conducir; 9) dependencia; 10) limitaciones por problemas visuales; 11) visión de colores; y 12) visión periférica. Cada dominio se valora en una escala que va del 0 al 100 y se calcula la puntuación compuesta global para la calidad de vida visual. Sus diferentes versiones (abreviadas y extendidas) y su disponibilidad en más de 30 idiomas han favorecido su uso generalizado en distintas patologías oftalmológicas[3].

Además del NEI-VFQ-25, existen otras herramientas de medición consolidadas. El cuestionario de impacto de la discapacidad visual (IVI, *Impact of Vision Impairment*) se centra en evaluar la repercu-

Tabla 1. Resumen de medidas de resultados informados por el paciente (PROM, *Patient-Reported Outcome Measures*) y medidas de experiencias informadas por el paciente (PREM, *Patient-Reported Experience Measures*) relevantes aplicables a patología retiniana y terapia intravítrea.

Tipo	Nombre	Autor/grupo	Año	País	Dominios principales	Población/uso principal
PROM	NEI VFQ-25	Mangione *et al.*[4]	2001	EE. UU.	Función visual, salud mental, actividades diarias	Cualquier enfermedad ocular
	IVI	Weih *et al.*[5]	2002	Australia	Independencia, bienestar emocional, relaciones sociales	Discapacidad visual general
	MacDQoL	Mitchell *et al.*[6]	2005	Reino Unido	Independencia, ocio, bienestar	Degeneración macular
	RetCAT	Fenwick *et al.*[7]	2017	Australia	Función visual adaptativa, síntomas retinianos	Enfermedades de retina
	RetDQoL	Woodcock *et al.*[8], Brose *et al.*[9]	2004-2010	Reino Unido/ Alemania	Impacto individualizado de retinopatía diabética en QoL	Retinopatía diabética
	MacTSQ	Mitchell *et al.*[10]	2006-2018	Reino Unido	Satisfacción, información, seguridad, dolor	Tratamientos intravítreos en maculopatías
PREM	PEQ-Eye	Pettersen *et al.*[11]	2004	Noruega	Información, comunicación, trato, organización, satisfacción	Experiencia del paciente en oftalmología (p. ej., inyecciones intravítreas)
	ECES	Dawn *et al.*[12]	2005	EE.UU.	Comunicación, expectativas, participación, información clínica	Experiencia y expectativas en atención oftalmológica

ECES: cuestionario de experiencia en la atención ocular (*Eye Care Experience Survey*); EE. UU.: Estados Unidos; IVI: cuestionario de impacto de la discapacidad visual (*Impact of Vision Impairment*); MacDQoL: cuestionario de calidad de vida dependiente de la degeneración macular (*Macular Disease Dependent Quality of Life Questionnaire*); MacTSQ: cuestionario de satisfacción con el tratamiento macular (*Macular Treatment Satisfaction Questionnaire*); NEI VFQ 25: cuestionario de función visual del National Eye Institute de 25 ítems (*National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*); PEQ-Eye: cuestionario de experiencia del paciente en atención ocular (*Patient Experience Questionnaire-Eye Care*); PREM: medida de experiencias informadas por el paciente (*patient-reported experience measure*); PROM: medida de resultados informados por el paciente (*patient-reported outcome measure*); QoL: calidad de vida (*quality of life*); RetCAT: herramienta de evaluación de problemas retinianos (*Diabetic Retinopathy Computerized Adaptive Testing System*); RetDQoL: cuestionario de calidad de vida de la enfermedad de retinopatía (*Retinopathy Dependent Quality of Life*).

sión de la discapacidad visual en la vida diaria, especialmente en ámbitos como la movilidad, la lectura y el impacto emocional.

Por otra parte, el cuestionario de calidad de vida en baja visión (LVQOL, *Low Vision Quality Of Life Questionnaire*) permite evaluar la calidad de vida de pacientes con baja visión moderada o grave, analizando actividades de la vida diaria, el funcionamiento emocional y el grado de adaptación a la pérdida visual.

Entre las PROM centradas específicamente en la experiencia de tratamiento, destaca el cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la retinopatía (RetTSQ, *Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire*), diseñado para valorar la satisfacción de los pacientes en tratamiento para la retinopatía diabética (RD). Esta herramienta incluye ítems relacionados con la eficacia percibida, los efectos adversos, el dolor, la seguridad, la información proporcionada y la disposición del paciente a continuar el tratamiento.

Su desarrollo psicométrico demostró una elevada fiabilidad interna y, además, se ha validado su relación con la gravedad de la retinopatía, la presencia de edema macular y medidas generales de salud, como el cuestionario breve de 12 ítems (SF 12, *Short Form 12*), lo que demuestra su utilidad clínica. Estudios internacionales lo han empleado para valorar la satisfacción con TIV inhibidoras del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), implantes intravítreos de dexametasona o la fotocoagulación panretiniana[3].

El cuestionario de calidad de vida dependiente de la retinopatía (RetDQoL, *Retinopathy Dependent Quality of Life*) es un cuestionario diseñado específicamente para valorar el impacto de la RD sobre la calidad de vida. Incluye una amplia gama de dominios, como las actividades domésticas, la movilidad, las relaciones personales, la vida social, la autoconfianza, el tiempo requerido para realizar tareas y el manejo de la propia diabetes[8].

Por otro lado, el cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la enfermedad macular (MacTSQ, *Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire*) es una herramienta específicamente desarrollada para medir la satisfacción con el tratamiento de

pacientes con maculopatías[10]. Inspirado en la estructura del cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la retinopatía (RetTSQ, *Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire*) y el de la satisfacción con el tratamiento de la diabetes (DTSQ, *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*), este cuestionario incorpora ítems que evalúan la satisfacción global, la información recibida, la conveniencia del tratamiento, la seguridad percibida, la eficacia y el grado de malestar o dolor asociado a las TIV. Sus propiedades psicométricas se validaron en el ensayo clínico IVAN (*Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation*), que comparó distintos regímenes de tratamiento con anti-VEGF[13].

Los análisis factoriales revelaron dos subescalas principales: una centrada en la conveniencia y la información, y otra en la seguridad, la eficacia y el malestar. Además, se ha observado que los pacientes con mejoría visual reportan mayores niveles de satisfacción y que las pautas a demanda o *pro re nata* pueden proporcionar una experiencia más favorable para algunos pacientes. El MacTSQ ha sido traducido a más de 30 idiomas y se ha usado en otros ensayos clínicos, como REPAIR y RELIGHT[13].

Finalmente, el sistema de evaluación adaptativa computarizada para la RD (RetCAT, *Diabetic Retinopathy Computerized Adaptive Testing system*) representa una nueva generación de PROM[14]. Este sistema evalúa el impacto de la RD y del edema macular diabético en diez dominios específicos de calidad de vida, incluyendo síntomas visuales, limitación en actividades, movilidad, estado emocional, preocupaciones, vida social, conveniencia, repercusión económica, conducción y dificultades bajo distintos niveles de iluminación. Su diseño se fundamenta en bancos de ítems calibrados mediante modelos psicométricos avanzados, desarrollados gracias a estudios cualitativos y cuantitativos con cientos de pacientes.

Una de sus principales ventajas es la eficiencia: el sistema selecciona de manera inteligente los ítems que mejor se adaptan al nivel de afectación del paciente, obteniendo resultados precisos en apenas 2 minutos por dominio. Se ha demostrado su alta validez y sensibilidad para detectar diferencias según la gravedad de la enfermedad, así como correlaciones con otras medidas funcionales y de calidad de vida. Se está utilizando en la práctica clínica en varios centros para monitorizar el impacto de las TIV en pacientes con edema macular diabético[15].

Evidencia en mundo real de uso de PROM

La utilización de PROM en contextos de vida real ha aumentado de manera significativa en los últimos años, especialmente en el ámbito de la TIV. Las PROM aportan información complementaria a las métricas clínicas tradicionales, permitiendo evaluar aspectos funcionales, emocionales y de calidad de vida que no quedan reflejados en parámetros como la agudeza visual o medidas estructurales de tomografía de coherencia óptica. Un estudio longitudinal realizado en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular tratados con aflibercept mostró que las PROM detectan correlaciones significativas entre edad, movilidad, autocuidado y ansiedad. Además, se observaron diferencias entre pacientes no tratados (*naïve*) y previamente tratados, así como una correlación positiva entre el número de inyecciones y la percepción global de salud[16].

Esta evidencia demuestra que la evolución clínica puede no reflejar completamente el estado funcional percibido y que las PROM pueden aportar información para afinar decisiones terapéuticas, permitiendo evaluar la efectividad real de los tratamientos más allá de la agudeza visual[1,16].

Una revisión reciente identificó que el uso de PROM: mejora resultados en un 68% de estudios cuando se emplean como herramientas de monitorización vinculadas a rutas asistenciales; genera beneficios cuando se utilizan para cribado y detección precoz de deterioro funcional; y mejora la toma de decisiones clínicas. No obstante, se observaron limitaciones metodológicas y heterogeneidad en su uso[16].

Se ha documentado que las PROM proporcionan información relevante para la toma de decisiones clínicas y la comunicación médico-paciente. La evaluación de dominios como actividades de la vida diaria, movilidad, participación social y salud emocional (incluidos en instrumentos como el NEI-VFQ-25, el IVI y el LVQOL) permite identificar limitaciones funcionales que pueden no ser evidentes en las pruebas clínicas habituales. Estos dominios son especialmente sensibles a los cambios producidos por la recuperación parcial de la función visual o por la estabilización de lesiones retinianas. La incorporación de PROM facilita la personalización del tratamiento, la identificación de pacientes con mayor carga emocional y la optimización de la planificación de sucesivas TIV[1,16].

PREM en la era de la terapia intravítrea

Las PREM adquieren una importancia creciente en el ámbito del tratamiento intravítreo, al permitir evaluar la experiencia del paciente durante el proceso asistencial, identificando elementos que influyen en la adherencia, la satisfacción y la percepción global de calidad asistencial. Se centran en aspectos clave, como la comunicación con los profesionales, el tiempo de espera, la sensación de seguridad, la organización del flujo de atención, la información proporcionada y el trato recibido. Son fundamentales para detectar barreras organizativas que afectan directamente al bienestar del paciente.

Aunque la literatura sobre PREM en oftalmología es más limitada que en el caso de las PROM, existen instrumentos validados que permiten evaluar la experiencia del paciente en su interacción con los servicios oftalmológicos, muchos de ellos aplicables y especialmente relevantes en el contexto de la TIV. El uso de PREM en este ámbito ayuda a identificar problemas recurrentes que puedan afectar a la adherencia terapéutica. Se describe, por ejemplo, que los tiempos de espera prolongados, la escasa comunicación sobre el procedimiento, la falta de información sobre efectos adversos o la sensación de poca participación en la toma de decisiones pueden reducir la satisfacción del paciente y, en consecuencia, la continuidad del tratamiento. Las PREM permiten evaluar estos elementos de forma estructurada y actuar sobre ellos mejorando el diseño de los circuitos asistenciales[17,18].

Asimismo, organizaciones internacionales de calidad asistencial destacan que la integración de PREM en la práctica clínica fomenta la atención centrada en la persona y contribuye a mejorar la seguridad y la confianza del paciente. La evidencia reciente subraya que las PREM en el ámbito de las TIV no solo capturan la experiencia global del paciente, sino que también ayudan a optimizar procesos mediante su incorporación a sistemas digitales. De esta manera, las unidades pueden monitorizar de forma continua la experiencia real del paciente y detectar puntos críticos, como la sobrecarga de agendas, la variabilidad en los tiempos de atención o la falta de información clara antes y después de las inyecciones[18].

El cuestionario de experiencia del paciente en atención ocular (PEQ-Eye, *Patient Experience Questionnaire-Eye Care*) es una adaptación del PEQ, un cuestionario validado ampliamente que evalúa la experiencia del paciente respecto a la información recibida, accesibilidad, comunicación, coordinación asistencial y satisfacción global. Este tipo de PREM es especialmente útil en el seguimiento seriado de pacientes sometidos a múltiples inyecciones, ya que permite comparar la calidad de la experiencia longitudinalmente. Por otro lado, el cuestionario de expectativas en la atención ocular (ECES, *Eye Care Expectations Survey*) es un instrumento desarrollado para medir las expectativas y experiencia del paciente respecto a su atención oftalmológica. Aunque no se diseñó específicamente para la TIV, el ECES es plenamente aplicable para evaluar si el paciente comprende por qué necesita inyecciones, cuantificar su grado de participación en decisiones, valorar la suficiencia de la información sobre riesgos y expectativas visuales e identificar brechas en la comunicación que puedan impactar en la adherencia.

Existen PREM genéricas ampliamente utilizados en sistemas sanitarios europeos que son fácilmente adaptables al ámbito de las TIV, entre ellos la herramienta de mejora mediante retroalimentación de la experiencia asistencial (CEFIT, *Care Experience Feedback Improvement Tool*), la experiencia del paciente en servicios de salud ambulatorios (HSOPE, *Health Services Outpatient Experience*) o el instrumento de evaluación de la experiencia del paciente crónico (IEXPAC).

El IEXPAC constituye una herramienta válida y aplicable al contexto de la TIV; es una de las pocas PREM completamente desarrolladas en español y con evidencia sólida en población real. Se desarrolló como instrumento para medir la experiencia del paciente crónico en su relación con el sistema sanitario, los profesionales y los servicios sociales. Permite evaluar dimensiones relevantes, como la coordinación entre niveles, la interacción con los profesionales, el apoyo al autocuidado y la utilización de servicios digitales[19].

A pesar de su potencial, la implantación de PREM en la práctica oftalmológica sigue siendo limitada y, en la mayoría de los casos, se utiliza de manera puntual en proyectos de investigación, más que como herramienta sistemática de monitorización.

Discusión

La integración de PROM y PREM en la TIV ha demostrado un valor significativo para comprender aspectos funcionales y de experiencia del paciente que no quedan reflejados en parámetros clínicos tradicionales. Las PROM, por su lado, permiten detectar limitaciones reales en visión funcional, bienestar emocional o impacto social que pueden influir en la adherencia y satisfacción del paciente, mientras que las PREM aportan información clave

sobre la experiencia asistencial. Todo ello contribuye a un enfoque más integral y centrado en el paciente. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica habitual continúa enfrentando desafíos importantes. Entre ellos destacan la falta de estandarización, la variabilidad en los instrumentos utilizados y la escasa integración en las historias clínicas electrónicas, lo que dificulta su uso sistemático.

Muchos centros carecen de tiempo y recursos para administrar, procesar e interpretar estos cuestionarios, y en ocasiones existe una resistencia cultural por parte de profesionales que no ven claro su impacto inmediato en la toma de decisiones clínicas. A esto se suma la carga para el paciente, especialmente en PROM complejos con altos requisitos de lectura o comprensión, lo que puede limitar su aplicabilidad en poblaciones vulnerables. En conjunto, estos retos subrayan la necesidad de avanzar hacia herramientas más breves, digitales, adaptativas y fácilmente integrables en los flujos asistenciales, así como hacia una mayor formación y sensibilización del personal sanitario.

Conclusión

Las PROM y PREM representan herramientas fundamentales para avanzar hacia una atención centrada en el paciente en el ámbito de la TIV. Su uso permite captar el impacto funcional, emocional y experiencial del tratamiento, optimizar circuitos asistenciales y mejorar la comunicación y la adherencia. Aunque persisten desafíos para su integración plena en la práctica clínica, su adopción sistemática constituye un pilar indispensable para ofrecer una atención oftalmológica alineada con las necesidades reales de los pacientes y con los modelos de salud basados en valor.

Puntos clave

- Las PROM y PREM permiten captar dimensiones funcionales, emocionales y experienciales del paciente que no reflejan las métricas clínicas tradicionales.
- En la era de la terapia intravítrea, estas herramientas son esenciales para entender el impacto real de la enfermedad y del tratamiento en la vida del paciente.
- Las PROM evalúan la calidad de vida y el estado funcional percibido, mientras que las PREM analizan la experiencia asistencial y detectan áreas de mejora organizativa.
- Su integración mejora la toma de decisiones clínicas, la adherencia terapéutica y la comunicación médico-paciente.
- A pesar de su alto potencial, su implementación sistemática sigue limitada, requiriendo herramientas más eficientes, digitales e integradas en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Casaca P, Schäfer W, Nunes AB, Sousa P. Using patient-reported outcome measures (PROMs) and patient-reported experience measures (PREMs) to elevate the quality of healthcare. *Int J Qual Health Care*. 2023;35(4):mzad098. doi: 10.1093/intqhc/mzad098.
2. Benson T. Why health services should use generic PROMs and PREMs. *BMJ Open Qual*. 2025;14(4):e003435. doi: 10.1136/bmjoq-2025-003435.
3. Qasim A, Devji T, Phillips MR, Wykoff CC, Kaiser PK, Thabane L, *et al*. Seeing the patient's perspective: a guide to patient-reported outcome measures and minimal important differences in ophthalmic research. *Eye*. 2022;36(7):1339-41. doi: 10.1038/s41433-022-01989-5.
4. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, *et al*. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050-8. doi: 10.1001/archopht.119.7.1050.
5. Weih LM, Hassell JB, Keeffe J. Assessment of the impact of vision impairment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):927-35.
6. Mitchell J, Wolffsohn JS, Woodcock A, Anderson SJ, McMillan CV, Ffytche T, *et al*. +Psychometric evaluation of the MacDQoL individualised measure of the impact of macular degeneration on quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:25. doi: 10.1186/1477-7525-3-25.
7. Fenwick EK, Khadka J, Pesudovs K, Rees G, Wong TY, Lamoureux EL. Diabetic retinopathy and macular edema quality-of-life item banks: development and initial evaluation using computerized adaptive testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(14):6379-87. doi: 10.1167/iovs.16-20950.
8. Woodcock A, Bradley C, Plowright R, Ffytche T, Kennedy-Martin T, Hirsch A. The influence of diabetic retinopathy on quality of life: interviews to guide the design of a condition-specific, individualised questionnaire: the RetDQoL. *Patient Educ Couns*. 2004;53(3):365-83.
9. Brose LS, Bradley C. Psychometric development of the individualized Retinopathy Dependent Quality of Life questionnaire (RetDQoL). *Value Health*. 2010;13(1):119-27. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00589.x.
10. Mitchell J, Bradley C. Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire (MacTSQ). [Internet]. ePROVIDE; 2018. Disponible en: https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/macular-disease-treatment-satisfaction-questionnaire
11. Pettersen KI, Veenstra M, Guldvog B, Kolstad A. The Patient Experiences Questionnaire: development, validity and reliability. *Int J Qual Health Care*. 2004;16(6):453-63. doi: 10.1093/intqhc/mzh074.
12. Dawn AG, McGwin G, Lee PP. Patient expectations regarding eye care: development and results of the Eye Care Expectations Survey

(ECES). *Arch Ophthalmol*. 2005;123(4):534-41. doi: 10.1001/archopht.123.4.534.

13. Mitchell J, Bradley C. Design and development of the MacTSQ measure of satisfaction with treatment for macular conditions used within the IVAN trial. *J Patient Rep Outcomes*. 2018;2(1):5. doi: 10.1186/s41687-018-0031-z.
14. PROMinsight. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema [Internet]. Disponible en: https://prominsight.com/diabetic-retinopathy/.
15. Fenwick EK, Barnard J, Gan A, Loe BS, Khadka J, Pesudovs K, *et al*. Computerized adaptive tests: efficient and precise assessment of the patient-centered impact of diabetic retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(7):3. doi: 10.1167/tvst.9.7.3.
16. Bonsel J, Bonsel JM, Itiola AJ, Huberts AS, Bonsel GJ, Penton H. The use of patient-reported outcome measures to improve patient-related outcomes: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2024;22:101. doi: 10.1186/s12955-024-02312-4.
17. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP, *et al*. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005094. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005094.
18. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, *et al*. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9.
19. Mira JJ, Nuño-Solinís R, Guilabert-Mora M, Solas-Gaspar O, Fernández-Cano P, González-Mestre MA, *et al*. Development and validation of an instrument for assessing patient experience of chronic illness care. *Int J Integr Care*. 2016;16(3):13. doi: 10.5334/ijic.2443.

3. SISTEMAS INFORMÁTICOS Y RECOGIDA DE DATOS

3.1. Sistemas informáticos y recogida de datos
A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch 189

Sistemas informáticos y recogida de datos
Information systems and data collection

A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales, A. Gómez-Benlloch

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):189-195
doi: 10.18176/annalsoftal.0067

Resumen

La generación de evidencia en vida real (RWE, *real-world evidence*) se ha consolidado como una herramienta fundamental para evaluar los resultados de los tratamientos intravítreos en condiciones reales de práctica clínica. En este contexto, la calidad de los resultados obtenidos en dichos estudios depende en gran medida de los sistemas de información empleados para la recogida y gestión de los datos. Estos sistemas deben permitir una captura estructurada y estandarizada de la información, ser fáciles de utilizar en un entorno asistencial con elevada carga de trabajo, garantizar la seguridad y confidencialidad, y facilitar la integración de datos clínicos y de imagen.

Actualmente, existen dos grandes modelos para la obtención de información procedente de la práctica clínica: los sistemas de historia clínica electrónica con capacidad de extracción automatizada de datos y las plataformas específicas de registro de datos. Ambos enfoques presentan ventajas y limitaciones, pero han demostrado ser herramientas eficaces para la creación de grandes cohortes multicéntricas y la generación de conocimiento clínico de alta calidad.

Finalmente, el verdadero valor de los sistemas de información no reside únicamente en su capacidad para almacenar datos, sino en transformarlos en evidencia útil para la toma de decisiones clínicas. En esta dirección, las herramientas de análisis masivo de datos y la inteligencia artificial (IA) desempeñan un papel cada vez más importante en la explotación e interpretación de la creciente cantidad de información disponible en retina médica.

Palabras clave: Evidencia en vida real. Sistemas de información. Historia clínica electrónica. Registros clínicos. Terapia intravítrea. *Big data*. Inteligencia artificial.

Resum

La generació d'evidència en vida real (RWE, *real-world evidence*) s'ha consolidat com una eina fonamental per avaluar els resultats dels tractaments intravitris en condicions reals de pràctica clínica. En aquest context, la qualitat dels resultats obtinguts en aquests estudis depèn en gran mesura dels sistemes d'informació utilitzats per a la recollida i la gestió de les dades. Aquests sistemes han de permetre una captura estructurada i estandarditzada de la informació, ser fàcils d'utilitzar en un entorn assistencial amb una elevada càrrega de treball, garantir la seguretat i la confidencialitat i facilitar la integració de dades clíniques i d'imatge.

Actualment, existeixen dos grans models per a l'obtenció d'informació procedent de la pràctica clínica: els sistemes d'història clínica electrònica amb capacitat d'extracció automatitzada de dades i les plataformes específiques de registre de dades. Ambdós abordatges presenten avantatges i limitacions, però han demostrat ser eines eficaces per a la creació de grans cohorts multicèntriques i la generació de coneixement clínic d'alta qualitat.

Finalment, el veritable valor dels sistemes d'informació no rau únicament en la seva capacitat per emmagatzemar dades, sinó a transformar-les en evidència útil per a la presa de decisions clíniques. En aquesta direcció, les eines d'anàlisi massiva de dades i la intel·ligència artificial (IA) exerceixen un paper cada vegada més rellevant en l'explotació i la interpretació de la creixent quantitat d'informació disponible en retina mèdica.

Paraules clau: Evidència en vida real. Sistemes d'informació. Història clínica electrònica. Registres clínics. Teràpia intravítria. *Big data*. Intel·ligència artificial.

Abstract

Real-world evidence (RWE) has become a key tool for evaluating the outcomes of intravitreal therapies under routine clinical practice conditions. In this context, the quality of the results obtained in these studies largely depends on the information systems used for data collection and management. These systems should enable structured and standardized data capture, be easy to use in busy clinical settings, ensure security and confidentiality, and facilitate the integration of clinical and imaging data.

Currently, there are two main approaches to obtaining information from real-world clinical practice: electronic health record systems with automated data extraction capabilities and clinical registry platforms. Both approaches have advantages and limitations; however, they have proven to be effective tools for establishing large multicenter cohorts and generating high-quality clinical evidence.

Finally, the true value of information systems lies not only in their ability to store data but also in their capacity to transform it into meaningful evidence that supports clinical decision-making. In this context, big data analytics and artificial intelligence are playing an increasingly important role in the analysis and interpretation of the growing volume of information available in medical retina.

Keywords: Real-world evidence. Information systems. Electronic health records. Clinical registries. Intravitreal therapy. Big data. Artificial intelligence.

3.1. Sistemas informáticos y recogida de datos
Information systems and data collection

A. Parrado-Carrillo[1], C. Bernal-Morales[2], A. Gómez-Benlloch[3]

[1]Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centre Esperança). Barcelona. [2]Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. [3]Servicio de Oftalmología. Consorci Sanitari Integral. Barcelona.

Correspondencia:
Alba Parrado-Carrillo
E-mail: alba.parrado.carrillo@hmar.cat

Introducción

La generación de RWE se basa en la recogida y análisis de datos procedentes de la práctica clínica. A diferencia de los ensayos clínicos, donde la obtención de información se realiza en un entorno altamente protocolizado, los estudios de RWE dependen de datos generados durante la actividad asistencial diaria. Por este motivo, la calidad y estandarización en la recogida de dichos datos constituyen elementos fundamentales para garantizar la validez y la utilidad de los resultados obtenidos[1].

La recogida de los datos recae habitualmente en los propios profesionales sanitarios responsables de la atención de los pacientes. En un contexto asistencial cada vez más complejo y con una elevada carga de trabajo, resulta imprescindible disponer de herramientas que permitan registrar la información de forma eficiente y rápida. En este sentido, los sistemas informáticos y la digitalización de la historia clínica llevada a cabo en los últimos años han desempeñado un papel clave al facilitar la adquisición de grandes volúmenes de datos.

Actualmente, existen dos grandes modelos para la obtención de datos de práctica clínica real. Por un lado, los sistemas de gestión de historia clínica electrónica con capacidad de extracción automatizada de datos, como el programa Medisoft® (United Kingdom National Ophthalmology database) o el sistema IRIS® (Intelligent Research in Sight, Estados Unidos); y las herramientas específicas de registro de datos, como la plataforma online Fight Retinal Blindness! (FRB) (Save Sight Institute, Sydney, Australia)[2-4]. La elección de una u otra estrategia dependerá de las características de cada entorno asistencial y de los objetivos específicos del estudio. En cualquier caso, la calidad de los sistemas de información y de los datos que generan constituye uno de los pilares fundamentales para el desarrollo de RWE fiable y clínicamente relevante.

Características de los sistemas de información para la recogida de datos de práctica clínica

Los sistemas utilizados para generar RWE deben reunir una serie de requisitos que garanticen la obtención de datos de alta calidad, puesto que de ello dependerá la fiabilidad de los resultados.

Uno de los aspectos más importantes es la capacidad de realizar una recogida estructurada de la información. Aunque la mayoría de los centros sanitarios disponen actualmente de historias clínicas electrónicas, muchas de ellas almacenan una parte importante de la información en campos de texto libre. Este tipo de registro presenta importantes limitaciones, ya que dificulta la extracción automatizada de datos, favorece la variabilidad entre observadores y aumenta el riesgo de omisión de variables relevantes. Por el contrario, los sistemas basados en campos estructurados y varia-

bles predefinidas facilitan la estandarización, reducen los errores de registro y permiten su posterior procesamiento y análisis de forma más eficiente.

Igualmente importante es que la herramienta disponga de una interfaz sencilla y rápida de utilizar. Como se ha comentado, en la mayoría de los casos, la introducción de los datos recae sobre los propios profesionales sanitarios responsables de la atención clínica, por lo que es importante que estos sistemas minimicen la carga de trabajo asociada. Los sistemas complejos o que requieren tiempos prolongados de cumplimentación suelen asociarse a una menor adherencia y una mayor proporción de información incompleta.

Otro requisito fundamental es que la herramienta haya sido previamente validada y haya demostrado su capacidad para generar datos fiables y de alta calidad en otras cohortes. La existencia de publicaciones científicas derivadas de los datos recogidos o su utilización en registros multicéntricos aportan garantías sobre la robustez del sistema y la validez de la información obtenida.

Ya concretamente en el ámbito de la oftalmología (y de la retina médica), un aspecto importante a considerar es que los sistemas de información sean capaces de integrar distintos tipos de datos. Además de la información demográfica básica y de variables clínicas, resulta especialmente relevante la incorporación de datos anatómicos y de imagen, debido a que la práctica clínica oftalmológica actual se apoya de forma rutinaria en técnicas de imagen como la tomografía de coherencia óptica o la angiografía por tomografía de coherencia óptica. La posibilidad de vincular y analizar conjuntamente datos clínicos y de imagen representa una ventaja estratégica para la generación de RWE y constituye uno de los pilares sobre los que se están desarrollando actualmente numerosas aplicaciones de IA[5].

Por último, cualquier sistema de información destinado a la recogida de datos clínicos debe garantizar la protección de la información de los pacientes y el cumplimiento de la normativa vigente en materia de privacidad y seguridad. Para ello, es imprescindible incorporar mecanismos de pseudonimización y/o anonimización de los datos, sistemas de control de acceso y procedimientos que aseguren el cumplimiento de los requisitos regulatorios aplicables en cada territorio[6].

Sistemas de gestión de la historia clínica con exportación de datos automatizada

Los sistemas de gestión de historia clínica electrónica con capacidad de exportación automatizada de datos representan actualmente una de las herramientas más potentes para la generación de RWE.

Su principal característica es que combinan la función asistencial con la investigadora: por un lado, actúan como gestores de la historia clínica electrónica; por otro, incorporan mecanismos para la extracción automatizada de estos datos (para su posterior análisis), sin necesidad de realizar registros adicionales o procesos manuales de transcripción.

Este enfoque presenta importantes ventajas respecto a otros modelos. En primer lugar, reduce los errores de transcripción al eliminar la necesidad de introducir los mismos datos de forma duplicada en diferentes plataformas. Asimismo, como permite la inclusión de todos los pacientes registrados, reduce el riesgo de sesgos de selección y favorece la obtención de resultados más representativos de la práctica clínica real. Otra ventaja es la actualización continua de la información. Los datos se incorporan al sistema conforme se desarrolla la actividad asistencial, permitiendo disponer en todo momento de cohortes actualizadas y facilitando auditorías de resultados en tiempo real.

Uno de los ejemplos más representativos en oftalmología es Medisoft®, un sistema de historia clínica electrónica especializado utilizado en más de 150 hospitales del National Health Service (NHS) del Reino Unido. La amplia implantación de esta plataforma permitió la creación de grandes bases de datos multicéntricas de pacientes con enfermedades retinianas de forma muy temprana, convirtiendo al Reino Unido en uno de los países pioneros en la generación de RWE en retina médica. Un claro ejemplo es el *Report 1*, publicado en 2014, que describió los resultados de la base de datos nacional inglesa de pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular: 12.951 ojos que habían recibido un total de 92.976 inyecciones de ranibizumab en pauta *pro re nata* (es decir, cuando sea necesario). Este trabajo fue uno de los primeros que evidenció que los resultados de agudeza visual en la práctica clínica eran peores que los descritos en los ensayos clínicos con una tasa anual de inyecciones también significativamente menor[2].

Otro ejemplo destacado es el IRIS Registry®, promovido por la American Academy of Ophthalmology (AAO). Puesto en marcha en 2014 con el objetivo de mejorar la calidad asistencial y facilitar la investigación clínica, el registro integra información procedente de múltiples sistemas de historia clínica electrónica utilizados por oftalmólogos de todo Estados Unidos. Gracias a su enorme volumen de datos, el IRIS Registry® se ha convertido en una de las mayores bases de datos oftalmológicas del mundo y ha permitido desarrollar numerosos estudios de RWE. Entre ellos destacan los resultados de su cohorte de pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular, publicada en 2018, incluyendo más de 13.000 ojos tratados con terapia de inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial[7].

Así pues, la experiencia acumulada con sistemas como Medisoft® e IRIS® demuestra que son herramientas especialmente útiles para la evaluación de resultados clínicos en cohortes amplias y multicéntricas en oftalmología, permitiendo generar evidencia científica de alta calidad de forma relativamente rápida y con un coste significativamente inferior al de los estudios prospectivos tradicionales.

Sin embargo, a pesar de sus numerosas ventajas, estos sistemas también presentan algunas limitaciones. Su implementación requiere una historia clínica electrónica suficientemente estructurada para permitir la extracción automatizada de la información, puesto que si se utilizan muchos campos de texto libre, se dificulta el procesamiento de los datos.

Por otra parte, la calidad de los resultados obtenidos continúa dependiendo de la calidad de los datos introducidos durante la práctica clínica habitual. Variables incompletas, errores de registro o diferencias en los criterios diagnósticos y de tratamiento pueden introducir sesgos y afectar a la validez de las conclusiones. Del mismo modo, determinadas variables de interés para la investigación pueden no formar parte de la historia clínica rutinaria y, por tanto, no estar disponibles para su análisis retrospectivo.

Finalmente, la implantación de sistemas capaces de explotar datos clínicos de forma automatizada requiere inversiones económicas significativas y recursos tecnológicos especializados, aspectos que pueden limitar su adopción en algunos entornos sanitarios.

Plataformas de registro de datos

Cuando la extracción automatizada de información a partir de la historia clínica electrónica no es posible o resulta limitada por la heterogeneidad de los sistemas informáticos existentes, las plataformas específicas de registro de datos constituyen una alternativa especialmente útil para la generación de RWE. Estas herramientas han sido diseñadas específicamente para la captura de datos clínicos de alta calidad, permitiendo una recogida estructurada y estandarizada de la información relevante.

Una de sus principales ventajas es que facilitan el registro sistemático de todas aquellas variables consideradas esenciales para el análisis posterior. A diferencia de muchas historias clínicas electrónicas, donde la información puede encontrarse dispersa o almacenada en campos de texto libre, estas plataformas incorporan formularios estructurados con variables predefinidas, favoreciendo que se completen todos los datos y reduciendo la variabilidad.

Asimismo, se favorece la creación de registros multicéntricos al garantizar que todos los centros participantes utilizan las mismas definiciones y criterios de recogida de datos. Esta estandarización facilita la comparación de resultados entre instituciones y mejora la capacidad para generar evidencia robusta.

Sin embargo, estas plataformas también presentan limitaciones. La principal de ellas es que, en la mayoría de los casos, requieren una introducción adicional de los datos por parte de los profesionales sanitarios. Esta duplicidad de procesos implica que la información registrada durante la asistencia clínica debe introducirse posteriormente en la plataforma de investigación, lo que supone un incremento del tiempo y del esfuerzo dedicados a la recogida de datos. Aunque este inconveniente puede limitar su utilización en entornos con elevada carga asistencial, su impacto puede minimizarse mediante diseños sencillos y la definición de conjuntos mínimos de variables estrictamente necesarias para los objetivos del registro.

Un ejemplo de este tipo de herramientas es la plataforma Fight Retinal Blindness! (FRB), desarrollada por Save Sight Institute (Australia) con el objetivo de facilitar la recogida de datos sobre enfermedades retinianas tratadas en la práctica clínica. Desde su creación, la herramienta FRB ha sido ampliamente validada y utilizada como base para numerosas publicaciones de RWE en distintos países, convirtiéndose en uno de los registros internacionales de referencia en retina médica[8,9].

La plataforma FRB está basada en tecnología web, por lo que no requiere instalaciones ni infraestructuras informáticas complejas,

facilitando así el desarrollo de proyectos multicéntricos nacionales e internacionales. Asimismo, con el objetivo de minimizar la carga de trabajo asociada a la introducción de datos, el conjunto mínimo de variables a registrar ha sido cuidadosamente optimizado. La protección de los datos de los pacientes constituye otro de los pilares fundamentales del sistema, puesto que la información almacenada se encuentra pseudonimizada mediante algoritmos de cifrado unidireccional.

Además de su utilidad como herramienta de investigación, incorpora una funcionalidad adicional, que es la generación automática de gráficos evolutivos que resumen visualmente la trayectoria funcional de cada paciente a lo largo del tiempo. Estas representaciones permiten sintetizar de forma intuitiva meses o incluso años de seguimiento y tratamiento, facilitando la interpretación de la respuesta terapéutica tanto por parte del clínico como del propio paciente en la consulta.

La experiencia acumulada con plataformas como esta demuestra que, a pesar de requerir un esfuerzo adicional para la introducción de datos, continúan desempeñando un papel fundamental en aquellos entornos donde la extracción automatizada de información no es posible. Su capacidad para estandarizar la recogida de datos, facilitar la colaboración multicéntrica y generar RWE de alta calidad, la convierte en un recurso de gran valor para la investigación clínica en oftalmología.

Explotación y análisis de los datos

La utilidad de los sistemas de información no reside únicamente en su capacidad para almacenar datos, sino en su potencial para transformarlos en evidencia. El objetivo último de los estudios de RWE no es acumular grandes volúmenes de información, sino analizar dichos datos de forma rigurosa para extraer conclusiones clínicamente relevantes. Solo de esta forma será posible realizar comparaciones entre centros, regiones o países, así como con las cohortes de los ensayos clínicos; comparaciones que permiten identificar diferencias en los resultados obtenidos, analizar posibles factores asociados y evaluar la calidad de la atención prestada a los pacientes.

Como se ha comentado previamente, el principal desafío actual no radica en la disponibilidad de los datos, sino en garantizar su calidad y disponer de herramientas capaces de analizarlos e interpretarlos correctamente. Por tanto, la calidad de la evidencia generada dependerá tanto de la calidad de los datos registrados como de la metodología empleada para su explotación.

Mientras que la disponibilidad de grandes cantidades de datos aporta numerosas ventajas, como la posibilidad de crear cohortes más amplias y representativas de la práctica clínica habitual, el procesamiento y análisis de estos grandes volúmenes de información también plantean importantes desafíos metodológicos y tecnológicos[10]. En este escenario, las herramientas de análisis masivo de datos (*big data*) y las aplicaciones basadas en IA están adquiriendo un papel cada vez más relevante. Estas tecnologías permiten procesar grandes cantidades de información de forma eficiente, identificar patrones complejos difícilmente detectables mediante métodos convencionales y generar modelos predictivos. Aunque sus aplicaciones potenciales son amplias, su utilidad depende, una vez más, de la disponibilidad de datos estructurados, completos y de alta calidad.

Discusión

Los estudios de RWE se han convertido en una herramienta fundamental para evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos intravítreos en condiciones reales de práctica clínica. Facilitan la comparación de resultados entre cohortes, centros o sistemas sanitarios y permiten contrastar los resultados observados en la práctica clínica con aquellos descritos en los ensayos pivotales. Todo ello contribuye a identificar áreas de mejora, optimizar los recursos sanitarios disponibles y evaluar la calidad de la atención ofrecida a los pacientes.

Sin embargo, la robustez de los resultados obtenidos mediante estudios de RWE depende de forma directa de la calidad de los datos recolectados y de las herramientas utilizadas para su captura y análisis. Por definición, los datos procedentes de la práctica clínica presentan una mayor variabilidad y un menor grado de control que los generados en un ensayo clínico. La existencia de visitas no protocolizadas, diferencias en los criterios de seguimiento entre profesionales o centros, pérdidas de seguimiento y registros incompletos constituyen limitaciones inherentes a este tipo de estudios. Por este motivo, resulta esencial disponer de sistemas de información que permitan una recogida de datos lo más estructurada, estandarizada y completa posible.

Así pues, una de las principales limitaciones de los estudios de RWE no radica en la disponibilidad de datos, que en la actualidad es enorme gracias a la digitalización de la historia clínica,

sino en la calidad y explotabilidad de dicha información. Del mismo modo, el creciente volumen de información generado plantea importantes retos relacionados con el procesamiento e interpretación de los datos. Las metodologías de análisis de *big data* y, más recientemente, las herramientas basadas en IA están contribuyendo de forma significativa a superar algunas de estas limitaciones y a extraer conocimiento clínicamente relevante a partir de conjuntos de datos cada vez más complejos.

La situación actual en España presenta desafíos adicionales. A diferencia de otros países que disponen de sistemas de historia clínica electrónica diseñados para facilitar la extracción automatizada de datos, en nuestro entorno existe una notable heterogeneidad de plataformas informáticas entre comunidades autónomas, hospitales e incluso servicios dentro de un mismo centro. Dichos sistemas actúan exclusivamente como gestores de la historia clínica electrónica y no han sido diseñados para la recogida estructurada de información ni para su posterior explotación con fines de investigación. Esta falta de interoperabilidad y de estandarización ha constituido una de las principales barreras para el desarrollo de grandes registros multicéntricos nacionales y para la generación de RWE a gran escala en los últimos años[11].

A pesar de estas limitaciones, el desarrollo de plataformas específicas de registro de datos y el esfuerzo colaborativo de numerosos investigadores han permitido avanzar de forma notable en el conocimiento de los resultados obtenidos con las terapias intravítreas en nuestro país[12-14].

Conclusión

El futuro de la investigación basada en datos de práctica clínica no dependerá tanto de la cantidad de información disponible como de nuestra capacidad para registrarla de forma estructurada, garantizar su calidad y transformarla en conocimiento útil para mejorar la atención de los pacientes, lo que está íntimamente relacionado con la calidad de los sistemas de información empleados para dicho fin.

Puntos clave

- Los estudios de RWE permiten evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos intravítreos en condiciones reales de práctica clínica.
- La calidad de la evidencia generada en los estudios de RWE depende directamente de la calidad de los sistemas de información utilizados y de la capacidad para recoger datos de forma estructurada y estandarizada.
- Los sistemas con extracción automatizada de datos y las plataformas específicas de registro constituyen estrategias complementarias para la generación de grandes cohortes multicéntricas de práctica clínica real.
- El principal desafío actual no es la disponibilidad de datos, sino garantizar su calidad y correcta explotación para transformarlos en conocimientos clínicamente relevantes.
- Las herramientas de análisis masivo de datos y la IA están llamadas a desempeñar un papel clave en la interpretación de grandes bases de datos oftalmológicas y en la optimización de la atención a los pacientes.

Bibliografía

1. Tan JCK, Ferdi AC, Gillies MC, Watson SL. Clinical registries in ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(5):655-62.
2. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92,976 ranibizumab injections: Report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1092-101.
3. Chiang MF, Sommer A, Rich WL, Lum F, Parke DW. The 2016 American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight) database: characteristics and methods. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1143-8.
4. Gillies MC, Walton R, Liong J, Arnold J, McAllister I, Morlet N, *et al*. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the Fight Retinal Blindness! *Project. Retina*. 2014;34(1):188-95.
5. Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, Finger RP, *et al*. Real-world data in retinal diseases treated with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy: a systematic approach to identify and characterize data sources. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):206.
6. Bhatt A. Ethical considerations for real-world evidence studies. *Perspect Clin Res*. 2024;15(3):152-4.
7. Rao P, Lum F, Wood K, Salman C, Burugapalli B, Hall R, *et al*. Real-world vision in age-related macular degeneration patients treated with single anti-VEGF drug type for 1 year in the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2018;125(4):522-8.
8. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, *et al*. Two-year outcomes of "treat-and-extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1212-9.
9. Barthelmes D, Campain A, Nguyen P, Arnold JJ, McAllister IL, Simpson JM, *et al*. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes

with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1640-5.

10. Clark A, Ng JQ, Morlet N, Semmens JB. Big data and ophthalmic research. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(4):443-65.
11. Bernal-Morales C, Parrado-Carrillo A, Olate A, Zarranz-Ventura J. Big data y degeneración macular asociada a la edad. En: Martínez de la Casa JM, Urcola Carrera A, eds. *Big Data en Oftalmología*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2019.
12. Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, Fernández-Blanco CT, Figueroa MS, Pina Marín B, Fernández-Baca G, *et al*. Age-related macular degeneration: clinical findings following treatment with antiangiogenic drugs. *J Ophthalmol*. 2014;2014:346360.
13. Alforja S, Hunt A, Nguyen V, O'Toole L, Gabrielle PH, Invernizzi A, *et al*. Three-year outcomes of VEGF inhibitors in naive branch retinal vein occlusion: Fight Retinal Blindness! *Ophthalmol Retina*. 2024;8(10):962-70.
14. Zarranz-Ventura J, Marías-Pérez S, Martin-Pinardel R, Fernandez-Bonet M, Pina-Marin B, Cobos E, *et al*. Brolucizumab clinical and safety outcomes in a neovascular age-related macular degeneration national database: Fight Retinal Blindness Spain (FRB Spain). *Eye*. 2025;39(12):2407-14.

4. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

4.1. Ranibizumab
A. Baldaquí-Baeza, A. Parrado-Carrillo, S. Khaouly-Alonso, L. Gutuleac, V. Poposky, I. Alarcón-Valero 197

4.2. Aflibercept 2 mg
S. Abengoechea, A. Bruix, I. Corbella 204

4.3. Brolucizumab
X. Carreras-Castañer 213

4.4. Faricimab
L. Giralt Peret, L. Pelegrín-Colas, J. Grau, V. Bilbao-Malavé, C. Bernal-Morales 220

4.5. Aflibercept 8 mg
P. Garcia Bru 226

4.6. Estudios comparativos entre fármacos en vida real
I. Salvador Miras, P. Piquer Pérez, LC. Collet Montes 234

Ranibizumab
Ranibizumab

A. Baldaquí-Baeza, A. Parrado-Carrillo, S. Khaouly-Alonso, L. Gutuleac, V. Poposky, I. Alarcón-Valero

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):197-203
doi: 10.18176/annalsoftal.0068

Resumen

Ranibizumab (RBZ), un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), revolucionó el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn). Ensayos pivotales como MARINA y ANCHOR demostraron su capacidad no solo para prevenir la pérdida de visión, sino para mejorar la agudeza visual media. Sin embargo, la evidencia en vida real revela una disparidad en los resultados visuales, debido a la alta carga asistencial y al infratratamiento. En este contexto, el desarrollo de biosimilares de RBZ tiene como objetivo mejorar la sostenibilidad económica y ampliar el acceso al tratamiento, mientras que los sistemas de liberación prolongada, como el *port delivery platform* (PDP), buscan reducir la frecuencia de las inyecciones intravítreas y mantener una eficacia clínica comparable.

Palabras clave: Ranibizumab. Degeneración macular asociada a la edad. Anti-VEGF. Vida real. Biosimilar.

Resum

Ranibizumab (RBZ), un fragment d'anticòs monoclonal humanitzat que neutralitza el factor de creixement endotelial vascular A (VEGF-A), va revolucionar el tractament de la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn). Assajos clínics pivotals com MARINA i ANCHOR van demostrar la seva capacitat no només per prevenir la pèrdua de visió, sinó per millorar l'agudesa visual mitjana. No obstant això, l'evidència en vida real revela una disparitat en els resultats visuals a causa de l'alta càrrega assistencial i l'infratractament. En aquest context, el desenvolupament de biosimilars de RBZ té com a objectiu millorar la sostenibilitat econòmica i ampliar l'accés al tractament, mentre que els sistemes d'alliberament prolongat, com el *port delivery platform* (PDP), busquen reduir la freqüència de les injeccions intravítries i mantenir una eficàcia clínica comparable.

Paraules clau: Ranibizumab. Degeneració macular associada a l'edat. Anti-VEGF. Vida real. Biosimilar.

Abstract

Ranibizumab (RBZ), a humanized monoclonal antibody fragment that neutralizes vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), revolutionized the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Pivotal trials such as MARINA and ANCHOR demonstrated its ability not only to prevent vision loss but to improve mean visual acuity. However, real-world evidence reveals a disparity in visual outcomes due to the high treatment burden and undertreatment. In this context, the development of RBZ biosimilars aims to improve economic sustainability and expand access to treatment, whereas sustained-release delivery systems, such as the port delivery platform (PDP), seek to reduce the frequency of intravitreal injections while maintaining comparable clinical efficacy.

Keywords: Ranibizumab. Age-related macular degeneration. Anti-VEGF. Real-world evidence. Biosimilar.

4.1. Ranibizumab
Ranibizumab

A. Baldaquí-Baeza, A. Parrado-Carrillo, S. Khaouly-Alonso, L. Gutuleac, V. Poposky, I. Alarcón-Valero

Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centro Esperança). Barcelona.

Correspondencia:
Anna Baldaquí-Baeza
E-mail: annamaria.baldaqui.baeza@hmar.cat

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad es la principal causa de ceguera irreversible en personas mayores de 50 años en los países desarrollados. Su forma neovascular se caracteriza por el crecimiento de vasos sanguíneos anómalos que causan exudación, hemorragia y pérdida rápida de la visión central. El VEGF-A es el principal mediador de esta angiogénesis patológica y del aumento de la permeabilidad vascular[1].

Antes de la aparición de los fármacos inhibidores del VEGF (anti-VEGF), el tratamiento de la DMAEn se basaba principalmente en la fotocoagulación láser y la terapia fotodinámica con verteporfina. La fotocoagulación láser solo era útil en casos seleccionados, ya que podía destruir tejido retiniano sano y no era aplicable a lesiones subfoveales. La terapia fotodinámica con verteporfina, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2000, permitía tratar lesiones subfoveales, pero solo ralentizaba la pérdida visual y rara vez mejoraba la agudeza visual[1,2].

El cambio fundamental ocurrió con la aparición de los fármacos anti-VEGF de administración intravítrea, puesto que la DMAEn pasó de ser una enfermedad inevitablemente invalidante a una patología crónica tratable. El RBZ, aprobado por la FDA el 30 de junio de 2006 para el tratamiento de la DMAEn, es un fragmento de anticuerpo monoclonal (Fab) recombinante y humanizado diseñado para unirse y neutralizar todas las isoformas activas del VEGF-A. Al carecer de la región Fc, su tamaño es menor al anticuerpo monoclonal completo (48 kDa), lo que facilita la penetración a través de las capas retinianas[2].

Los biosimilares de RBZ comenzaron a aparecer en el mercado mundial a partir de 2015, con Razumab® (Intas Pharmaceuticals, India) como el primer biosimilar aprobado para uso oftálmico[3]. Un biosimilar se define como la réplica de un fármaco biológico una vez ha vencido la patente de este. Se caracteriza por poseer propiedades físicas, químicas y biológicas muy similares a las del fármaco de referencia, aunque, por el proceso de producción, no pueden obtenerse dos moléculas idénticas. Sin embargo, dicha variabilidad se mantiene en unos rangos muy estrictos, de manera que no se espera que existan diferencias clínicamente significativas con respecto al fármaco de referencia. Así pues, los fármacos biosimilares se benefician de todo el conocimiento previo de eficacia y seguridad que existe acerca de la molécula del fármaco de referencia, y los ensayos clínicos van dirigidos a probar la biosimilitud con respecto a dicho fármaco (estudios de comparabilidad). Es importante destacar que, una vez demostrada la biosimilitud, el fármaco biosimilar puede salir al mercado con las mismas indicaciones previamente aprobadas para el fármaco de referencia, incluida la indicación para DMAEn en el caso de los biosimilares de RBZ[4].

El motivo principal por el que se lleva a cabo el desarrollo de fármacos biosimilares es porque constituyen una alternativa más

accesible y económica que el fármaco biológico de referencia[4]. En nuestro país, a fecha de redacción de este capítulo (julio de 2026), existen varios biosimilares de RBZ aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): FYB201 (Ranivisio®), XSB-001 (Ximluci®), SB11 (Byooviz®), QL1205 (Rimmyrah®), LUBT010 (Ranluspec®).

Por otra parte, el PDP con RBZ (comercializado como Susvimo®, de Genentech, Inc.) es un sistema de administración de fármacos aprobado por la FDA que proporciona liberación continua de RBZ para el tratamiento de enfermedades retinianas. El PDP es un implante ocular permanente, rellenable, que se inserta quirúrgicamente y proporciona liberación continua de RBZ mediante difusión pasiva a través de un elemento de control de liberación. El dispositivo se rellena cada seis meses, pudiendo realizarse el relleno en consulta o en una sala limpia. El dispositivo fue aprobado inicialmente en octubre de 2021 para DMAEn y, tras mejoras en el dispositivo y el proceso de manufactura, recibió la aprobación actualizada de la FDA en julio de 2024[5,6]. El PDP será presentado de forma más amplia en capítulos posteriores de la monografía.

Resultados de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos de fase III que sentaron evidencia sobre RBZ fueron los estudios MARINA y ANCHOR. Por un lado, el estudio MARINA comparó eficacia y seguridad de RBZ intravítreo mensual frente a placebo en pacientes con neovascularización coroidea mínimamente clásica u oculta. A los 12 meses, el 94,5% de los pacientes tratados con 0,3 mg y el 94,6% tratados con 0,5 mg perdieron menos de 15 letras de agudeza visual, frente al 62,2% del grupo control. Además, entre el 25 y el 34% de los tratados ganaron 15 o más letras, un hito nunca alcanzado por terapias previas[1]. Por otro lado, el estudio ANCHOR comparó RBZ frente a terapia fotodinámica en lesiones predominantemente clásicas, demostrando la superioridad del anti-VEGF en la mejora de la agudeza visual[2] (Figura 1).

Los estudios HORIZON y SEVEN-UP, que describieron los resultados del tratamiento con RBZ durante cuatro y siete años respectivamente, confirmaron el buen perfil de seguridad a largo plazo[8,9].

No obstante, los resultados de los ensayos clínicos pivotales MARINA y ANCHOR se obtenían a base de reinyecciones mensuales, en pautas de tratamiento crónicas que podían prolongarse durante años. Es por ello que en los últimos años se ha evolucionado hacia pautas de tratamiento que permitan mantener los resultados de eficacia y seguridad, intentando reducir el número de inyecciones y de visitas[10].

El estudio PRONTO fue el primero en abordar el régimen a demanda o *pro re nata* (PRN), demostrando que dicho régimen fue no inferior en términos de agudeza visual respecto a los ensayos clínicos de referencia con RBZ, con menor necesidad de inyecciones, pero sin reducir el número de visitas[11]. El estudio TREND fue el primero en validar el régimen *treat and extend* (TE), demostrando su no inferioridad frente a las inyecciones mensuales en términos de estabilidad visual, reduciendo significativamente la carga de inyecciones y visitas[12].

En cuanto a los fármacos biosimilares de RBZ, los ensayos clínicos de fase III demostraron una equivalencia terapéutica entre los biosimilares y el RBZ de referencia[13,14]. El estudio COLUMBUS-AMD

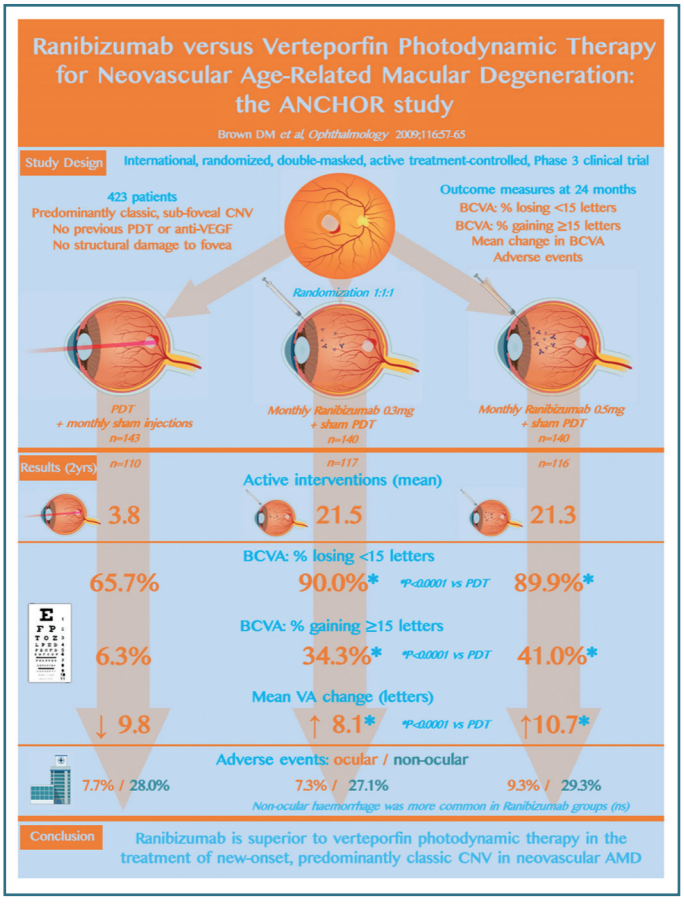


Figura 1. Infografía representativa del diseño de estudio, resultado y conclusiones del estudio ANCHOR[7].

fue el ensayo pivotal de fase III que llevó a la aprobación de SB11 (Byooviz®) como el primer biosimilar de RBZ aprobado por la FDA (en septiembre de 2021) y por la Comisión Europea (agosto de 2021). Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos (aleatorización 1:1 a inyección intravítrea de SB11 o RBZ de referencia, 0,5 mg, cada cuatro semanas, hasta la semana 48). No se observaron cambios significativos respecto a la mejor agudeza visual corregida (BCVA) media, grosor retiniano central en tomografía de coherencia óptica, complicaciones ni inmunogenicidad[14]. Por otra parte, el ensayo pivotal para la aprobación de FYB201 (Ranivisio®) tuvo un diseño muy similar y unos resultados comparables, sin cambios significativos en ambos grupos respecto a BCVA ni perfil de seguridad hasta la semana 48[13].

Un metaanálisis Cochrane de 2024 que incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados con 3.814 participantes y diferentes biosimilares de RBZ mostró que los biosimilares anti-VEGF resultaron en poca o ninguna diferencia comparados con los productos de referencia en cambios de agudeza visual a las 8-12 semanas de tratamiento (diferencia media de –0,55 letras ETDRS, intervalo de confianza [IC] del 95%: de –1,17 a 0,07) y en la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras a las 24-48 semanas (con un riesgo relativo de 0,99 y un IC del 95%: 0,98-1,01)[3].

Resultados en vida real

Pese a los excelentes resultados de los estudios pivotales sobre los que se basaba la aprobación de RBZ, existe la problemática de que los resultados de los ensayos clínicos no son siempre extrapolables a la práctica clínica real. Esto obedece a varios motivos, entre ellos, que los ensayos clínicos se desarrollan en un entorno altamente controlado, con unos criterios de inclusión y exclusión rígidos y con una frecuencia alta de visitas y reinyecciones; condiciones que, por las limitaciones de los sistemas sanitarios, no se traducen a las que encontramos en la práctica clínica real[5,15,16].

El primer estudio en vida real de RBZ fue el Report 1 del *Writing Committee for the United Kingdom Age-Related Macular Degeneration Electronic Medical Record Users Group*, un estudio multicéntrico realizado a partir de la base de datos de DMAEn nacional inglesa. Se incluyeron 12.951 ojos de 11.135 pacientes de 14 centros de Reino Unido. Como protocolo de tratamiento, en todos los pacientes se llevó a cabo una dosis de carga de tres inyecciones mensuales de RBZ seguido de una pauta PRN. Se recogieron datos de edad, BCVA y número de inyecciones. Se observó que los resultados visuales del mundo real no igualaron los de los ensayos clínicos aleatorizados MARINA y ANCHOR, con una cantidad sustancialmente menor de inyecciones y visitas hospitalarias[17].

El estudio LUMINOUS, con un diseño prospectivo global de resultados de práctica clínica real en el que participaron hasta 42 países, y en el que se llegaron a recabar datos de más de 22.000 pacientes con DMAEn, reportó una ganancia media de +3,1 letras a un año, con una media de 5 inyecciones y 8,8 visitas de seguimiento. Una vez más, fueron buenos resultados, pero inferiores a los observados en los ensayos clínicos. Los pacientes con peor agudeza visual basal (<23 letras) obtuvieron mayores beneficios (ganancia de 12,6 letras), mientras que aquellos con mejor visión basal (≥74 letras) obtuvieron peores resultados (–3,0 letras)[18].

Cabe destacar que los resultados varían significativamente según el régimen de tratamiento. Algunos estudios muestran que con el régimen de TE, los pacientes pueden ganar en práctica clínica real una media de +8,8 letras ETDRS al año (IC del 95%: 5,8-11,8), +6,7 letras a los dos años, y +5,4 letras a tres años. En contraste, con el régimen PRN, las ganancias fueron menores: +3,5 letras al año (IC del 95%: 2,0-5,0), +1,3 letras a los dos años, y –1,9 letras a tres años. En cuanto al número de inyecciones, los pacientes con TE recibieron una media de 6,9 inyecciones en el primer año frente a 4,7 con PRN, con un menor número de visitas (7,6 frente a 9,2). Además, los pacientes que recibieron >6 inyecciones al año lograron mejores resultados visuales (+3,7 letras) comparado con aquellos que recibieron 3-6 inyecciones (+3,3 letras) o <3 inyecciones (+1,6 letras)[5].

Así pues, de los resultados comentados previamente, se deduce que diferencias principales respecto a los ensayos pivotales se debieron principalmente al infratratamiento derivado de una menor frecuencia de inyecciones y visitas, lo que resultó en una menor ganancia visual, aunque la mayoría de los pacientes mantuvieron estable la agudeza visual y se evitó la pérdida visual severa. En práctica clínica real, el porcentaje de pacientes que ganaron ≥15 letras fue menor que en los ensayos (19% frente al 30-40% en ensayos clínicos), pero la proporción que evitó una pérdida moderada de visión fue alta (89% a tres años)[5,15,17].

En cuanto a los efectos adversos, la tasa de eventos graves como endoftalmitis fue baja (<0,026%, 17 de 66.176 inyecciones), y

los principales efectos adversos observados fueron: hemorragia conjuntival, dolor ocular, aumento de presión intraocular e incremento de miodesopsias. Los eventos sistémicos graves, como tromboembolismo arterial, fueron raros y similares a los reportados en los ensayos clínicos[5].

Los estudios de práctica clínica real realizados con biosimilares de RBZ han confirmado los datos mostrados en los estudios de comparación. El estudio a mayor escala es el denominado ROSE Korea Study, un estudio retrospectivo multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de dos biosimilares de RBZ (Amelivu® y LucenBS®, no comercializados en Europa) en cinco centros de Corea del Sur entre mayo 2022 y octubre 2024, con un total de 1.153 ojos tratados. Ambos biosimilares mostraron una eficacia similar en cuanto a BCVA y a grosor retiniano central respecto al fármaco de referencia[19].

En Europa, el estudio FORCE, un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 1.230 pacientes que habían recibido 3.595 inyecciones de FYB201 (comercializado como Ongavia® en Reino Unido, Cimerli® en Estados Unidos y Ranivisio® en Europa) mostró agudeza visual estable (de 0,57 ± 0,21 a 0,56 ± 1,8 logMAR, $p = 0,84$) y reducción significativa del grosor retiniano central (de 260,5 ± 141,8 µm a 211,4 ± 113,2 µm, $p = 0,0001$), con solo 0,24% de eventos adversos oculares, resultados similares a los obtenidos con el fármaco de referencia[20].

En España también se han realizado trabajos de comparación de resultados en práctica clínica real en pacientes tratados con biosimilar de RBZ. En el 55º congreso de la Sociedad Catalana d'Oftalmologia (SCOFT) del año 2024 se presentaron resultados a 12 meses de pacientes con DMAEn en los que se había realizado *switch* de RBZ de referencia a fármaco biosimilar (Ranivisio®), en el que se concluyó que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a BCVA ni en cuanto a actividad de membrana neovascular objetivada en tomografía de coherencia óptica.

Discusión

La aparición de RBZ como tratamiento intravítreo supuso una revolución en el paradigma terapéutico de la DMAEn. La eficacia encontrada en los ensayos clínicos fase III MARINA y ANCHOR consiguió desbancar las opciones terapéuticas existentes previamente, aportando unos resultados de agudeza visual muy superiores, con un muy buen perfil de seguridad a largo plazo.

En práctica clínica real, los resultados observados se mantuvieron favorables, pero no en la misma medida que en los ensayos clínicos de fase III. Dichas diferencias pueden atribuirse, sobre todo, al infratratamiento observado en práctica clínica real. La imposibilidad de mantener pautas fijas mensuales debido a la gran carga asistencial en las consultas de retina, las frecuentes visitas de monitorización y de tratamiento y el aumento de la prevalencia de DMAEn debido a un envejecimiento generalizado de la población, supuso una disminución importante en el número de inyecciones intravítreas realizadas en los pacientes, lo que puede explicar las diferencias en cuanto a BCVA[5,16].

Por este motivo han emergido pautas de tratamiento individualizadas, como PRN o TE, habiéndose consolidado esta última en la práctica clínica habitual de muchos centros, por mantener resultados de agudeza visual, pero con una individualización del tratamiento que comporta un menor número de inyecciones y visitas.

Los estudios realizados con RBZ en práctica clínica real en España son concordantes con los datos que obtenemos en otros países. El grupo de trabajo Fight Retinal Blindness! evaluó los resultados visuales del tratamiento con anti-VEGF utilizando una plataforma web validada de recogida de datos a nivel nacional en pacientes con DMAEn en tratamiento con diferentes fármacos intravítreos, incluido RBZ. Los resultados obtenidos fueron similares a los resultados en práctica clínica real de otras cohortes internacionales, con el añadido de que representan una medición de la calidad de la atención prestada a nivel nacional y establecen un punto de referencia para la gestión clínica de la DMAEn a nivel de país[21].

La evolución del tratamiento con RBZ se dirige hacia la sostenibilidad. Los biosimilares, a pesar de que facilitan el acceso universal al fármaco, especialmente debido a la reducción de los costes[3,16], no contribuyen a la reducción del número de inyecciones necesarias en el tratamiento de la DMAEn. Además, este fármaco compite actualmente con moléculas más potentes que están demostrando eficacia en cuanto a prolongación de intervalos de tratamiento en pauta TE y disminución del número de inyecciones, con la disminución de la carga asistencial que conlleva. Por tanto, aún está por esclarecer cuál será el papel de los biosimilares de RBZ en un escenario terapéutico en constante evolución.

Conclusión

RBZ sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento de la DMAEn. Si bien los ensayos clínicos demostraron un potencial de mejora visual sin precedentes, el desafío actual reside en conseguir mantener dicho efecto a largo plazo, compitiendo con nuevas moléculas de mayor duración. La llegada de los biosimilares mejora el acceso universal al tratamiento intravítreo y la eficiencia económica del mismo, mientras que sistemas de liberación prolongada, como el PDP, prometen reducir la carga asistencial manteniendo niveles terapéuticos constantes de fármaco en la cavidad vítrea.

Puntos clave

- Ranibizumab neutraliza todas las isoformas del VEGF-A y mejora significativamente la visión en pacientes con DMAEn, según los ensayos pivotales.
- Existe una brecha de eficacia entre los ensayos clínicos y la práctica real debido a la alta carga de tratamiento y al infratratamiento.
- Los biosimilares de ranibizumab ofrecen eficacia y seguridad equivalentes al fármaco de referencia con un coste menor.

Bibliografía

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al*. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, *et al*. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. doi: 10.1056/NEJMoa062655.
3. Sunaga T, Maeda M, Saulle R, Ng SM, Sato MT, Hasegawa T, *et al*. Anti-vascular endothelial growth factor biosimilars for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;6(6):CD015804. doi: 10.1002/14651858.CD015804.pub2.
4. Agencia Europea de Medicamentos; Comisión Europea. *Los biosimilares en la UE: guía informativa para profesionales sanitarios*. [Internet]. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2019. [Citado 2026 Feb 24]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medBiologicos/biosimilares/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
5. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*. 2016;30(2):270-86. doi: 10.1038/eye.2015.217. Erratum in: *Eye*. 2016;30(11):1526. doi: 10.1038/eye.2016.202.
6. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration. [Actualizado 15 Mar 2026; citado 29 Mar 2026]. Susvimo (ranibizumab injection). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/
7. Yusuf IH, Henein C, Sivaprasad S. Infographic: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: the ANCHOR study. *Eye*. 2024;38(Suppl 2):39-40. doi: 10.1038/s41433-023-02397-z.
8. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, *et al*. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.016.
9. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
10. Zhao X, Meng L, Chen Y. Comparative efficacy and safety of different regimens of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021;11(2):e040906. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040906.
11. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, *et al*. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.024.
12. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, *et al*. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology*. 2018;125(1):57-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.014.
13. Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S, *et al*. Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022;129(1):54-63. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.031.
14. Woo SJ, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, *et al*. Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(1):68-76. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5053.
15. Michalova K, Wickremasinghe SS, Tan TH, Chang A, Harper CA, Downie JA, *et al*. Ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to clinical practice. *Eye*. 2009;23(8):1633-40. doi: 10.1038/eye.2009.175.
16. Chatzimichail E, Pfau K, Gatzioufas Z, Panos GD. Ranibizumab Biosimilars in Treating Retinal Disorders: A Cost-Effective Revolution? *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:365-74. doi: 10.2147/DDDT.S457303.
17. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1092-101. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.031.

18. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, *et al*. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *Retina*. 2020;40(9):1673-85. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670.

19. Song JR, Park UC, Lee CS, Cho JJ, Kim JY, Baek SC, *et al*. Real-world outcomes of ranibizumab biosimilars in various retinal diseases: a Korean multi-center experience-ROSE Korea Study. *Sci Rep*. 2026;16(1):4220. doi: 10.1038/s41598-025-34325-4.

20. Sharma A, Nicholson L, Vazquez-Alfageme C, Sivagnanavel V, Fausto R, Soare MC, *et al*. FYB-201 Biosimilar ranibizumab (Ongavia/Ranivisio/Cimerli) Efficacy and Safety in Clinical Settings - FORCE study. *Eye*. 2025;39(17):3129-34. doi: 10.1038/s41433-025-04030-7.

21. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al*. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-24. doi: 10.1111/ceo.14054.

Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

S. Abengoechea, A. Bruix, I. Corbella

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):204-212
doi: 10.18176/annalsoftal.0069

Resumen

Aflibercept 2 mg es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) A y B, así como del factor de crecimiento placentario, aprobado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular. Los estudios pivotales VIEW 1 y VIEW 2 demostraron que aflibercept 2 mg administrado cada ocho semanas después de tres dosis mensuales iniciales fue clínicamente equivalente a ranibizumab mensual, con resultados similares en mantenimiento y ganancia de agudeza visual. El estudio ARIES confirmó la eficacia del régimen *treat and extend* (TE), permitiendo extender los intervalos de dosificación hasta 12 semanas o más en aproximadamente la mitad de los pacientes a las 104 semanas. La evidencia en vida real, procedente de estudios como XTEND, RAINBOW y PERSEUS, demuestra que aflibercept 2 mg mantiene una efectividad consistente en la práctica clínica habitual, con mejoras visuales y anatómicas sostenidas hasta tres años. Sin embargo, estos estudios también evidencian una "brecha de eficacia-efectividad", con ganancias visuales generalmente inferiores a las observadas en ensayos clínicos, atribuible principalmente al infratratamiento y a la menor regularidad en la administración. En este contexto, los esquemas proactivos, especialmente el TE, se asocian a mejores resultados funcionales que los regímenes reactivos. Además, la aparición de biosimilares de aflibercept, como se ha demostrado en el estudio MYLIGHT, confirma la equivalencia clínica en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, lo que podría mejorar el acceso al tratamiento y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. En conjunto, aflibercept 2 mg representa una opción terapéutica eficaz con la ventaja de intervalos de dosificación prolongados, reduciendo la carga de tratamiento para pacientes y los sistemas de salud.

Palabras clave: Aflibercept. Degeneración macular asociada a la edad. DMAE neovascular. Anti-VEGF.

Resum

Aflibercept 2 mg és un inhibidor del factor de creixement endotelial vascular (VEGF) A i B, del factor de creixement placentari, aprovat pel tractament de la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn). Els estudis pivotals VIEW 1 i VIEW 2 van demostrar que aflibercept 2 mg administrat cada 8 setmanes després de tres dosis mensuals inicials va ser clínicament equivalent a ranibizumab mensual, amb resultats similars en manteniment i guany d'agudesa visual. L'estudi ARIES va confirmar l'eficàcia del règim *treat and extend* (TE), permetent estendre els intervals de dosificació fins a 12 setmanes o més en aproximadament la meitat dels pacients a les 104 setmanes. L'evidència en vida real, procedent d'estudis com XTEND, RAINBOW i PERSEUS, demostra que aflibercept 2 mg manté una efectivitat consistent en la pràctica clínica habitual, amb millores visuals i anatòmiques sostingudes fins a 3 anys. No obstant això, aquests estudis també evidencien una "bretxa eficàcia-efectivitat", amb guanys visuals generalment inferiors als observats en assajos clínics, atribuïble principalment a l'infratractament i a una menor regularitat en l'administració. En aquest context, els esquemes proactius, especialment el TE, s'associen amb millors resultats funcionals que els règims reactius. A més, l'aparició de biosimilars d'aflibercept, tal com s'ha demostrat en l'estudi MYLIGHT, confirma l'equivalència clínica en termes d'eficàcia, seguretat i immunogenicitat, fet que podria millorar l'accés al tractament i la sostenibilitat dels sistemes sanitaris. En conjunt, aflibercept 2 mg representa una opció terapèutica eficaç amb l'avantatge d'intervals de dosificació prolongats, reduint la càrrega de tractament per a pacients i sistemes de salut.

Paraules clau: Aflibercept. Degeneració macular associada a l'edat. DMAE neovascular. Anti-VEGF.

Abstract

Aflibercept 2 mg is a vascular endothelial growth factor (VEGF) A and B inhibitor, placental growth factor, approved for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. The pivotal VIEW 1 and VIEW 2 studies demonstrated that aflibercept 2 mg administered every 8 weeks after three initial monthly doses was clinically equivalent to monthly ranibizumab, with similar results in visual acuity maintenance and gain. The ARIES study confirmed the efficacy of the treat and extend (TE) regimen, allowing dosing intervals to be extended up to 12 weeks or more in approximately half of patients at 104 weeks. Real-world evidence from studies such as XTEND, RAINBOW, and PERSEUS demonstrates that aflibercept 2 mg maintains consistent effectiveness in routine clinical practice, with sustained visual and anatomical improvements for up to 3 years. However, these studies also highlight an "efficacy-effectiveness gap," with visual gains generally lower than those observed in clinical trials, mainly attributable to undertreatment and reduced treatment regularity. In this context, proactive regimens, particularly TE, are associated with better functional outcomes than reactive approaches. Furthermore, the emergence of aflibercept biosimilars, as demonstrated in the MYLIGHT study, confirms clinical equivalence in terms of efficacy, safety, and immunogenicity, which may improve treatment access and healthcare system sustainability. Aflibercept 2 mg represents an effective therapeutic option with the advantage of extended dosing intervals, reducing the treatment burden for patients and healthcare systems.

Keywords: Aflibercept. Age-related macular degeneration. Neovascular AMD. Anti-VEGF.

4.2. Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

S. Abengoechea, A. Bruix, I. Corbella
Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona. Institut Universitari Barraquer. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Santiago Abengoechea
E-mail: sah@barraquer.com

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) representa una de las principales causas de pérdida visual irreversible en personas mayores de 50 años. El desarrollo de inhibidores VEGF ha revolucionado el tratamiento de esta patología, mejorando significativamente el pronóstico visual de los pacientes afectados[1].

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que actúa como receptor soluble de señuelo, uniéndose con alta afinidad a VEGF-A, VEGF-B y al PlGF[2]. Esta capacidad de unión más amplia, en comparación con otros agentes anti-VEGF, le confiere un mecanismo de acción potencialmente más completo en el bloqueo de la neovascularización coroidea. La molécula de aflibercept captura las moléculas de VEGF y PlGF antes de que puedan unirse a sus receptores naturales (VEGFR-1 y VEGFR-2) en las células endoteliales, inhibiendo así la activación de estos receptores y bloqueando la actividad biológica del VEGF[2].

Desde su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en 2011, aflibercept 2 mg ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz y segura para la DMAEn[2,3]. Una de sus principales ventajas es la posibilidad de mantener intervalos de dosificación de ocho semanas después de tres dosis mensuales iniciales, lo que reduce significativamente la carga de tratamiento en comparación con regímenes mensuales continuos[4]. Esta característica es particularmente relevante en el contexto de sistemas de salud con recursos limitados y para pacientes con dificultades de acceso a los servicios oftalmológicos.

El presente capítulo revisa de manera exhaustiva la evidencia disponible sobre aflibercept 2 mg en el tratamiento de la DMAEn, incluyendo los resultados de los ensayos clínicos pivotales, estudios de regímenes *treat and extend* y evidencia en vida real.

Resultados de ensayos clínicos

Aflibercept

Estudios VIEW 1 y VIEW 2

Los estudios VIEW 1 (*VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD 1*) y VIEW 2 constituyen la base fundamental de la evidencia para aflibercept 2 mg en DMAEn (Tabla 1). Ambos fueron ensayos clínicos de fase III, multicéntricos, doble ciego y controlados activamente, con diseños prácticamente idénticos[2,4]. VIEW 1 se realizó principalmente en Estados Unidos y Canadá, mientras que VIEW 2 se llevó a cabo en Europa, Asia-Pacífico y América Latina, incluyendo un total de 2.412 pacientes, de los cuales 1.817 fueron tratados con aflibercept[4].

El diseño del estudio incluyó cuatro brazos de tratamiento: aflibercept cada 8 semanas (2Q8), aflibercept 2 mg cada cuatro semanas (2Q4), aflibercept 0,5 mg cada cuatro semanas (0,5Q4), y ranibizumab 0,5 mg cada cuatro semanas (RQ4), todos ellos después de

tres dosis mensuales iniciales del fármaco asignado. La edad media de los pacientes fue de 76 años, con un rango de 49 a 99 años[4].

El criterio de evaluación principal fue la proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual, definida como una pérdida inferior a 15 letras en la mejor agudeza visual corregida (BCVA) medida mediante la escala ETDRS en la semana 52 en comparación con el valor basal. Los resultados demostraron que tanto aflibercept 2Q8 como 2Q4 fueron clínicamente equivalentes a RQ4 en términos de mantenimiento de la agudeza visual y mejoría de la visión[4].

En el estudio VIEW 1, el 94% de los pacientes en el grupo aflibercept 2Q8 y el 95% en el grupo 2Q4 mantuvieron la agudeza visual, en comparación con el 94% en el grupo RQ4. En VIEW 2 estas proporciones fueron del 95% en los tres grupos. El cambio medio en la agudeza visual medida por la escala de letras ETDRS fue de +7,9 letras para aflibercept 2Q8, +10,9 letras para aflibercept 2Q4 y +8,1 letras para ranibizumab en VIEW 1. En VIEW 2, los cambios fueron de +8,9, +7,6 y +9,4 letras, respectivamente[4].

Aproximadamente el 31% de los pacientes en el grupo aflibercept 2Q8 ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal en VIEW 1, una proporción idéntica a la observada con el grupo de ranibizumab[4]. Además, en un análisis conjunto de ambos estudios previamente definido en el protocolo, todos los regímenes de aflibercept mostraron resultados prácticamente equivalentes a ranibizumab, con diferencias inferiores a 0,5 letras en el cambio medio de agudeza visual[2,4].

Tabla 1. Comparación de ensayos clínicos y estudios en vida real con aflibercept 2 mg en degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Tipo de evidencia	Estudio	n	Pauta	Ganancia visual (ETDRS)	Seguimiento	Nº de inyecciones
Ensayo clínico	VIEW 1 y 2[4,5]	>2.400	Carga +q8	+7,9 a +10,9	12 meses	9-13
Ensayo clínico	ARIES[6]	~270	TE	+4 a +7	24 meses	~12-13
Vida real	XTEND[7]	1.483	Regular (carga + q8) frente a irregular	+4,6 (12 m)/+0,9 (36 m)	36 meses	7,7 (12 m)/13,7 (36 m)
Vida real	RAINBOW[8,9]	~500	Carga + q8	+1,1	48 meses	14,9 (48 m)
			Carga + irregular	+0,1	48 meses	13,7 (48 m)
			Irregular sin carga	–1,3	48 meses	11,9 (48 m)
Vida real	PERSEUS[10]	~370	Regular (carga +q8) frente a irregular	+6,1 (regular)/+2,5 (irregular)	12 meses	≥7
Vida real	Talks *et al.*[11]	1.840	Carga +q8	+5,1	1 año	8 (12 m)
Vida real	Almuhtaseb *et al.*[12]	1.083	q8/PRN	+2,8	2 años	–
Vida real	Barthelmes *et al.*[12]	123	TE	+6,0	2 años	13,6 (24 m)
Vida real	Eleftheriadou *et al.*[12]	131	q8	+6,4	2 años	12,0 (24 m)
Vida real	Garweg *et al.*[12]	106	TE	+0,5	2 años	11,7 (24 m)
Vida real	Matsumoto *et al.* (MNV tipo 1)[12]	44	TE	+6,0	2 años	12,4 (24 m)
	Matsumoto *et al.* (MNV tipo 2)[12]	18	TE	+9,0	2 años	14,1 (24 m)
Vida real	Mekjavic *et al.*[12]	105	TE	+7,0	2 años	14,5 (24 m)
		33	1er año TE y 2º año PRN	+1,2	2 años	10,3 (24 m)
Vida real	Siempis *et al.*[12]	40	q8	+4,2	2 años	9,4 (24 m)
Vida real	Subhi *et al.*[12]	49	PRN	+3,4	2 años	6,7 (24 m)
Vida real	Traine *et al.*[12]	173	TE	+5,7	2 años	11,1 (24 m)

m: meses, MNV: membrana neovascular; PRN: por razón necesaria (*pro re nata*); q8: cada ocho semanas; TE: *treat and extend*.

Los resultados a 96 semanas demostraron la durabilidad del efecto terapéutico. La proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual (pérdida de menos de 15 letras) fue del 91,5 al 92,4% en la semana 96, en comparación con el 94,4 al 96,1% en la semana 52. Las ganancias medias de agudeza visual fueron de 6,6 a 7,9 letras en la semana 96, en comparación con 8,3 a 9,3 letras en la semana 52[5], mostrando una pequeña disminución en las ganancias visuales durante el segundo año, un patrón comúnmente observado con regímenes de dosificación variable (Figura 1).

Durante las semanas 52 a 96 (el segundo año del estudio), los pacientes recibieron tratamiento según necesidad (*pro re nata*) con criterios de retratamiento definidos y dosificación obligatoria al menos cada 12 semanas. El número total de inyecciones durante las 96 semanas fue de 16,5 inyecciones para el grupo RQ4, 16,0 para el grupo 2Q4, 16,2 para el grupo aflibercept 0,5 mg cada 4 semanas (0,5Q4) y 11,2 inyecciones para el grupo 2Q8[5]. Durante las semanas 52 a 96 (el segundo año del estudio), los pacientes recibieron un promedio de 4,7, 4,1, 4,6 y 4,2 inyecciones en los grupos Rq4, 2q4, 0,5q4 y 2q8, respectivamente[5]. El número de inyecciones durante el segundo año fue significativamente menor en los grupos 2q4 y 2q8 en comparación con el grupo Rq4, con diferencias de –0,64 inyecciones (intervalo de confianza [IC] del 95%: de –0,89 a –0,40) y –0,55 (IC del 95%: de –0,79 a –0,30), respectivamente (P <0,0001).

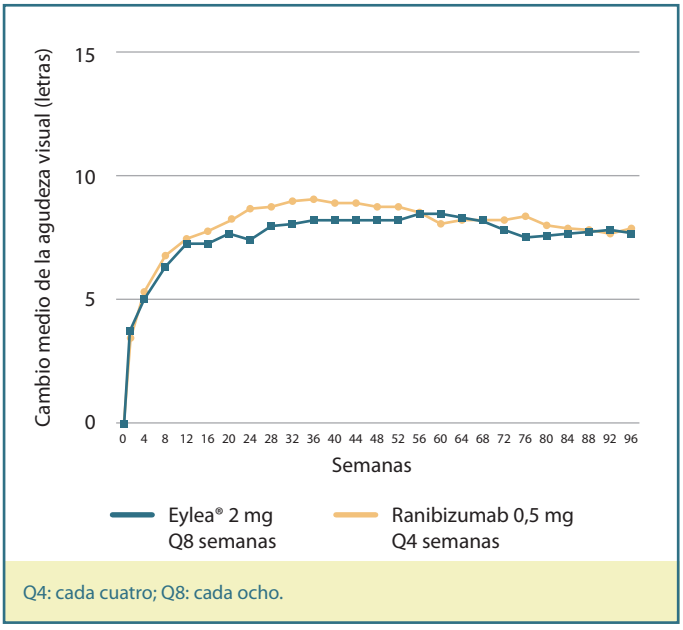


Figura 1. Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 96 en los estudios VIEW 1 y VIEW 2 (datos combinados).

Todos los regímenes de aflibercept produjeron mejoras anatómicas similares[2,4]. La proporción de ojos sin fluido intrarretiniano o subretiniano disminuyó de la semana 52 (de 60,3 a 72,4%) a la semana 96 (de 44,6 a 54,4%)[5].

Una mayor proporción de ojos en el grupo aflibercept 2Q4 no presentaron fluido intrarretiniano o subretiniano en las semanas 52 y 96 en comparación con los ojos tratados con RQ4, con una diferencia del 10,4% (IC del 95%: 4,9-15,9) y 9,0% (IC del 95%: 3,0-15,1), respectivamente[5].

Estudio ARIES

El estudio ARIES (*Aflibercept in a Treat-and-Extend Regimen Versus the VEGF Trap-Eye Treat-and-Extend Study*) fue un ensayo clínico de fase IIIb/IV, multicéntrico, aleatorizado y abierto, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de aflibercept 2 mg intravítreo utilizando un régimen de TE en pacientes con DMAEn[6] (Tabla 1).

El estudio incluyó 271 pacientes que no habían recibido terapia intravítrea previa, ≥50 años, BCVA entre 73-25 letras ETDRS y neovascularización coroidea activa secundaria a DMAEn.

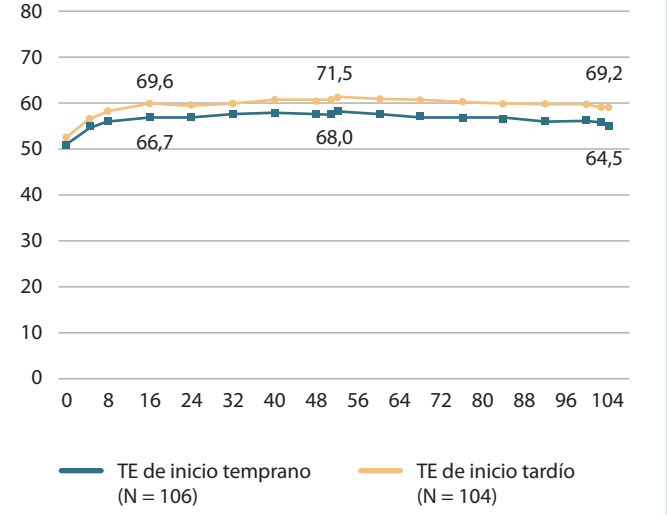
Todos los pacientes recibieron aflibercept 2 mg intravítreo en las semanas 0, 4, 8 y 16 (fase de carga). En la semana 16, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a dos regímenes de TE diferentes: TE de inicio temprano (*early-start TE*), con ajustes de intervalo de dos semanas desde la semana 16, o TE de inicio tardío (*late-start TE*), con intervalos fijos de ocho semanas hasta la semana 48 y posteriormente ajustes de intervalo de dos semanas.

El criterio de evaluación principal fue el cambio en la BCVA desde la aleatorización (semana 16) hasta la semana 104, con un diseño de no inferioridad[6].

La BCVA media al inicio del estudio fue de 60,2 ± 12,1 letras en el grupo de TE temprano y 61,3 ± 10,8 letras en el grupo de TE tardío. El cambio medio en la BCVA desde la semana 16 hasta la semana 104 fue de –2,1 ± 11,4 letras en el grupo de TE temprano frente a –0,4 ± 8,4 letras en el grupo de TE tardío, con una diferencia de medias de mínimos cuadrados de –2,0 (IC del 95%: de –4,75 a 0,71; P = 0,0162 para no inferioridad). Desde el inicio del estudio (semana 0) hasta la semana 104, el cambio medio fue de +4,3 ± 13,4 letras en el grupo de TE temprano frente a +7,9 ± 11,9 letras en el grupo de TE tardío. Desde el inicio hasta la semana 104, el 93,4% de los pacientes en el grupo de TE temprano y el 96,2% en el grupo de TE tardío mantuvieron la BCVA (Figura 2).

El cambio medio en el grosor retiniano central fue de −161,6 ± 135,6 µm en el grupo de TE temprano y −158,6 ± 125,1 µm en el grupo de TE tardío, demostrando una reducción anatómica similar y clínicamente significativa en ambos grupos.

El número medio de inyecciones desde el inicio hasta la semana 104 fue de 12,0 ± 2,3 en el grupo de TE temprano frente a 13,0 ± 1,8 en el grupo de TE tardío, una diferencia de aproximadamente una inyección durante los dos años del estudio. En la última visita del estudio (semana 104), el 47,2% de los pacientes en el grupo de TE temprano y el 51,9% en el grupo de TE tardío habían alcanzado intervalos de tratamiento ≥12 semanas (Figura 3).



TE: *treat and extend.*

Figura 2. Cambio medio de la agudeza visual en los grupos de treat and extend de inicio temprano y de inicio tardío.

Los resultados del estudio ARIES demuestran que ambos regímenes de TE son efectivos para mantener las ganancias visuales y anatómicas en pacientes con DMAEn tratados con aflibercept 2 mg. Aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzaron intervalos de tratamiento ≥12 semanas, lo que representa una reducción significativa de la carga de tratamiento. Estos hallazgos respaldan la utilización del régimen de TE como una estrategia de dosificación individualizada eficaz en la práctica clínica.

Biosimilares de aflibercept. Estudio MYLIGHT

MYLIGHT fue un ensayo de fase III, doble enmascarado y de dos brazos, diseñado para demostrar biosimilaridad entre SDZ-AFL (SOK583A1; Afqlir®) y el aflibercept de referencia en DMAEn. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a ocho inyecciones durante 48 semanas, y el criterio principal fue el cambio de BCVA en la octava semana[13].

La diferencia media en la BCVA fue de −0,3 letras en la octava semana, con un IC del 90% completamente dentro del margen de equivalencia, y la equivalencia se mantuvo hasta la semana 52. En cuanto a resultados anatómicos, no hubo diferencias clínicamente relevantes, y la seguridad, la inmunogenicidad y la farmacocinética sistémica fueron comparables entre ambos grupos[13].

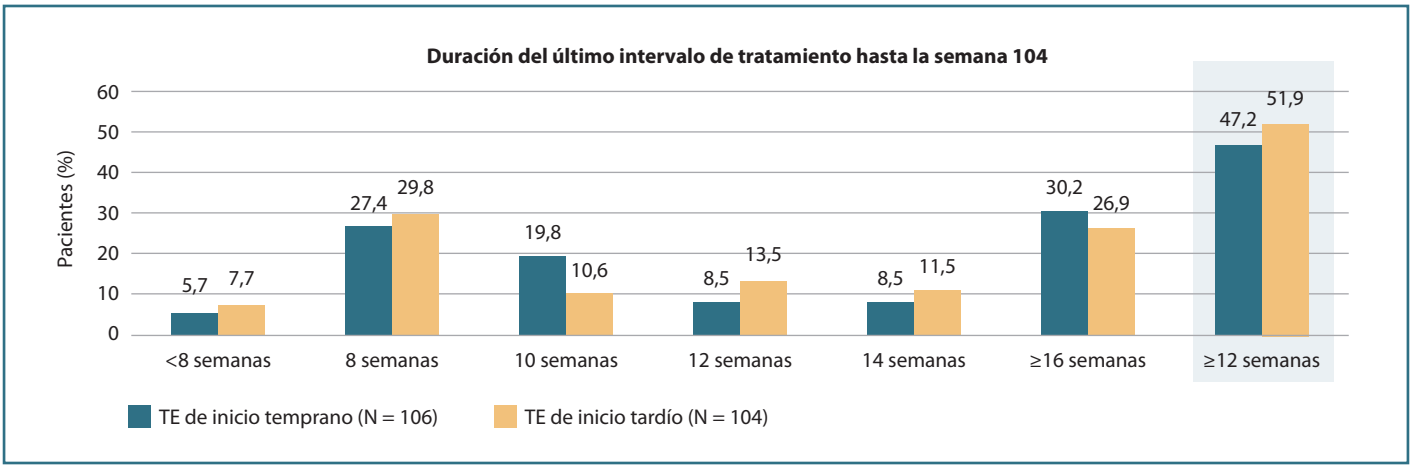


Figura 3. Proporción de pacientes en los diferentes intervalos de extensión.

En términos prácticos, MYLIGHT apoya que SDZ-AFL se comporte como un biosimilar clínicamente equivalente a aflibercept en DMAEn.

Además de MYLIGHT, la evidencia publicada sobre biosimilares de aflibercept en DMAEn incluye los estudios de fase III con SB15, FYB203, QL1207, AVT06, ABP 938, ZRC-3285, Eyluxvi y P041.

Resultados en vida real

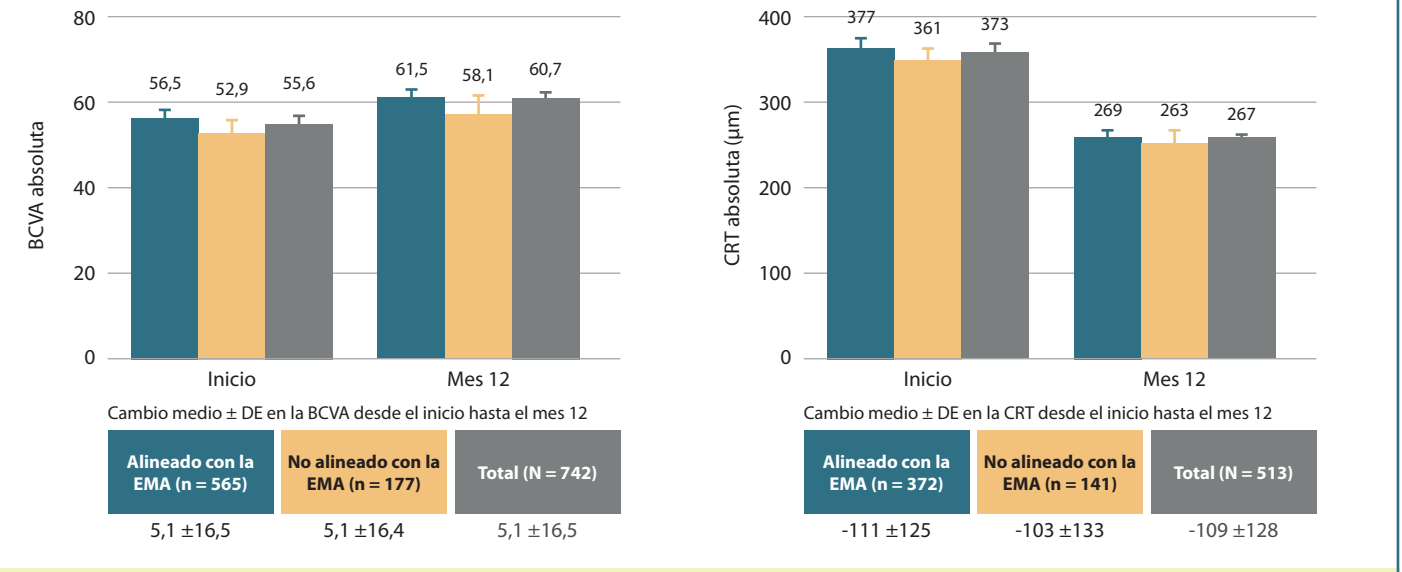
La evidencia en vida real sobre aflibercept 2 mg en DMAEn procede de múltiples estudios observacionales, registros y series clínicas que evalúan su efectividad en la práctica clínica habitual. En conjunto, estos datos muestran resultados consistentes en diferentes entornos asistenciales, aunque con una variabilidad relevante.

El estudio XTEND constituye uno de los análisis más extensos a largo plazo en vida real. En esta cohorte prospectiva multicéntrica internacional de 1.483 pacientes *naïve* (Tabla 1), se observaron ganancias medias de agudeza visual de +4,6 letras ETDRS a los 12 meses, +2,3 letras a los 24 meses y +0,9 letras a los 36 meses, con una reducción mantenida del grosor retiniano central (Figura 4) y un número acumulado de inyecciones de 7,7, 11,3 y 13,7, respectivamente[7].

Resultados concordantes se han observado en otros estudios observacionales europeos. El estudio RAINBOW, realizado en Francia en más de 500 pacientes *naïve* tratados según la práctica clínica habitual (Tabla 1), mostró una ganancia media de aproximadamente +5 letras ETDRS a los 12 meses, con mejores resultados en pacientes tratados de forma regular tras una fase de carga adecuada[8]. El seguimiento a largo plazo evidenció una disminución progresiva de las ganancias iniciales, con cambios de entre +1,1 y –1,3 letras a los 48 meses según el patrón de tratamiento, lo que pone de manifiesto el impacto del infratratamiento en la evolución funcional[9].

De forma consistente, el estudio PERSEUS, una cohorte prospectiva multicéntrica en vida real (Tabla 1), demostró que la regularidad del tratamiento es un determinante clave de los resultados visuales. A los 12 meses, los pacientes tratados de manera regular alcanzaron una ganancia media de +6,1 letras ETDRS frente a +2,5 letras en aquellos tratados de forma irregular, con diferencias más acusadas en pacientes *naïve*[10].

Más allá de estos grandes estudios, múltiples series clínicas han confirmado la efectividad de aflibercept en distintos contextos asistenciales. Las primeras experiencias en vida real, como la descrita por Talks *et al*. (Tabla 1), demostraron que la aplicación de



BCVA: mejor agudeza visual corregida; CRT: grosor retiniano central (*central retinal thickness*).

Figura 4. Cambio medio de la mejor agudeza visual corregida (BCVA) y del grosor retiniano central (CRT) desde el inicio hasta el mes 12. Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DE).

un régimen similar al de los ensayos pivotales permitía alcanzar resultados funcionales comparables durante el primer año de tratamiento[11]. Posteriormente, diferentes estudios multicéntricos y series nacionales (incluyendo los trabajos de Barthelmes, Mekjavic, Matsumoto, Eleftheriadou, Garweg o Traine) han mostrado ganancias visuales que oscilan generalmente entre +2 y +7 letras ETDRS a los dos años, alcanzando valores superiores (+6 a +9 letras) en subgrupos tratados con estrategias proactivas tipo TE[12].

Estas series incluyen poblaciones más heterogéneas que las de los ensayos clínicos, con mayor edad y mayor carga de comorbilidad. A pesar de ello, muestran de forma consistente que las ganancias visuales se producen fundamentalmente durante el primer año de tratamiento y pueden mantenerse en el segundo año si se emplean estrategias terapéuticas proactivas[12]. En términos de carga terapéutica, el número medio de inyecciones se sitúa en torno a 12-13 en los primeros dos años, reflejando la transición desde una fase inicial de carga hacia regímenes individualizados[12].

En conjunto, la integración de los resultados de XTEND, RAINBOW, PERSEUS y las múltiples series publicadas demuestra que aflibercept 2 mg mantiene una efectividad consistente en la práctica clínica habitual, con mejoras funcionales y anatómicas sostenidas. Sin embargo, esta evidencia también pone de manifiesto una variabilidad relevante en los resultados que depende en gran medida de la intensidad y regularidad del tratamiento: los esquemas proactivos estructurados, como el TE o los regímenes regulares tras la fase de carga, reproducen resultados más cercanos a los ensayos clínicos, mientras que los enfoques reactivos o irregulares se asocian a menores ganancias visuales.

Esta evidencia global en vida real refuerza el concepto de que la efectividad de aflibercept no depende únicamente de su eficacia farmacológica, sino también de su adecuada implementación clínica, constituyendo la base del fenómeno de "brecha eficacia-efectividad".

Discusión

Los resultados obtenidos en la práctica clínica habitual difieren de los observados en los ensayos clínicos controlados. Esta discrepancia se manifiesta principalmente en las ganancias visuales y en la frecuencia de tratamiento, siendo el infratratamiento la principal causa de los resultados subóptimos en la práctica clínica real.

Mientras que los ensayos pivotales VIEW 1 y VIEW 2 demostraron ganancias medias de +7,9 a +10,9 letras ETDRS a las 52 semanas, los estudios de vida real muestran ganancias más modestas, generalmente en el rango de +2 a +7 letras ETDRS a los 12-24 meses[7-10,12]. Esta diferencia de aproximadamente 3-6 letras representa una reducción clínicamente relevante en los beneficios funcionales obtenidos por los pacientes en condiciones reales de tratamiento.

En cuanto al número de inyecciones, en el entorno real, diversos estudios observacionales y análisis poscomercialización muestran que los pacientes suelen recibir entre seis y nueve inyecciones durante el primer año[8], con una asociación clara entre mayor regularidad del tratamiento y mejores resultados funcionales, alcanzando en algunos casos ganancias cercanas a +6 letras bajo esquemas más estructurados[10,12]. En comparación, en los ensayos clínicos pivotales se administran 9-13 inyecciones durante el primer año[12].

Múltiples factores contribuyen a esta discrepancia entre eficacia y efectividad, entre ellos la pérdida de seguimiento y las limitaciones del sistema sanitario. Asimismo, la evidencia de estudios en vida real y metaanálisis ha demostrado que los regímenes proactivos (como el TE) se asocian a mejores resultados visuales que los enfoques reactivos, reforzando el papel de la intensidad terapéutica como determinante clave de la efectividad[10,12,14,15].

También debe considerarse que los ensayos clínicos aplican criterios de inclusión estrictos que excluyen pacientes con comorbilidades o características que pueden afectar negativamente los resultados, lo que limita la generalización directa de sus hallazgos a la población general.

Así pues, aflibercept 2 mg ha demostrado mantener los resultados anatómicos y funcionales obtenidos previamente con ranibizumab, siendo su principal aportación la posibilidad de espaciar intervalos de tratamiento. Junto con regímenes proactivos como la pauta TE, permite reducir el número de inyecciones y visitas, disminuyendo así la carga asistencial sin comprometer la eficacia. Por ello, se ha consolidado a lo largo de los años como una molécula de referencia en la DMAEn, con un perfil de seguridad favorable.

La revisión Cochrane de Sarwar *et al.*[16], así como los metaanálisis en red publicados más recientemente, en 2025 y 2026, han confirmado una eficacia globalmente similar entre los principales

anti-VEGF, sin diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de la agudeza visual[14,15].

Sin embargo, en los últimos años, la disponibilidad de nuevos fármacos capaces de alcanzar intervalos de retratamiento más prolongados ha modificado el panorama terapéutico de las enfermedades retinianas. Si bien es cierto que el coste directo de estos fármacos puede ser superior, la reducción del número de inyecciones y visitas podría traducirse en un ahorro y costes directos e indirectos, un aspecto cuya magnitud está aún por determinar.

A este escenario en constante evolución se le suma la aparición de biosimilares de aflibercept 2 mg. La literatura reciente sugiere una equivalencia clínica con el fármaco de referencia y abre la puerta a mejorar la accesibilidad y el coste-efectividad del tratamiento, al reducir el coste asociado al fármaco[17]. En este contexto, queda por definir cuál será el papel de los anti-VEGF considerados "clásicos" (aflibercept 2 mg y ranibizumab) dentro de este nuevo algoritmo terapéutico.

Conclusión

En la DMAEn, aflibercept 2 mg es una opción eficaz y segura, con una pauta flexible que permite espaciar el tratamiento en muchos pacientes y reducir la carga asistencial sin comprometer el control de la enfermedad. La individualización terapéutica, junto con estrategias proactivas de seguimiento, ayuda además a mantener la adherencia y a minimizar las pérdidas de seguimiento.

Puntos clave

- Aflibercept 2 mg ha demostrado una eficacia equivalente a ranibizumab en ensayos clínicos, con resultados visuales y anatómicos robustos y sostenidos.
- La principal ventaja clínica de aflibercept radica en la posibilidad de espaciar los intervalos de tratamiento, reduciendo la carga asistencial sin comprometer la eficacia.
- La evidencia en vida real confirma su efectividad, aunque pone de manifiesto una brecha frente a los ensayos clínicos, condicionada principalmente por el infratratamiento.
- Los regímenes proactivos, especialmente el TE, son clave para reproducir en la práctica clínica resultados cercanos a los de los ensayos.
- La disponibilidad de biosimilares de aflibercept puede mejorar el acceso al tratamiento y la eficiencia del sistema sanitario sin pérdida de eficacia ni seguridad.

Bibliografía

1. Food and Drug Administration. *FDA Orange Book. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations*. 46ª ed. Food and Drug Administration; 2026.
2. EYLEA- aflibercept injection, solution: Drug Label Information. [Internet]. DailyMed. [Actualización 7 Jul 2026]. Disponible en:https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f96cfd69-da34-41ee-90a9-610a4655cd1c
3. Vemulakonda GA, Bailey ST, Kim SJ, Chiang A, Dugel PU, Flaxel CJ, *et al.* Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P1-74. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.018
4. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
5. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, *et al*. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011.
6. Mitchell P, Holz FG, Hykin P, Midena E, Souied EH, Allmeier H, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: the ARIES study: a randomized clinical trial. *Retina*. 2021;41(9):1911-20. doi: 10.1097/IAE.0000000000003128.
7. Korobelnik JF, Chaudhary V, Mitchell P, Kang SW, Allmeier H, Lee J, *et al.* Aflibercept 2 mg for neovascular age-related macular degeneration: XTEND at 3 years. *Ophthalmologica*. 2026;249(1):17-29. doi: 10.1159/000549663.
8. Weber M, Velasque L, Coscas F, Faure C, Aubry I, Cohen SY. Effectiveness and safety of intravitreal aflibercept in patients with wet age-related macular degeneration treated in routine clinical practice across France: 12-month outcomes of the RAINBOW study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019;4(1):e000109.
9. Cohen SY, Dominguez M, Coscas F, Faure C, Baillif S, Oubraham H, *et al.* Final 4-year results of the RAINBOW real-world study: intravitreal aflibercept dosing regimens in France in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(4):959-69.
10. Wachtlin J, Eter N, Hasanbasic Z, Keramas G, Rech C, Sachs H, *et al.* Importance of continuous treatment with intravitreal aflibercept injections in patients with neovascular age-related macular degeneration: 12-month post hoc analysis of the PERSEUS real-world evidence study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(3):601-11.
11. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, *et al.* First-year visual acuity outcomes of providing aflibercept according

to the VIEW study protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(2):337-43.

12. Carrasco J, Daien V, Eldem BM, Spoorendonk JA, Yoon J. 2-year real-world outcomes with intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: literature review and meta-analysis of patient-relevant outcomes. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(3):397-411.
13. Bordon AF, Kaiser PK, Wolf A, Cen L, Heyn J, Urosevic D, *et al.* Efficacy and safety of the proposed biosimilar aflibercept, SDZ-AFL, in patients with neovascular age-related macular degeneration: 52-week results from the phase 3 MyLight study. *Retina*. 2024;44(10):1704-13. doi: 10.1097/IAE.0000000000004174.
14. Chen KY, Chan HC, Chan CM. Comparative effectiveness and safety landscape of anti-VEGF therapies for neovascular age-related macular degeneration: insights from a systematic review and network meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2026;196:118881. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118881.
15. Cen S, Liu S, Zhao M, Tang L. Comparative efficacy and safety of faricimab, aflibercept, conbercept, and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2025;178406. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.178406.
16. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout Met, *et al.* Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD011346. doi:10.1002/14651858.CD011346.pub2.
17. Ahzantive (aflibercept) injection. Highlights prescribing information. [Internet]. Food and Drug Administration. [Actualización Jun 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761378s000lbl.Pdf

Brolucizumab
Brolucizumab

X. Carreras-Castañer

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):213-219
doi: 10.18176/annalsoftal.0070

Resumen

Brolucizumab es un inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) intravítreo desarrollado para el tratamiento de enfermedades maculares exudativas, especialmente la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) y el edema macular diabético (EMD). En los ensayos pivotales HAWK y HARRIER, brolucizumab demostró no inferioridad frente a aflibercept en ganancia visual a 48 semanas en pacientes con DMAEn no tratada, junto con mejores resultados anatómicos y una proporción relevante de ojos mantenidos en intervalos de tratamiento de 12 semanas tras la fase de carga. El seguimiento a 96 semanas confirmó la persistencia de la eficacia funcional y el mantenimiento de una superioridad anatómica en reducción de fluido retiniano y grosor macular central. Sin embargo, la experiencia poscomercialización redefinió de forma sustancial su perfil clínico, al objetivarse eventos de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana, algunos de ellos asociados a pérdida visual significativa. La evidencia en vida real indica que brolucizumab puede aportar una elevada capacidad de secado macular y una reducción de carga terapéutica en ojos seleccionados, especialmente aquellos con exudación persistente o necesidad de ampliar intervalos. No obstante, su utilización exige una selección prudente de pacientes, información detallada sobre síntomas de alarma y una monitorización especialmente estrecha durante los primeros meses de tratamiento. En consecuencia, el papel actual de brolucizumab en retina médica depende de un equilibrio individualizado entre su potencia anatómica y su perfil inflamatorio diferencial.

Palabras clave: Brolucizumab. Anti-VEGF. DMAE. Inflamación intraocular. Vasculitis retiniana.

Resum

El brolucizumab és un inhibidor del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) intravítri desenvolupat pel tractament de les malalties maculars exsudatives, especialment la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn) i l'edema macular diabètic (EMD). En els assaigs pivotals HAWK i HARRIER, el brolucizumab va demostrar no inferioritat respecte de l'aflibercept en el guany d'agudesa visual a les 48 setmanes en pacients *naïve* amb DMAEn, juntament amb millors resultats anatòmics i una proporció rellevant d'ulls mantinguts en intervals de tractament de 12 setmanes després de la fase de càrrega. El seguiment a 96 setmanes va confirmar la persistència de l'eficàcia funcional i el manteniment d'una superioritat anatòmica en la reducció del fluid retinià i del gruix macular central. Tanmateix, l'experiència postcomercialització va redefinir de manera substancial el seu perfil clínic, en observar-se inflamació intraocular, vasculitis retiniana i oclusió vascular retiniana, alguns associats a pèrdua visual significativa. L'evidència en vida real indica que el brolucizumab pot proporcionar un potent assecament macular i una reducció de la càrrega terapèutica en ulls seleccionats, especialment en aquells amb exsudació persistent o necessitat d'allargar els intervals de tractament. No obstant això, el seu ús exigeix una selecció acurada de pacients, informació detallada sobre els símptomes d'alarma i una monitorització especialment estreta durant els primers mesos de tractament. En conseqüència, el paper actual del brolucizumab en la pràctica clínica depèn d'un equilibri individualitzat entre la seva potència anatòmica i el seu perfil inflamatori diferencial.

Paraules clau: Brolucizumab. Anti-VEGF. DMAE. Inflamació intraocular. Vasculitis retiniana.

Abstract

Brolucizumab is an intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitor (anti-VEGF) developed for the treatment of exudative macular diseases, especially neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and diabetic macular edema (DME). In the pivotal HAWK and HARRIER trials, brolucizumab demonstrated non-inferiority versus aflibercept in visual acuity gain at 48 weeks in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration, together with better anatomical outcomes and a substantial proportion of eyes maintained on 12-week dosing intervals after the loading phase. The 96-week follow-up confirmed sustained functional efficacy and maintained anatomical superiority in terms of reduction of retinal fluid and central macular thickness. However, post-marketing experience substantially redefined its clinical profile, with intraocular inflammation, retinal vasculitis, and retinal vascular occlusion being observed, some of them associated with significant visual loss. Real-world evidence indicates that brolucizumab can provide strong macular drying and a reduction in treatment burden in selected eyes, especially those with persistent exudation or a need to extend treatment intervals. Nevertheless, its use requires careful patient selection, detailed counseling about warning symptoms, and especially close monitoring during the first months of treatment. Consequently, the current role of brolucizumab in clinical practice depends on an individualized balance between its anatomical potency and its differential inflammatory safety profile.

Keywords: Brolucizumab. Anti-VEGF. nAMD. Intraocular inflammation. Retinal vasculitis.

4.3. Brolucizumab
Brolucizumab

X. Carreras-Castañer
Institut Oftalmològic de la Clínica Girona (OFTALIS). Girona; Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Xavier Carreras-Castañer
E-mail: drxcarreras@gmail.com

Introducción

La introducción de los fármacos anti-VEGF transformó el pronóstico de la DMAEn y del EMD, al permitir estabilizar e incluso mejorar la agudeza visual en enfermedades que previamente conducían con frecuencia a un deterioro visual progresivo. Sin embargo, el tratamiento continuado con estos agentes mantiene limitaciones importantes en la práctica clínica: necesidad de visitas frecuentes, elevada carga de inyecciones y persistencia de fluido retiniano en un subgrupo de pacientes, a pesar de un tratamiento regular[1,2]. En este contexto, brolucizumab surgió como una molécula diseñada para ofrecer una mayor durabilidad y un control anatómico mejor de la exudación[1-3].

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única que inhibe VEGF-A. Sus características moleculares favorecieron la hipótesis de una elevada penetración tisular y una alta concentración molar intravítrea, con la expectativa de alcanzar un control prolongado de la actividad exudativa[1,2]. Desde el inicio de su desarrollo clínico, el interés principal se centró en determinar si esta potencia biológica podría traducirse en menos fluido retiniano y en mayores intervalos entre inyecciones sin sacrificar resultados funcionales[1,3,4].

La aprobación inicial en DMAEn se sustentó en los ensayos de fase III HAWK y HARRIER, que compararon brolucizumab con aflibercept en pacientes *naïve*. Más tarde, el programa clínico se amplió al EMD con los estudios KESTREL y KITE, que evaluaron eficacia, seguridad y durabilidad a largo plazo[1,4,5]. En conjunto, estos ensayos situaron a brolucizumab como una alternativa muy competitiva dentro del arsenal anti-VEGF, particularmente por su capacidad de reducir fluido y mantener intervalos de dosificación más amplios en una proporción significativa de pacientes[1,5,6].

No obstante, la evolución clínica posterior del fármaco estuvo marcada por la identificación en vida real de una alerta de seguridad relevante. Los casos de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana observados tras su comercialización modificaron de forma profunda la interpretación de su balance beneficio-riesgo[7-9]. De este modo, el estudio de brolucizumab ya no puede limitarse a los resultados de ensayos pivotales, sino que exige integrar de forma crítica la evidencia procedente de registros, series multicéntricas y revisiones sistemáticas de práctica clínica habitual[8-10].

El objetivo de este capítulo es revisar de forma estructurada la evidencia disponible sobre brolucizumab en DMAEn, con especial atención a los resultados de ensayos clínicos, los datos en vida real y las implicaciones prácticas para el oftalmólogo. El análisis pretende ayudar a situar el fármaco dentro del contexto actual de la retina médica y a definir sus potenciales indicaciones en una práctica basada en eficacia, seguridad y selección individualizada del paciente.

Resultados de ensayos clínicos

HAWK y HARRIER en degeneración macular asociada a la edad neovascular

HAWK y HARRIER fueron dos ensayos de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble enmascarados y con control activo, diseñados para comparar brolucizumab frente a aflibercept en pacientes con DMAEn no tratada. En conjunto, incluyeron a 1.817 pacientes con neovascularización coroidea activa secundaria a DMAE[1]. Después de tres inyecciones mensuales de carga, los pacientes tratados con brolucizumab pasaban a una pauta cada 12 semanas (q12w) con posibilidad de reducción a q8w si se detectaba actividad de enfermedad, mientras que aflibercept se administró en régimen fijo q8w[1,3].

El objetivo primario fue demostrar no inferioridad en el cambio medio de la mejor agudeza visual corregida (BCVA) a la semana 48. Este objetivo se cumplió en ambos estudios. En HAWK, la variación media fue de +6,6 letras con brolucizumab 6 mg frente a +6,8 letras con aflibercept; en HARRIER, de +6,9 frente a +7,6 letras, respectivamente[1] (Figura 1). Estos resultados confirmaron que brolucizumab podía igualar la eficacia funcional de aflibercept en el corto-medio plazo, pese a que su estrategia terapéutica buscaba además una mayor durabilidad[1,3].

Más allá de la agudeza visual, el programa pivotal mostró de forma consistente una ventaja anatómica de brolucizumab. A la semana 16, tras una exposición equivalente al tratamiento, menos ojos tratados con brolucizumab presentaban actividad de enfermedad que los tratados con aflibercept: 24,0% frente a 34,5% en HAWK y 22,7% frente a 32,2% en HARRIER[1]. Asimismo, la reducción del grosor del subcampo central fue significativamente mayor con brolucizumab en ambos estudios a la semana 48, y los desenlaces relacionados con fluido retiniano favorecieron también a brolucizumab[1,3].

Un aspecto de gran relevancia clínica fue el potencial de extensión de intervalos. Más del 50% de los ojos tratados con brolucizumab 6 mg pudieron mantenerse en pauta q12w hasta la semana 48, concretamente el 56% en HAWK y el 51% en HARRIER[1]. Este hallazgo impulsó el interés por el fármaco como estrategia para reducir la carga asistencial y la frecuencia de inyecciones en pacientes con buena respuesta anatómica[1,2].

El seguimiento a 96 semanas reforzó estos hallazgos. La ganancia media de BCVA se mantuvo en 5,9 letras con brolucizumab 6 mg frente a 5,3 con aflibercept en HAWK, y en 6,1 frente a 6,6 letras en HARRIER. Brolucizumab continuó mostrando mejor control anatómico, con una mayor reducción del grosor macular y menor proporción de ojos con fluido intrarretiniano y/o subretiniano a la semana 96 (Figura 2)[3,4]. Además, la probabilidad de mantenerse en pauta q12w en la semana 92 fue del 45,4% en HAWK y del 38,6% en HARRIER[4].

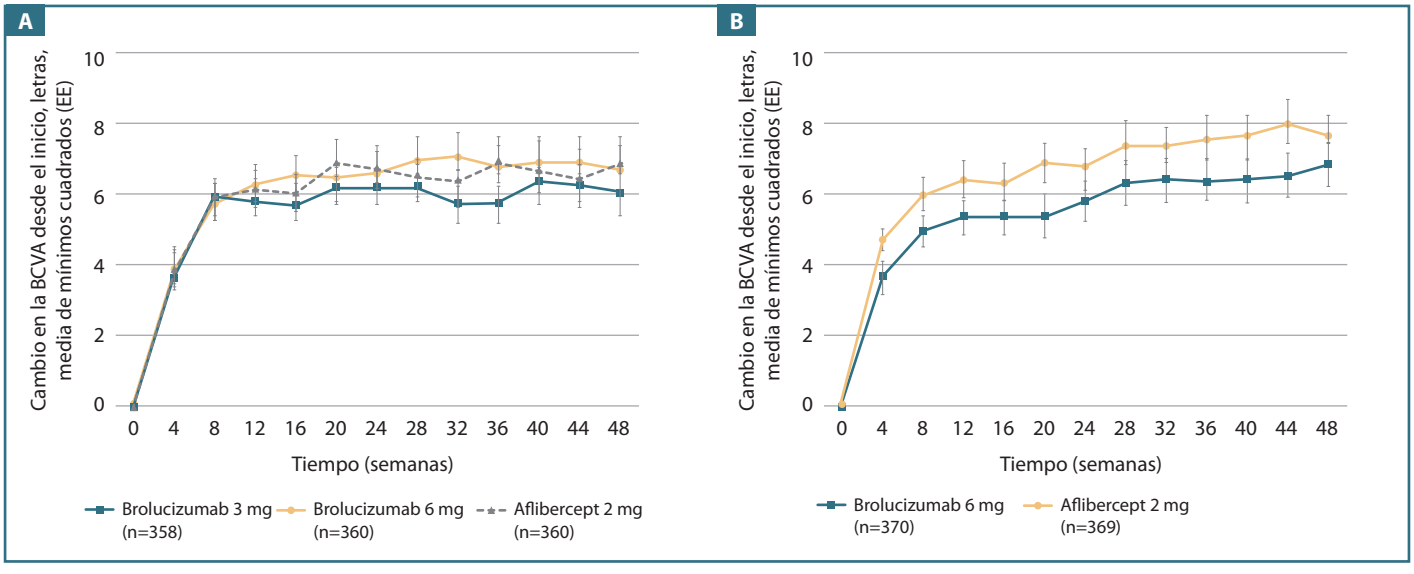


Figura 1. Gráficos que muestran el cambio en agudeza visual mejor corregida en los distintos brazos de tratamiento a lo largo del seguimiento de 48 semanas. **(A)** Estudio HAWK. **(B)** Estudio HARRIER.

En conjunto, HAWK y HARRIER consolidaron el concepto de que brolucizumab no solo era una alternativa eficaz a aflibercept, sino una molécula particularmente potente desde el punto de vista anatómico. Para la retina médica, este doble perfil (eficacia visual mantenida y mayor secado macular) constituyó el principal argumento a favor de su incorporación terapéutica.

Valoración crítica de la evidencia pivotal

Los ensayos clínicos de brolucizumab presentan fortalezas metodológicas claras: comparador activo sólido, tamaño muestral amplio, diseño aleatorizado y doble enmascarado, evaluación simultánea de variables funcionales, anatómicas y de durabilidad[1,4,5]. Desde una perspectiva estrictamente científica, la evidencia pivotal demuestra con consistencia que el fármaco ejerce un efecto potente sobre la exudación retiniana y que puede mantener intervalos más amplios de tratamiento en una proporción relevante de pacientes[1,3-6].

Sin embargo, la interpretación clínica de estos resultados requiere matices. Los ensayos clínicos seleccionan cuidadosamente a los pacientes, siguen protocolos rigurosos y aplican criterios estandarizados de retratamiento y seguimiento. Estas condiciones no siempre reproducen la variabilidad de la práctica diaria, donde el cumplimiento, la comorbilidad y la heterogeneidad de fenotipos clínicos son mayores[2,8,10]. Además, la experiencia poscomercialización demostró que el perfil de seguridad real del fármaco debía evaluarse más allá de lo observado en el entorno controlado de los ensayos[7-9,11].

Resultados en vida real

Eficacia funcional y anatómica en la práctica habitual

La experiencia en vida real con brolucizumab se ha centrado sobre todo en pacientes con DMAEn previamente tratados con otros anti-VEGF, especialmente aquellos con fluido persistente o con necesidad de intervalos cortos de retratamiento. En este contexto, los estudios observacionales han tendido a confirmar la elevada capacidad de secado retiniano observada en los ensayos pivotales. En muchos casos, el beneficio principal descrito no ha sido tanto una mejora visual marcada como una estabilización funcional acompañada de mejoría anatómica y extensión de intervalos de tratamiento[6,8,10].

Este patrón tiene relevancia práctica. En pacientes crónicos o subóptimamente controlados, el objetivo terapéutico a menudo no consiste en ganar muchas letras, sino en reducir la exudación persistente, evitar reactivaciones frecuentes y simplificar el esquema de visitas e inyecciones. Desde esta perspectiva, brolucizumab ha sido utilizado como opción de rescate o de optimización ana-

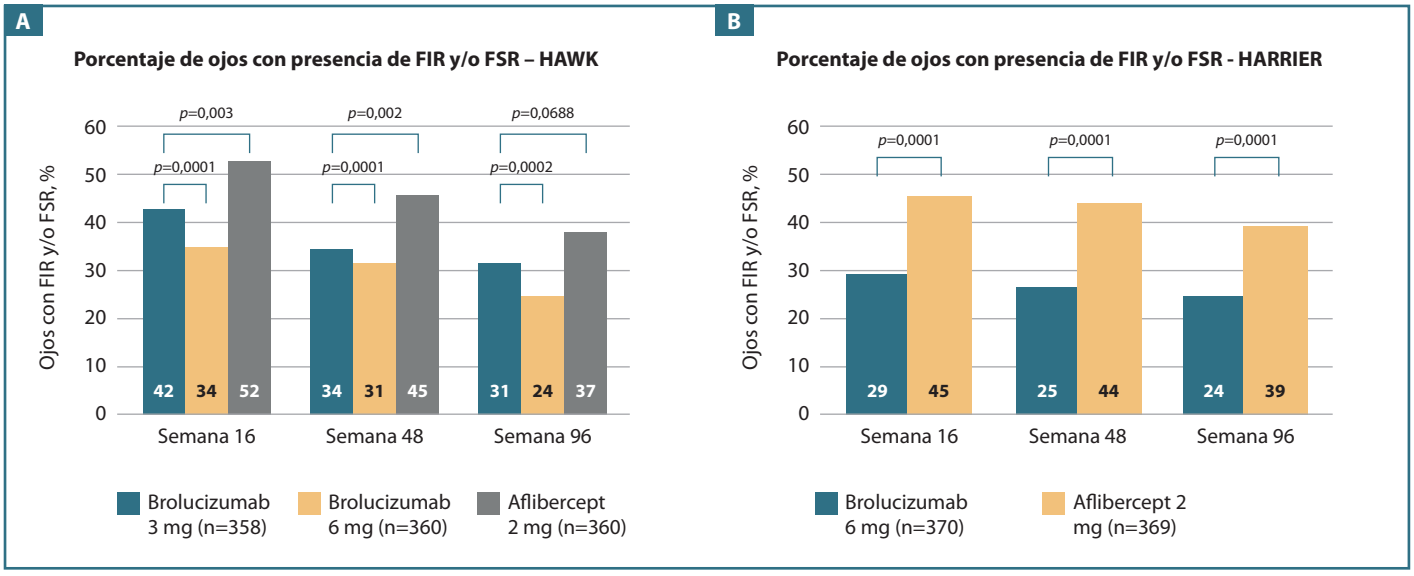


Figura 2. Gráficos donde se muestran los porcentajes de ojos con presencia de fluido intrarretiniano (FIR) y/o subretiniano (FSR) con cada tratamiento en los distintos puntos de corte. **(A)** Estudio HAWK. **(B)** Estudio HARRIER.

tómica, más que como una simple alternativa equivalente dentro del grupo anti-VEGF[2,8,10], confirmándose la evidencia que habían aportado previamente los estudios pivotales.

Seguridad en vida real: hallazgos del registro IRIS y otras series

La principal aportación de la evidencia en vida real ha sido la mejor definición del perfil de seguridad del fármaco. El análisis del registro IRIS evaluó 18.312 ojos de 15.998 pacientes con DMAEn tratados con al menos una inyección de brolucizumab entre octubre de 2019 y octubre de 2021 en Estados Unidos. Se trata del estudio observacional de seguridad más amplio disponible hasta la fecha para este agente[8].

Durante un seguimiento de hasta dos años, 614 ojos presentaron algún evento de inflamación intraocular, lo que corresponde a una incidencia acumulada del 3,4%. Además, 100 ojos presentaron eventos de vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana, con una incidencia global del 0,5%[8]. Estos datos confirmaron que el riesgo inflamatorio no era anecdótico y que debía incorporarse de forma explícita en la toma de decisiones terapéuticas[8-11].

El patrón temporal de los eventos fue especialmente importante desde el punto de vista clínico. El tiempo mediano hasta la aparición de un evento inflamatorio o vascular fue de 84 días, y el 77,4% de los eventos se produjo en los primeros seis meses tras la primera inyección. Asimismo, la mediana de número de inyecciones previas al evento fue 2, y el 58,5% ocurrió tras una o dos inyecciones8. Estas observaciones sostienen la recomendación de vigilar de forma particularmente estrecha las primeras fases del tratamiento y de instruir al paciente para consultar de inmediato ante síntomas sugestivos de inflamación[8,9,11].

Las series iniciales de vasculitis retiniana tras brolucizumab ya habían alertado sobre la potencial gravedad de estos cuadros. En la serie comunicada a la American Society of Retina Specialists (ASRS), la vasculitis retiniana se describió en 26 ojos de 25 pacientes; el 92% de los casos se asoció a inflamación intraocular, la media de aparición fue de 25 días tras la inyección más reciente y el 46% de los ojos presentó una pérdida visual superior a tres líneas en el seguimiento final. La enfermedad oclusiva fue aparente en el 83% de los ojos con imagen disponible[11]. Estos datos explican por qué la seguridad de brolucizumab no puede juzgarse solo por incidencia, sino también por la severidad potencial de una parte de los eventos.

Impacto visual y variables asociadas al riesgo

Un aspecto especialmente relevante del análisis del registro IRIS fue la evaluación del impacto funcional de los eventos adversos. Entre los ojos con datos visuales disponibles, el cambio mediano de BCVA a los seis meses respecto al momento previo al evento fue de cero letras ETDRS. No obstante, 50 de 406 ojos con información visual, es decir, el 12,3%, sufrieron una pérdida de diez o más letras[8]. Esto indica que, aunque no todos los eventos se acompañaban de deterioro visual grave, existía un subgrupo clínicamente importante con daño funcional relevante[8,9,11].

El estudio también identificó algunas asociaciones con menor riesgo de eventos inflamatorios y vasculares. El riesgo fue inferior en hombres frente a mujeres, en ojos *naïve* frente a previamente tratados y en pacientes de mayor edad. Asimismo, fue menor en los ojos que iniciaron tratamiento durante el segundo año tras el lanzamiento respecto al primero[8]. Aunque estos hallazgos no implican causalidad directa, sugieren que la curva de aprendizaje clínica, la selección más cuidadosa de pacientes y la detección precoz, podrían haber contribuido a una reducción del riesgo observado.

Discusión

La trayectoria de brolucizumab ilustra de forma ejemplar la distancia que puede existir entre la eficacia demostrada en ensayos y el rendimiento global de un fármaco en práctica clínica real. Desde el punto de vista biológico y anatómico, la molécula ha demostrado una potencia incuestionable. Tanto en DMAEn como en EMD, brolucizumab consigue un secado retiniano superior o, al menos, muy competitivo frente a aflibercept, junto con una durabilidad potencialmente mayor en un número significativo de pacientes[1,3-6,12].

Sin embargo, el oftalmólogo no decide solo en base a la media de letras ganadas o al grosor macular final. La posibilidad de inducir inflamación intraocular, vasculitis retiniana u oclusión vascular introduce un elemento de riesgo cualitativamente distinto, porque algunos de estos eventos pueden ocasionar pérdida visual importante y presentarse de forma relativamente temprana[7-11]. Por ello, el papel clínico de brolucizumab no puede definirse únicamente por su eficacia, sino por la aceptabilidad del riesgo en cada caso concreto.

Desde una perspectiva práctica, el nicho de uso más razonable parece situarse en ojos con exudación persistente, mala respuesta anatómica con otros anti-VEGF o necesidad marcada de reducir la carga terapéutica, siempre que el beneficio esperado justifique una vigilancia más estrecha[8,10]. En estos casos, el fármaco puede aportar un valor diferencial real, sobre todo cuando el objetivo principal es secar la retina y estabilizar el curso anatómico.

No obstante, esta posible indicación exige una serie de condiciones. Deben descartarse signos de inflamación ocular activa, valorarse con cautela antecedentes de uveítis u otras situaciones inflamatorias o vasculares, explicar al paciente los síntomas de alarma y garantizar acceso rápido a revisión oftalmológica si aparecen dolor, fotofobia, enrojecimiento o disminución visual[9]. La monitorización durante los primeros meses y tras las primeras inyecciones debe ser especialmente estricta, dado que es en este periodo donde se concentra la mayor parte de los eventos[8,9,11].

Otro punto de interés es que la incidencia observada en el segundo año tras el lanzamiento fue menor que en el primero[8]. Este hallazgo probablemente refleja una mejor selección de pacientes y una mayor concienciación de los clínicos respecto a la toxicidad inflamatoria potencial. En otras palabras, aunque el riesgo no desaparece, parte del balance beneficio-riesgo puede optimizarse mediante un uso más prudente y protocolizado[8-10].

En comparación con otros anti-VEGF, brolucizumab ocupa una posición singular. Su fortaleza diferencial es la durabilidad asociada a un secado anatómico intenso; su debilidad diferencial es el perfil inflamatorio vascular. Por ello, más que un anti-VEGF de uso estándar, debe considerarse una alternativa de tratamiento para escenarios concretos, donde el potencial beneficio anatómico compense razonablemente la exposición a un riesgo no trivial.

Conclusión

Brolucizumab ha demostrado en ensayos clínicos de fase III una eficacia sólida en DMAEn y EMD, con no inferioridad visual frente a aflibercept y ventajas anatómicas consistentes, particularmente en reducción de fluido retiniano y posibilidad de mantener intervalos más amplios de tratamiento. Estos atributos justifican el interés continuado por la molécula dentro de la retina médica contemporánea.

Sin embargo, la evidencia en vida real ha establecido con claridad que su utilización debe interpretarse a la luz de un perfil diferencial de seguridad. La incidencia acumulada del 3,4% de eventos de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana en el registro IRIS, junto con su concentración en los primeros meses de tratamiento, obliga a una actitud selectiva, informada y vigilante[8].

En la práctica actual, brolucizumab no debe entenderse como un anti-VEGF intercambiable sin más, sino como una opción terapéutica potencialmente valiosa en pacientes cuidadosamente seleccionados. Su lugar más razonable parece ser aquel en el que la necesidad de secado macular intenso o de extensión de intervalos supera de forma clara el riesgo inflamatorio asumido. En definitiva, la integración crítica entre ensayos clínicos y evidencia en vida real permite ubicar a brolucizumab en una posición más precisa, prudente y clínicamente útil dentro del arsenal terapéutico del oftalmólogo.

Puntos clave

- En los ensayos HAWK y HARRIER, brolucizumab mostró no inferioridad funcional frente a aflibercept, junto con una reducción más marcada del fluido retiniano y mayor proporción de ojos completamente secos.
- Un porcentaje relevante de pacientes pudo mantenerse en intervalos de 12 semanas, reflejando una mayor durabilidad del efecto anatómico respecto al comparador.
- El seguimiento a más largo plazo confirmó la persistencia del beneficio anatómico y la estabilidad de la respuesta funcional en población tratada.
- En vida real, se mantiene una elevada eficacia de secado macular, especialmente en casos con exudación persistente o respuesta subóptima a otros anti-VEGF, aunque con mayor variabilidad interindividual.
- Los registros observacionales indican que la extensión de intervalos es alcanzable en parte de los pacientes, pero con necesidad de ajustes más frecuentes que en los ensayos pivotales.

Bibliografía

1. 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. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.

2. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, *et al.* Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.030.

3. Lally DR, Loewenstein A, Arnold JJ, Yang YC, Gedif K, Best C, *et al.* Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in eyes with early persistent retinal fluid: 96-week outcomes from the HAWK and HARRIER studies. *Eye*. 2023;37(6):1242-8. doi: 10.1038/s41433-022-02092-5.

4. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, *et al.* HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89-99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.

5. Wykoff CC, Garweg JG, Regillo C, Souied E, Wolf S, Dhoot DS, *et al.* KESTREL and KITE Phase 3 Studies: 100-Week Results With Brolucizumab in Patients With Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2024;260:70-83. doi: 10.1016/j.ajo.2023.07.012.

6. Abu Serhan H, Taha MJJ, Abuawwad MT, Abdelaal A, Irshaidat S, Abu Serhan L, *et al.* Safety and Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Ophthalmol*. 2024;39(4):251-60. doi: 10.1080/08820538.2023.2271095.

7. Baumal CR, Bodaghi B, Singer M, Tanzer DJ, Seres A, Joshi MR, *et al.* Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and Vascular Occlusion after Brolucizumab Treatment. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(6):519-27. doi: 10.1016/j.oret.2020.09.020.

8. Zarbin MA, MacCumber MW, Karcher H, Adiguzel E, Mayhook A, LaPrise A, *et al.* Real-World Safety Outcomes with Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from the IRIS® Registry. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(5):1357-68. doi: 10.1007/s40123-024-00920-3.

9. Wykoff CC, Matsumoto H, Barakat MR, Karcher H, Lozama A, Mayhook A, *et al.* Retinal vasculitis or vascular occlusion after brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of real-world evidence. *Retina*. 2023;43(7):1051-63. doi: 10.1097/IAE.0000000000003769.

10. Radke NV, Mohamed S, Brown RB, Ibrahim I, Chhablani J, Amin SV, *et al.* Review on the Safety and Efficacy of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration From Major Studies and Real-World Data. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2023;12(2):168-83. doi: 10.1097/APO.0000000000000602.

11. Witkin AJ, Hahn P, Murray TG, Arevalo JF, Blinder KJ, Choudhry N, *et al.* Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolucizumab. *J Vitreoretin Dis*. 2020;4(4):269-79. doi: 10.1177/2474126420930863.

12. Finger RP, Dennis N, Freitas R, Quenéchdu A, Clemens A, Karcher H, *et al.* Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2022;39(8):3425-48. doi: 10.1007/s12325-022-02193-3.

Faricimab
Faricimab

L. Giralt Peret, L. Pelegrín-Colas, J. Grau, V. Bilbao-Malavé, C. Bernal-Morales

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):220-225
doi: 10.18176/annalsoftal.0071

Resumen

Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico intraocular que inhibe simultáneamente angiopoyetina-2 (Ang-2) y el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). Los ensayos pivotales en degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) TENAYA y LUCERNE demostraron no inferioridad frente a aflibercept 2 mg, con intervalos extendidos hasta 16 semanas en el 45% de pacientes el primer año y más del 60% el segundo año. Los resultados anatómicos fueron superiores con faricimab, mostrando mayor reducción del grosor subfoveal y resolución más rápida del fluido retiniano. Los estudios de vida real confirman mejoras anatómicas significativas tanto en pacientes *naïve* como en casos recalcitrantes a otros anti-VEGF con un perfil de seguridad favorable. Faricimab ofrece una estrategia terapéutica que reduce la carga de tratamiento manteniendo resultados clínicos óptimos.

Palabras clave: Faricimab. DMAEn. Angiopoyetina-2. Anticuerpo biespecífico. Vida real.

Resum

El faricimab és el primer anticòs biespecífic intraocular que inhibeix simultàniament l'angiopoetina-2 (Ang-2) i el factor de creixement endotelial vascular A (VEGF-A). Els assaigs pivotals en degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn) TENAYA i LUCERNE van demostrar no inferioritat en comparació amb l'aflibercept, amb intervals d'administració ampliats fins a 16 setmanes en el 45% dels pacients durant el primer any i en més del 60% durant el segon any. Els resultats anatòmics van ser superiors amb faricimab, mostrant una major reducció del gruix subfoveal i una resolució més ràpida del fluid retinià. Els estudis de vida real confirmen millores anatòmiques significatives tant en pacients *naïve* com en casos recalcitrants a altres anti-VEGF, amb un perfil de seguretat favorable. Faricimab ofereix una estratègia terapèutica que redueix la càrrega de tractament mantenint resultats clínics òptims.

Paraules clau: Faricimab. DMAEn. Angiopoetina-2. Anticòs biespecífic. Vida real.

Abstract

Faricimab is the first intraocular bispecific antibody that simultaneously inhibits angiopoietin-2 (Ang-2) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). The pivotal TENAYA and LUCERNE trials demonstrated non-inferiority compared with aflibercept, with extended dosing intervals of up to 16 weeks in 45% of patients during the first year and over 60% in the second year. Anatomical outcomes were superior with faricimab, showing greater reduction in subfoveal thickness and faster resolution of retinal fluid. Real-world studies confirm significant anatomical improvements in both treatment-naïve patients and in cases recalcitrant to other anti-VEGF therapies, with a favorable safety profile. Faricimab provides a therapeutic strategy that reduces treatment burden while maintaining optimal clinical outcomes.

Keywords: Faricimab. Neovascular age-related macular degeneration. Angiopoietin-2. Bispecific antibody. Real-world.

4.4. Faricimab
Faricimab

L. Giralt Peret[1,2], L. Pelegrín-Colas[1,2], J. Grau[1], V. Bilbao-Malavé[1], C. Bernal-Morales[1,2]

[1]Hospital Clínic de Barcelona. Institut Clínic d'Oftalmologia. Barcelona. [2]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona.

Correspondencia:
Lena Giralt Peret
E-mail: lgiralt@clinic.cat

Introducción

La DMAEn es la causa principal de pérdida visual severa en países desarrollados, con una prevalencia en aumento y costes directos e indirectos significativos para los sistemas sanitarios[1,2]. La terapia inhibidora del VEGF (anti-VEGF) ha transformado su pronóstico, aunque persisten necesidades no cubiertas: la respuesta subóptima en algunos pacientes, la elevada carga de tratamiento por inyecciones frecuentes y la necesidad de agentes más duraderos, tal como han documentado registros europeos recientes[3].

La Ang-2 desestabiliza el endotelio vascular antagonizando a Ang-1, sensibilizándolo a VEGF-A[4,5]. Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico que inhibe simultáneamente Ang-2 y VEGF-A, con un dominio Fc optimizado para minimizar la inflamación[6]. Los estudios preclínicos demostraron una mayor reducción de la fuga vascular y de la neovascularización con la inhibición dual. Faricimab fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) de Estados Unidos en enero de 2022 y posteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esta revisión analiza la evidencia de ensayos clínicos y estudios de vida real sobre su eficacia, durabilidad y seguridad en DMAEn.

Resultados de ensayos clínicos

TENAYA y LUCERNE fueron ensayos de fase III idénticos que aleatorizaron 1.329 pacientes *naïve* con DMAEn a faricimab 6 mg (intervalos hasta 16 semanas según actividad) o aflibercept 2 mg cada 8 semanas[7]. Faricimab demostró no inferioridad en eficacia visual: en TENAYA se observó una ganancia de +5,8 frente a +5,1 letras, y en LUCERNE +6,6 letras en ambos brazos. Aproximadamente el 20% de los pacientes ganaron ≥15 letras y más del 95% evitaron una pérdida significativa de visión.

Respecto a los resultados anatómicos, durante la fase inicial de comparación directa (semanas 0-12), faricimab mostró reducciones significativamente mayores en el grosor del subcampo central (CST). A la semana 12, una mayor proporción de pacientes tratados con faricimab logró ausencia de fluido subretiniano (FSR) (88% frente a 79%) y de fluido combinado, subretiniano e intrarretiniano (77% frente a 67%) comparado con aflibercept 2 mg[7-9] (Figura 1). Esta resolución más rápida del fluido se asoció posteriormente con mayor durabilidad del tratamiento.

En cuanto a durabilidad, a la semana 48, el 45% de los pacientes alcanzó intervalos de 16 semanas y el 80% intervalos ≥12 semanas. Los resultados a dos años confirmaron el mantenimiento de las ganancias visuales, con mejora de la durabilidad: el 59-67% alcanzó intervalos de 16 semanas y el 75-81% intervalos ≥12 semanas en la semana 112[8]. El estudio de extensión AVONELLE-X evaluó faricimab en régimen *treat and extend* a criterio del investigador; los resultados preliminares a cuatro años, presentados en el Congreso EURETINA 2025, confirman el mantenimiento de las mejoras visuales y anatómicas con un perfil de seguridad favorable a largo plazo[4,10].

El perfil de seguridad fue comparable a aflibercept 2 mg, con eventos adversos oculares en el 36-40% con faricimab frente a 36-38% con aflibercept 2 mg. La inflamación intraocular ocurrió en el 1,5-2,4% frente a 0,6-1,8%, resolviéndose espontáneamente en la mayoría de casos[7,8].

Resultados en la vida real

Grandes registros y cohortes prospectivas

El estudio TRUCKEE, publicado por Khanani *et al.*[11], constituye la primera gran serie multicéntrica de vida real con faricimab en DMAEn. Incluyó 376 ojos (337 previamente tratados y 39 *naïve*) con un seguimiento de seis meses. Tras una única inyección de faricimab, se observó una mejoría media de +1,1 letras y una reducción del CST de –31 µm. Los resultados fueron más pronunciados en ojos *naïve* (+4,9 letras y –85 µm) que en ojos previamente tratados. Respecto a la resolución del fluido, se describió una resolución del FSR en el 36,6% tras la primera inyección, mientras que el fluido intrarretiniano (FIR) se redujo en el 17,8%. La altura del desprendimiento del epitelio pigmentario disminuyó en el 11,1%.

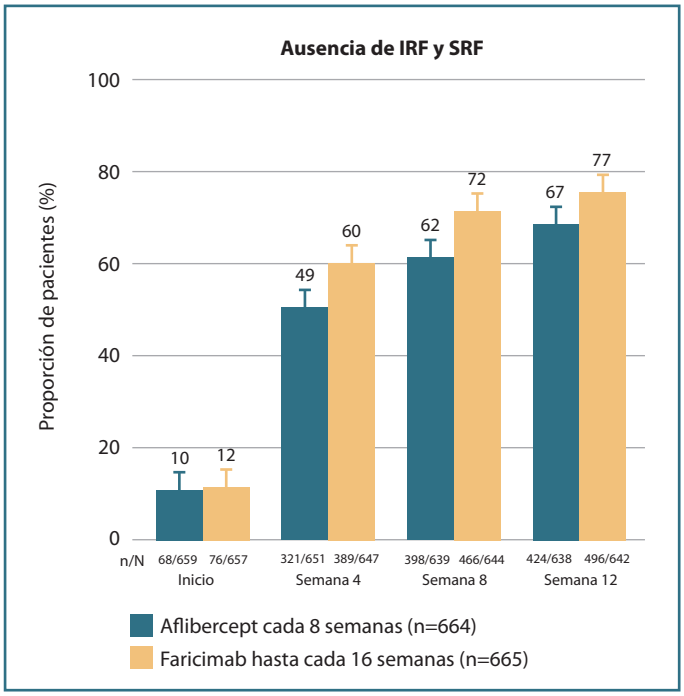


Figura 1. Proporción de pacientes con ausencia de fluido retiniano combinado (subretiniano e intrarretiniano) a la semana 12 en los ensayos TENAYA y LUCERNE. Faricimab mostró superioridad anatómica frente a aflibercept 2 mg durante la fase de comparación directa (77 frente a 67%). (Adaptado de: Cheung *et al.*[9]).

Posteriormente, estudios de grandes registros han consolidado la evidencia. El estudio FARETINA-AMD (Tabano *et al.*)[12], basado en el registro IRIS de la Academia Americana de Oftalmología (AAO), constituye la mayor cohorte publicada con 2.025 ojos *naïve* y 26.851 ojos previamente tratados. A 12 meses, los ojos *naïve* ganaron +2,0 letras con reducción del CST de –53,1 µm, mientras que los previamente tratados mantuvieron la agudeza visual (AV) estable con reducción del CST de –28,5 µm con una tendencia a la reducción de la frecuencia de inyecciones a lo largo del seguimiento, consistente con la extensión progresiva de los intervalos de tratamiento.

El estudio FARWIDE-nAMD (Talks *et al.*)[13], multicéntrico del Reino Unido con 6.991 ojos procedentes de 35 centros del National Health Service, reportó a 12 meses una ganancia de +3,6 letras en ojos *naïve* y estabilidad visual en los previamente tratados, con tasas de inflamación intraocular consistentes con los ensayos de fase III.

Por último, el estudio VOYAGER, prospectivo observacional multinacional en 28 países, ha reportado resultados intermedios a seis meses en 482 ojos *naïve* y 339 ojos previamente tratados con DMAEn[14]. En ojos *naïve*, la AV mejoró +3,6 letras ETDRS con una reducción del CST de –93,3 µm; la proporción de ojos con FSR disminuyó del 75,8 al 30,2%, y con FIR, del 52,3 al 22,5%. En ojos previamente tratados, la AV se mantuvo estable (–0,1 letras) con reducción del CST de –26,9 µm; el FSR se redujo del 60,9 al 38,4%, y el FIR, del 40,8 al 29,4%. El número medio de inyecciones fue de 4,2 en ambos grupos. El perfil de seguridad fue consistente con los ensayos de fase III. Estos datos, procedentes de la práctica clínica habitual, sin protocolo de visitas ni imagen obligatorio, refuerzan la efectividad de faricimab en un contexto real multinacional.

Resultados visuales en pacientes previamente tratados

La mayoría de estudios en pacientes previamente tratados coinciden en que faricimab mantiene la AV sin mejoras significativas. Ambati *et al.*[15], en 263 ojos con seguimiento prolongado, no encontraron mejoría significativa de la mejor AV corregida (BCVA).

Grimaldi *et al.*[16], en un estudio prospectivo multicéntrico con 110 ojos, confirmaron estabilidad visual con una mejoría anató-

mica significativa. Resultados similares fueron reportados por Pandit *et al.*[17], Goodchild *et al.*[18] y Cancian *et al.*[19] a 12 meses. Bernal-Morales *et al.*[20], en 161 ojos recalcitrantes a aflibercept 2 mg, tampoco observaron cambios significativos en BCVA. Sin embargo, Leung *et al.*[21], en 190 ojos, reportaron una mejoría significativa de la BCVA. Esta diferencia podría explicarse porque su cohorte incluyó pacientes con menor duración de tratamiento previo y mejor AV basal, factores asociados a mayor potencial de recuperación funcional.

Inactivación de la enfermedad y respuesta por compartimentos de fluido

La capacidad de faricimab para inactivar la enfermedad en casos recalcitrantes ha sido consistentemente demostrada. Bernal-Morales *et al.*[20] reportaron inactivación en el 61,5% de ojos recalcitrantes a aflibercept 2 mg, el 33,3% tras una sola inyección (Figura 2). Grimaldi *et al.*[22], en 353 ojos a 12 meses, describieron un aumento de ojos sin fluido del 10,2 al 47,9%. Bantounou *et al.*[23], en 297 ojos, observaron que, tanto con dosis de carga como sin ella, se lograban tasas similares de resolución del fluido al final del seguimiento.

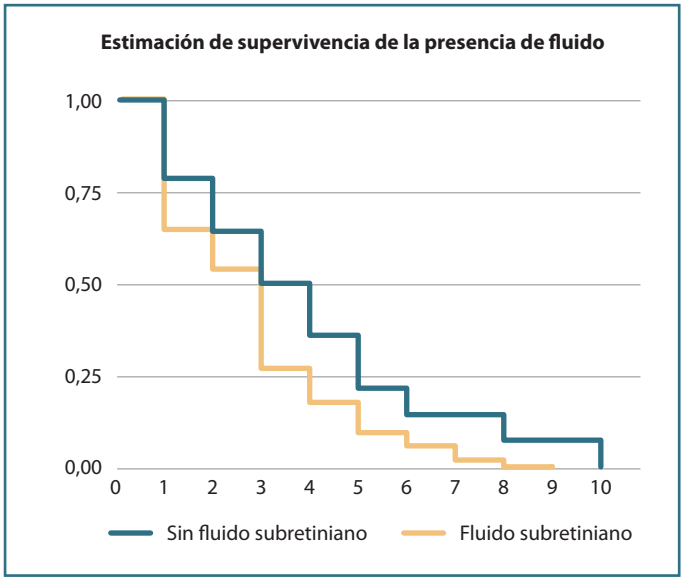


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad acumulada de resolución completa del fluido retiniano según el número de inyecciones de faricimab en 161 ojos con degeneración macular asociada a la edad neovascular recalcitrante a aflibercept 2 mg. La inactivación se alcanzó en el 61,5% de los ojos durante el seguimiento. (Adaptado de: Bernal-Morales *et al.*[20]).

El FSR parece ser el compartimento más sensible al cambio a faricimab. En la serie de Bernal-Morales *et al.*[20] se describió la resolución del FSR en el 50,8% de los ojos, con el 52,2% logrando la resolución tras una sola inyección. Ambati *et al.*[15] reportaron tasas similares del 40,8%. La respuesta del FIR es más lenta, con resolución significativa generalmente tras la tercera inyección[11,20]. Respecto al desprendimiento del epitelio pigmentario, Szigiato *et al.*[24] describieron una reducción significativa de la altura tras la tercera inyección. Hafner *et al.*[25], utilizando segmentación automatizada por inteligencia artificial, demostraron una mejoría significativa del material hiperreflectivo subretiniano tras el cambio a faricimab, aportando una metodología novedosa al análisis de biomarcadores.

Factores predictivos, extensión de intervalos y seguridad

Varios estudios han identificado factores asociados a mejor respuesta. Bernal-Morales *et al.*[20] encontraron que los ojos con menor duración de tratamiento previo tenían mayor probabilidad de inactivación; además, los pacientes que lograron la inactivación de la enfermedad pudieron extender significativamente sus intervalos de tratamiento. Janmohamed *et al.*[26], con resultados a un año, confirmaron estos patrones. Por el contrario, Kataoka *et al.*[27] reportaron discontinuación por empeoramiento en el 59% de 130 ojos, destacando que la selección adecuada de pacientes es crucial.

Respecto a la extensión de intervalos, Sim *et al.*[28] reportaron que el 42,9% de los ojos alcanzaron intervalos ≥8 semanas tras el cambio, y Grimaldi *et al.*[22] describieron que el 20,4% alcanzó intervalos ≥12 semanas a los 12 meses.

El perfil de seguridad en vida real ha sido generalmente favorable. Bernal-Morales *et al.*[20] y Borchert *et al.*[29] no reportaron eventos adversos significativos. Sin embargo, Munk *et al.*[30] describieron casos de inflamación intraocular, incluyendo vasculitis retiniana. La tasa estimada es baja, requiriendo vigilancia clínica, aunque sin contraindicar el uso del fármaco.

Discusión

La inhibición dual Ang-2/VEGF-A proporciona ventajas sobre la monoterapia anti-VEGF. Los resultados anatómicos superiores durante la fase inicial apoyan que la neutralización de Ang-2 restaura

la estabilidad vascular más allá de lo logrado con la inhibición de VEGF sola[4,7]. La durabilidad extendida (>60% en intervalos de 16 semanas el segundo año) tiene implicaciones importantes para reducir la carga de tratamiento y mejorar la adherencia[7,8]. Los grandes registros FARETINA-AMD y FARWIDE-nAMD, con decenas de miles de ojos, confirman que estos resultados son reproducibles en la práctica clínica habitual[12,13].

En pacientes recalcitrantes, la evidencia de vida real demuestra que faricimab puede superar mecanismos de resistencia a monoterapia anti-VEGF. La inactivación ocurre en aproximadamente el 40-60% de los casos, con respuesta particularmente favorable en ojos con FSR persistente[11-23]. Los factores predictivos incluyen menor duración de tratamiento previo e intervalos más largos antes del cambio, sugiriendo que el cambio precoz podría optimizar resultados[20].

El perfil de seguridad es favorable, aunque los casos raros de vasculitis retiniana requieren vigilancia clínica y reconocimiento temprano de signos inflamatorios[30].

Conclusión

Faricimab representa un avance significativo en DMAEn mediante inhibición dual de Ang-2 y VEGF-A. Los ensayos TENAYA y LUCERNE demostraron no inferioridad frente a aflibercept 2 mg con intervalos extendidos hasta 16 semanas en más del 60% de pacientes al segundo año y superioridad anatómica inicial. Los grandes registros de vida real (FARETINA-AMD, FARWIDE-nAMD, TRUCKEE) confirman la eficacia en poblaciones heterogéneas, incluyendo casos recalcitrantes, con inactivación en aproximadamente el 40-60% y respuesta favorable en ojos con fluido subretiniano persistente. El perfil de seguridad es favorable, requiriendo vigilancia para vasculitis retiniana.

Puntos clave

- Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico que inhibe simultáneamente Ang-2 y VEGF-A para DMAEn.
- TENAYA y LUCERNE demostraron no inferioridad frente a aflibercept 2 mg, con más del 60% de pacientes en intervalos de 16 semanas al segundo año.
- Los resultados anatómicos son superiores durante la fase inicial con resolución más rápida del fluido retiniano.
- Los resultados a cuatro años del estudio AVONELLE-X confirman el mantenimiento de eficacia y seguridad a largo plazo.
- Los grandes registros FARETINA-AMD (>28.000 ojos) y FARWIDE-nAMD (>6.900 ojos) validan los resultados en la práctica clínica habitual.
- Los estudios de vida real confirman inactivación en el 40-60% de casos recalcitrantes, especialmente con FSR persistente.
- El perfil de seguridad es favorable con vigilancia para casos raros de vasculitis retiniana.

Bibliografía

1. Korva-Gurung I, Kubin AM, Ohtonen P, Hautala N. Incidence and prevalence of neovascular age-related macular degeneration: 15-year epidemiological study in a population-based cohort in Finland. *Ann Med*. 2023;55(1):2236419.
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, *et al*. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
3. Boudousq C, Nguyen V, Hunt A, Gillies M, Zarranz-Ventura J, O'Toole L, *et al*. European unmet needs in the management of neovascular age-related macular degeneration in daily practice: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(6):527-36.
4. Agostini H, Abreu F, Baumal CR, Chang DS, G Csaky K, Demetriades AM, *et al*. Faricimab for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: from preclinical studies to phase 3 outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(11):3437-51.
5. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, *et al*. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1155-70.
6. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CM, Bo Tun SB, *et al*. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*. 2016;8(11):1265-88.
7. 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.
8. Khanani AM, Kotecha A, Chang A, Chen SJ, Chen Y, Guymer R, *et al*. TENAYA and LUCERNE: two-year results from the phase 3 neovascular age-related macular degeneration trials of faricimab with treat-and-extend dosing in year 2. *Ophthalmology*. 2024;131(8):914-26.
9. Cheung CMG, Lim JI, Priglinger S, Querques G, Margaron P, Patel S, *et al*. Anatomic outcomes with faricimab vs aflibercept in

head-to-head dosing phase of the TENAYA/LUCERNE trials in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2025;132(5):519-26.

10. Sheth V, Patel S, Khanani AM, Figueroa MS, Guymer R, Lai TYY, *et al*. Four-year outcomes of faricimab in nAMD: safety and efficacy results from the AVONELLE-X long-term extension trial. [Presentación oral]. En: EURETINA 2025; 4-7 Sep 2025; Paris, France.
11. Khanani AM, Aziz AA, Khan H, Gupta A, Mojumder O, Saulebayeva A, *et al*. The real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration: the TRUCKEE study – 6 month results. *Eye*. 2023;37(17):3574-81.
12. Tabano DC, Ali FS, Borkar DS, Leng T, Ahmed A, Ko S, *et al*. One-year real-world outcomes with faricimab in neovascular age-related macular degeneration: the FARETINA-AMD study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2026;57(4):242-50.
13. Talks J, de Salvo G, Patel PJ, de Silva SR, Gale RP, McKibbin M, *et al*. Real-world treatment patterns and visual outcomes of faricimab in patients with neovascular age-related macular degeneration in the UK at 12 months: the FARWIDE-nAMD study. *Eye*. 2026;40(8):1128-37.
14. Guimer R, Schmitz-Valckenberg S, Bailey C, Chaudhary V, Chi G, Downey A, Schweitzer J, *et al*. Real-world clinical and anatomical outcomes with faricimab in patients with nAMD from a global, prospective observational study: the VOYAGER study. [Presentación oral]. En: EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sep 2025.
15. Ambati NR, Leone A, Brill D, Sisk RA. Real-world long-term outcomes of intravitreal faricimab in previously treated chronic neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2025;45(3):446-53.
16. Grimaldi G, Cancian G, Rizzato A, Casanova A, Perruchoud-Ader K, Clerici M, *et al*. Intravitreal faricimab for neovascular age-related macular degeneration previously treated with traditional anti-VEGF compounds: a real-world prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(4):1151-9.
17. Pandit SA, Momenaei B, Wakabayashi T, Mansour HA, Vemula S, Durrani AF, *et al*. Clinical outcomes of faricimab in patients with previously treated neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(4):360-6.
18. Goodchild C, Bailey C, Soto Hernaez J, Salvatore S. Real world efficacy and durability of faricimab in patients with neovascular AMD (nAMD) who had sub-optimal response to prior anti-VEGF therapy. *Eye*. 2024;38(16):3059-64.
19. Cancian G, Paris A, Agliati L, Rizzato A, Clerici M, Volpe G, *et al*. One-year real-world outcomes of intravitreal faricimab for previously treated neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(11):2847-60.
20. Bernal-Morales C, Burgos Herrera S, Giralt L, Alforja S, Romero-Núñez B, Catalan-Coronado S, *et al*. Faricimab for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: a real-life study following aflibercept nonresponse. *Can J Ophthal*mol. 2026:S0008-4182(26)00069-4.
21. Leung EH, Oh DJ, Alderson SE, Bracy J, McLeod M, Perez LI, *et al*. Initial real-world experience with faricimab in treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:1287-93.
22. Grimaldi G, Ambresin A, Pfister IB, Schild C, Plasencia C, Hatz K, *et al*. One-Year Outcomes after Switching to Faricimab in Eyes with Pretreated Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Swiss Retina Research Network Report. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(9):838-47.
23. Bantounou MA, Elsheikh M, Ijasan A, Santiago C. Real-world experience of intravitreal faricimab injection in previously treated neovascular age-related macular degeneration eyes: a case series. *BMC Ophthalmol*. 2025;25(1):117.
24. Szigiato A, Mohan N, Talcott KE, Mammo DA, Babiuch AS, Kaiser PK, *et al*. Short-term outcomes of faricimab in patients with neovascular age-related macular degeneration on prior anti-VEGF therapy. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(1):10-7.
25. Hafner M, Eckardt F, Siedlecki J, Schworm B, Herold TR, Asani B, *et al*. Deep learning assisted analysis of biomarker changes in refractory neovascular AMD after switch to faricimab. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):44.
26. Janmohamed IK, Mushtaq A, Kabbani J, Harrow S, Nadarajasundaram A, Ata A, *et al*. 1-Year real-world outcomes of faricimab in previously treated neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. 2025;39(7):1344-8.
27. Kataoka K, Itagaki K, Hashiya N, Wakugawa S, Tanaka K, Nakayama M, *et al*. Six-month outcomes of switching from aflibercept to faricimab in refractory cases of neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(1):43-51.
28. Sim SY, Chalkiadaki E, Koutsocheras G, Nicholson L, Sivaprasad S, Patel PJ, *et al*. Real-world 1-year outcomes of treatment-intensive neovascular age-related macular degeneration switched to faricimab. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(1):22-30.
29. Borchert GA, Kiire CA, Stone NM, Akil H, Gkika T, Fischer MD, *et al*. Real-world six-month outcomes in patients switched to faricimab following partial response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular oedema. *Eye*. 2024;38(18):3569-77.
30. Loo Y, Lim J, Chew MCY, Chan ASY, Wiryasaputra S. Intraocular Inflammation After Intravitreal Faricimab Injections: A Case Series. *Clin Exp Ophthalmol*. 2026;54(4):507-13. doi: 10.1111/ceo.70058.

Aflibercept 8 mg
Aflibercept 8 mg

P. Garcia Bru

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):226-233
doi: 10.18176/annalsoftal.0072

Resumen

El desarrollo de terapias inhibidoras del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) ha transformado el manejo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn). Sin embargo, la carga terapéutica asociada a los regímenes actuales sigue siendo una limitación importante. Aflibercept 8 mg representa una evolución en el tratamiento intravítreo, con el objetivo de mejorar la durabilidad sin comprometer la eficacia visual y anatómica. El ensayo pivotal PULSAR ha demostrado la no inferioridad frente a la dosis de 2 mg, junto con una mayor capacidad de extensión de intervalos de tratamiento y una resolución más rápida del fluido. Los datos en vida real confirman estos hallazgos, mostrando mejoras visuales en pacientes *naïve*, estabilidad en pacientes pretratados y una significativa reducción de la carga de inyecciones. Este capítulo revisa de forma crítica la evidencia disponible, comparando los resultados de ensayos clínicos con los datos en la práctica clínica habitual, y discute las implicaciones en el manejo actual de la DMAEn.

Palabras clave: Degeneración macular asociada a la edad. Aflibercept 8 mg. Anti-VEGF. Durabilidad. Tratamiento intravítreo.

Resum

El desenvolupament de teràpies anti-VEGF ha transformat el maneig de la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn). No obstant, la càrrega terapèutica associada als règims actuals continua sent una limitació important. Aflibercept 8 mg representa una evolució en el tractament intravitri, amb l'objectiu de millorar la durabilitat sense comprometre l'eficàcia visual i anatòmica. L'assaig pivotal PULSAR ha demostrat la no inferioritat respecte a la dosi de 2 mg, juntament amb una major capacitat d'extensió dels intervals de tractament i una resolució més ràpida del fluid. Les dades en vida real confirmen aquests resultats, mostrant millores visuals en pacients *naïve*, estabilitat en pacients pretractats i una reducció significativa de la càrrega d'injeccions. Aquest capítol revisa de forma crítica l'evidència disponible, comparant els resultats dels assaigs clínics amb les dades de la pràctica clínica habitual, i discuteix les implicacions en el maneig actual de la DMAEn.

Paraules clau: Degeneració macular associada a l'edat. Aflibercept 8 mg. Anti-VEGF. Durabilitat. Tractament intravitri.

Abstract

Anti-VEGF therapies have revolutionized the management of neovascular age-related macular degeneration, although treatment burden associated with current regimens remains a major challenge. Aflibercept 8 mg represents an evolution in intravitreal treatment, aiming to improve durability while maintaining visual and anatomical outcomes. The pivotal PULSAR trial demonstrated non-inferiority compared with the 2 mg dose, along with extended dosing intervals and faster fluid resolution. Real-world evidence supports these findings, showing visual gains in treatment-naïve patients, stability in previously treated cases, and reduced injection burden. This chapter critically reviews the available evidence, comparing the results of clinical trials with data from routine clinical practice, and discusses the implications for the current management of nAMD.

Keywords: Neovascular age-related macular degeneration. Aflibercept 8 mg. Anti-VEGF. Durability. Intravitreal therapy.

4.5. Aflibercept 8 mg
Aflibercept 8 mg

P. Garcia Bru
Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:
Pere Garcia Bru
E-mail: peregarcia@bellvitgehospital.cat

Introducción

La DMAEn constituye una de las principales causas de pérdida visual en países desarrollados. La introducción de los agentes anti-VEGF intravítreos ha supuesto un cambio radical en su pronóstico, permitiendo no solo estabilizar, sino también mejorar la agudeza visual en una proporción significativa de pacientes.

No obstante, los regímenes terapéuticos actuales incluyen pautas de retratamiento frecuentes, lo que implica una elevada carga asistencial tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Esta necesidad de inyecciones repetidas se asocia a una disminución de la adherencia, infratratamiento en vida real y resultados funcionales inferiores a los observados en ensayos clínicos.

En este contexto, el desarrollo de nuevas formulaciones con mayor durabilidad se ha convertido en una prioridad. Aflibercept 8 mg parte de la misma molécula que aflibercept 2 mg, un tratamiento anti-VEGF con eficacia y seguridad ampliamente demostradas en pacientes con DMAEn. La principal innovación radica en el aumento de la cantidad de principio activo administrada por inyección (8 mg en un volumen intravítreo de 0,07 mL). Este aumento en la carga molar de aflibercept en el espacio intraocular pretende que la neutralización del VEGF se mantenga durante más tiempo, con el objetivo de conseguir una mayor duración del efecto terapéutico y permitir intervalos de tratamiento más prolongados.

Ensayos clínicos

El ensayo clínico CANDELA fue un estudio de fase II que constituyó la primera prueba de concepto clínica de aflibercept 8 mg en pacientes con DMAEn. La seguridad y eficacia del fármaco se estudiaron en este ensayo multicéntrico y doble ciego en el que participaron 106 pacientes aleatorizados en dos grupos de tratamiento: aflibercept 8 mg frente a aflibercept 2 mg. Los resultados del estudio mostraron que aflibercept 8 mg produjo una mayor y más rápida reducción del grosor retiniano central (CRT, *central retinal thickness*) y una resolución más precoz del fluido intrarretiniano (FIR) y del fluido subretiniano (FSR) desde las primeras semanas de tratamiento. Asimismo, las ganancias visuales fueron comparables y no se identificaron nuevas señales de seguridad relevantes[1].

Estos resultados proporcionaron la base para iniciar el ensayo clínico pivotal de fase III PULSAR, con un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con control activo, en el que se incluyeron a un total de 1.011 pacientes. El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de aflibercept 8 mg respecto al fármaco de referencia, aflibercept 2 mg, siendo la variable principal de eficacia el cambio medio en la mejor agudeza visual corregida (BCVA) a las 48 y a las 96 semanas de seguimiento[2,3].

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a tres grupos de tratamiento: (I) aflibercept 8 mg administrado cada 12

semanas (8Q12); (II) aflibercept 8 mg administrado cada 16 semanas (8Q16); y (III) aflibercept 2 mg administrado cada ocho semanas (2Q8)[2]. Inicialmente, todos los participantes recibieron tres inyecciones del fármaco asignado en intervalos de cuatro semanas (Figura 1).

Los criterios para la reducción del intervalo de tratamiento de los grupos 8Q12 y 8Q16 fueron: pérdida >5 letras en la BCVA desde la semana 12, junto con un aumento de >25 µm en el grosor central de la retina (GCR) desde la semana 12, o la aparición de una nueva hemorragia foveal o neovascularización foveal.

Asimismo, a partir de la semana 52, el intervalo de tratamiento podía ampliarse (en incrementos de cuatro semanas) si se cumplían lo siguientes criterios: pérdida <5 letras en la BCVA respecto a la semana 12, ausencia de fluido en el subcampo central en la tomografía de coherencia óptica y ausencia de una nueva hemorragia foveal o neovascularización foveal.

En aquellos pacientes en los que no se cumplían los criterios para reducir o ampliar el intervalo, se mantuvo el intervalo de dosificación. El intervalo mínimo entre inyecciones fue de ocho semanas en todos los grupos. A partir del segundo año, en los brazos tratados con aflibercept 8 mg, el intervalo podía ampliarse hasta un máximo de 24 semanas[2].

Resultados

Agudeza visual

Aflibercept 8 mg administrado cada 12 o 16 semanas demostró ser no inferior frente a aflibercept 2 mg cada ocho semanas en la media de cambio de BCVA en la semana 48 de seguimiento (+6,7 letras en el grupo 8Q12; +6,2 letras en el grupo 8Q16; +7,6 letras en el grupo 2Q8), resultados que se mantuvieron en la semana 96

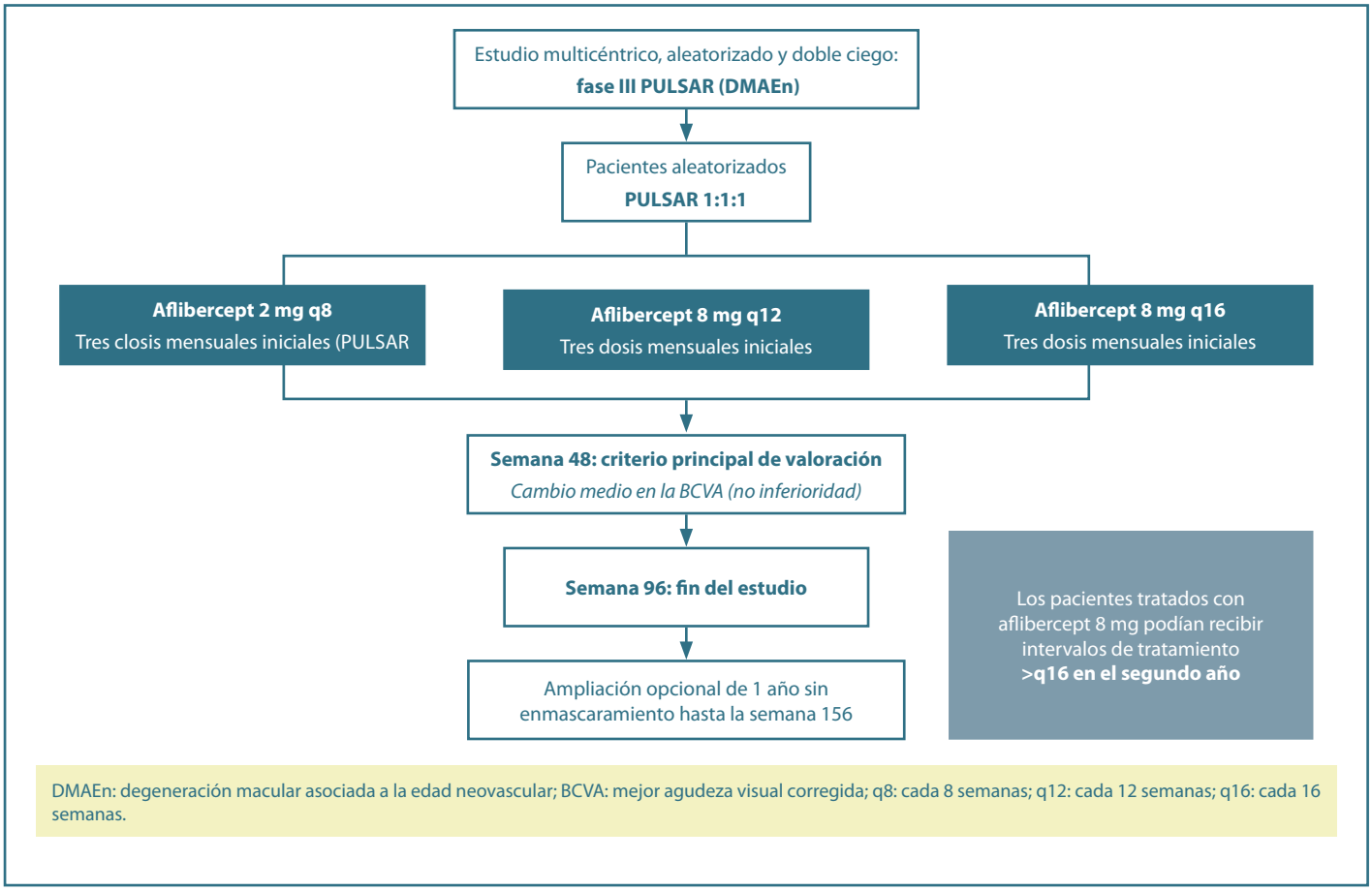


Figura 1. Diseño del estudio PULSAR.

(+5,9 letras en el grupo 8Q12; +5,6 letras en el grupo 8Q16; +7,4 letras en el grupo 2Q8)[2,3].

Secado

Aflibercept 8 mg (en los grupos combinados de 8Q12 y 8Q16) demostró un mejor control de la actividad exudativa a las 48 semanas: la proporción de pacientes sin FIR ni FSR en el subcampo central fue de 71,1% en el grupo 8Q12, del 66,8% en el grupo 8Q16 y del 59,4% en el grupo 2Q8, lo que supuso una mayor proporción de retinas secas en ambos grupos tratados con aflibercept 8 mg respecto al grupo control. A las 96 semanas, este beneficio anatómico se mantuvo.

Durabilidad

Aflibercept 8 mg permitió mantener intervalos de dosificación prolongados en la mayoría de los pacientes. A las 48 semanas, el 79% de los pacientes asignados al grupo 8Q12 mantuvo el intervalo de tratamiento de 12 semanas, mientras que el 77% de los pacientes del grupo 8Q16 mantuvo el intervalo de 16 semanas. En conjunto, el 83% de los pacientes tratados con aflibercept 8 mg mantuvo intervalos de dosificación de al menos 12 semanas durante el primer año.

Estos resultados se consolidaron durante el segundo año: en la semana 96, el 87,8% de los pacientes tratados con aflibercept 8 mg (regímenes 8Q12 y 8Q16) tenía asignado un intervalo de dosificación ≥12 semanas. Asimismo, el 71% alcanzó intervalos ≥16 semanas, el 46,8% ≥20 semanas y el 27,8% alcanzó el intervalo máximo (permitido por el protocolo del estudio) de 24 semanas[3].

Número de inyecciones

La mayor durabilidad del tratamiento con aflibercept 8 mg se tradujo en una reducción del número de inyecciones para mantener resultados funcionales y anatómicos, tanto a las 48 como a las 96 semanas, respecto a aflibercept 2 mg (Tabla 1).

Tabla 1. Mediana (media) de inyecciones a lo largo del estudio PULSAR en los distintos grupos de tratamiento.

		8Q12	8Q16	2Q8
Mediana (media) de inyecciones	Semana 48	6,0 (6,1)	5,0 (5,2)	7,0 (6,9)
	Semana 60	7,0 (7,1)	6,0 (6,2)	9,0 (8,8)
	Semana 96	9,0 (9,7)	8,0 (8,2)	13,0 (12,8)

2Q8: 2 mg cada 8 semanas; 8Q12: 8 mg cada 12 semanas; 8Q16: 8 mg cada 16 semanas.

Fase de extensión de PULSAR

Al finalizar la fase principal del estudio PULSAR en la semana 96, los pacientes tuvieron la opción de participar en una fase de extensión abierta, hasta completar un total de 156 semanas de seguimiento. Se incluyeron 208 pacientes asignados inicialmente a aflibercept 2 mg (2Q8) y 417 asignados a aflibercept 8 mg durante la fase principal (regímenes 8Q12 y 8Q16). En el primer grupo de pacientes, se realizó un *switch* a aflibercept 8 mg administrado cada 12 semanas (8Q12), mientras que el segundo grupo inició esta fase partiendo del intervalo de dosificación en el que se encontraban al finalizar la semana 96. A lo largo de esta fase, los intervalos de tratamiento se ajustaron en función de los resultados visuales y/o anatómicos según criterio médico[4].

Resultados

Los pacientes asignados inicialmente a los brazos de tratamiento aflibercept 8Q12 y 8Q16 mantuvieron las mejoras visuales y anatómicas logradas en los primeros dos años, con un porcentaje elevado de los pacientes en intervalos de dosificación extendidos a las 156 semanas. En el grupo de pacientes a los que se les había practicado el *switch*, las mejoras visuales y anatómicas logradas con la dosificación fija de 2Q8 se mantuvieron con aflibercept 8 mg (Tabla 2).

En cuanto al número de inyecciones, los pacientes que habían recibido desde un inicio aflibercept 8 mg (grupos iniciales 8Q12 y 8Q16) y que completaron el seguimiento hasta la semana 156, recibieron una mediana (media) de 13,0 (13,5) y 11,0 (12,2) inyecciones respectivamente; mientras que los pacientes a los que se les había practicado el *switch* presentaron una mediana (media) total de 18,0 (17,7) inyecciones a los tres años.

El perfil de seguridad global en la fase de extensión fue similar al observado en la fase principal.

En un análisis *post hoc* de PULSAR presentado en ARVO 2025[5], se evaluó si la resolución precoz del fluido retiniano durante la fase

Tabla 2. Resultados de eficacia de la fase de extensión de PULSAR en la semana 156.

Resultados de eficacia	8Q12 que continuó con Eylea® 114,3 mg/mL (N = 185)	8Q16 que continuó con Eylea® 114,3 mg/mL (N = 190)	2Q8 cambió a Eylea® 114,3 mg/mL (N = 208)
Resultados de eficacia	8Q12 que continuó con Eylea® 114,3 mg/mL (N = 185)	8Q16 que continuó con Eylea® 114,3 mg/mL (N = 190)	2Q8 cambió a Eylea® 114,3 mg/mL (N = 208)
Cambio en la BCVA inicial (media de MC)	+3,57 letras	+3,23 letras	+4,58 letras
Cambio en GCR inicial (media de MC)	−148,42 micras	−147,54 micras	−145,21 micras
Último intervalo de tratamiento previsto*			
≥12 semanas	76,2%	78,4%	78,5%
>16 semanas	53,5%	62,1%	42,5%
>20 semanas	37,8%	42,6%	16,1%
24 semanas	23,8%	24,2%	NA**

*Basado en pacientes que completaron la semana 156.
**NA para los pacientes asignados inicialmente a 2Q8, debido al diseño y la duración del estudio.
2Q8: 2 mg cada 8 semanas; 8Q12: 8 mg cada 12 semanas; 8Q16: 8 mg cada 16 semanas; GCR: grosor central de la retina; BCVA: mejor agudeza visual corregida; MC: mínimos cuadrados; NA: no aplicable.

inicial del tratamiento podía asociarse a una mayor durabilidad del efecto terapéutico. Los pacientes tratados con aflibercept 8 mg alcanzaron un campo central libre de fluido en un tiempo medio inferior al observado con aflibercept 2 mg (cuatro semanas frente a ocho, respectivamente). Además, entre los pacientes que recibieron aflibercept 8 mg, aquellos que lograron la resolución del fluido tras una única inyección presentaron con mayor frecuencia intervalos de dosificación asignados ≥16 y ≥20 semanas en la semana 96 que aquellos en los que persistía fluido en las semanas 4, 8 o 12. Estos resultados sugieren que la resolución precoz del fluido podría constituir un marcador predictivo de una mayor durabilidad del tratamiento con aflibercept 8 mg.

Evidencia en la vida real

Estudio Spectrum

El estudio SPECTRUM (NCT06075147) es el primer ensayo global prospectivo de fase IV diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de aflibercept 8 mg en el tratamiento de la DMAEn y del edema macular diabético (EMD) en un entorno de práctica clínica real[6]. Este estudio incluye cuatro cohortes de pacientes: (I) pacientes con DMAEn *naïve*; (II) pacientes con DMAEn previamente tratados; (III) pacientes *naïve* con EMD; y (IV) pacientes con EMD que han recibido tratamiento previo. El total de pacientes reclutados asciende a 3.739.

El objetivo principal del estudio es evaluar el cambio en la BCVA desde el inicio hasta el mes 12 de seguimiento. Los objetivos secundarios abarcan el cambio en la BCVA, el CRT, la cantidad de inyecciones administradas, el tipo de visitas y la seguridad del tratamiento.

Hasta la fecha, se han publicado los resultados del análisis intermedio a los seis meses para la cohorte global de pacientes *naïve* y pretratados con DMAEn, que muestran:

- Mejora de la agudeza visual a los seis meses en pacientes *naïve*, así como estabilización de la visión en pacientes pretratados.
- Reducciones sostenidas del CRT hasta el sexto mes, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados, más destacado en aquellos que partían de retinas más gruesas al inicio.
- Resolución temprana y sostenida del FIR y FSR en ambas cohortes.
- No se han identificado nuevas señales de seguridad.

En España, se reclutaron 301 pacientes para el estudio SPECTRUM en 20 centros: 101 con DMAEn *naïve*, 100 con DMAEn previamente tratados y 100 con EMD *naïve*. A los seis meses, se observó un cambio medio en la agudeza visual de +7,64 letras ETDRS, con una media de 4,8 inyecciones administradas. El grosor central de la retina se redujo significativamente, con cambios medios de −127 µm a las cuatro semanas y −153 µm a las 24 semanas. Además, el 82% de los pacientes no presentaron FIR y el 66% no presentaron FSR al sexto mes. En cuanto a la seguridad, se reportaron pocos eventos adversos oculares, sin casos de endoftalmitis ni vasculitis retiniana[7].

Estos resultados del estudio SPECTRUM complementan la evidencia disponible procedente de otros estudios de vida real con aflibercept 8 mg en DMAEn, que pueden agruparse en dos grandes categorías, según el tipo de población analizada: pacientes *naïve* y pacientes previamente tratados (*switch*).

Pacientes *naïve*

En los pacientes con DMAEn no tratados previamente, aflibercept 8 mg ha mostrado una rápida mejoría anatómica acompañada de ganancias funcionales y una notable durabilidad desde los primeros meses de tratamiento.

Uno de los primeros estudios en práctica clínica real fue publicado por Bartolomeo *et al.*, quienes analizaron 51 ojos *naïve* mediante cuantificación automatizada con inteligencia artificial. Después de tres dosis mensuales, la agudeza visual mejoró en +3,4 letras ETDRS a los seis meses, el CRT se redujo de 340 a 232 µm y la altura del desprendimiento del epitelio pigmentario disminuyó significativamente. Con una media de solo 4,6 inyecciones, se alcanzó un intervalo medio de 9,7 semanas al final del seguimiento[8].

Resultados concordantes fueron comunicados por Matsumoto *et al*. en 83 ojos tratados con la fase de carga estándar. A las 12 semanas, la agudeza visual mejoró significativamente y el 82,9% de los ojos alcanzó una mácula seca, con una elevada tasa de regresión de lesiones polipoideas (72,7%) en casos con vasculopatía coroidea polipoidea[9].

En el *Swiss Retina Research Network*, Grimaldi *et al*. evaluaron resultados a un año en pacientes *naïve*, y confirmaron que aflibercept 8 mg permite mantener la ganancia visual y alcanzar intervalos de tratamiento cercanos a diez semanas en una proporción considerable de pacientes, consolidando la durabilidad observada en los ensayos clínicos[10].

Otros estudios complementarios, como el análisis mediante inteligencia artificial de Veritti *et al*., han demostrado una rápida desaparición del fluido retiniano desde las primeras semanas, respaldando el potente efecto secante del fármaco[11].

Pacientes previamente tratados (*switch*)

La mayor parte de la evidencia en vida real corresponde a pacientes con enfermedad crónica y necesidad de intervalos cortos con otros anti-VEGF. En este contexto, el principal objetivo del cambio a aflibercept 8 mg es reducir la carga terapéutica manteniendo la estabilidad visual.

Palm *et al*. publicaron una de las primeras series clínicas, con 22 ojos pretratados, en la que el intervalo entre inyecciones se prolongó de 5,5 a 7 semanas tras las tres primeras administraciones, con estabilidad visual y anatómica[12].

En una cohorte de 102 ojos, Hara *et al*. observaron una reducción significativa del CRT, con resolución completa del FSR en el 44% y del FIR en el 55% de los casos, sin cambios relevantes en la agudeza visual[13].

Musadiq *et al*. describieron en el Reino Unido 59 ojos con DMAE refractaria tratados en régimen *treat and extend* sin dosis de carga. El intervalo medio aumentó de 7,7 a 8,7 semanas, mientras que la agudeza visual y el grosor macular permanecieron estables, y la altura del desprendimiento del epitelio pigmentario se redujo significativamente[14].

Hafner *et al*., utilizando segmentación profunda asistida por inteligencia artificial, demostraron en pacientes resistentes a aflibercept 2 mg una extensión del intervalo terapéutico del 24% (de 34 a 42 días), junto con reducción significativa del FIR y del componente fibrovascular del desprendimiento del epitelio pigmentario[15].

Bala *et al*. analizaron 219 ojos, en su mayoría previamente tratados, y confirmaron que el intervalo medio se amplió de 5,8 a 7,4 semanas después de tres inyecciones, con reducción significativa del FIR y FSR y estabilidad visual[16].

La cohorte sueca publicada por Abu Ishkheidem *et al*., con 181 ojos, constituye una de las series más amplias disponibles. Los autores demostraron una extensión media de 1,27 semanas, un intervalo seco máximo mediano de nueve semanas y una disminución significativa del grosor retiniano, de la altura del desprendimiento del epitelio pigmentario y de la presencia de FIR y FSR[17].

En el estudio multicéntrico japonés del Japan AMD Research Consortium, Kataoka *et al*. evaluaron 121 ojos y observaron que el 59% de los pacientes continuaban con aflibercept 8 mg a los seis meses, con una prolongación mediana del intervalo de dos semanas y mejoría anatómica significativa[18].

La red suiza de investigación sobre la retina (*Swiss Retina Research Network*) también analizó resultados a un año en pacientes *switch*. Kitay *et al*. confirmaron el mantenimiento visual, la reducción de la actividad exudativa y la prolongación sostenida de los intervalos, consolidando el papel del fármaco en pacientes con elevada carga terapéutica previa[19].

Estudios adicionales, como los de Kindo *et al*.[20], Chi *et al*.[21] y Janmohamed *et al*.[22], reproducen hallazgos similares, con estabilidad funcional, mejoría anatómica y aumento de los intervalos de tratamiento en pacientes previamente tratados.

Discusión

La introducción de aflibercept 8 mg supone un cambio relevante en el paradigma terapéutico de la DMAEn, especialmente en relación con la durabilidad del tratamiento. A diferencia de estrategias previas centradas en la optimización de esquemas de *treat and extend*, esta formulación permite, por sus características farmacodinámicas, aspirar a intervalos más prolongados de forma consistente.

Uno de los aspectos más destacables es la coherencia observada entre los resultados del ensayo PULSAR y los datos en vida real. Históricamente, los tratamientos anti-VEGF han mostrado una disminución de efectividad fuera del entorno controlado de los ensayos clínicos, principalmente debido a la infraadministración de tratamiento y a la variabilidad en la adherencia. Sin embargo, con aflibercept 8 mg, esta brecha parece reducirse, lo que sugiere que la mayor durabilidad intrínseca del fármaco puede mitigar parcialmente estas limitaciones estructurales del sistema sanitario.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la rápida resolución del fluido observada en múltiples estudios plantea la hipótesis de una supresión más sostenida del VEGF intraocular. Este fenómeno no solo tiene implicaciones anatómicas, sino que podría estar directamente relacionado con la capacidad de mantener intervalos prolongados sin reactivación de la enfermedad. En este sentido, la identificación de biomarcadores tempranos de respuesta, como el secado precoz, podría permitir una estratificación más precisa de los pacientes y una individualización real del tratamiento.

En pacientes *naïve*, la evidencia sugiere que el uso precoz de aflibercept 8 mg podría maximizar los beneficios en términos de ganancia visual y reducción de la carga terapéutica. En contraste, en pacientes pretratados, especialmente aquellos con intervalos limitados o respuesta subóptima, el *switch* a esta formulación ofrece una oportunidad de optimización, permitiendo ampliar intervalos y mejorar el control anatómico.

El estudio SPECTRUM constituye la principal fuente de evidencia prospectiva, incluyendo una amplia cohorte internacional de pacientes. Sus resultados a seis meses muestran una mejora significativa de la agudeza visual en pacientes *naïve* y estabilidad en pacientes previamente tratados, acompañadas de una reducción consistente del grosor retiniano central y una alta tasa de resolución de fluido. El subanálisis español refuerza estos hallazgos, con ganancias visuales clínicamente relevantes y una reducción significativa de la carga de inyecciones.

En pacientes pretratados, el *switch* a aflibercept 8 mg ha demostrado ser especialmente relevante. Diversos estudios han documentado una extensión significativa de los intervalos de tratamiento, incluso en pacientes previamente considerados refractarios. En este grupo, la estabilidad funcional es un objetivo prioritario, y los datos disponibles indican que puede alcanzarse sin comprometer la seguridad.

La durabilidad en vida real constituye uno de los aspectos más relevantes. Una proporción significativa de pacientes logra intervalos ≥16 semanas, y un subgrupo alcanza intervalos de hasta 20-24 semanas. Aunque estos resultados presentan mayor variabilidad que en los ensayos clínicos, reflejan una tendencia consistente hacia la reducción de la carga terapéutica.

En conjunto, aflibercept 8 mg se posiciona como una herramienta clave en la evolución hacia modelos terapéuticos más eficientes, con menor carga asistencial y mayor adaptación a las necesidades individuales del paciente.

No obstante, persisten limitaciones importantes. La heterogeneidad en los protocolos de vida real, la falta de comparaciones directas con otros agentes de nueva generación y el seguimiento aún limitado en algunas cohortes obligan a interpretar los resultados con cautela. Asimismo, será necesario disponer de datos a más largo plazo que confirmen la sostenibilidad de los intervalos más prolongados, especialmente en subgrupos de pacientes complejos.

Conclusión

La introducción de aflibercept 8 mg en el arsenal terapéutico de la DMAEn representa un avance significativo en la personalización del tratamiento. La evidencia actual demuestra que es posible trasladar la eficacia y durabilidad de los ensayos clínicos a la práctica asistencial, logrando un control anatómico superior con una menor frecuencia de visitas e inyecciones. Esta optimización no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que contribuye a la sostenibilidad de las unidades de retina al reducir la saturación asistencial.

Puntos clave

- *Eficacia y durabilidad:* aflibercept 8 mg ofrece una eficacia funcional no inferior a la versión de 2 mg, permitiendo intervalos de tratamiento de hasta 16-20 semanas en una proporción relevante de pacientes.

- *Control anatómico:* presenta una mayor rapidez en la resolución del fluido subretiniano e intrarretiniano, factor crítico para el pronóstico visual a largo plazo.
- *Carga terapéutica:* tanto en ensayos clínicos como en vida real, el fármaco demuestra reducir significativamente el número de inyecciones anuales necesarias.

Bibliografía

1. Wykoff CC, Brown DM, Reed K, Berliner AJ, Gerstenblith AT, Breazna A, *et al*. Effect of High-Dose Intravitreal Aflibercept, 8 mg, in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Phase 2 CANDELA Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(9):834-42.
2. 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(10435):1415-30.
3. Korobelnik JF, Lanzetta P, Leal S, Holz FG, Clark WL, Eichenbaum D, *et al*. Intravitreal Aflibercept 8 mg in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results from the Randomized Phase 3 PULSAR Trial. *Ophthalmology*. 2026;133(1):39-50.
4. Wong TY. Three-year outcomes of aflibercept 8 mg in nAMD: safety and efficacy results from the PULSAR extension study. Comunicación presentada en: Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2025 - Virtual Edition; 8 Feb 2025.
5. Stewart M, Lanzetta P, Gale R, Zarranz-Ventura J, Leal S, Machewitz T, *et al*. Rapid Fluid Resolution With Aflibercept 8 mg May Be Associated With Extended Dosing Intervals at Week 96 in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A PULSAR Post Hoc Analysis. [Póster]. En: ARVO Annual Meeting 2025. Salt Lake City, UT, USA: May 2025.
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT06075147, A Study of Aflibercept 8 mg for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) (SPECTRUM); 2023 Oct 12 [cited 2026 Oct 11]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06075147.
7. Ascaso J. Primeros resultados clínicos en España del estudio global SPECTRUM en práctica clínica real de aflibercept 8 mg en pacientes naïve con degeneración macular asociada a la edad neovascular. Comunicación presentada en el 29 Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo; 20-21 mar 2026; Madrid, España.
8. Bartolomeo N, Pannatier Schuetz Y, Nascimbeni AC, Gallo Castro D, Crozat B, Barry MP, *et al*. Early outcome analysis of intravitreal aflibercept 8 mg treatment in naïve patients with neovascular age-related macular degeneration using artificial intelligence. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(11):2819-29. doi: 10.1007/s40123-025-01239-3.
9. Matsumoto H, Hoshino J, Numaga S, Asatori Y, Akiyama H. Loading phase outcomes of intravitreal aflibercept 8 mg for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2025;69(6):911-7. doi: 10.1007/s10384-025-01229-9.
10. Grimaldi G, Bartolomeo N, Garweg JG, Pfister IB, Schild C, Peyla A, *et al*. One-year real-world outcomes of aflibercept 8 mg in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: a Swiss Retina Research Network Report. *Ophthalmol Ther*. 2026;15(3):1069-82. doi: 10.1007/s40123-025-01305-w.
11. Veritti D, Sarao V, Martin AA, Bonini F, Lanzetta P. AI-assisted analysis of early fluid dynamics following aflibercept 8 mg in treatment-naïve neovascular AMD. *Eye*. 2026;40(7):979-85. doi: 10.1038/s41433-026-04319-1.
12. Palm C, Zweifel SA, Gabathuler F, Cozzi M, Fasler K. Efficacy of aflibercept 8 mg in pretreated age-related macular degeneration. *J Clin Med*. 2025;14(14):4900. doi: 10.3390/jcm14144900.
13. Hara C, Fujimoto S, Fukushima Y, Sayanagi K, Nishida K, Maruyama K, *et al*. Initial response after switching to aflibercept 8 mg for neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Med*. 2025;14(14):4824. doi: 10.3390/jcm14144824.
14. Musadiq M, Musadiq M, Latif F, Ng B, Azzopardi M, Gilead N, *et al*. Early real-world outcomes of switching to 8 mg aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in the united kingdom. *Life*. 2025;15(6):903. doi: 10.3390/life15060903.
15. Hafner M, Asani B, Eckardt F, Liesenhoff C, Kufner A, Siedlecki J, *et al*. Deep learning-assisted analysis of biomarker changes after increase of dosing from aflibercept 2 mg to 8 mg in therapy-resistant neovascular age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmol*. 2025;10(1):e002176. doi: 10.1136/bmjophth-2025-002176.
16. Bala S, Barbosa GCS, Mohan N, Srivastava SK, Kaiser PK, Sastry A, *et al*. Initial functional and anatomical outcomes of high-dose aflibercept 8 mg in exudative neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(8):756-66. doi: 10.1016/j.oret.2025.02.002.
17. Abu Ishkheidem I, Inci E, Breimer M, Töyrä Silfverswärd S, Zetterberg M, Andersson Grönlund M. Real-world outcomes of aflibercept 8 mg in patients previously treated for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*. 2026;104(3):296-304. doi: 10.1111/aos.17590.
18. Kataoka K, Tanaka K, Honjyo J, Miyara Y, Hashiya N, Watanabe Y, *et al*. Treatment outcomes of switching to aflibercept 8 mg in previously-treated neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2026;264(1):81-9. doi: 10.1007/s00417-025-06979-3.
19. Kitay AM, Tillmann A, Pfister IB, Schild C, Bonanata M, Heck K, *et al*. One-year real-world outcomes of switching to aflibercept 8 mg in eyes with neovascular age-related macular degeneration: a swiss retina research network report. *Ophthalmol Ther*. 2026;15(4):1375-88. doi: 10.1007/s40123-026-01344-x.
20. Kindo H, Morizane Hosokawa M, Ouchi C, Matoba R, Morita T, Hayashi J, *et al*. Real-world six-month outcomes after switching from aflibercept 2 mg to aflibercept 8 mg for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2026;70(3):649-55. doi: 10.1007/s10384-026-01329-0.
21. Chi SC, Hwang DK, Chen SJ, Weng CC, Huang YM, Chou YB, *et al*. Short-term efficacy of aflibercept 8 mg in refractory neovascular age-related macular degeneration: a retrospective case series from taiwan. *BMC Ophthalmology*. 2026;26(1):314. doi: 10.1186/s12886-026-04848-z.
22. Janmohamed IK, Harahn H, Carr B, Sahbi S, Ahmed H, Farahat A, *et al*. Early real-world outcomes of aflibercept 8 mg in previously treated neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. 2026;40(9):1351-7. doi: 10.1038/s41433-026-04425-0.

Estudios comparativos entre fármacos en vida real
Comparative real-world studies between drugs

I. Salvador Miras, P. Piquer Pérez, LC. Collet Montes

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):234-241
doi: 10.18176/annalsoftal.0073

Resumen

Este capítulo revisa la evidencia del mundo real (RWE, *real-world evidence*) sobre los fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) utilizados en la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), comparando su eficacia y seguridad fuera de los ensayos clínicos controlados. Los fármacos clásicos son: bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg. Los tres muestran eficacia funcional globalmente comparable, con aflibercept con ligera ventaja sobre bevacizumab. Sin embargo, los factores socioeconómicos y el acceso al tratamiento resultan tan determinantes como la propia molécula. Aunque brolucizumab ofrece mayor potencia de secado retiniano e intervalos más prolongados, los estudios de vida real revelan tasas significativas de inflamación intraocular (3-5%) y vasculitis retiniana (0,3-0,9%), con riesgo de pérdida visual permanente. Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico (anti-VEGF-A y antiangiopoyetina 2 [anti-Ang-2]), demuestra buen equilibrio entre eficacia, durabilidad y seguridad. Resulta especialmente útil en pacientes refractarios a otros agentes, con tasas de inflamación intraocular muy bajas (0,14-0,36%). En comparación directa con brolucizumab, ofrece resultados similares a largo plazo con un perfil de seguridad claramente superior. Aflibercept 8 mg ha sido aprobado recientemente, permite extender los intervalos de tratamiento en aproximadamente el 80% de los pacientes. Los datos de vida real son aún limitados. Los biosimilares de ranibizumab muestran eficacia y seguridad equivalentes al fármaco de referencia, con potencial para mejorar el acceso al tratamiento y la sostenibilidad del sistema sanitario. La conclusión central es que la selección del fármaco debe ser individualizada, integrando eficacia, seguridad y circunstancias del paciente y del entorno asistencial.

Palabras clave: Evidencia del mundo real. Degeneración macular asociada a la edad neovascular. Seguridad ocular.

Resum

Aquest capítol revisa l'evidència del món real (RWE, *real-world evidence*) sobre els fàrmacs inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) utilitzats en la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn), comparant-ne l'eficàcia i la seguretat fora dels assajos clínics controlats. Els fàrmacs clàssics són: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept 2 mg. Tots tres mostren eficàcia funcional globalment comparable, amb aflibercept amb lleuger avantatge sobre bevacizumab. Tot i això, factors socioeconòmics i l'accés al tractament resulten tan determinants com la pròpia molècula. Tot i que el brolucizumab ofereix una potència més gran d'assecatge retinià i intervals més prolongats, els estudis de vida real revelen taxes significatives d'inflamació intraocular (3-5%) i vasculitis retiniana (0,3-0,9%), amb risc de pèrdua visual permanent. Faricimab és el primer anticòs biespecífic (anti-VEGF-A i antiangiopoetina 2 [anti-Ang-2]) demostra un bon equilibri entre eficàcia, durabilitat i seguretat. És especialment útil en pacients refractaris a altres agents, amb taxes d'inflamació intraocular molt baixes (0,14-0,36%). En comparació directa amb brolucizumab, ofereix resultats semblants a llarg termini amb un perfil de seguretat clarament superior. Aflibercept 8 mg ha estat aprovat recentment i permet estendre els intervals de tractament en aproximadament el 80% dels pacients. Les dades de vida real són encara limitades. Els biosimilars de ranibizumab mostren eficàcia i seguretat equivalents al fàrmac de referència, amb potencial per millorar l'accés al tractament i la sostenibilitat del sistema sanitari. La conclusió central és que la selecció del fàrmac ha de ser individualitzada, integrant eficàcia, seguretat i circumstàncies del pacient i de l'entorn assistencial.

Paraules clau: Evidència del món real. Degeneració macular associada a l'edat neovascular. Seguretat ocular.

Abstract

This chapter reviews real-world evidence (RWE) on vascular endothelial growth factor inhibitor therapies (anti-VEGF) drugs used in neovascular age-related macular degeneration, comparing their efficacy and safety outside of controlled clinical trials. The classic agents are bevacizumab, ranibizumab and aflibercept 2 mg. All three show generally comparable functional efficacy, with aflibercept having a slight advantage over bevacizumab. However, socioeconomic factors and access to treatment are as crucial as the molecule itself. Although brolucizumab offers greater retinal drying potency and longer intervals between treatments, real-world studies reveal significant rates of intraocular inflammation (3-5%) and retinal vasculitis (0.3-0.9%), with a risk of permanent vision loss. Faricimab is the first bispecific antibody (anti-VEGF-A and anti-angiopoietin-2 [anti-Ang-2]) and demonstrates a good balance between efficacy, durability, and safety. It is particularly useful in patients refractory to other agents, with very low rates of intraocular inflammation (0.14-0.36%). In direct comparison with brolucizumab, it offers similar long-term results with a clearly superior safety profile. Aflibercept 8 mg has recently been approved and allows treatment intervals to be extended in approximately 80% of patients. Real-world data are still limited. Ranibizumab biosimilars show efficacy and safety equivalent to the reference drug, with the potential to improve access to treatment and the sustainability of the healthcare system. The key takeaway is that drug selection should be individualized, integrating efficacy, safety, and the patient's circumstances and the healthcare setting.

Keywords: Real-world evidence. Neovascular age-related macular degeneration. Ocular safety.

4.6. Estudios comparativos entre fármacos en vida real

Comparative real-world studies between drugs

I. Salvador Miras[1,2], P. Piquer Pérez[1], LC. Collet Montes[1]

[1]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2]Miranza Mataró. Miranza El Prat. Barcelona.

Correspondencia:
Ignacio Salvador Miras
E-mail: isalvador@santpau.cat

Introducción

La introducción de los agentes anti-VEGF ha transformado el pronóstico de la DMAEn. Bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg han constituido durante dos décadas los pilares del tratamiento intravítreo. Más recientemente, brolucizumab, faricimab y aflibercept 8 mg han ampliado el arsenal terapéutico con mayor durabilidad, mejor control del fluido retiniano y menor carga de tratamiento.

Los resultados en la práctica clínica suelen ser inferiores a los de los ensayos pivotales por la heterogeneidad de los pacientes, los regímenes variables y los factores socioeconómicos. La RWE se ha consolidado como fuente imprescindible de información complementaria, especialmente para comparativas directas entre fármacos raramente realizadas en ensayos clínicos. El presente capítulo revisa críticamente los estudios comparativos en vida real sobre eficacia, seguridad ocular y sistémica, y biosimilares.

Comparativas entre fármacos clásicos

Las comparativas entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg en condiciones de práctica clínica habitual constituyen el cuerpo más maduro de la RWE en DMAEn.

El estudio de Lee *et al*. (2024), realizado en seis hospitales universitarios de Corea con 774 pacientes *naïve* y tres años de seguimiento mediante emparejamiento por puntaje de propensión, evidenció la superioridad de aflibercept sobre bevacizumab en la ganancia de agudeza visual (AV) a 3 años (+13,7 letras ETDRS, p <0,001), sin diferencias significativas entre aflibercept y ranibizumab (p = 0,13), ni entre ranibizumab y bevacizumab (p = 0,09)[1]. El número de inyecciones de aflibercept fue significativamente mayor que el de los otros grupos, lo cual puede deberse al impacto del sistema de cobertura sanitaria coreano y sugiere que en la práctica real los resultados funcionales dependen no solo de la molécula, sino también del acceso al tratamiento y del número de inyecciones administradas.

Berco *et al*. (2026) confirmaron en un estudio multicéntrico retrospectivo con análisis multivariante que ranibizumab logra mayor reducción anatómica que bevacizumab (p = 0,012) con eficacia visual comparable, y que aflibercept supera a bevacizumab en resultados funcionales, siendo aflibercept y ranibizumab equivalentes[2]. La revisión sistemática de Carrasco *et al*. (2020) mostró ganancias de AV similares a 52 semanas para aflibercept (+5,30 letras, 7,10 inyecciones) y ranibizumab (+4,24 letras, 5,88 inyecciones)[3]. En conjunto, la diferencia de eficacia entre los tres agentes clásicos es modesta en la práctica real; la variable socioeconómica emerge como determinante crítico de los resultados más allá de las propiedades farmacológicas intrínsecas (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los principales estudios comparativos en vida real entre fármacos clásicos (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg) en degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Estudio	Diseño/N	Comparativa	Resultado principal
Lee *et al*., 2024[1]	Retrospectivo multicéntrico de 774 ojos *naïve* a tres años años	AFL frente a RBZ frente a BEV	AFL > BEV (+13,7 letras, p <0,001) AFL ≈ RBZ (p = 0,13) RBZ ≈ BEV (p = 0,09) Nº de inyecciones: AFL > RBZ > BEV
Berco *et al*., 2026[2]	Retrospectivo multicéntrico de ojos *naïve*. Análisis multivariante	AFL frente a RBZ frente a BEV	RBZ > BEV en reducción anatómica (p = 0,012) AFL > BEV en resultados funcionales Eficacia visual comparable de AFL frente a RBZ
Carrasco *et al*., 2020[3]	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de estudios de vida real	AFL frente a RBZ	Ganancia de AV similar a 52 semanas. AFL: +5,30 letras; RBZ: +4,24 letras AFL: 7,10 inyecciones frente a RBZ: 5,88

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BEV: bevacizumab; RBZ: ranibizumab.

Brolucizumab

Brolucizumab fue aprobado en 2019-2020 tras demostrar la no inferioridad frente a aflibercept 2 mg con dosificación cada 12 semanas en un mayor porcentaje de pacientes. Sin embargo, la experiencia poscomercialización ha revelado preocupaciones de seguridad ocular que ha limitado su adopción en la práctica real: la inflamación intraocular (IOI), incluyendo vasculitis retiniana y oclusión vascular, con consecuencias potencialmente graves para la visión.

El registro multicéntrico polaco publicado por Teper *et al*. (2025) constituye uno de los trabajos de vida real más relevantes disponibles para la comparativa directa entre brolucizumab, aflibercept 2 mg y ranibizumab en DMAEn. Con 12 meses de seguimiento, el estudio confirma que los tres agentes producen mejoría de la AV y control anatómico, pero pone de manifiesto diferencias cualitativas de seguridad de primera magnitud: la tasa de IOI con brolucizumab fue del 3,6%, significativamente superior a la del 0,5% de aflibercept y el 0,3% de ranibizumab. La tasa de vasculitis retiniana con brolucizumab alcanzó el 0,9%, un hallazgo de especial relevancia clínica, dado que este evento adverso puede conducir a una pérdida visual permanente. En términos de eficacia, brolucizumab mostró una mayor reducción del grosor retiniano y la posibilidad de intervalos de tratamiento más largos, lo que refleja su mayor potencia antiangiogénica, pero estos beneficios anatómicos no se tradujeron en una superioridad funcional clínicamente relevante[4].

Faricimab

Faricimab es el primer anticuerpo bispecífico aprobado para uso intraocular, con inhibición simultánea de VEGF-A y Ang-2. Al actuar sobre el eje Ang-2/Tie-2, que contribuye a la permeabilidad y la inflamación vasculares incluso con bloqueo del VEGF, ofrece una ventaja teórica especialmente relevante en la DMAEn refractaria a la monoterapia anti-VEGF convencional.

El estudio de Yang *et al*. (2026), primera comparación directa de faricimab frente a aflibercept 2 mg en pacientes *naïve* con DMAEn o vasculopatía polipoidea mostró que faricimab logró mejoras significativas de la mejor AV corregida (BCVA) mientras que el grupo de aflibercept no alcanzó la significación estadística, aunque la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa. En lo que respecta a los resultados anatómicos, ambos agentes redujeron el grosor macular central (CMT, *central macular thickness*) de forma similar, pero faricimab demostró una superioridad estadísticamente significativa en el control precoz del desprendimiento del epitelio pigmentario, el material hiperreflectivo subretiniano y los focos hiperreflectivos, que se consideran biomarcadores de actividad inflamatoria y cronificación de la enfermedad[5].

Faricimab en pacientes refractarios y pretratados

La mayoría de los estudios de vida real sobre faricimab han evaluado a la población no representada en los ensayos pivotales: pacientes previamente tratados con respuesta subóptima. Stewart *et al*. (2026), en 67 ojos con una media de 33 inyecciones previas, docu-

mentaron la reducción significativa del CMT (−16,9 µm, $p = 0,0084$) y la extensión del intervalo en el 46,3% de los ojos, con AV estable y IOI estéril en el 0,36% de las inyecciones[6]. Biswas *et al*. (2025), en 24 ojos refractarios a aflibercept o brolucizumab, observaron mejoras de mayor magnitud (BCVA de 0,66 a 0,27 del logaritmo del ángulo mínimo de resolución [logMAR]; CMT: −261,7 µm; retina seca en el 83,3%), sin ningún evento adverso[7].

Neo *et al*. (2025) confirmaron reducciones del CMT de −41,6 µm ($p < 0,001$) con AV estable en 119 ojos, sin eventos adversos graves[8]. Borchert *et al*. (2024), en 107 ojos con DMAEn del Oxford Eye Hospital con respuesta parcial a anti-VEGF previo, documentaron la estabilización de la AV, reducción del CMT de 294 a 270 µm ($p < 0,05$) y disminución de la presencia de fluido subretiniano (FSR) o intrarretiniano del 95 al 70% de los ojos a seis meses, con extensión del intervalo en una proporción significativa de pacientes[9].

Raimondi *et al*. (2024) documentaron en 81 ojos con respuesta subóptima a aflibercept una mejora anatómica en el 80% y una reducción significativa de fluido intrarretiniano y FSR, sin mejora funcional[10]. Ng *et al*. (2024), en una cohorte con una media de 41,5 inyecciones previas (la más refractaria de las publicadas), reportaron retina seca tras la primera dosis en el 39,1% y mejora anatómica en el 89,1%, siendo la presencia de FSR el mejor predictor de respuesta funcional[11]. Jeong *et al*. (2025) aportaron datos especialmente favorables en 102 pacientes coreanos, con mejora significativa de la BCVA (0,50 → 0,45 logMAR, $p = 0,030$), reducción del CMT y del desprendimiento del epitelio pigmentario, y extensión del intervalo de 5,7 a 10,4 semanas ($p = 0,001$), con el 43,1% alcanzando retina seca[12].

La revisión sistemática de Nasimi *et al*. (2024) y los datos a dos años de Saito e Imaizumi (2025) corroboran la consistencia y durabilidad de estos resultados en la población refractaria[13,14]. En cuanto a la seguridad sistémica, ningún estudio de RWE ha detectado señales de eventos tromboembólicos o mortalidad adicional con faricimab (Tabla 2).

Aflibercept 8 mg

Aflibercept 8 mg fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2023 y por la Comisión Europea en 2024, por lo que los datos de vida real son aún limitados, dada la reciente comercialización. A pesar de ello, los estudios disponibles permiten extraer conclusiones relevantes.

Una comparación directa de RWE entre aflibercept 8 mg y aflibercept 2 mg en pacientes *naïve* es la publicada por Rinaldi *et al*.

Tabla 2. Resumen de los principales estudios comparativos en vida real de faricimab frente a agentes inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial clásicos en degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Estudio	Diseño/N	Eficacia	Seguridad
Yang *et al*., 2026[5]	Estudio retrospectivo. *Naïve* DMAEn/VCP FAR frente a AFL 2 mg con tres inyecciones de carga	Reducción comparable del CMT FAR: mayor control precoz de DEP, SRHM e HRF ($p < 0,05$) BCVA comparable entre grupos	Sin diferencias de seguridad reportadas
Neo *et al*., 2025[8]	Estudio retrospectivo. 119 ojos, *switch* AFL/RBZ/BEV a FAR	CMT: −41,6 µm ($p < 0,001$) AV estable (no mejora)	No SAE oculares ni sistémicos reportados
Stewart *et al*., 2026[6]	Estudio retrospectivo 67 ojos pretratados	CMT: −16,9 µm ($p = 0,0084$) Extensión de intervalo: 46,3% AV estable (no mejora)	IOI estéril: 0,36%/inyección (2/548)
Biswas *et al*., 2025[7]	Retrospectivo multicéntrico 24 ojos refractarios *switch* AFL/BRO → FAR	Mejoría de BCVA: 0,66 → 0,27 logMAR ($p < 0,001$) CMT: −261,7 µm ($p < 0,0001$) Resolución FSR: 90,9%. Resolución FIR: 87,5%	No SAE oculares ni sistémicos reportados
Raimondi *et al*., 2024[10]	Retrospectivo *switch* AFL → FAR DMAEn refractaria	80% de mejoría anatómica significativa AV estable (no mejora)	Sin SAE reportados

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BCVA: mejor agudeza visual corregida; BEV: bevacizumab; BRO: brolucizumab; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario; DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; FAR: faricimab; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subretiniano; HRF: focos hiperreflectivos; IOI: inflamación intraocular; logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución; RBZ: ranibizumab; SAE: evento adverso grave; SRHM: material hiperreflectivo subretiniano; TE: *treat and extend*; VCP: vasculopatía polipoidea.

(2026) en un estudio prospectivo de 30 pacientes. A los cuatro meses, el grupo de 8 mg mostró un CMT significativamente menor que el de 2 mg (260 ± 91 µm frente a 310 ± 60 µm, $p = 0,008$), una BCVA superior (0,38 ± 0,15 frente a 0,52 ± 0,07 logMAR, $p = 0,012$) y una mayor velocidad de secado retiniano en la fase inicial. No se registraron eventos adversos en ninguno de los grupos[15].

Kindo *et al*. (2026) evaluaron el *switch* a aflibercept 8 mg en 44 ojos que no lograban extender el intervalo más allá de 10 semanas con aflibercept 2 mg. Aflibercept 8 mg permitió la continuación del tratamiento en el 79,5% de los casos a seis meses, con extensión del intervalo pasando de siete a nueve semanas ($p < 0,001$), reducción del CMT ($p = 0,035$) y del FSR (74,3% → 37,1%, $p = 0,003$), con AV estable y ausencia completa de IOI. El 20,5% que discontinuó presentaba mayor refractariedad (intervalos más cortos y más tratamientos previos), lo que sugiere que el beneficio es limitado en los casos verdaderamente refractarios[16].

Bala *et al*. (2025), en la mayor cohorte disponible (219 ojos, >95% pretratados), confirmaron la estabilidad de la AV y la reducción significativa del CMT, aunque el 32% no logró mantener el intervalo mínimo de siete semanas; los ojos con menor carga de tratamiento previo respondieron mejor[17]. Sambhara *et al*. (2025), en 40 ojos, corroboraron la mayor duración entre tratamientos con preservación anatómica y visual[18] (Tabla 3).

Seguridad ocular de aflibercept 8 mg en vida real

A diferencia de los ensayos PULSAR y CANDELA, se han publicado datos de vida real que apuntan a un posible riesgo de IOI. Binder *et al*. (*JAMA Ophthalmol*, 2025) y Matsumoto *et al*. (*Jpn J Ophthalmol*, 2024) han documentado casos de vasculitis retiniana con aflibercept 8 mg, con un perfil que recuerda al de brolucizumab, si bien la frecuencia parece baja y los datos son aún insuficientes para establecer tasas precisas. No se han identificado señales de riesgo tromboembólico arterial adicional ni efecto significativo sobre la presión intraocular posinyección[19,20].

Comparativas entre fármacos de nueva generación: brolucizumab frente a faricimab

Con la aparición casi simultánea de brolucizumab, faricimab y aflibercept 8 mg, una pregunta clínica de creciente relevancia es si existen diferencias significativas entre estos nuevos agentes en condiciones de vida real. Hasta la fecha, los datos son limitados, pero ya existen estudios que comparan brolucizumab y faricimab.

Maruyama-Inoue *et al*. (2024) realizaron la primera comparación directa prospectiva entre brolucizumab y faricimab en 92 ojos *naïve*: brolucizumab mostró mayor y más rápida reducción del

Tabla 3. Resumen de los principales estudios de vida real sobre aflibercept 8 mg en degeneración macular asociada a la edad neovascular en comparación respecto al agente previo.

Estudio	Diseño/N	Eficacia	Seguridad
Rinaldi *et al*., 2026[15]	Prospectivo de 30 ojos AFL 2 mg frente a AFL 8 mg Cuatro meses, TE	Mayor reducción de CMT con AFL 8 mg Mejor BCVA con AFL 8 mg	No IOI ni SAE
Kindo *et al*., 2026[16]	Retrospectivo de 44 ojos *Switch* AFL 2 mg → 8 mg Seis meses, TE	Intervalo: 7 → 9 semanas ($p < 0,001$) CMT: –47 µm ($p = 0,035$) FSR: 74,3% → 37,1% ($p = 0,003$) AV estable	No IOI ni SAE
Bala *et al*., 2025[17]	Retrospectivo de 219 ojos (>95% pretratados) *Switch* a AFL 8 mg TE	AV estable (61,9 frente a 61,7 letras) Reducción de CMT significativa El 32% no logra intervalo ≥7 semanas Mejor respuesta en ojos menos tratados	No SAE Reportes aislados de IOI
Sambhara *et al*., 2025[18]	Retrospectivo de 40 ojos (36 pretratados) AFL 8 mg (*naïve* y *switch*) ≥6 meses de seguimiento	Mayor duración entre tratamientos AV preservada; mejora anatómica Más eficacia en *naïve* que en pretratados	Sin datos de IOI (serie pequeña)

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); FSR: fluido subretiniano; DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario; IOI: inflamación intraocular; SAE: evento adverso grave; RWE: evidencia del mundo real (*real-world evidence*); TE: *treat and extend*.

CMT y mejoría visual más rápida al primer mes ($p = 0,037$), pero sin diferencias significativas a los cuatro meses (p = 0,367), sugiriendo que la ventaja de brolucizumab es fundamentalmente la velocidad de respuesta inicial[21]. Kin *et al*. (2024) observaron en 35 ojos (*switch* desde aflibercept) una tendencia (no significativa) a mayor reducción del CMT con brolucizumab, sin diferencias en AV[22].

El estudio VISTA (Kilani *et al*., 2026), primera comparativa directa a largo plazo (48 semanas) en DMAEn mal respondedora con régimen *treat and extend* sin carga, confirmó una reducción más rápida del CMT con brolucizumab a las 12 semanas, pero resultados comparables en AV, anatomía e intervalos a las 48 semanas[23]. Los autores concluyen que ambas moléculas ofrecen resultados similares a largo plazo en ojos refractarios, y que la elección debe basarse principalmente en el perfil de riesgo de IOI del paciente.

Desde la perspectiva de la seguridad, la comparativa es inequívoca: brolucizumab presenta tasas de IOI del 2-5% y vasculitis retiniana de hasta el 1% en vida real, mientras que los datos de faricimab muestran IOI del 0,14-0,36% por inyección, sin casos atribuidos de vasculitis u oclusión vascular en los registros de mayor tamaño. Esta diferencia constituye el argumento más sólido para la elección de faricimab en la mayoría de los pacientes en la práctica clínica real (Tabla 4).

Fármacos biosimilares

Los biosimilares anti-VEGF representan una oportunidad significativa para mejorar el acceso al tratamiento de la DMAEn, especialmente en regiones con recursos sanitarios limitados. La literatura de vida real en esta indicación, aunque menos extensa que la de los fármacos de referencia, aporta evidencia de utilidad clínica creciente.

Ratra *et al*. (2021), con 202 pacientes tratados con Razumab® (biosimilar de ranibizumab), Lucentis® o bevacizumab, documentaron mejoras significativas de AV y CMT en los tres grupos sin diferencias entre ellos en ningún punto del seguimiento (hasta 24 meses), con un perfil de seguridad similar[24]. Chakraborty *et al*. (2023), con 164 ojos con DMAEn comparando Razumab® frente a Lucentis® bajo régimen de tres dosis + *pro re nata* (por razón necesaria), demostró reducciones comparables de BCVA (–0,12 frente a –0,10 logMAR) y CMT, concluyendo la no inferioridad del biosimilar[25].

El estudio FORCE (2025), multicéntrico con 1.230 pacientes y 3.595 inyecciones de FYB-201 (Ongavia®/Ranivisio®/Cimerli®), confirmó la mejoría de BCVA y la reducción de CMT en todas las indicaciones, siendo la DMAEn la principal (802 casos), sin nuevas preocupaciones de seguridad[26]. El registro ROSE Korea (Song *et al*., 2026) añade evidencia multicéntrica sobre la no inferioridad de biosimilares de ranibizumab en la práctica asistencial real[27] (Tabla 5).

En conjunto, los datos sugieren que los biosimilares de ranibizumab aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA presentan eficacia y seguridad comparables al fármaco innovador en condiciones de vida real. Su adopción progresiva en los sistemas sanitarios puede contribuir a mejorar el acceso al

Tabla 4. Estudios comparativos directos entre fármacos de nueva generación (brolucizumab frente a faricimab) en degeneración macular asociada a la edad neovascular en vida real.

Estudio	Diseño/N	Eficacia comparativa	Seguridad
Maruyama-Inoue *et al*., 2024[21]	Retrospectivo de 92 ojos *naïve* con BRO (42 ojos) frente a FAR (50 ojos)	BRO: mayor y más rápida reducción de CMT Mejoría visual más rápida a un mes ($p = 0,037$) pero sin diferencias a cuatro meses ($p = 0,367$)	Sin IOI en ambos grupos
Kin *et al*., 2024[22]	Retrospectivo de 35 ojos *switch* AFL a BRO (n = 20) o FAR (n = 15), a tres meses	Sin diferencias significativas en AV ni CMT	IOI: 2,4% BRO frente a 0% FAR No SAE en ningún grupo
Kilani *et al*., 2026[23] Estudio VISTA	Retrospectivo unicéntrico de DMAEn mal respondedora BRO frente a FAR, TE sin carga 12 semanas y 48 semanas	A 12 semanas: BRO con mayor reducción precoz de CMT A 48 semanas: resultados comparables en AV y anatomía Extensión de intervalos	No comunicadas diferencias de seguridad significativas

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BRO: brolucizumab; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; FAR: faricimab; IOI: inflamación intraocular; RWE: evidencia del mundo real (*real-world evidence*); SAE: evento adverso grave; TE: *treat and extend*.

Tabla 5. Resumen de los principales estudios comparativos en vida real sobre biosimilares inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial en degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Estudio	Diseño/N/fármaco	Resultados principales
Ratra *et al.*, 2021[24]	Retrospectivo de 202 pacientes con Razumab® frente a Lucentis® frente a BEV DMAEn + EMD, 3-24 meses	Sin diferencias significativas entre los tres agentes en eficacia ni seguridad Nº de inyecciones: Lucentis® 6,68, BEV 6,4, Razumab® 4,7
Chakraborty *et al.*, 2023[25]	Retrospectivo de 164 ojos con DMAEn Razumab® frente a Lucentis®	AV y CMT similares en ambos grupos Reducción de FIR y FSR comparable
Sharma *et al.*, 2025[26]	Retrospectivo multicéntrico de 1.230 pacientes, 3.595 inyecciones de FYB-201 (Ongavia®/Cimerli®/Ranivisio®) DMAEn, EMD, OVR	Mejora de BCVA y reducción de CMT en todas las indicaciones

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BCVA: mejor agudeza visual corregida; BEV: bevacizumab; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; EMD: edema macular diabético; FIR: fluido intraretiniano; FSR: fluido subretiniano; OVR: oclusión venosa retiniana; RBZ: ranibizumab.

tratamiento y la sostenibilidad de los programas de inyecciones intravítreas. Los datos sobre biosimilares de aflibercept son aún muy preliminares y no permiten extraer conclusiones sólidas.

Conclusiones

La RWE muestra que los fármacos clásicos mantienen una eficacia funcional globalmente comparable en la práctica clínica habitual, donde los factores socioeconómicos y el acceso al tratamiento condicionan de forma determinante los resultados finales.

Entre los agentes de nueva generación, faricimab ofrece el mejor equilibrio entre eficacia, durabilidad y seguridad, mientras que brolucizumab presenta señales de IOI que no deben ignorarse y que condicionan su posicionamiento clínico. En cuanto a aflibercept 8 mg, los datos de vida real son prometedores, pero aún escasos.

Los biosimilares de ranibizumab muestran eficacia y seguridad comparables al fármaco innovador, con potencial de mejorar el acceso al tratamiento y la sostenibilidad del sistema sanitario.

En conjunto, la RWE subraya que la selección del agente óptimo para cada paciente con DMAEn debe integrar de forma individualizada los datos de eficacia, el perfil de seguridad ocular y sistémica, y las circunstancias del paciente y del entorno asistencial.

Puntos clave

- Los fármacos clásicos presentan eficacia funcional globalmente comparable en la práctica real. Aflibercept muestra ventaja consistente sobre bevacizumab, sin diferencias significativas con ranibizumab, si bien los factores socioeconómicos y el acceso al tratamiento condicionan de forma determinante los resultados finales.
- Brolucizumab presenta mayor potencia de secado retiniano e intervalos más prolongados, pero los estudios de vida real documentan tasas de IOI del 3-5% y vasculitis retiniana del 0,3-0,9%, con potencial de pérdida visual permanente. Su uso requiere una selección rigurosa y vigilancia estrecha.
- Faricimab ofrece equilibrio entre eficacia, durabilidad y seguridad. Los estudios confirman ganancias visuales en *naïve*, estabilización en pretratados, extensión real de intervalos y bajas tasas de IOI. En comparativa directa con brolucizumab, los resultados a largo plazo son similares, con perfil de seguridad claramente superior.
- Aflibercept 8 mg permite extender los intervalos en ~80% de los pacientes en los que no se lograba la extensión con la dosis estándar. Los datos de vida real son aún escasos y existen reportes de IOI que no deben ignorarse.
- Los biosimilares de ranibizumab muestran en condiciones de vida real una eficacia y seguridad comparables a las del fármaco innovador. Su incorporación progresiva podría suponer una mejora del acceso al tratamiento y la sostenibilidad del sistema sanitario.

Bibliografía

1. Lee YJ, Kang S, Won JY, Roh YJ, Ra H, Lee M, *et al*. Real-world visual acuity outcomes for patients with naïve neovascular age-related macular degeneration treated with aflibercept, ranibizumab, or bevacizumab in the Republic of Korea. *PLoS One*. 2024;19(10):e0310381.
2. Berco E, Kozlov Y, Ostrovsky M, Tuli R, Lee TKM, Samocha K, *et al*. Comparative Real-World Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Multicenter Retrospective Study. *Ophthalmologica*. 2026;249(1):50-60.

3. Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, Koerber C, Bennison C, Yoon J. Real-World Effectiveness and Real-World Cost-Effectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Adv Ther*. 2020;37(1):300-15.
4. Teper S, Ledwoń D, Romaniszyn-Kania P, Sendecki A, Tuszy A, Nycz J, *et al*. Twelve-Month Outcomes of Anti-VEGF Therapy for nAMD with Brolucizumab, Aflibercept, and Ranibizumab in the Polish National Registry: A Multicenter Database Study. *J Clin Med*. 2025;14(19):6771.
5. Yang CC, Weng CC, Chou YB, Huang YM, Lin TC, Chen SJ, *et al*. Early anatomical outcomes of faricimab vs aflibercept 2 mg in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: A head-to-head comparative study in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2026;89(1):54-60.
6. Stewart C, Bhangu JS, Swarnkar PK, Rifat M, Khalid S, Al-Janabi A, *et al*. Real-World Outcomes of Switching to Faricimab in Treatment-Experienced and Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Single-Centre Retrospective Study. *Clin Ophthalmol*. 2026;20:591029.
7. Biswas RK, Sheth JU, Shrivastava V, Kaur J, Sinha S, Pal SS, *et al*. Faricimab for Refractory Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Retrospective Real-World Evidence from India. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:3881-7.
8. Neo EZO, Liang KWO, Toh ZH, Tan ABY, Choy DMY, Zhou W, *et al*. Real world outcomes of faricimab in treatment resistant neovascular age-related macular degeneration among Asian patients. *Sci Rep*. 2025;15(1):33672.
9. Borchert GA, Kiire CA, Stone NM, Akil H, Gkika T, Fischer MD, *et al*. Real-world six-month outcomes in patients switched to faricimab following partial response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular oedema. *Eye*. 2024;38(18):3569-77.
10. Raimondi R, Felfeli T, Bogdanova-Bennet A, Varma D, Habib M, Kotagiri A, *et al*. Outcomes of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration switched from aflibercept to faricimab. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(6):537-44.
11. Ng B, Kolli H, Ajith Kumar N, Azzopardi M, Logeswaran A, Buensalido J, *et al*. Real-World Data on Faricimab Switching in Treatment-Refractory Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Life*. 2024;14(2):193.
12. Jeong A, Liang H, Baek SC, Sagong M. Real-World Efficacy and Durability of Faricimab in Aflibercept-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 2025;14(15):5412.
13. Nasimi N, Nasimi S, Grauslund J, Vergmann AS, Subhi Y. Real-world efficacy of intravitreal faricimab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*. 2024;10(1):48.
14. Saito M, Imaizumi K. Two-year results of switching to intravitreal administration of faricimab in patients with aflibercept-refractory neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2025;15(1):30699.
15. Rinaldi M, Cennamo G, Concilio M, Corvino G, Riccardo A, Nubi R, *et al*. Aflibercept 8 mg in Neovascular AMD-A Fast-Drying Anti-VEGF Drug: A Prospective Morpho-Functional Pilot Study. *Ophthalmol Ther*. 2026;15(2):677-87. doi: 10.1007/s40123-025-01296-8.
16. Kindo H, Morizane Hosokawa M, Ouchi C, Matoba R, Morita T, Hayashi J, *et al*. Real-world six-month outcomes after switching from aflibercept 2 mg to aflibercept 8 mg for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2026;70(3):649-55. doi: 10.1007/s10384-026-01329-0.
17. Bala S, Barbosa GCS, Mohan N, Srivastava SK, Kaiser PK, Sastry A, *et al*. Initial functional and anatomical outcomes of high-dose aflibercept 8 mg in exudative neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(8):756-66.
18. Sambhara D, Vakharia P, Eichenbaum DA. Real-world efficacy and safety of 8 mg aflibercept in neovascular AMD: a case series. *BMJ Open Ophthalmol*. 2025;10(1):e002091.
19. Binder KE, Bleidißel N, Charbel Issa P, Maier M, Coulibaly LM. Noninfectious intraocular inflammation after intravitreal aflibercept. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143(6):499-506.
20. Matsumoto H, Hoshino J, Numaga S, Mimura K, Asatori Y, Akiyama H. Retinal vasculitis after intravitreal aflibercept 8 mg for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2024;68(5):531-537. doi: 10.1007/s10384-024-01107-w.
21. Maruyama-Inoue M, Yanagi Y, Inoue T, Kadonosono K. Comparison of functional and morphologic changes between brolucizumab and faricimab in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(2):589-99.
22. Kin A, Mizukami T, Ueno S, Mishima S, Shimomura Y. Short-term comparison of switching to brolucizumab or faricimab from aflibercept in neovascular AMD patients. *Medicina*. 2024;60(7):1170.
23. Kilani A, Vogt D, Moysidi V, Assaf A, Wolf A, Vounotrypidis E. VEGF-inhibitor switch trial in poor-responsive neovascular age-related macular degeneration: assessing brolucizumab vs. faricimab: VISTA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2026;264(5):1507-15. doi: 10.1007/s00417-025-07091-2.
24. Ratra D, Roy K, Giridhar S, Madaan S; Sankara Nethralaya Vitreoretinal Study Group. Comparison Between Ranibizumab Biosimilar, Innovator Ranibizumab and Bevacizumab in a Real-World Situation. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(1):135-49.
25. Chakraborty D, Mondal S, Boral S, Das A, Sinha TK, Majumdar S, *et al*. Biosimilar versus InnovAtor MoLecule of RAnibizumab in Neovascular Age-Related MaCular DEgeneration (The BALANCE Trial): Real-World Evidence. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:1067-76.
26. Sharma A, Nicholson L, Vazquez-Alfageme C, Sivagnanavel V, Fausto R, Soare MC, *et al*. FYB-201 Biosimilar ranibizumab (Ongavia/Ranivisio/Cimerli) Efficacy and Safety in Clinical Settings – FORCE study. *Eye*. 2025;39(17):3129-34. doi: 10.1038/s41433-025-04030-7.
27. Song JR, Park UC, Lee CS, Cho JJ, Kim JY, Baek SC, *et al*. Real-world outcomes of ranibizumab biosimilars in various retinal diseases: a Korean multi-center experience-ROSE Korea study. *Sci Rep*. 2026(1);16:4220.

5. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO

5.1. Ranibizumab
P. Betancort de la Torre, C. Martí Quesada, J. Angrill Valls, ME. Bosa López 243

5.2. Aflibercept 2 mg
C. Acero, E. Roquet Puigneró 249

5.3. Brolucizumab
M. Latasiewicz, C. Barnés 257

5.4. Faricimab
E. Cilveti Gómez, E. Sánchez Vela 263

5.5. Aflibercept 8 mg
M. Caminal Caramés, JI. Vela 271

5.6. Implante de dexametasona
S. Gómez Sánchez, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MA. de Pouplana Sardà, Y. Bertolani Fournier, L. Broc Iturralde 276

5.7. Implante de acetónido de fluocinolona
S. Carrillo Cristancho 282

5.8. Estudios comparativos entre fármacos en vida real
X. Garrell Salat, A. Anduaga, A. Goñi Guarro, L. Sararols Ramsay 289

Ranibizumab
Ranibizumab

P. Betancort de la Torre, C. Martí Quesada, J. Angrill Valls, ME. Bosa López

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):243-248
doi: 10.18176/annalsoftal.0074

Resumen

Los ensayos clínicos pivotales han demostrado que ranibizumab mejora significativamente la agudeza visual (AV) y reduce el grosor retiniano central (CRT, *central retinal thickness*) en el edema macular diabético (EMD) frente a la fotocoagulación láser (FCL) o placebo, con un perfil de seguridad favorable. Estudios como RESOLVE, RESTORE, RISE y RIDE evidencian beneficios funcionales relevantes y consolidan la dosis de 0,5 mg como estándar, mientras que regímenes como *treat and extend* mantienen la eficacia con menor carga asistencial.

En contraste, los estudios de vida real muestran consistentemente resultados visuales más modestos. Esta discrepancia se atribuye principalmente al infratratamiento, a un menor número de inyecciones y a menor adherencia, así como a la inclusión de poblaciones más heterogéneas. No obstante, la efectividad del ranibizumab se confirma en la práctica clínica habitual, especialmente en pacientes *naïve* y con estrategias terapéuticas intensivas iniciales. En conjunto, optimizar la adherencia y la intensidad del tratamiento resulta clave para reducir la brecha entre ensayos clínicos y vida real.

El objetivo de este capítulo es revisar la eficacia de ranibizumab en el EMD, comparando los resultados de ensayos clínicos con la práctica clínica real.

Palabras clave: Edema macular diabético. Anti-VEGF. Ranibizumab. Ensayos clínicos. Vida real.

Resum

Els assaigs clínics pivotals han demostrat que ranibizumab millora significativament l'agudesa visual (AV) i redueix el gruix retinià central (CRT, *central retinal thickness*) a l'edema macular diabètic (EMD) davant la fotocoagulació làser (FCL) o placebo, amb un perfil de seguretat favorable. Estudis com RESOLVE, RESTORE, RISE i RIDE evidencien beneficis funcionals rellevants i consoliden la dosi de 0,5 mg com a estàndard, mentre que règims com a *treat and extend* mantenen l'eficàcia amb menor càrrega assistencial.

Per contra, els estudis de vida real mostren consistentment resultats visuals més modestos. Aquesta discrepància s'atribueix principalment a l'infratractament, menor nombre d'injeccions i menor adherència, així com a la inclusió de poblacions més heterogènies. Tot i això, l'efectivitat del ranibizumab es confirma en pràctica clínica habitual, especialment en pacients *naïve* i amb estratègies terapèutiques intensives inicials. En conjunt, optimitzar l'adherència i la intensitat del tractament és clau per reduir la bretxa entre assaigs clínics i vida real.

L'objectiu d'aquest capítol és revisar l'eficàcia del ranibizumab en l'EMD, comparant els resultats dels assajos clínics amb la pràctica clínica real.

Paraules clau: Edema macular diabètic. Anti-VEGF. Ranibizumab. Assajos clínics. Vida real.

Abstract

Pivotal clinical trials have demonstrated that ranibizumab significantly improves visual acuity and reduces central retinal thickness (CRT) in diabetic macular edema compared to laser photocoagulation or placebo, with a favorable safety profile. Studies such as RESOLVE, RESTORE, RISE, and RIDE demonstrate relevant functional benefits and solidify the 0.5 mg dose as the standard, while regimens such as treat and extend maintain efficacy with a lower healthcare burden.

In contrast, real-world studies consistently show more modest visual outcomes. This discrepancy is mainly attributed to undertreatment, fewer injections, and lower adherence, as well as the inclusion of more heterogeneous populations. Nevertheless, the effectiveness of ranibizumab is confirmed in routine clinical practice, especially in treatment-naïve patients and those with initial intensive treatment strategies. Overall, optimizing adherence and treatment intensity is key to reducing the gap between clinical trials and real-world practice.

The objective of this chapter is to review the efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema by comparing results from clinical trials with real-world clinical practice.

Keywords: Diabetic macular edema. Anti-VEGF. Ranibizumab. Clinical trials. Real-world.

5.1. Ranibizumab
Ranibizumab

P. Betancort de la Torre, C. Martí Quesada, J. Angrill Valls, ME. Bosa López
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Correspondencia:
María Elena Bosa López
E-mail: mebosa.lleida.ics@gencat.cat

Introducción

La retinopatía diabética (RD) se manifiesta inicialmente mediante microaneurismas, que pueden progresar a hemorragias e isquemia retiniana, esta última evidenciada por exudados algodonosos. La isquemia e hipoxia tisular resultantes inducen una sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), potente mediador de la angiogénesis y de la permeabilidad vascular. La alteración de la barrera hematorretiniana y el aumento de la permeabilidad vascular favorecen la acumulación de fluido intrarretiniano y/o subretiniano, originando un engrosamiento de la retina en la región foveal que define el EMD. Asimismo, las elevadas concentraciones de VEGF en el vítreo y la retina promueven la proliferación de neovasos en la retina, nervio óptico e iris, marcando la progresión hacia la retinopatía diabética proliferativa[1].

El EMD constituye la principal causa de pérdida de AV en pacientes con RD, siendo esta la primera causa de ceguera legal en población en edad laboral en países desarrollados. Debido a su elevada prevalencia y al beneficio de una intervención precoz, la RD es una patología especialmente adecuada para programas de cribado[2].

Resultados de ensayos clínicos

Superioridad del ranibizumab frente a terapia láser

La FCL fue el tratamiento estándar del EMD desde 1985, según los resultados del grupo de investigación del estudio de tratamiento precoz de la RD (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*). En 2006 se publicó el primer estudio pivotal que evaluó ranibizumab intravítreo (0,5 mg) en diez pacientes con EMD crónico, mostrando una reducción significativa del grosor retiniano central (CRT, *central retinal thickness*)[3].

En 2010, Nguyen QD *et al*. compararon ranibizumab, FCL y la combinación de ambos, observando mayor reducción del CRT con la terapia combinada[4]. Ese mismo año, la red de investigación clínica sobre RD (DRCR.net, *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) demostró que el tratamiento con ranibizumab (0,5 mg), asociado a láser inmediato o diferido, así como la triamcinolona intravítrea (4 mg) combinada con láser, proporcionaron una mejoría significativa de la AV en comparación con la monoterapia de láser. No obstante, el uso de triamcinolona se asoció a una mayor incidencia de hipertensión ocular y progresión de catarata en ojos fáquicos. En el mismo espacio temporal se publicó el estudio RESOLVE, en el que se observó una mejoría media de la AV en el grupo tratado con ranibizumab frente a una pérdida en el grupo de simulación, así como una reducción media del CRT de 194,2 µm en el grupo tratado frente a los 48,4 µm del grupo control[5]. Los resultados respaldaron a ranibizumab como tratamiento de primera línea por su eficacia y perfil de seguridad más favorable[6].

Ensayos posteriores demostraron que ranibizumab 0,5 mg, administrado mensualmente durante tres meses y luego según necesidad (PRN, *pro re nata*), produce mejoría de AV y reducción del CRT ≥100 µm, con seguridad mantenida[7,8].

Destaca el estudio RESTORE, que evaluó tres estrategias terapéuticas, en el que se objetivó una mejoría de AV mediante una ganancia de +6,1 letras en el grupo ranibizumab y de +5,9 letras en el grupo ranibizumab + FCL, frente al grupo FCL (+0,8 letras); así como una reducción del CRT de –118,7 y –128,3 µm en los grupos ranibizumab y ranibizumab más FCL, respectivamente, frente a los –61,3 µm del grupo FCL[9].

Dos estudios, en los cuales la American Academy of Ophthalmology (AAO) se respalda para la indicación del ranibizumab como tratamiento eficaz y seguro, para EMD con compromiso visual, son el RISE y RIDE, que demostraron una ganancia de ≥15 letras en la AV en el 45,7% de los pacientes tratados con ranibizumab frente al 18,1% en el grupo placebo. De igual forma, el ranibizumab redujo el CRT y disminuyó la necesidad de procedimientos con FCL[10].

Finalmente, el estudio LUCIDATE (2014) mostró que ranibizumab mejora la sensibilidad retiniana central, reduce el CRT y disminuye el umbral cromático en comparación con el láser[11].

Diferencias entre dosis estándar y alta de ranibizumab

La dosis estándar de ranibizumab para EMD es 0,5 mg, recomendada por la AAO. El ensayo READ-3 comparó 0,5 mg frente a 2,0 mg durante 24 meses, mostrando que la dosis estándar produjo mayor ganancia visual promedio, mientras que la reducción del CRT fue similar entre ambos grupos. Los eventos adversos graves fueron bajos y comparables entre las dos dosis[12].

Estudio de regímenes de tratamiento

El ensayo RETAIN evaluó el régimen *treat and extend* con ranibizumab 0,5 mg frente a *treat and extend* con láser y PRN. Ambos grupos demostraron no inferioridad frente a PRN en ganancia de AV, reduciendo un 46% las visitas clínicas, aunque con un ligero aumento del número de inyecciones[13].

Pearce *et al*. evaluaron un esquema cada 2 meses después de tres inyecciones iniciales, adaptando el tratamiento según la AV y la tomografía de coherencia óptica. Este enfoque mantuvo la mejoría visual, redujo la carga de visitas e inyecciones respecto a regímenes mensuales y podría favorecer mayor adherencia en la práctica clínica real[14].

Resultados en vida real

De los ensayos clínicos a la práctica real

Los ensayos clínicos pivotales mostraron mejoras significativas de la AV con regímenes mensuales intensivos. No obstante, en la práctica clínica habitual, la frecuencia de visitas, la adherencia y el número de inyecciones suelen ser menores, lo que resalta la importancia de evaluar la efectividad en condiciones reales (*real-world evidence*)[15].

La evidencia en vida real permite valorar los tratamientos en poblaciones más heterogéneas, incluyendo pacientes con comorbilidades, variabilidad en adherencia y limitaciones de recursos sanitarios, factores que pueden influir en los resultados visuales[15].

Resultados en vida real en sistemas sanitarios públicos

Patrao *et al*. evaluaron ranibizumab en pacientes con EMD en el National Health Service (NHS) del Reino Unido. En esta cohorte retrospectiva, los pacientes recibieron menos inyecciones que en los ensayos pivotales, observándose mejoras de AV a 12 meses más modestas pero clínicamente relevantes[16].

Obteniendo resultados en la misma dirección, en Alemania, tuvo lugar el estudio OCEAN, que incluyó a más de 1.200 pacientes seguidos durante 24 meses, en el cual se objetivan resultados visuales funcionales inferiores a los de los ensayos clínicos, debido a un infratratamiento de los pacientes. Concluyeron que la adherencia y frecuencia de las inyecciones son determinantes en el éxito visual y, asimismo, reflejaron un patrón frecuente de subtratamiento en la práctica clínica debido a limitaciones organizativas y a la carga asistencial[17].

En España, Plaza-Ramos *et al*. analizaron retrospectivamente 213 ojos con EMD en la Clínica Universidad de Navarra, de los cuales 122 fueron tratados con ranibizumab. Tras un año de seguimiento, los pacientes mostraron una mejoría funcional y anatómica, con resultados comparables a los observados con aflibercept, lo que confirma la efectividad de ranibizumab en condiciones reales de práctica clínica en nuestro medio[15].

En conjunto, estos estudios reflejan un patrón constante en distintos sistemas sanitarios: el infratratamiento y la variabilidad en la adherencia condicionan una menor ganancia visual respecto a los ensayos clínicos controlados[15-17].

Evidencia global: estudio LUMINOUS en edema macular diabético

El subanálisis del estudio global LUMINOUS evaluó ranibizumab 0,5 mg en pacientes *naïve* con EMD en práctica clínica real a nivel internacional. Tras un año, se observó mejoría significativa de la AV y reducción del CRT, con perfil de seguridad consistente con los ensayos clínicos previos[18].

Aunque el número medio de inyecciones fue inferior al de los ensayos pivotales, los pacientes con mayor carga terapéutica lograron mayores ganancias visuales, reforzando la relación dosis-respuesta[18].

Estudios adicionales de vida real

El VISION Study, realizado en Bélgica, evaluó resultados a largo plazo en pacientes tratados con ranibizumab durante una media superior a tres años. Los pacientes *naïve* alcanzaron ganancias visuales durante el primer año, con mantenimiento de la mejoría funcional y anatómica en el seguimiento prolongado[19].

El estudio multicéntrico RELIGHT demostró que, tras una fase de carga inicial, un esquema con monitorización cada 2 meses permitía mantener las ganancias visuales y anatómicas con menor carga asistencial que los regímenes mensuales estrictos, apoyando estrategias individualizadas en la práctica clínica real[14].

Naujokaitis *et al*. confirmaron en una cohorte europea que, incluso con un número de inyecciones inferior al utilizado en ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes experimentó una estabilización o mejoría visual clínicamente relevante[20].

Estrategias de tratamiento intensivo en vida real: estudio RISING-K

El estudio RISING-K (2025) evaluó un esquema inicial intensivo con ranibizumab 0,5 mg durante 24 semanas en pacientes con EMD en la práctica clínica real. Tras la fase de carga inicial, se observaron mejoras significativas de la AV y reducción del CRT[21].

Estos resultados sugieren que una fase intensiva temprana puede optimizar la recuperación funcional y reducir el riesgo de daño estructural persistente asociado al edema macular crónico. El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos, sin aumento inesperado de eventos adversos oculares o sistémicos[21].

Discusión

Al comparar la efectividad observada en estudios de vida real con la eficacia reportada en ensayos clínicos controlados del tratamiento del EMD con ranibizumab, se observan discrepancias relevantes. En general, los resultados en la práctica clínica habitual muestran ganancias menores tanto en AV como en la reducción del CRT.

Estas diferencias se atribuyen principalmente a un fenómeno de infratratamiento característico de la práctica clínica real, reflejado en una menor intensidad terapéutica, con menor número de inyecciones y mayores intervalos entre tratamientos en comparación con los regímenes estrictos de los ensayos clínicos.

Además, la heterogeneidad de los pacientes incluidos en estudios observacionales puede influir en los resultados de efectividad. A diferencia de los ensayos clínicos, estos estudios incorporan pacientes con múltiples comorbilidades, tratamientos previos o estadios más avanzados de la enfermedad, factores que con frecuencia constituyen criterios de exclusión en los protocolos de investigación. Del mismo modo, aspectos como la adherencia a las visitas de seguimiento y la variabilidad en los criterios de retratamiento pueden condicionar la respuesta terapéutica.

Esta discrepancia entre la evidencia procedente de ensayos clínicos y la práctica asistencial resalta la necesidad de estrategias terapéuticas más proactivas. En este contexto, regímenes personalizados, como el protocolo *treat and extend*, han demostrado no inferioridad frente al esquema PRN, permitiendo reducir la carga de visitas sin comprometer los resultados visuales.

Por otra parte, el estado *naïve* del paciente parece ser un predictor relevante de respuesta terapéutica. Los ojos sin tratamiento previo presentan mayor probabilidad de lograr una respuesta funcional y anatómica favorable, aproximándose a los resultados descritos en ensayos clínicos. En contraste, los pacientes con tratamiento diferido, antecedentes de FCL o edema macular crónico, suelen presentar una recuperación visual más limitada tras iniciar terapia anti-VEGF.

Finalmente, la evidencia disponible sugiere que la implementación de una fase intensiva inicial, mediante un esquema de carga adecuado, resulta determinante para optimizar los resultados funcionales incluso en el contexto de práctica clínica real.

Conclusiones

La evidencia disponible demuestra que ranibizumab constituye un tratamiento eficaz y seguro para el EMD con afectación del centro, proporcionando mejoras significativas de la AV y una reducción del CRT superiores a las obtenidas con la FCL. Los ensayos clínicos pivotales establecieron su eficacia y perfil de seguridad, consolidándolo como una de las principales opciones terapéuticas para estos pacientes.

Los estudios de vida real han confirmado estos beneficios en la práctica clínica habitual, aunque con resultados funcionales generalmente inferiores a los observados en los ensayos clínicos. Esta diferencia se explica fundamentalmente por el infratratamiento, la menor adherencia al seguimiento y la reducción del número de inyecciones administradas.

Asimismo, la evidencia actual respalda la importancia de iniciar el tratamiento de forma precoz, especialmente en pacientes *naïve*, y de mantener una intensidad terapéutica adecuada durante la fase inicial. En este contexto, estrategias individualizadas como el régimen *treat and extend* permiten optimizar el equilibrio entre eficacia y carga asistencial, facilitando la adherencia sin comprometer los resultados visuales.

En conjunto, los datos disponibles ponen de manifiesto que la optimización de la adherencia, la individualización del tratamiento y la prevención del infratratamiento son factores clave para trasladar a la práctica clínica los beneficios demostrados por ranibizumab en los ensayos clínicos.

Puntos clave

- Ranibizumab ha demostrado una eficacia superior a la FCL en la mejora de la AV y la reducción del CRT en pacientes con EMD.
- La dosis estándar de 0,5 mg ofrece la mejor relación entre eficacia y seguridad, sin que las dosis superiores hayan demostrado un beneficio clínico adicional.
- Los estudios de vida real confirman la efectividad de ranibizumab, aunque con menores ganancias visuales debido principalmente al infratratamiento y a la menor adherencia.
- Una fase de carga adecuada y el mantenimiento de una intensidad terapéutica suficiente son determinantes para alcanzar mejores resultados funcionales y anatómicos.
- Los pacientes *naïve* presentan una mayor probabilidad de obtener una respuesta favorable al tratamiento que aquellos con enfermedad crónica o tratados previamente.
- Los regímenes *treat and extend* permiten reducir el número de visitas manteniendo resultados visuales comparables a los esquemas PRN, constituyendo una alternativa eficiente para la práctica clínica.
- Reducir el infratratamiento y mejorar la adherencia al seguimiento son los principales retos para reproducir en la práctica clínica los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1629-37. doi: 10.1056/NEJMra1909637.
2. Lim JI, Kim SJ, Bailey ST, Kovach JL, Vemulakonda GA, Ying GS, *et al*. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P75-162. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.020.
3. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, *et al*. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):961-9. doi: 10.1016/j.ajo.2006.06.068.
4. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, *et al*. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.016.
5. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, *et al*. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month randomized controlled double-masked multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-405. doi: 10.2337/dc10-0493.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, *et al*. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.e35. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
7. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TY, Lee FL, Lee WK, *et al*. The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1402-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.02.006.
8. Li X, Dai H, Li X, Han M, Li J, Suhner A, *et al*. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema: results from the 12-month REFINE study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(3):529-41. doi: 10.1007/s00417-018-04213-x.
9. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, *et al*. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic

macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.

10. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, *et al*. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
11. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, *et al*. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):960-70. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.019.
12. Sepah YJ, Sadiq MA, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, *et al*. Twenty-four-month outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes protocol 3 with high dose (READ-3) study. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2581-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.040.
13. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, *et al*. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787-95. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249.
14. Pearce I, Banerjee S, Burton BJ, Chakravarthy U, Downey L, Gale RP, *et al*. Ranibizumab 0.5 mg for diabetic macular edema with bimonthly monitoring after a phase of initial treatment: 18-month, multicenter, phase IIIB RELIGHT study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1811-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.038.
15. Plaza-Ramos P, Borque E, García-Layana A. Evaluation of ranibizumab and aflibercept for the treatment of diabetic macular edema in daily clinical practice. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223793.
16. Patrao NV, Antao S, Egan C, Omar A, Hamilton R, Hykin PG, *et al*. Real-World Outcomes of Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema in a United Kingdom National Health Service Setting. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:51-7.
17. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, *et al*. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. 2018;9(6):2271-89. doi: 10.1007/s13300-018-0513-2.
18. Mitchell P, Sheidow TG, Farah ME, Mahmood S, Minnella AM, Eter N, *et al*. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real-world global LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233595.
19. Van Aken E, Favreau M, Ramboer E, Denhaerynck K, MacDonald K, Abraham I, *et al*. Real-world outcomes in patients with diabetic macular edema treated long term with ranibizumab (VISION Study). *Clin Ophthalmol*. 2020;14:4173-85.
20. Naujokaitis T, Balciuniene VJ. Real-world treatment patterns and vision outcomes with ranibizumab for diabetic macular edema. *J Ophthalmol*. 2021;2021:8825082.
21. Bae K, Ryoo NK, Ji YS, Bae JH, Chung IY, Cho HJ, *et al*. A real-world experience with ranibizumab 0.5 mg initial intensive treatment for diabetic macular edema: 24-week outcomes of the RISING-K study. *J Diabetes Complications*. 2026;40(2):109251.

Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

C. Acero, E. Roquet Puigneró

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):249-256
doi: 10.18176/annalsoftal.0075

Resumen

El aflibercept 2 mg representa uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del edema macular diabético (EMD). Los ensayos clínicos pivotales VISTA y VIVID demostraron su superioridad frente al láser focal, con ganancias visuales sostenidas de aproximadamente 10-12 letras a las 52 semanas y mantenidas hasta las 148 semanas. El régimen de cinco dosis mensuales iniciales seguidas de inyecciones cada ocho semanas mostró eficacia comparable al tratamiento mensual continuo. Los estudios comparativos, particularmente el protocolo T de la red de investigación clínica sobre retinopatía diabética (DRCR.net, *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*), revelaron que la eficacia del aflibercept depende de la agudeza visual basal: en pacientes con visión inicial ≤20/50, aflibercept demostró superioridad sobre bevacizumab y ranibizumab, mientras que en pacientes con mejor visión basal (20/32-20/40) los tres inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) mostraron resultados similares.
La evidencia del mundo real, procedente de registros como Fight Retinal Blindness! y el estudio APOLLON, confirma la efectividad del aflibercept en la práctica clínica habitual, aunque con ganancias visuales generalmente menores que en ensayos clínicos (6,5 letras en pacientes *naïve* a 24 meses en APOLLON frente a 10-12 letras en VISTA/VIVID), atribuibles a menor frecuencia de inyecciones y mayor pérdida de seguimiento. Los pacientes *naïve* a tratamiento obtienen mejores resultados que aquellos previamente tratados. El perfil de seguridad se mantiene favorable tanto en ensayos como en práctica real, con eventos adversos oculares graves infrecuentes (3%) y sin diferencias significativas en eventos tromboembólicos arteriales comparado con láser.

Palabras clave: Aflibercept. Edema macular diabético. Anti-VEGF. Ensayos clínicos. Vida real.

Resum

L'aflibercept 2 mg representa un dels pilars fonamentals en el tractament de l'edema macular diabètic (EMD). Els assaigs clínics pivotals VISTA i VIVID van demostrar la seva superioritat enfront del làser focal/reixeta, amb guanys visuals sostinguts d'aproximadament 10-12 lletres a les 52 setmanes i mantinguts fins a les 148 setmanes. El règim de 5 dosis mensuals inicials seguides d'injeccions cada 8 setmanes va mostrar eficàcia comparable al tractament mensual continu. Els estudis comparatius, particularment el Protocol T del DRCR Retina Network, van revelar que l'eficàcia de l'aflibercept depèn de l'agudesa visual basal: en pacients amb visió inicial ≤20/50, aflibercept va demostrar superioritat sobre bevacizumab i ranibizumab, mentre que en pacients amb millor visió basal (20/32-20/40) els tres anti-VEGF van mostrar resultats similars.
L'evidència del món real, procedent de registres com Fight Retinal Blindness! i l'estudi APOLLON, confirma l'efectivitat de l'aflibercept en la pràctica clínica habitual, encara que amb guanys visuals generalment menors que en assaigs clínics (6,5 lletres en pacients *naïve* a 24 mesos en APOLLON vs 10-12 lletres en VISTA/VIVID), atribuïbles a menor freqüència d'injeccions i major pèrdua de seguiment. Els pacients *naïve* a tractament obtenen millors resultats que aquells prèviament tractats. El perfil de seguretat es manté favorable tant en assaigs com en pràctica real, amb esdeveniments adversos oculars greus infreqüents (3%) i sense diferències significatives en esdeveniments tromboembòlics arterials comparat amb làser.

Paraules clau: Aflibercept. Edema macular diabètic. Anti-VEGF. Assaigs clínics. Vida real.

Abstract

Aflibercept 2 mg represents one of the fundamental pillars in the treatment of diabetic macular edema. The pivotal VISTA and VIVID clinical trials demonstrated its superiority over focal/grid laser, with sustained visual gains of approximately 10-12 letters at 52 weeks and maintained through 148 weeks. The regimen of 5 initial monthly doses followed by injections every 8 weeks showed comparable efficacy to continuous monthly treatment. Comparative studies, particularly the DRCR Retina Network Protocol T, revealed that aflibercept efficacy depends on baseline visual acuity: in patients with initial vision ≤20/50, aflibercept demonstrated superiority over bevacizumab and ranibizumab, while in patients with better baseline vision (20/32-20/40) all three anti-VEGF agents showed similar results.
Real-world evidence from registries such as Fight Retinal Blindness! and the APOLLON study confirms aflibercept effectiveness in routine clinical practice, although with generally lower visual gains than in clinical trials (6.5 letters in treatment-naïve patients at 24 months in APOLLON vs 10-12 letters in VISTA/VIVID), attributable to lower injection frequency and greater loss to follow-up. Treatment-naïve patients achieve better outcomes than previously treated patients. The safety profile remains favourable in both trials and real-world practice, with infrequent serious ocular adverse events (3%) and no significant differences in arterial thromboembolic events compared to laser.

Keywords: Aflibercept. Diabetic macular edema. Anti-VEGF. Clinical trials. Real-world.

5.2. Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

C. Acero[1,2], E. Roquet Puigneró[1,3]

[1]Servicio de Oftalmología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. [2]Centre Ocular Quirúrgic. Sabadell. Barcelona. [3]Oftalvist. Barcelona y Lleida.

Correspondencia:
Carlos Acero
E-mail: acero.cuesta@gmail.com

Introducción

El EMD constituye la principal causa de pérdida visual en pacientes con diabetes *mellitus* y representa un problema de salud pública de magnitud creciente a nivel mundial. La comprensión del papel central del VEGF en la patogénesis del EMD ha revolucionado su tratamiento en la última década, desplazando a la fotocoagulación láser como terapia de primera línea.

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante que actúa como receptor señuelo de alta afinidad, bloqueando no solo VEGF-A (como ranibizumab y bevacizumab), sino también VEGF-B y el factor de crecimiento placentario. Esta capacidad de bloqueo más amplia del espectro VEGF podría traducirse en ventajas terapéuticas en determinados contextos clínicos. La molécula fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del EMD en 2014, basándose en los resultados de los estudios pivotales VISTA y VIVID[1,2].

La ficha técnica del aflibercept 2 mg (Eylea®) establece como pauta posológica para EMD la administración de una dosis de 2 mg (0,05 mL) mediante inyección intravítrea cada cuatro semanas durante las primeras cinco inyecciones, seguida de una inyección cada ocho semanas. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento cada cuatro semanas tras las primeras inyecciones[3].

Este capítulo tiene como objetivo revisar críticamente la evidencia disponible sobre aflibercept 2 mg en EMD, comparando los resultados de los ensayos clínicos controlados con los datos procedentes de la práctica clínica real, con el fin de proporcionar una visión integral que permita optimizar la toma de decisiones terapéuticas.

Resultados de ensayos clínicos

Estudios pivotales VISTA y VIVID

Los estudios VISTA (realizado en Estados Unidos) y VIVID (realizado en Europa, Japón y Australia) constituyeron el programa de desarrollo clínico de fase III que sustentó la aprobación del aflibercept para EMD[1]. Ambos fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con láser, con diseño prácticamente idéntico. Se incluyeron 872 pacientes con EMD con afectación central, aleatorizados 1:1:1 a tres grupos: aflibercept 2 mg cada cuatro semanas (2q4), aflibercept 2 mg cada ocho semanas (2q8) tras cinco dosis mensuales iniciales, o fotocoagulación macular con láser. El objetivo primario fue el cambio medio en la mejor agudeza visual corregida (BCVA, *best corrected visual acuity*) a las 52 semanas, medida en letras ETDRS.

Resultados a 52 semanas

En VISTA, la ganancia media de BCVA fue de +12,5 letras en el grupo 2q4, +10,7 letras en el grupo 2q8, y +0,2 letras en el grupo láser ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones con láser). En VIVID,

las ganancias fueron +10,5, +10,7 y +1,2 letras, respectivamente ($p < 0,0001$)[1]. La proporción de pacientes que ganaron ≥15 letras fue significativamente superior en los grupos de aflibercept: 41,6% (2q4) y 31,1% (2q8) frente a 7,8% (láser) en VISTA; 32,4% (2q4) y 33,3% (2q8) frente al 9,1% (láser) en VIVID[1].

Los resultados anatómicos fueron igualmente favorables. La reducción media del grosor retiniano central (CRT, *central retinal thickness*) fue de −185,9 µm (2q4) y −183,1 µm (2q8) frente a −73,3 µm (láser) en VISTA, y de −195,0 µm (2q4) y −192,4 µm (2q8) frente a −66,2 µm (láser) en VIVID ($p < 0,0001$ para todas las comparaciones[1].

Resultados a largo plazo

Los resultados a 100 semanas confirmaron la sostenibilidad de los beneficios[4]. En VISTA, la ganancia media de BCVA fue de +11,5 letras (2q4), +11,1 letras (2q8) y +0,9 letras (láser). En VIVID, las ganancias fueron +11,4, +9,4 y +0,7 letras, respectivamente. La proporción de pacientes que ganaron ≥15 letras se mantuvo elevada: 38,3% (2q4) y 33,1% (2q8) frente al 13,0% (láser) en VISTA; 38,2% (2q8) y 31,1% (2q8) frente al 12,1% (láser) en VIVID[4].

A las 148 semanas (tres años), los beneficios visuales se mantuvieron[5]. En VISTA, la ganancia media fue de +10,4 letras (2q4), +10,5 letras (2q8) y +1,4 letras (láser). En VIVID: +10,3, +11,7 y +1,6 letras, respectivamente. La proporción de pacientes con ganancia ≥15 letras fue del 42,9% (2q4) y 35,8% (2q8) frente al 13,6% (láser) en VISTA, y 41,2% (2q4) y 42,2% (2q8) frente al 18,9% (láser) en VIVID ($p = 0,0001$ para todas las comparaciones)[5].

Un hallazgo relevante fue la mejoría en la severidad de la retinopatía diabética. A las 148 semanas, una mayor proporción de ojos tratados con aflibercept presentaron mejoría ≥2 escalones en la escala de gravedad de la retinopatía diabética (DRSS, *Diabetic Retinopathy Severity Scale*) comparado con láser: 29,9% (2q4) y 34,4% (2q8) frente al 20,1% (láser) en VISTA ($p = 0,035$ y $p = 0,005$, respectivamente); 44,3% (2q4) y 47,8% (2q8) frente al 17,4% (láser) en VIVID ($p = 0,0001$ para ambos)[5].

Estudios comparativos con otros inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial

Protocolo T del DRCR Retina Network

Este estudio multicéntrico aleatorizado comparó directamente aflibercept 2 mg, bevacizumab 1,25 mg y ranibizumab 0,3 mg en 660 pacientes con EMD con afectación central[6]. El hallazgo más relevante fue que la eficacia relativa de los tres fármacos dependía de la agudeza visual basal.

En pacientes con visión inicial de 20/32 a 20/40 (51% de los participantes), la ganancia media a un año fue similar: +8,0 letras con aflibercept, +7,5 letras con bevacizumab y +8,3 letras con ranibizumab ($p > 0,50$ para todas las comparaciones)[6]. Sin embargo, en pacientes con visión inicial ≤20/50, aflibercept demostró superioridad significativa: +18,9 letras frente a +11,8 letras con bevacizumab ($p = 0,001$) y +14,2 letras con ranibizumab ($p = 0,003$)[6].

A los dos años, la ventaja de aflibercept sobre bevacizumab se mantuvo en el subgrupo con peor visión basal (+17,1 frente a +12,1 letras, $p = 0,001$), aunque la diferencia con ranibizumab se atenuó (+17,1 frente a +13,6 letras, $p = 0,009$)[7]. En cuanto a la reducción del CRT, aflibercept mostró mayor eficacia que bevacizumab en pacientes con visión ≤20/50 tanto a uno como a dos años[6,7].

Es importante señalar que el protocolo T utilizó ranibizumab 0,3 mg, dosis aprobada por la FDA para EMD basándose en los estudios RISE y RIDE, y no la dosis de 0,5 mg empleada en otras indicaciones. Por tanto, las conclusiones sobre superioridad de aflibercept frente a ranibizumab deben interpretarse en el contexto de esta dosis específica.

Protocolo AC (bevacizumab-*first* frente aflibercept en monoterapia)

Este estudio del DRCR *Retina Network* evaluó si una estrategia de terapia escalonada (bevacizumab inicial con cambio a aflibercept si hay respuesta subóptima) comprometía los resultados visuales comparado con aflibercept en monoterapia, en pacientes con EMD y visión ≤20/50[8]. A los dos años, ambas estrategias lograron ganancias visuales similares: +11,8 letras con aflibercept monoterapia frente a +10,0 letras con bevacizumab-*first* (diferencia no significativa)[8]. Aproximadamente el 70% de los pacientes en el grupo bevacizumab-*first* requirieron cambio a aflibercept durante el estudio[8].

Metaanálisis en red

Un metaanálisis en la red Cochrane de 2023 que incluyó 24 ensayos clínicos encontró que, a los 12 meses, aflibercept 2 mg, faricimab y brolucizumab mostraron evidencia de mayor eficacia

que ranibizumab (diferencia media de –0,07 del logaritmo del ángulo mínimo de resolución para aflibercept frente a ranibizumab), aunque las diferencias fueron clínicamente insignificantes[9].

A los 24 meses, las diferencias funcionales entre anti-VEGF fueron mínimas y probablemente no clínicamente significativas[9]. Sin embargo, aflibercept logró una mayor reducción anatómica comparado con ranibizumab (diferencia media del grosor retiniano central: –26 µm; intervalo de confianza del 95%: de –53 a 0,9), aunque el intervalo de confianza rozó la ausencia de diferencia.

Pacientes previamente tratados con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial

Un análisis *post hoc* de VISTA evaluó los resultados en pacientes con y sin tratamiento anti-VEGF previo[10]. El 42,9% de pacientes en VISTA habían recibido tratamiento anti-VEGF previo (principalmente bevacizumab). A las 52 semanas, los pacientes con tratamiento previo ganaron +10,4 letras (2q4) y +10,5 letras (2q8) frente a –0,7 letras con láser. Los pacientes *naïve* ganaron +14,1 letras (2q4) y +11,0 letras (2q8) frente a +0,9 letras con láser. A las 100 semanas, las ganancias fueron similares en ambos subgrupos, demostrando que aflibercept es efectivo tanto en pacientes *naïve* como previamente tratados, aunque las ganancias absolutas son mayores en pacientes *naïve*[10].

Resultados en vida real

Registro Fight Retinal Blindness!

Este registro prospectivo australiano comparó los resultados a 12 meses de ranibizumab 0,5 mg (n = 166 ojos) frente a aflibercept 2 mg (n = 217 ojos) en pacientes *naïve* con EMD en práctica clínica rutinaria[11]. Los ojos tratados con aflibercept presentaban peor visión basal (diferencia media de –3,1 letras) y mayor grosor macular (+26 µm) que los tratados con ranibizumab, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En pacientes con visión inicial ≥20/40, la ganancia visual ajustada fue similar: +1,4 letras con aflibercept frente a +0,4 letras con ranibizumab ($p = 0,4$). Sin embargo, en pacientes con visión inicial ≤20/50, aflibercept mostró mayor ganancia: +10,6 letras frente a +7,6 letras con ranibizumab ($p = 0,01$)[11]. La reducción del CRT fue significativamente mayor con aflibercept en ambos subgrupos de visión: –85 µm frente a –55 µm en pacientes con visión ≥20/40 ($p = 0,01$), y –148 µm frente a –102 µm en pacientes con visión ≤20/50 ($p = 0,02$)[11].

El número mediano de inyecciones fue de ocho con aflibercept frente a seis con ranibizumab a 12 meses ($p = 0,13$). Un hallazgo preocupante fue la mayor tasa de pérdida de seguimiento en el grupo aflibercept (21% frente al 9% con ranibizumab, $p = 0,01$)[11].

Estudio APOLLON

Este estudio observacional prospectivo francés evaluó la efectividad de aflibercept 2 mg en 402 pacientes con EMD en práctica clínica real durante 24 meses[12]. De estos, 168 pacientes completaron 24 meses de seguimiento (79 *naïve* y 89 previamente tratados).

En pacientes *naïve*, la ganancia media de BCVA a 24 meses fue de +6,5 letras ($p = 0,001$) desde una visión basal de 63,8 letras. En pacientes previamente tratados, la ganancia fue de +1,6 letras ($p = 0,415$, no significativo) desde una visión basal de 60,5 letras[12]. El número medio de inyecciones fue de 11,3 en pacientes *naïve* y 11,9 en previamente tratados durante los 24 meses[12].

Estos resultados, aunque positivos, son inferiores a los obtenidos en VISTA/VIVID (+10-12 letras a 24 meses), reflejando las diferencias entre ensayos clínicos y práctica real: menor frecuencia de inyecciones, mayor heterogeneidad de pacientes y menor adherencia al seguimiento.

Regímenes treat and extend

Varios estudios de vida real han evaluado regímenes *treat and extend* con aflibercept en EMD. Un estudio prospectivo japonés multicéntrico con 40 pacientes mostró que, a dos años, la BCVA mejoró de 60,5 a 66,6 letras ($p = 0,217$, no significativo) y el CRT se redujo de 499,2 a 315,2 µm ($p = 0,001$)[13]. El 66,7% de pacientes alcanzaron intervalos de tratamiento de 16 semanas al final del estudio[13].

Un estudio coreano con 48 pacientes demostró ganancia de +9,1 letras a 52 semanas y +9,4 letras a 104 semanas ($p = 0,001$), con reducción del CRT de 489 a 298 µm[14]. El número medio de inyecciones fue de 8,5 en el primer año y 3,9 en el segundo año. El 56,5% de pacientes alcanzaron intervalos ≥12 semanas[14].

Diferencias entre ensayos clínicos y vida real

Las principales diferencias observadas entre ensayos clínicos y práctica real incluyen:

- *Ganancias visuales menores en vida real:* los estudios de vida real reportan ganancias de 6-10 letras frente a 10-12 letras en ensayos clínicos a dos años[12,15].
- *Menor frecuencia de inyecciones:* en práctica real, los pacientes reciben aproximadamente 6-8 inyecciones en el primer año frente a 9-13 en ensayos clínicos[11,12].
- *Mayor pérdida de seguimiento:* las tasas de pérdida de seguimiento son significativamente mayores en vida real (15-21%) frente a ensayos clínicos (5%)[11,12].
- *Mejores resultados en pacientes naïve:* consistentemente, tanto en ensayos como en vida real, los pacientes *naïve* obtienen mejores resultados que los previamente tratados[10,12,15].

Discusión

La evidencia acumulada de ensayos clínicos y estudios de vida real establece al aflibercept 2 mg como una opción terapéutica altamente efectiva para el EMD. Los estudios pivotales VISTA y VIVID demostraron de forma concluyente la superioridad del aflibercept sobre la fotocoagulación láser, con beneficios visuales y anatómicos sostenidos hasta tres años[1,4,5].

Eficacia dependiente de la visión basal

Uno de los hallazgos más relevantes del protocolo T fue la demostración de que la eficacia relativa de aflibercept comparado con otros anti-VEGF depende de la agudeza visual basal[6]. En pacientes con visión ≤20/50, aflibercept mostró superioridad significativa sobre bevacizumab y ranibizumab, mientras que en pacientes con mejor visión basal, los tres fármacos fueron equivalentes. Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas y ha sido incorporado en las guías de práctica clínica, sugiriendo que aflibercept puede ser particularmente beneficioso en pacientes con mayor pérdida visual inicial[16,17].

Regímenes de dosificación

Los estudios VISTA/VIVID demostraron que el régimen de cinco dosis mensuales iniciales seguidas de inyecciones 2q8 logró eficacia comparable al tratamiento mensual continuo (2q4)[1,4,5]. Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que reduce la carga de inyecciones sin comprometer los resultados. La ficha técnica del aflibercept refleja esta evidencia, estableciendo el régimen 2q8 como pauta estándar tras la fase de carga[3].

Los estudios de vida real con regímenes T sugieren que es posible extender los intervalos de tratamiento hasta 12-16 semanas en una proporción significativa de pacientes (56-67%), manteniendo el control de la enfermedad[13,14]. Sin embargo, estos regímenes requieren monitorización estrecha y ajustes individualizados.

Estrategias de terapia escalonada

El protocolo AC demostró que una estrategia de bevacizumab-*first*, con cambio a aflibercept si la respuesta es subóptima, logra resultados visuales a dos años similares a aflibercept en monoterapia en pacientes con visión ≤20/50[8]. Este hallazgo es relevante en contextos donde el coste es una consideración importante, aunque aproximadamente el 70% de pacientes requirieron cambio a aflibercept durante el estudio[8].

Brecha entre ensayos clínicos y vida real

Los estudios de vida real confirman la efectividad del aflibercept en la práctica clínica habitual, pero con resultados generalmente inferiores a los ensayos clínicos[11,12]. Esta brecha se atribuye principalmente a:

- *Menor frecuencia de inyecciones:* los pacientes en vida real reciben menos inyecciones que en ensayos clínicos, probablemente debido a barreras de acceso, preferencias del paciente y decisiones clínicas basadas en criterios de retratamiento menos estrictos[11,12,18].
- *Pérdida de seguimiento:* las tasas de pérdida de seguimiento son significativamente mayores en vida real, lo que impacta negativamente en los resultados[11,12].
- *Heterogeneidad de pacientes:* los estudios de vida real incluyen pacientes con características más diversas y comorbilidades que pueden no haber sido elegibles para ensayos clínicos[12].

La Tabla 1 resume las principales diferencias entre los resultados obtenidos en ensayos clínicos pivotales y los estudios de vida real, evidenciando cómo factores como la frecuencia de inyecciones y la adherencia al seguimiento impactan en los resultados visuales.

Tabla 1. Comparación de resultados entre los principales ensayos clínicos y estudios de vida real con aflibercept 2 mg en edema macular diabético.

	VISTA/VIVID[5] (ensayo clínico)	Protocolo T[6] (ensayo clínico)	APOLLON[13] (vida real)	Fight Retinal Blindness![11] (vida real)
Diseño	Fase III, aleatorizado, doble ciego	Aleatorizado, comparativo	Observacional prospectivo	Registro prospectivo
Población	Multinacional (EE. UU., Europa, Japón, Australia)	EE. UU.	Francia	Australia
N (ojos)	287 (2q4) + 286 (2q8)	224	168	217
Visión basal (letras)	58-60	64,8	60,5-63,8	~0
Ganancia de BCVA *naïve* (letras)				
12 meses	+10,5 a +12,5	+13,3 (global)	+7,8	+10,6 (visión ≤20/50)
24 meses	+9,4 a +11,5	+12,8	+6,5	—
Ganancia BCVA previamente tratados (letras)				
24 meses	+10,4 a +10,5	—	+1,6 (NS)	—
Nº de inyecciones				
12 meses	8-13	9	7,6	8
24 meses	13-17	15	11,3	—
Reducción del CRT (µm)				
12 meses	−183 a −195	−169	Significativa	−148 (visión ≤20/50)
24 meses	−180 a −200	−148	de −130 a −134	—
Pérdida de seguimiento (%)	~5%	~5%	~58%	21%

BCVA: mejor agudeza visual corregida; CRT: grosor retiniano central; EE. UU.: Estados Unidos; NS: no significativo.

Pacientes previamente tratados

Tanto en ensayos clínicos como en vida real, los pacientes previamente tratados con anti-VEGF obtienen menores ganancias visuales que los pacientes *naïve*[10,12]. En el estudio APOLLON, los pacientes previamente tratados ganaron solo +1,6 letras a 24 meses (no significativo) frente a +6,5 letras en pacientes *naïve* ($p = 0,001$)[12]. Esto sugiere que el tratamiento temprano y adecuado es crucial para optimizar los resultados a largo plazo.

Seguridad

El perfil de seguridad del aflibercept en EMD se ha mantenido favorable tanto en ensayos clínicos como en estudios de vida real. Los eventos adversos oculares graves son infrecuentes (3%), siendo la catarata el más frecuente (2-3%)[4,5]. Crucialmente, no se han observado diferencias significativas en eventos tromboembólicos arteriales comparado con láser o con otros anti-VEGF[5,6,15,16].

Conclusión

El aflibercept 2 mg ha demostrado ser una terapia altamente efectiva y segura para el EMD, con evidencia robusta procedente tanto de ensayos clínicos controlados como de estudios de vida real. Los estudios pivotales VISTA y VIVID establecieron su superioridad sobre el láser, con beneficios sostenidos hasta tres años. El régimen de cinco dosis mensuales iniciales seguidas de inyecciones cada ocho semanas representa un equilibrio óptimo entre eficacia y carga de tratamiento.

La evidencia comparativa indica que la eficacia de aflibercept es particularmente notable en pacientes con mayor pérdida visual basal (≤20/50), donde supera a bevacizumab y ranibizumab, mientras que en pacientes con mejor visión basal, los tres anti-VEGF muestran resultados similares. Esta estratificación por visión basal tiene importantes implicaciones para la toma de decisiones terapéuticas.

Los estudios de vida real confirman la efectividad del aflibercept en práctica clínica habitual, aunque con resultados generalmente inferiores a los ensayos clínicos, principalmente debido a menor frecuencia de inyecciones y mayor pérdida de seguimiento. Los pacientes *naïve* obtienen mejores resultados que los previamente tratados, subrayando la importancia del tratamiento temprano y adecuado.

El perfil de seguridad se mantiene favorable en todos los contextos, con eventos adversos graves infrecuentes y sin señales de riesgo cardiovascular incrementado.

Puntos clave

- *Eficacia demostrada:* aflibercept 2 mg demostró superioridad sobre láser en los estudios VISTA/VIVID, con ganancias visuales de 10-12 letras sostenidas hasta tres años y mejoría significativa de la retinopatía diabética[1,4,5].
- *Régimen de dosificación óptimo:* cinco dosis mensuales iniciales seguidas de inyecciones cada ocho semanas logran una eficacia comparable al tratamiento mensual continuo, según la ficha técnica y la evidencia de ensayos clínicos[1,3,4,5].
- *Eficacia dependiente de visión basal:* en pacientes con visión ≤20/50, aflibercept supera a bevacizumab y ranibizumab; en pacientes con visión 20/32-20/40, los tres anti-VEGF son equivalentes (protocolo T)[6].
- *Resultados en vida real:* los estudios de práctica real confirman efectividad, aunque con ganancias visuales menores (6-10 letras) que en ensayos clínicos, atribuibles a menor frecuencia de inyecciones y mayor pérdida de seguimiento[11,12].
- *Mejores resultados en pacientes naïve:* los pacientes sin tratamiento anti-VEGF previo obtienen mejores resultados que los previamente tratados, tanto en ensayos clínicos como en vida real[10,12].
- *Perfil de seguridad favorable:* eventos adversos oculares graves 3%, sin incremento de riesgo cardiovascular comparado con láser u otros anti-VEGF[5,6,15,16].
- *Estrategias de terapia escalonada:* bevacizumab-*first*, con cambio a aflibercept si hay respuesta subóptima, logra resultados similares a aflibercept monoterapia a dos años en pacientes con visión ≤20/50 (protocolo AC)[8].
- *Regímenes treat and extend:* permiten extender intervalos hasta 12-16 semanas en el 56-67% de los pacientes, reduciendo la carga de inyecciones mientras se mantiene el control de la enfermedad, aunque requieren una monitorización individualizada.

Bibliografía

1. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
2. U.S. Food and Drug Administration. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations (Orange Book). 46ª ed. Silver Spring (MD): FDA; 2026.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Eylea 40 mg/ml solución inyectable en vial: ficha técnica [Internet]. Madrid: AEMPS [citado 15 oct 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797002/FT_112797002.html
4. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
5. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, *et al*. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264.
7. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):1395-402. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3698.
8. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL, Liu D, Maguire MG, Allen JB, *et al*. Aflibercept monotherapy or bevacizumab first for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2022;387(8):692-703. doi: 10.1056/NEJMoa2204225.
9. Virgili G, Curran K, Lucenteforte E, Peto T, Parravano M. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6:CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub7.
10. Do DV, Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, *et al*. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment: outcomes from the phase 3 program. *Ophthalmology*. 2016;123(4):850-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.008.
11. Bhandari S, Nguyen V, Fraser-Bell S, Mehta H, Viola F, Baudin F, *et al*. Ranibizumab or aflibercept for diabetic macular edema: comparison of 1-year outcomes from the Fight Retinal Blindness! registry. *Ophthalmology*. 2020;127(5):608-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.018.

12. Korobelnik JF, Daien V, Faure C, Tadayoni R, Giocanti-Aurégan A, Dot C, *et al*. Two-year outcomes of the APOLLON observational study of intravitreal aflibercept monotherapy in France in patients with diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2022;12(1):18242. doi: 10.1038/s41598-022-22838-1.
13. Hirano T, Toriyama Y, Takamura Y, Sugimoto M, Nagaoka T, Sugiura Y, *et al*. Outcomes of a 2-year treat-and-extend regimen with aflibercept for diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2021;11(1):4488. doi: 10.1038/s41598-021-83811-y.
14. Kim YC, Shin JP, Pak KY, Kim HW, Sagong M, Lee SJ, *et al*. Two-year outcomes of the treat-and-extend regimen using aflibercept for treating diabetic macular oedema. *Sci Rep*. 2020;10(1):22030. doi: 10.1038/s41598-020-78954-3.
15. Dascalu AM, Rizzo M, Rizvi AA, Stoian AP, Iancu RC, Stana D, *et al*. Safety and outcomes of intravitreal aflibercept in diabetic macular edema: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2022;28(21):1758-68. doi: 10.2174/1381612828666220425101030.
16. American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy Preferred Practice Pattern®. San Francisco (CA): AAO; 2024.
17. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, *et al*. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(1):95-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4110.
18. Pearce I, Bailey C, Fletcher E, Ghanchi F, Rennie C, Santiago C, *et al*. Translating evidence into practice: recommendations by a UK expert panel on the use of aflibercept in diabetic macular oedema. *Eye*. 2020;34(5):969-81. doi: 10.1038/s41433-019-0615-8.

Brolucizumab
Brolucizumab

M. Latasiewicz, C. Barnés

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):257-262
doi: 10.18176/annalsoftal.0076

Resumen

El edema macular diabético (EMD) es una complicación importante de la retinopatía diabética que amenaza la visión. Su prevalencia continúa aumentando a nivel mundial, lo que supone un importante desafío socioeconómico. El abordaje terapéutico del EMD ha evolucionado desde la fotocoagulación con láser hacia la terapia con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), que actualmente constituye el tratamiento de primera línea establecido. Brolucizumab, un fragmento de anticuerpo monocatenario humanizado de 26 kDa, fue desarrollado para administrar una alta concentración molar del fármaco con una mayor penetración tisular. Ensayos clínicos pivotales de fase III, incluidos KITE, KESTREL y KINGFISHER, han demostrado que brolucizumab no es inferior a aflibercept en términos de ganancia de agudeza visual, al tiempo que ofrece mejores resultados anatómicos, caracterizados por una mayor reducción del grosor foveal central y una resolución más rápida del fluido. La evidencia en vida real, como la del estudio BRADIR y diversas series clínicas observacionales, respalda además su eficacia en casos recalcitrantes, y sugiere el potencial de suspensión del tratamiento a largo plazo en pacientes estables. Aunque la inflamación intraocular sigue siendo una preocupación en cuanto a la seguridad, las tasas de incidencia en los ensayos de EMD fueron, en general, inferiores a las descritas en la degeneración macular asociada a la edad neovascular. Este artículo sintetiza el panorama actual, tanto clínico como en vida real, del uso de brolucizumab en el manejo del EMD.

Palabras clave: Brolucizumab. Edema macular diabético. Estudios en vida real.

Resum

L'edema macular diabètic (EMD) és una complicació important de la retinopatia diabètica que amenaça la visió. La seva prevalença continua augmentant a escala mundial, fet que suposa un important repte socioeconòmic. L'abordatge terapèutic de l'EMD ha evolucionat des de la fotocoagulació amb làser cap a la teràpia amb anti-factor de creixement endotelial vascular (VEGF), que actualment constitueix el tractament de primera línia establert. Brolucizumab, un fragment d'anticòs monocatenari humanitzat de 26 kDa, va ser desenvolupat per administrar una alta concentració molar del fàrmac amb una major penetració tissular. Assaigs clínics pivotals de fase III, incloent KITE, KESTREL i KINGFISHER, han demostrat que brolucizumab no és inferior a aflibercept en termes de guany d'agudesa visual, alhora que ofereix millors resultats anatòmics, caracteritzats per una major reducció del gruix foveal central i una resolució més ràpida del fluid.
L'evidència en vida real, com la de l'estudi BRADIR i diverses sèries clíniques observacionals, també dona suport a la seva eficàcia en casos recalcitrants i suggereix el potencial de suspensió del tractament a llarg termini en pacients estables. Tot i que la inflamació intraocular continua sent una preocupació pel que fa a la seguretat, les taxes d'incidència en els assaigs d'EMD van ser, en general, inferiors a les descrites en la degeneració macular associada a l'edat neovascular. Aquest article sintetitza el panorama actual, tant clínic com en vida real, de l'ús de brolucizumab en el maneig de l'EMD.

Paraules clau: Brolucizumab. Edema macular diabètic. Estudis en vida real.

Abstract

Diabetic macular edema (DME) is a major vision-threatening complication of diabetic retinopathy. Its prevalence continues to rise globally, posing significant socio-economic challenges. The treatment paradigm for DME has shifted from laser photocoagulation to anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy, which is now the established first-line intervention. Brolucizumab, a 26 kDa humanized single-chain antibody fragment, was developed to deliver a high molar concentration of drug with enhanced tissue penetration. Pivotal phase III clinical trials, including KITE, KESTREL, and KINGFISHER, have demonstrated that brolucizumab is non-inferior to aflibercept in visual acuity gains while providing superior anatomical outcomes, characterized by greater central foveal thickness reduction and faster fluid resolution.
Real-world evidence such as the BRADIR study and clinical observational series further supports its efficacy in recalcitrant cases and suggests potential for long-term treatment cessation in stable patients. While intraocular inflammation remains a safety concern, incidence rates in DME trials were generally lower than those reported in neovascular age-related macular degeneration. This article synthesizes the current clinical and real-world landscape of brolucizumab in DME management.

Keywords: Brolucizumab. Diabetic macular edema. Real-world studies.

5.3. Brolucizumab
Brolucizumab

M. Latasiewicz[1,2], C. Barnés[1,3]

[1]Servei d'Oftalmologia. Consorci Sanitari Integral. Barcelona. España. [2]Department of Ophthalmology. Buckinghamshire Healthcare NHS Trust. Stoke Mandeville Hospital. Aylesbury. Reino Unido. [3]Hospital Universitari Dexeus. Barcelona. España.

Correspondencia:
Marta Latasiewicz
E-mail: mjlatasiewicz@csi.cat

Introducción

El EMD se produce como consecuencia de la alteración de la barrera hematorretiniana, lo que provoca acumulación de líquido intrarretiniano y subretiniano y, en consecuencia, pérdida visual. Continúa siendo una de las principales causas de discapacidad visual en la población en edad laboral. El tratamiento estándar consiste en la administración intravítrea periódica de fármacos anti-VEGF para reducir la permeabilidad vascular. Sin embargo, la elevada carga terapéutica asociada a las inyecciones frecuentes suele provocar una mala adherencia y resultados subóptimos en la práctica clínica real[1].

Brolucizumab (RTH258) representa una evolución estructural dentro de la terapia anti-VEGF[2]. Como fragmento variable monocatenario humanizado, posee un bajo peso molecular de 26 kDa, significativamente menor que los 115 kDa de aflibercept o los 148 kDa de bevacizumab[2]. Esta estructura compacta permite administrar 6 mg del fármaco en un volumen estándar de 0,05 mL, proporcionando una dosis molar aproximadamente 12 veces superior a la de aflibercept. Esta alta concentración molar está diseñada para aumentar la duración de acción y potenciar el efecto de "secado" retiniano[3].

Resultados de los ensayos clínicos

La Tabla 1 resume los principales ensayos clínicos de brolucizumab en EMD. La eficacia y seguridad de brolucizumab se establecieron principalmente a través de los ensayos de fase III KESTREL y KITE[4]. Estos estudios compararon brolucizumab 6 mg frente a aflibercept 2 mg en pacientes *naïve*. Los estudios KITE y KESTREL demostraron que, a las 52 semanas, brolucizumab fue no inferior a aflibercept en el cambio medio de mejor agudeza visual corregida (BCVA, *best corrected visual acuity*) respecto al basal[4]. Más importante aún, brolucizumab mostró una superioridad anatómica, con mejoras significativas en el grosor foveal central (CFT, *central foveal thickness*) y un mayor porcentaje de ojos con mácula libre de fluido. Los datos a 100 semanas confirmaron la durabilidad de estos resultados, con más de la mitad de los pacientes tratados con brolucizumab manteniendo intervalos de dosificación de 12 o 16 semanas[5].

Tabla 1. Comparación de resultados entre los principales ensayos clínicos y estudios de vida real con aflibercept 2 mg en edema macular diabético.

Ensayo/referencia	Agentes evaluados	Hallazgos principales
KITE/KESTREL[4,5] PMID: 35038415 PMID: 37460036	Brolucizumab (6 mg) frente a aflibercept (2 mg)	No inferioridad en BCVA; superior reducción del CFT y resolución del fluido[4,5]
KINGFISHER[6,7] PMID: 37971723 PMID: 40500587	Brolucizumab frente a aflibercept (cada cuatro semanas)	No inferioridad en BCVA; mayor proporción de ojos libres de fluido a las 52 semanas[6]. La mejoría fue independiente del tratamiento previo[7]

BCVA: mejor agudeza visual corregida; CFT: grosor foveal central.

El ensayo KINGFISHER fue un estudio comparativo directo que evaluó brolucizumab 6 mg frente a aflibercept 2 mg administrados cada cuatro semanas. Brolucizumab alcanzó el objetivo primario de no inferioridad en BCVA, mostrando una mejoría de 12,2 letras frente a 11,0 letras con aflibercept. También se volvió a demostrar superioridad anatómica: el 41,6 % de los ojos tratados con brolucizumab estaban libres de fluido en la semana 52, comparado con el 22,2 % del grupo aflibercept (p <0,001). La reducción media del CFT también fue significativamente mayor con brolucizumab (–237,8 µm) que con aflibercept (–196,5 µm)[6]. Un análisis *post hoc* reveló que la eficacia de brolucizumab era independiente de la exposición previa a anti-VEGF[7].

Resultados en vida real

Los datos en vida real aportan información fundamental sobre el comportamiento de brolucizumab en poblaciones heterogéneas, especialmente en pacientes con enfermedad recalcitrante que han fracasado con otras terapias. Un resumen de estos estudios se presenta en la Tabla 2.

Se han observado mejoras estructurales y funcionales significativas tras una única dosis, tanto en pacientes *naïve* como resistentes al tratamiento, como demostraron Bragança *et al.*[8]. El estudio prospectivo japonés AFI (*Anterior Flare Intensity*) utilizó fotometría de *flare* para monitorizar inflamación subclínica. En ojos fáquicos, el AFI disminuyó significativamente seis semanas después de la inyección de brolucizumab, correlacionándose con una reducción del grosor retiniano. Estos hallazgos sugieren que, además de reducir la permeabilidad vascular, brolucizumab podría contribuir a estabilizar la barrera hematoacuosa en este tipo de ojos[9].

Los beneficios anatómicos y funcionales de brolucizumab en EMD recalcitrante, junto con su capacidad para prolongar los intervalos terapéuticos, se han demostrado en varios estudios adicionales[10-12]. En un estudio en vida real realizado en Japón con 56 ojos,

Tabla 2. Resumen de estudios observacionales y en vida real de brolucizumab en edema macular diabético.

Ensayo/referencia	Diseño del estudio	Población	Hallazgos principales
Bragança *et al.*[8] PMID: 38344619	Análisis retrospectivo tras dosis única de brolucizumab	59 ojos *naïve* y EMD con necesidad de inyecciones frecuentes/Portugal	Mejoría anatómica y funcional sin problemas de seguridad
Flare Study[9] PMID: 38217767	Análisis prospectivo multicéntrico tras dosis única de brolucizumab	37 ojos con EMD/Japón	Reducción del AFI en ojos fáquicos; sin casos de inflamación intraocular[9]
Hirano *et al.*[10] PMID: 40500587	Retrospectivo: brolucizumab	56 ojos con EMD/Japón	Reducción del CFT y mejoría a largo plazo con una media de 3,8 inyecciones/año. Tasa de inflamación intraocular del 7,4%[10]
Hansraj *et al.*[11] PMID: 41029784	Prospectivo: brolucizumab	19 ojos con EMD recalcitrante/India	Reducción del CFT y aumento del intervalo medio entre inyecciones. Tasa de inflamación intraocular del 5,2%[11]
Pastore *et al.*[12] PMID: 39767218	Retrospectivo: brolucizumab	EMD previamente tratado/Italia	Mejoría anatómica y funcional; 64% de pacientes en tratamiento cada 12 semanas tras cinco inyecciones[12]
BRADIR *Study*[13](Chakraborty *et al.*) PMID: 39263686	Retrospectivo unicéntrico: brolucizumab frente a aflibercept	58 ojos con EMD recalcitrante/India	Mayor efecto secante y menos inyecciones con brolucizumab[13]
Rübsam *et al.*[14] PMID: 38542043	Prospectivo observacional: brolucizumab frente a aflibercept	35 ojos *naïve* y refractarios/Alemania	
Chakraborty *et al.*[15] PMID: 39429440	Retrospectivo: brolucizumab frente a implante de dexametasona (Ozurdex®)	40 ojos con EMD y puntos hiperreflectivos intrarretinianos/India	Ambos tratamientos mejoraron visión y CFT, aunque Ozurdex® mostró una posible superioridad con menos intervenciones[15]
KITE *Case*[16] Series PMID: 38541760	Análisis posterior al ensayo y serie de casos	Pacientes con EMD tras ensayo clínico	El 75% de los pacientes suspendieron el tratamiento durante más de 36 meses[16]

AFI: (estudio prospectivo japonés) *Anterior Flare Intensity*; BCVA: mejor agudeza visual corregida; CFT: grosor foveal central; EMD: edema macular diabético.

se observaron mejoras mantenidas de la BCVA y reducciones del CFT, con una media de 3,8 inyecciones anuales. Sin embargo, se notificó una tasa relevante de inflamación intraocular del 7,1%[10].

Los estudios comparativos frente a aflibercept han confirmado la no inferioridad funcional observada en los ensayos clínicos, así como una mayor eficacia para conseguir y mantener la sequedad macular durante periodos más prolongados. El estudio BRADIR, un análisis retrospectivo en vida real realizado en India sobre EMD recalcitrante, mostró que a las 52 semanas el 76,67% de los ojos cambiados a brolucizumab alcanzaron sequedad macular completa, frente al 50% en el grupo aflibercept ($p = 0,036$). Además, el número medio de inyecciones fue menor en el grupo de brolucizumab (3,93 frente a 4,75), indicando una menor carga terapéutica[13].

Rübsam *et al*. evaluaron tanto pacientes *naïve* como refractarios en un estudio prospectivo de 35 ojos aleatorizados para recibir brolucizumab o aflibercept. Se obtuvieron mejoras anatómicas y funcionales en todos los grupos; sin embargo, los intervalos de tratamiento fueron más largos con brolucizumab a las 36 semanas. En el grupo *naïve*, el intervalo medio fue de 11,3 semanas con brolucizumab frente a 6,5 semanas con aflibercept, mientras que en el grupo recalcitrante fue de 9,3 frente a 5,3 semanas, respectivamente[14].

Un estudio retrospectivo que comparó brolucizumab con el implante de dexametasona (Ozurdex®) en 40 ojos con EMD y puntos hiperreflectivos intrarretinianos mostró que ambos tratamientos mejoraban la visión y reducían el CFT. Sin embargo, el implante de dexametasona mostró una posible superioridad, requiriendo menos inyecciones e intervenciones adicionales[15].

Además, los estudios sobre suspensión terapéutica han demostrado que, en el seguimiento a largo plazo de pacientes del ensayo KITE, tres de cada cuatro pacientes consiguieron un control suficientemente estable como para interrumpir el tratamiento durante más de 36 meses tras la finalización del estudio[16]. Este hallazgo sugiere que el potente efecto secante de brolucizumab podría permitir periodos prolongados libres de enfermedad en un subgrupo de pacientes.

Discusión

Los datos disponibles, tanto procedentes de ensayos clínicos como de práctica clínica real, posicionan de forma consistente a brolucizumab como el anti-VEGF con mayor eficacia anatómica en el tratamiento del edema macular diabético. Su capacidad para conseguir una resolución más completa del fluido intrarretiniano y subretiniano, en comparación con aflibercept 2 mg, constituye su principal ventaja diferencial[4-6].

Sin embargo, esta superioridad anatómica no se traduce en beneficios adicionales en agudeza visual, lo que limita su impacto funcional[4,6]. Esta disociación entre resultados anatómicos y visuales, junto con su perfil de seguridad, ha condicionado su posicionamiento actual, alejándolo del uso en primera línea.

Al mismo tiempo, la aparición de nuevas estrategias terapéuticas ha redefinido el algoritmo de tratamiento. Aflibercept 8 mg ha demostrado una mayor durabilidad manteniendo eficacia funcional y anatómica, mientras que faricimab introduce un enfoque dual dirigido tanto a la permeabilidad como a la estabilidad vascular. Estas alternativas ofrecen un equilibrio más favorable entre eficacia, duración y seguridad en pacientes *naïve*. Sin embargo, todavía faltan estudios comparativos entre brolucizumab y estos nuevos agentes.

En este contexto, el papel de brolucizumab se está redefiniendo como estrategia de intensificación terapéutica. Su elevada potencia anatómica lo convierte en una opción especialmente útil en pacientes con EMD persistente o recalcitrante, en quienes no se ha logrado una resolución completa del fluido con otros tratamientos[8,10-12]. En estos casos, puede contribuir a mejorar el control estructural de la enfermedad y facilitar la ampliación de los intervalos terapéuticos[5,10,13].

No obstante, su utilización debe valorarse frente a su perfil de seguridad. El riesgo de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y oclusión vascular, aunque infrecuente, obliga a una cuidadosa selección de pacientes y a una monitorización estrecha[17-23]. Esta consideración es clave en la toma de decisiones clínicas y refuerza su papel como tratamiento para situaciones específicas más que como opción generalizada.

En conjunto, el manejo actual del EMD se orienta hacia una estrategia individualizada, en la que la elección del tratamiento depende no solo de la eficacia, sino también de la durabilidad, la seguridad y las características del paciente. En este contexto, brolucizumab mantiene un papel relevante como opción de rescate o intensificación en casos seleccionados.

Conclusiones

Brolucizumab es un anti-VEGF de alta potencia con clara superioridad anatómica frente a aflibercept, aunque con resultados visuales comparables[4-6]. Su capacidad para lograr una resolución más completa del fluido macular y ampliar los intervalos de tratamiento lo convierten en una opción eficaz en el manejo del edema macular diabético.

La evidencia en vida real respalda su utilidad, especialmente en pacientes con enfermedad recalcitrante, en quienes puede mejorar el control estructural y reducir la carga terapéutica[10-13]. Sin embargo, su perfil de seguridad exige un uso cuidadoso. El riesgo de inflamación intraocular y eventos vasculares retinianos requiere una adecuada selección de pacientes y un seguimiento estrecho[17-23].

En el contexto terapéutico actual, con la disponibilidad de alternativas como faricimab y aflibercept a dosis altas, brolucizumab no se considera un tratamiento de primera línea, sino más bien una herramienta de intensificación en pacientes seleccionados. Su principal valor reside en su capacidad para optimizar el control anatómico en casos complejos, dentro de una estrategia terapéutica personalizada.

Puntos clave

- Brolucizumab ofrece mayor eficacia anatómica que aflibercept, logrando mejor resolución del fluido y permitiendo intervalos de tratamiento más amplios, con resultados visuales similares.
- En la práctica real, es especialmente útil en casos recalcitrantes, al mejorar el control estructural y reducir la carga terapéutica, aunque requiere precaución por su perfil de seguridad.
- No es de primera línea, sino una opción de intensificación en pacientes seleccionados, destacando por su papel en el control anatómico de casos complejos dentro de un enfoque personalizado.

Bibliografía

1. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4(6):151-69.
2. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, *et al*. Single-Chain antibody fragment VEGF Inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
3. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A, Holz FG. Brolucizumab: a newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2021;244(2):93-101.
4. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Escobar Barranco JJ, Figueira J, Souied E, *et al*. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:157-72.
5. Wykoff CC, Garweg JG, Regillo C, Souied E, Wolf S, Dhoot DS, *et al*. KESTREL and KITE phase 3 studies: 100-week results with brolucizumab in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2024;260:70-83.
6. Singh RP, Barakat MR, Ip MS, Wykoff CC, Eichenbaum DA, Josh S, *et al*. Efficacy and Safety of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema: The KINGFISHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(12):1152-60.
7. Ip M, Chaudhary V, He F, Bouillaud E, Kim Y, Igwe F, *et al*. Brolucizumab for Diabetic Macular Edema in Participants with/without prior Anti-VEGF Exposure: KINGFISHER Study Post Hoc Analysis. *Ophthalmol Retina*. 2026:10(4):394-402.
8. Bragança F, Ferreira A, Leite J, Coelho J, Borges T, Caiado F, *et al*. Real-World Experience With Brolucizumab 6 mg for Diabetic Macular Edema. *Cureus*. 2024;16(1):e52176.
9. Ichihashi Y, Takamura Y, Hirano T, Shimura M, Yoneda K, Konno K, *et al*. Flare levels after intravitreal injection of brolucizumab for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(6):1745-53.
10. Hirano T, Chiku Y, Hoshiyama K, Takahashi Y, Ito S, Murata T. Real-world outcomes, including intraocular inflammation, after intravitreal brolucizumab for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*. 2025;69(5):724-73.
11. Hansraj S, Narula R, Raval VR, Narayanan R, Tyagi M. Real world outcomes of intravitreal brolucizumab for persistent diabetic macular edema. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):101.
12. Pastore MR, Milan S, Gouigoux S, Colombo O, Rinaldi S, Cirigliano G, *et al*. Brolucizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema: An Optical Coherence Tomography-Based Analysis. *Diagnostics*. 2024;14(24):2858.
13. Chakraborty D, Sharma A, Mondal S, Sheth J, Sinha TK, Boral S, *et al*. Brolucizumab versus aflibercept for recalcitrant diabetic macular edema in Indian real-world scenario – The BRADIR study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2024;36:102152.
14. Rübsam A, Hössl L, Rau S, Böker A, Zeitz O, Joussen AM. Real-World Experience with Brolucizumab Compared to Aflibercept in Treatment-Naïve and Therapy-Refractory Patients with Diabetic Macular Edema. *J Clin Med*. 2024;13(6):1819.
15. Chakraborty S, Sheth JU. Comparative Analysis of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) and Brolucizumab Injection in the

Treatment of Diabetic Macular Edema with Hyperreflective Intraretinal Dots: A Retrospective Study. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:2897-905.

16. Garweg JG, Steinhauer S. Sustained Disease Control in DME Patients upon Treatment Cessation with Brolucizumab. *J Clin Med*. 2024;13(6):1534.
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. Khanani AM, Brown DM, Jaffe GJ, Wykoff CC, Adiguzel E, Wong R, *et al*. MERLIN: phase 3a, multicenter, randomized, double-masked trial of brolucizumab in participants with neovascular age-related macular degeneration and persistent retinal fluid. *Ophthalmology*. 2022;129(9):974-85.
19. Jain A, Chea S, Matsumiya W, Halim MS, Yaşar Ç, Kuang G, *et al*. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100687.
20. Haug SJ, Hien DL, Uludag G, Ngoc TTT, Lajevardi S, Halim MS, *et al*. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100680.
21. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John V, *et al*. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345-59.
22. Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, *et al*. Three cases of brolucizumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65(2):199-207.
23. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, *et al*. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.

Faricimab
Faricimab

E. Cilveti Gómez, E. Sánchez Vela

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):263-270
doi: 10.18176/annalsoftal.0077

Resumen

Introducción: El edema macular diabético (EMD) continúa siendo una de las principales causas de pérdida visual en pacientes con diabetes *mellitus*. Aunque los fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) han mejorado el pronóstico funcional, persisten ciertas limitaciones, como la frecuencia de inyecciones, la variabilidad en la respuesta y la persistencia de fluido en una proporción no despreciable de pacientes. Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico intravítreo aprobado para el tratamiento del EMD, con inhibición simultánea del VEGF-A y la angiopoyetina-2 (Ang-2).
Resultados: En los ensayos clínicos YOSEMITE y RHINE y su extensión RHONE-X, faricimab demostró no inferioridad frente a aflibercept 2 mg cada ocho semanas en mejor agudeza visual corregida (BCVA) con mejor control anatómico y mayor durabilidad, permitiendo intervalos de 12-16 semanas en más del 50% de los pacientes en pauta personalizada. La evidencia en vida real confirma estos hallazgos, con mejoría o estabilidad visual, secado macular y ampliación de intervalos tanto en ojos *naïve* como en ojos previamente tratados.
Conclusión: Faricimab ofrece una eficacia visual comparable a la de aflibercept, con mejor control anatómico, menor carga terapéutica y un perfil de seguridad favorable, lo que respalda su papel como opción de primera línea para el tratamiento del EMD.

Palabras clave: Faricimab. Edema macular diabético. Ensayos clínicos. Evidencia en vida real.

Resum

Introducció: L'edema macular diabètic (EMD) continua essent una de les principals causes de pèrdua visual en pacients amb diabetis *mellitus*. Tot i que els fàrmacs anti-VEGF han millorat el pronòstic funcional, persisteixen certes limitacions, com la freqüència d'injeccions, la variabilitat en la resposta i la persistència de fluid en una proporció no menyspreable de pacients. Faricimab és el primer anticòs biespecífic intravitri aprovat per al tractament de l'EMD, amb inhibició simultània del VEGF-A i l'angiopoetina-2 (Ang-2).
Resultats: Als assaigs clínics YOSEMITE i RHINE i en la seva extensió RHONE-X, faricimab va demostrar no inferioritat en comparació amb aflibercept 2 mg cada 8 setmanes en millor agudesa visual corregida (BCVA), amb millor control anatòmic i una durabilitat superior, permetent intervals de 12-16 setmanes en més del 50% dels pacients en pauta personalitzada. L'evidència en vida real confirma aquests resultats, amb millora o estabilitat visual, assecat macular consistent i ampliació dels intervals tant en ulls *naïve* com en ulls prèviament tractats.
Conclusió: Faricimab ofereix una eficàcia visual comparable a la d'aflibercept, amb millor control anatòmic, menor càrrega terapèutica i un perfil de seguretat favorable, fet que dona suport al seu paper com a opció de primera línia per al tractament de l'EMD.

Paraules clau: Faricimab. Edema macular diabètic. Assaigs clínics. Evidència en vida real.

Abstract

Introduction: Diabetic macular edema (DME) remains one of the leading causes of visual loss in patients with diabetes mellitus. Although anti-VEGF agents have improved functional outcomes, limitations remain, including injection frequency, variability in response, and persistent fluid in a non-negligible proportion of patients. Faricimab is the first intravitreal bispecific antibody approved for the treatment of DME, with simultaneous inhibition of VEGF-A and angiopoietin-2 (Ang-2).
Results: In the YOSEMITE and RHINE trials and their extension study, RHONE-X, faricimab demonstrated non-inferiority versus aflibercept 2 mg every 8 weeks in best-corrected visual acuity gain, with better anatomic control and greater durability, allowing 12-16-week dosing intervals in more than 50% of patients on a personalized regimen. Real-world evidence supports these findings, showing visual improvement or stability, consistent macular drying, and interval extension in both treatment-naïve and previously treated eyes.
Conclusion: Faricimab provides visual efficacy comparable to aflibercept, with better anatomic control, lower treatment burden, and a favorable safety profile, supporting its role as a first-line option for the treatment of DME.

Keywords: Faricimab. Diabetic macular edema. Clinical trials. Real-world evidence.

5.4. Faricimab
Faricimab

E. Cilveti Gómez, E. Sánchez Vela
Servicio de Oftalmología. Consorci Sanitari Integral. Barcelona.

Correspondencia:
Esther Cilveti Gómez
E-mail: ecilvetig@csi.cat

Introducción

El EMD constituye una de las principales causas de pérdida visual en pacientes con diabetes *mellitus* y causa relevante de discapacidad visual en la población adulta en edad laboral[1]. Aunque los fármacos anti-VEGF son el tratamiento de primera línea, persisten limitaciones, como la necesidad de inyecciones frecuentes, la persistencia de edema en una proporción significativa de pacientes y la necesidad de intervalos cortos de retratamiento[2-4].

Faricimab es el primer anticuerpo monoclonal biespecífico diseñado para administración intraocular que inhibe simultáneamente VEGF-A y la Ang-2, dos vías clave en la fisiopatología del EMD.

La inhibición de Ang-2, citocina sobreexpresada en condiciones de hiperglucemia crónica, permite restaurar la señalización del receptor Tie-2 mediada por la Ang-1, contribuyendo a la estabilización endotelial y la reducción de la permeabilidad y de la inflamación[5]. Faricimab fue el primer fármaco intravítreo aprobado para el EMD y la degeneración macular asociada a la edad neovascular con intervalos de dosificación de hasta 16 semanas en ambas indicaciones.

El presente capítulo revisa la evidencia disponible sobre faricimab en el EMD, incluyendo ensayos clínicos y datos de práctica clínica real, con especial atención en la eficacia funcional, la respuesta anatómica, la durabilidad y la seguridad.

Resultados de ensayos clínicos

Ensayo clínico de fase II: BOULEVARD

BOULEVARD fue un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado, realizado en 59 centros de Estados Unidos que evaluó la eficacia y la durabilidad de faricimab frente a ranibizumab en el EMD. Incluyó 229 pacientes, de los cuales, 168 eran *naïve* y 61 previamente tratados. En los pacientes *naïve*, faricimab 6,0 mg mostró a la semana 24 una ganancia media de BCVA superior a ranibizumab (+13,9 frente a +10,3 letras ETDRS), con una diferencia de +3,6 letras. Además, se asoció a mayor tasa de ausencia de fluido intrarretiniano (FIR), reducción del grosor macular central (CST, *central subfield thickness*) dependiente de la dosis, mejoría en la escala de gravedad de la retinopatía diabética (DRSS, *Diabetic Retinopathy Severity Scale*) y mayor durabilidad del efecto, aportando así la primera evidencia clínica de beneficio funcional y anatómico de la inhibición dual de VEGF-A y Ang-2[6].

Ensayos clínicos de fase III: YOSEMITE y RHINE

YOSEMITE y RHINE, fueron dos estudios pivotales de fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, de diseño idéntico, realizados en más de 300 centros de 20 países. Incluyeron 940 y 951 pacientes, respectivamente, con EMD central, *naïve* o previamente tratados, y compararon faricimab 6 mg cada ocho semanas, faricimab 6 mg en pauta de tratamiento individualizado (PTI) hasta un máximo de 16 semanas, y aflibercept 2 mg[7].

Ambos regímenes de faricimab demostraron no inferioridad frente a aflibercept. En YOSEMITE, la ganancia media de BCVA fue de +11,6 letras con faricimab cada ocho semanas, +10,7 letras con faricimab PTI y +10,9 letras con aflibercept; en RHINE de +11,8, +10,8 y +11,0 letras, respectivamente. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados según hemoglobina glicosilada, tratamiento previo, BCVA basal y grosor macular basal[7].

Desde el punto de vista anatómico, faricimab mostró superioridad frente a aflibercept. En YOSEMITE, la reducción media del CST fue de –195,0 µm con faricimab cada ocho semanas, –182,2 µm con faricimab PTI y –163,0 µm con aflibercept; en RHINE, de –189,8, –174,0 y –155,9 µm, respectivamente. Asimismo, la proporción de pacientes sin FIR y/o fluido subretiniano (FSR) fue mayor con faricimab en ambos estudios[8].

La durabilidad fue otro hallazgo diferencial. Al final del primer año, el 53% de los pacientes en YOSEMITE y el 51% en RHINE asignados a la rama PTI habían alcanzado intervalos de 12 o 16 semanas aproximadamente, con un 31% en un intervalo máximo de 16 semanas[7].

A los dos años, la ganancia de BCVA se mantuvo estable en todos los grupos, y más del 80% de los pacientes en la rama PTI mantenían intervalos ≥12 semanas, con una carga media de 10-11 inyecciones frente a 14-15 con pautas fijas. La superioridad anatómica de faricimab frente a aflibercept se sostuvo durante el segundo año[8,9].

Seguridad en YOSEMITE y RHINE

Faricimab mostró un perfil de tolerabilidad y seguridad comparable a la de aflibercept. Los acontecimientos adversos oculares fueron, en su mayoría, leves y autolimitados. La tasa de inflamación intraocular (IOI) y de endoftalmitis fueron bajas (0,3-0,6%) y no se notificaron casos de vasculitis retiniana ni un aumento de eventos adversos cardiovasculares mayores[7,9].

Estudio de extensión: RHONE-X

RHONE-X es la extensión a largo plazo de YOSEMITE y RHINE, diseñada para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la durabilidad de faricimab tras cuatro años de seguimiento. Se trató de un estudio abierto y no comparativo, en el que todos los pacientes pasaron a recibir faricimab 6 mg en pauta de *treat and extend*, con intervalos de hasta 16 semanas.

Las ganancias de BCVA desde el inicio de YOSEMITE y RHINE se mantuvieron en todos los grupos, con mejorías ajustadas de +10,1, +11,4 y +9,5 letras según el tratamiento previo. La reducción del CST también se mantuvo, con descensos de –198,3, –202,5 y –204,9 µm, respectivamente. Al finalizar RHONE-X, más del 90% de los pacientes presentaban ausencia de fluido, y aproximadamente el 80% mantenían intervalos de 12 semanas o más. El perfil de seguridad fue consistente, con una incidencia baja de IOI (1,3%)[10] (Tabla 1).

Evidencia en vida real

Los estudios de vida real permiten valorar la efectividad y seguridad de faricimab en condiciones asistenciales habituales. En conjunto, la evidencia publicada hasta 2025 muestra un patrón consistente: respuesta anatómica sólida, mejoría funcional más evidente en ojos *naïve*, buena durabilidad y perfil de seguridad favorable[11,12].

Grandes cohortes y registros

El estudio FARETINA-DME, basado en el registro IRIS® de la American Academy of Ophthalmology (AAO), incluyó 2.367 ojos de 1.894 pacientes, con una media de 2,4 inyecciones y 55,2 días de seguimiento. El 17,3% eran ojos *naïve* y el 82,7% *switch*, de los cuales el 65,3% procedían de aflibercept. Entre los ojos que recibieron al menos cuatro inyecciones, la mejoría de la BCVA fue de +4,6 letras en los *naïve* y de +1,0 letras en los ojos *switch* y una proporción relevante mostró intervalos extendidos desde las primeras dosis[13].

El estudio FARWIDE-DMO, retrospectivo y multicéntrico incluyó 2.147 ojos de 1.564 pacientes tratados en 35 centros de Reino Unido, con 12 meses de seguimiento. El 32,1% eran ojos *naïve* y el 67,9% ojos *switch*. La BCVA mejoró en los ojos *naïve*, pasando de 63,9 a 68,4 letras, y se mantuvo estable en los ojos *switch*. Además, el número medio de inyecciones descendió de forma clara en el segundo semestre, apoyando una reducción de carga terapéutica tras la fase de carga. En seguridad, las tasas de IOI y endoftalmitis fueron similares a las observadas en estudios pivotales[14].

Resultados visuales en vida real

Los resultados visuales en los estudios de vida real son globalmente favorables, aunque más heterogéneos que los anatómicos. La

Tabla 1. Principales estudios clínicos faricimab en edema macular diabético.

Estudio	Pauta y comparador	Tiempo de seguimiento	Muestra	Hallazgos principales
BOULEVARD[6] Ensayo clínico de fase II multicéntrico, aleatorizado y doble enmascarado	Faricimab 6,0 mg o 1,5 mg frente a ranibizumab 0,3 mg	36 semanas	229 pacientes (168 *naïve*, 61 previamente tratados)	– En *naïve*, faricimab 6,0 mg logró mayor ganancia media de BCVA frente a ranibizumab (13,9 frente a 10,3 L) – Reducción de CST dependiente de dosis en ambos grupos – Mayor tiempo hasta retratamiento durante el periodo de observación
YOSEMITE y RHINE[9] Ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado	Faricimab 6,0 mg PTI; faricimab 6,0 mg Q8W; aflibercept 2 mg Q8W	2 años	1.891 pacientes (1.482 *naïve*, 409 previamente tratados)	– Faricimab Q8W y PTI demostraron no inferioridad frente a aflibercept: - YOSEMITE: +11,6 (faricimab Q8W), +10,7 (faricimab PTI) y +10,9 (aflibercept Q8W) - RHINE: +11,8, +10,8 y +11 letras – Mayor reducción del CST: - YOSEMITE: −195,0 µm (faricimab Q8W), −182,2 µm (faricimab PTI) y −163,0 µm (aflibercept) - RHINE: : −189,8, −174,0 y −155,9 µm, respectivamente – Acontecimientos adversos comparables
RHONE-X[10] Estudio de extensión abierta no comparativa	Faricimab 6,0 mg en TE	Cuatro años totales/dos años de extensión respecto a los de fase III	1.474 pacientes que habían completado la fase III	– Mantenimiento de la eficacia funcional y anatómica con >90% de ojos sin EMD al final del estudio – Intervalos ≥Q12W en ~80% de pacientes – Perfil de seguridad consistente

BCVA: mejor agudeza visual corregida; CST: grosor macular central; EMD: edema macular diabético; PTI: intervalo de tratamiento individualizado; Q8W/Q12W/Q16W: cada 8/12/16 semanas; TE: *treat-and-extend*.

mejoría de BCVA es mayor en ojos *naïve*, mientras que en ojos previamente tratados el beneficio suele expresarse como una estabilización visual.

Quah *et al*, Esteban-Floría *et al*. y la cohorte japonesa de Hirakata *et al*., mostraron una mejoría de la BCVA tanto en ojos *naïve* como en previamente tratados, especialmente relevante en los primeros[15-17]. Por el contrario, en las series de Kusuhara *et al*. y Mizuki *et al*., la BCVA permaneció globalmente estable a pesar de una respuesta anatómica favorable[18,19]. En casos de gran cronicidad, como en la serie de Deiters *et al*., la mejoría funcional fue modesta, lo que sugiere que en estos casos el principal valor de faricimab puede residir en preservar visión más que en lograr grandes ganancias funcionales[20].

Resultados anatómicos en vida real

La respuesta anatómica es el hallazgo más consistente de la evidencia en vida real. La mayoría de los estudios describen una reducción rápida del CST, acompañada de disminución del FIR y del FSR, incluso en ojos con respuesta insuficiente previa a los anti-VEGF convencionales. Kusuhara *et al*., Quah *et al*. y Esteban-Floría *et al*., documentaron reducciones significativas del CST, más marcadas en ojos *naïve*[15,16,18]. En el estudio indio de Chakraborty *et al*, la reducción del CST se acompañó de una marcada disminución tanto de FIR, FSR, como de los focos hiperreflectivos[21], mientras que Mizuki *et al*. comunicaron una resolución completa del fluido en el 87,5% de los ojos[19]. Incluso en ojos recalcitrantes, Deiters *et al*. observaron una reducción importante del CST de 468,5 a 339,5 µm tras únicamente tres inyecciones, mientras que Huber *et al*. demostraron una reducción o estabilización del EMD tras *switch* desde aflibercept, con mejor respuesta en ojos previamente respondedores[20,22]. En conjunto, estos datos refuerzan la idea de que la principal fortaleza de faricimab en vida real es su capacidad de control anatómico.

Biomarcadores y predictores de respuesta

La información sobre biomarcadores predictores de respuesta sigue siendo limitada. Mizuki *et al*. observaron que solo el FIR mostraba una reducción estadísticamente significativa, y la presencia de quistes de aspecto crónico se asociaba con una menor reducción del CST, mientras que la presencia de desorganización de las capas internas de la retina y de membrana epirretiniana se asociaron con peor pronóstico visual[19]. Deiters *et al*. también destacaron biomarcadores de cronicidad, como grandes quistes, focos hiperreflectivos o defectos de la zona elipsoide[20].

Los estudios de Viena y Múnich y la serie de Ohara *et al*., sugieren que la mejor respuesta al *switch* se observa en ojos con cierta respuesta anatómica previa a aflibercept y sin marcadores estructurales de mal pronóstico visual, como desorganización de las capas internas de la retina extensa, quistes crónicos o presencia de alteraciones de la interfaz vitreorretiniana[23,24].

Durabilidad, intervalos y carga de tratamiento

Uno de los principales atractivos clínicos de faricimab en vida real es su durabilidad. En la cohorte japonesa de Mizuki *et al*., el 72,7% de los ojos mantuvo intervalos ≥12 semanas a los dos años y Ohara *et al*. mostraron que, en pacientes refractarios, el intervalo medio de recurrencia pasó de 5,8 a 10,8 semanas[19,23]. FARWIDE-DMO mostró una clara reducción del número de inyecciones a la mitad durante el segundo semestre, y FARETINA-DME sugirió intervalos extendidos ya desde las primeras dosis[13,14]. En el estudio FARIT, el 100% de los ojos *naïve* alcanzó pauta cada 16 semanas y el 71,5% de los ojos *switch* pautas de 12 semanas o más[25].

Seguridad y tolerabilidad

Los datos de vida real muestran un perfil de seguridad concordante con el observado en YOSEMITE y RHINE, con una incidencia muy baja de acontecimientos oculares graves. En FARWIDE-DMO la tasa de IOI fue del 0,14% por inyección y la de endoftalmitis del 0,03-0,04%[9,14]. Las demás series tampoco han notificado efectos adversos inesperados, ni un aumento de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares relacionados con el fármaco[26] (Tabla 2).

Discusión

Los datos disponibles muestran que faricimab combina eficacia visual comparable a la de aflibercept con mejor control anatómico y mayor durabilidad. La concordancia entre los resultados de los ensayos clínicos y los estudios de vida real refuerza este posicionamiento. Aunque en práctica clínica habitual la ganancia de BCVA suele ser más discreta, los resultados anatómicos, la ampliación rápida de intervalos y el perfil de seguridad son globalmente consistentes con los ensayos clínicos. Esta similitud puede relacionarse, al menos en parte, con el diseño de los estudios pivotales, que incluyeron tanto pacientes *naïve* como previamente tratados y emplearon una pauta PTI que se asemeja más al *treat and extend* de la práctica clínica habitual, lo cual explica la reproducibilidad de los resultados y la durabilidad del efecto.

No obstante, faricimab no debe interpretarse como una solución universal con buenos resultados funcionales para todas las formas de EMD refractario, ya que la cronicidad, el daño estructural y los factores sistémicos continúan condicionando el pronóstico visual. Además, persisten ciertas limitaciones en la evidencia disponible, ya que la mayoría de los estudios de vida real son retrospectivos y con un tiempo de seguimiento limitado, por lo que serán necesarios datos más prolongados y comparativos para definir mejor su papel en contextos de *switch* y en subgrupos clínicos específicos, así como para poder definir mejor los biomarcadores predictores de respuesta a largo plazo.

Conclusión

En conjunto, faricimab representa una opción terapéutica sólida en el EMD, con eficacia visual comparable a aflibercept, mejor control anatómico, mayor durabilidad y un perfil de seguridad favorable. Tanto los ensayos clínicos como la evidencia en vida real respaldan su uso como tratamiento de primera línea y como alternativa útil en pacientes en los que se busca reducir la carga terapéutica sin comprometer el control de la enfermedad.

Puntos clave

- Faricimab parece ofrecer una eficacia visual comparable a aflibercept, con una tendencia a mejor control anatómico.
- Los ensayos clínicos pivotales (YOSEMITE y RHINE) muestran resultados consistentes en eficacia y durabilidad en distintos perfiles de pacientes.

Tabla 2. Principales estudios de vida real con faricimab en edema macular diabético.

Estudio	Diseño	Tiempo de seguimiento	Muestra	Hallazgos principales
FARETINA-DME (EE. UU., 2024)[13]	Retrospectivo Observacional IRIS®	55,2 días	2.367 ojos; 17,3% *naïve*, 82,7% *switch*	– Mejoría funcional: +4,6 L en *naïve* y +1,0 L en *switch* tras ≥4 inyecciones – Extensión precoz de intervalos
FARWIDE-DMO (Reino Unido, 2025)[14]	Retrospectivo Observacional 35 centros NHS	12 meses	2.147 ojos; 32,1% *naïve*, 67,9% *switch*	– Mejoría funcional en *naïve* de +4,7 L, estabilidad en *switch* – Menor carga de inyecciones en el segundo semestre
FARIT (Italia, 2025)[25]	Retrospectivo Observacional Multicéntrico	13 meses	19 ojos; 47,4% *naïve*, 52,6% *switch*	– Alta durabilidad: 100% de *naïve* en Q16W / 71,5% de *switch* en ≥Q12W – Menor carga terapéutica – Alta satisfacción del paciente
CLEAR- DME Chakraborty *et al.* (India, 2025)[21]	Retrospectivo Observacional Multicéntrico	6 meses	39 ojos; 41% *naïve*, 59% *switch*	– Mejoría funcional global: +11,21 L – Reducción significativa del CST (−118 µm), del FIR, FSR y HRF
Esteban-Floría *et al.* (España, 2025)[16]	Retrospectivo Observacional Unicéntrico (Zaragoza)	10 meses	105 ojos; 26,7% *naïve*, 73,3% *switch*	– Mejoría funcional: BCVA: +0,16 decimal en *naïve* ($p = 0,003$)/+0,10 en *switch* ($p = 0,026$) – Reducción del CST en ambos grupos −53,7 µm *naïve*/−37,8 µm *switch* – 45,5% ojos alcanzaron Q12-Q16W
Khetan *et al.* (Reino Unido, 2025)[12]	Retrospectivo Observacional Unicéntrico (Londres)	8 meses	87 ojos; 39% *naïve*, 61% *switch*	– Reducción significativa del CST en ambos grupos: −158 µm *naïve*/−73 µm *switch* – Mejoría de la BCVA no significativa – Extensión de intervalos en el 53% ojos *switch* a ≥8 semanas
Mizuki *et al.* (Japón, 2025)[19]	Retrospectivo Observacional Unicéntrico (Yokohama)	2 años	16 ojos; 6,3% *naïve*, 93,7% *switch*	– Estabilidad de la BCVA con reducción no significativa del CST – Alta resolución de fluido en el 87,5% de ojos, recurrencia en el 37,5% – 72,7% en ≥Q12W (36,4% ≥Q16W)
Huber *et al.* (Austria, 2024)[22]	Retrospectivo Observacional Unicéntrico (Viena)	3 meses	52 ojos; 100% *switch*	– Reducción o estabilización de CST tras *switch* desde aflibercept – Respuesta anatómica significativa en ojos previamente respondedores – 73% EMDr frente a 47% EMDnr alcanzaron pauta ≥8 semanas a las 12 semanas
Deiters *et al.* (Alemania, 2025)[20]	Retrospectivo Unicéntrico (Munich)	Tras tres dosis	22 ojos; 100% *switch*	– Media 20,7 inyecciones previas; 68% con ≥2 agentes intravítreos – Mejoría CST en EMD crónico y multitratado (−129 µm) – BCVA: 0,48 → 0,37 logMAR; tendencia a mejora sin ser significativa
Quah *et al.* (Reino Unido, 2024)[15]	Retrospectivo Observacional Unicéntrico	Tras fase de carga	72 ojos; 46% *naïve*, 54% *switch*	– Mejoría funcional especialmente en *naïve*: +11,7 letras; *switch*: +2,5 letras – Reducción significativa del CST en ambos grupos
Ohara *et al.* (2023, Japón)[23]	Retrospectivo Observacional Unicéntrico (Hiroshima)	≥4 meses	18 ojos; 100% *switch*	– Aumento de intervalos de recurrencia de 5,8 a 10,8 semanas en EMD refractario. – 44,4% alcanzó ≥Q12W

BCVA: mejor agudeza visual corregida; EE. UU.: Estados Unidos; EMD: edema macular diabético; EMDnr: edema macular diabético en ojo no respondedor; EMDr: edema macular diabético en ojo respondedor; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subretiniano; CST: grosor macular central; DRIL: desorganización de las capas internas de la retina; HRF: focos hiperreflectivos; IOI: inflamación intraocular; logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución; NHS: National Health Service; PTI: intervalo de tratamiento individualizado; Q12W/Q16W: tratamiento cada 12/16 semanas.

- Permite, en muchos pacientes, alargar los intervalos de tratamiento (hasta 12-16 semanas), lo que podría reducir la carga asistencial.
- Los estudios de vida real tienden a confirmar estos hallazgos, aunque con mayor variabilidad y ganancias visuales más modestas.

Bibliografía

1. VanderBeek BL, Yu Y, Cardillo S, Hubbard R. Twenty-Year Trends in Prevalence and Incidence of Diabetic Retinal Disease. *Ophthalmology*. 2025;132(7):767-74. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.01.022.
2. Kuo BL, Tabano D, Garmo V, Kim E, Leng T, Hatfield M, *et al*. Long-term Treatment Patterns for Diabetic Macular Edema: Up to 6-Year Follow-up in the IRIS® Registry. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(11):1074-82. doi: 10.1016/j.oret.2024.05.017.
3. Ciulla TA, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(2):216-21. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-315933.
4. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, *et al*. Persistent Macular Thickening Following Intravitreous Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257-69. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6565.
5. Joussen AM, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada-Ruiz C, Zarbin M. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye*. 2021;35(5):1305-16. doi: 10.1038/s41433-020-01377-x.
6. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, *et al*. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1155-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.03.023.
7. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, *et al*. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10326):741-55. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6.
8. Lim JI, Amador MJ, Dhoot DS, Finn A, Fraser-Bell S, Gibson K, *et al*. Anatomic Control with Faricimab versus Aflibercept in the YOSEMITE/RHINE Trials in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(7):655-66. doi: 10.1016/j.oret.2025.01.017
9. Wong TY, Haskova Z, Asik K, Baumal CR, Csaky KG, Eter N, *et al*. Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology*. 2024;131(6):708-23. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.026.
10. Sheth VS, Schlottmann P, Lai TYY, Abreu F, Chang A, Eter N, *et al*. Four-Year Outcomes of Faricimab in Diabetic Macular Edema: Results from the RHONE-X Extension Trial. *Ophthalmology*. 2026;133(5):599-612. doi: 10.1016/j.ophtha.2026.01.001.
11. Chaudhary V, Guymer R, Artignan A, Downey A, Singh RP. Real-World Evidence for Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Scoping Review. *Ophthalmol Sci*. 2025;5(4):100744. doi: 10.1016/j.xops.2025.100744.
12. Khetan T, Shah P, Ahmed S, Jeyabaladevan P, Vithlani S. Real-world outcomes of faricimab in treating diabetic macular edema up to two years. *Indian J Ophthalmol*. 2025;73(11):1596-601. doi: 10.4103/IJO.IJO_930_25.
13. Borkar DS, Tabano DC, Ali FS, Leng T, Garmo V, Ahmed A, *et al*. Early Outcomes After Initiation of Faricimab in Patients With Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2025;56(8):478-86. doi: 10.3928/23258160-20250304-01.
14. Peto T, Pearce I, Talks J, De Salvo G, Patel PJ, De Silva SR, *et al*. Real-world treatment patterns and visual outcomes of faricimab in patients with diabetic macular oedema in the UK at 12 months: the FARWIDE-DMO study. *Eye*. 2025;39(18):3350-8. doi: 10.1038/s41433-025-04059-8.
15. Quah N, Javed KMAA, Arbi L, Hanumunthadu D. Real-World Outcomes of Faricimab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:1479-90. doi: 10.2147/OPTH.S463624.
16. Esteban-Floría O, Mateo J, Lara J, Bartolomé I, Herrero I, Pérez MA, *et al*. Efficacy and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: Real-World Outcomes in Treatment-Naïve and Previously Treated Eyes. *J Clin Med*. 2025;14(17):6173. doi: 10.3390/jcm14176173.
17. Hirakata T, Hara F, Nochi Y, Shinohara D, Yamamoto S, Hiratsuka Y, *et al*. Short-term real-world outcomes of diabetic macular edema treated with intravitreal faricimab. *PLoS One*. 2025;20(5):e0323088. doi: 10.1371/journal.pone.0323088.
18. Kusuhara S, Kishimoto-Kishi M, Matsumiya W, Miki A, Imai H, Nakamura M. Short-Term Outcomes of Intravitreal Faricimab Injection for Diabetic Macular Edema. *Medicina*. 2023;59(4):665. doi: 10.3390/medicina59040665.
19. Mizuki Y, Inokuchi S, Kuroki T, Kamata A, Onishi J, Watanabe Y, *et al*. Two-Year Real-World Outcomes of Faricimab for Diabetic Macular Edema in Japan. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:3051-8. doi: 10.2147/OPTH.S547179.
20. Deiters V, Lorger A, Eckardt F, Siedlecki J, Schworm B, Priglinger SG, *et al*. Real-World Data on Morphological and Functional Responses After Switching to Faricimab in Recalcitrant, Chronic Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(7):1481-9. doi: 10.1007/s40123-025-01162-7.
21. Chakraborty D, Das S, Maiti A, Sinha T, Das A, Sheth J, *et al*. Clinical Evaluation of Faricimab in Real-World Diabetic Macular Edema in India- A Multicenter Observational Study. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:269-77. doi: 10.2147/OPTH.S502033.
22. Huber KL, Stino H, Steiner I, Fuchs P, Goldbach F, Mai J, *et al*. Real-World Outcomes After Switch From Aflibercept to Faricimab in Eyes With Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(14):46. doi: 10.1167/iovs.65.14.46.
23. Ohara H, Harada Y, Hiyama T, Sadahide A, Minamoto A, Kiuchi Y. Faricimab for Diabetic Macular Edema in Patients Refractory to Ra-

nibizumab or Aflibercept. *Medicina*. 2023;59(6):1125. doi: 10.3390/medicina59061125.

24. Borchert GA, Kiire CA, Stone NM, Akil H, Gkika T, Fischer MD, *et al*. Real-world six-month outcomes in patients switched to faricimab following partial response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular oedema. *Eye*. 2024;38(18):3569-77. doi: 10.1038/s41433-024-03364-y.
25. Lupidi M, Iaculli C, Marco L, Rossi S, Sicari E, Villa G, *et al*. Faricimab in the Treatment of Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema in Italy: The FARIT Real World Study. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(9):2197-214. doi: 10.1007/s40123-025-01204-0.
26. Montesel A, Sen S, Preston E, Patel PJ, Huemer J, Hamilton RD, *et al*. Intraocular Inflammation Associated with Faricimab Therapy. *Retina*. 2025;45(5):827-832. doi: 10.1097/IAE.0000000000004394.

Aflibercept 8 mg
Aflibercept 8 mg

M. Caminal Caramés, JI. Vela

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):271-275
doi: 10.18176/annalsoftal.0078

Resumen

El edema macular diabético (EMD) constituye una de las principales causas de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética. Aflibercept 8 mg ha demostrado ser no inferior a la dosis estándar de 2 mg en eficacia visual y anatómica, manteniendo ganancias de agudeza visual y reducción del grosor macular hasta 96 semanas.
Su principal ventaja es la mayor durabilidad, que permite extender los intervalos de tratamiento hasta 12-16 semanas y reducir significativamente el número de inyecciones. Los estudios en vida real confirman estos resultados, mostrando estabilidad funcional y anatómica tanto en pacientes *naïve* como pretratados.

Palabras clave: Aflibercept 8 mg. Càrrega terapèutica. Durabilitat. Edema macular diabètic. Vida real.

Resum

L'edema macular diabètic (EMD) constitueix una de les principals causes de pèrdua visual en pacients amb retinopatia diabètica. L'aflibercept 8 mg ha demostrat no ser inferior a la dosi estàndard de 2 mg en eficàcia visual i anatòmica, mantenint els guanys d'agudesa visual i la reducció del gruix macular fins a les 96 setmanes.
El seu principal avantatge és la major durabilitat, que permet allargar els intervals de tractament fins a 12-16 setmanes i reduir significativament el nombre d'injeccions. Els estudis en vida real confirmen aquests resultats, mostrant estabilitat funcional i anatòmica tant en pacients *naïve* com en pretractats.

Paraules clau: Aflibercept 8 mg. Càrrega terapèutica. Durabilitat. Edema macular diabètic. Vida real.

Abstract

Diabetic macular edema (DME) is one of the leading causes of vision loss in patients with diabetic retinopathy. Aflibercept 8 mg has demonstrated non-inferiority to the standard 2 mg dose in both visual and anatomical efficacy, maintaining visual acuity gains and reductions in macular thickness up to 96 weeks.
Its main advantage is increased durability, allowing treatment intervals to be extended to 12-16 weeks and significantly reducing the number of injections. Real-world studies confirm these findings, showing functional and anatomical stability in both treatment-naïve and previously treated patients.

Keywords: Aflibercept 8 mg. Therapeutic burden. Durability. Diabetic macular edema. Real-world.

5.5. Aflibercept 8 mg
Aflibercept 8 mg

M. Caminal[1], JI. Vela[1,2,3,4]

[1]Departament Oftalmologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2]Verte ICO Oftalmologia. Barcelona. [3] Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. [4]Institut d´Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona.

Correspondencia:
José Ignacio Vela
E-mail: 34128jvs@gmail.com

Introducción

El edema macular diabético (EMD) es la causa principal de pérdida de visión en pacientes con retinopatía diabética[1,2]. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel central en su patogenia al aumentar la permeabilidad vascular y provocar la ruptura de la barrera hematorretiniana[3].

Aunque los agentes anti-VEGF de dosis estándar, como el aflibercept 2 mg, han revolucionado el tratamiento, la alta carga asistencial derivada de las inyecciones frecuentes sigue siendo un desafío que a menudo conduce a resultados subóptimos en la práctica clínica, debido a la falta de adherencia[3-5]. Aflibercept 8 mg presenta una dosis molar cuatro veces mayor, lo que permite una supresión más prolongada del VEGF. Ello posibilita intervalos de tratamiento más extendidos manteniendo la eficacia visual y anatómica[2,3].

Resultados ensayos clínicos

El estudio pivotal de fase II/III PHOTON multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, evaluó la eficacia y seguridad de aflibercept 8 mg frente a 2 mg en pacientes con EMD con afectación foveal[3]. Se incluyeron 658 pacientes tratados, el 56% eran *naïve* y el 44% eran pretratados con otros anti-VEGF, lo que permite generalizar los resultados a la mayoría de los perfiles que se atienden en consulta.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir aflibercept 8 mg cada 12 semanas (8q12), 16 semanas (8q16) o aflibercept 2 mg cada 8 semanas (2q8), tras dosis de carga iniciales[3,6]. Las dosis de carga en el caso de aflibercept 2 mg fueron cinco dosis mensuales, en el resto tres dosis mensuales[3,7,8].

A las 48 semanas, el estudio PHOTON demostró la no inferioridad del aflibercept 8 mg en comparación con la dosis de 2 mg[1,3,5]. La ganancia media de mejor agudeza visual corregida (BCVA) fue de +8,8 letras en el grupo 8q12 y +7,9 letras en el grupo 8q16, frente a +9,2 letras en el grupo 2q8[3]. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 96, con ganancias de +8,8 letras (8q12) y +7,5 letras (8q16)[1]. En términos anatómicos, las reducciones del grosor central de la retina (CRT, *central retinal thickness*) fueron comparables entre todos los grupos[3].

En la semana 96, la disminución media del CRT fue de –185 µm para 8q12 y –155 µm para 8q16. Se observó además una aparición de líquido más lenta con la dosis de 8 mg, lo que respalda su mayor durabilidad[3].

La gran mayoría de los pacientes tratados con aflibercept 8 mg mantuvieron sus intervalos extendidos. En la semana 48, el 91% (8q12) y el 89% (8q16) de los pacientes no requirieron acortar el intervalo[1,3].

En dos años, los pacientes tratados con 8 mg recibieron una media de 7,8 a 9,5 inyecciones, en comparación con las 13,8 necesarias en

el grupo de 2 mg, lo que supone un ahorro de aproximadamente 4-6 visitas por paciente[1,3].

En resumen, el estudio PHOTON demostró que el aflibercept 8 mg ofrece una eficacia visual y anatómica no inferior a la dosis estándar de 2 mg, permitiendo el control del EMD con una carga de inyecciones significativamente menor, con intervalos de tratamiento más largos[3].

Resultados en vida real

La evidencia en la práctica clínica habitual es fundamental para validar si los beneficios de durabilidad y eficacia del aflibercept 8 mg observados en el ensayo pivotal PHOTON se replican en poblaciones más diversas y bajo regímenes menos rígidos[9].

El estudio SPECTRUM (2026) representa el primer gran ensayo prospectivo, multicéntrico y observacional de fase IV diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de aflibercept 8 mg en el tratamiento del EMD y la degeneración macular asociada a la edad en un entorno de práctica clínica real[10,11]. Los análisis intermedios a los seis meses en la cohorte global de EMD muestran un mantenimiento de las ganancias visuales en pacientes *naïve* y una estabilización en los pretratados, con una reducción sostenida del grosor central retiniano y una resolución rápida del fluido.

Otros estudios descriptivos retrospectivos multicéntricos han analizado los resultados de aflibercept 8 mg en pacientes con EMD. El estudio de Bates *et al*. (2025) analizó 8.323 ojos de 22 centros; el tratamiento con aflibercept 8 mg logró mejoría de la BCVA en los ojos *naïve* y los pretratados, permitiendo la extensión de los intervalos de inyección. Al llegar a la cuarta inyección, el intervalo medio aumentó en 13,5 días respecto al basal, alcanzando una media de 50,3 días entre inyecciones[12].

Spindler *et al*. (2026) también confirman que los intervalos entre inyecciones se pueden extender manteniendo la estabilidad visual, logrando un intervalo medio de 15,3 semanas en pacientes *naïve* y 13 semanas en el grupo de pretratados. En términos anatómicos, observaron una reducción significativa del CRT, que disminuyó de 448,9 a 320,0 µm en el grupo *naïve* y de 336,6 a 310,2 µm en el grupo pretratado. Al final del año, el 38,1% de los ojos *naïve* y el 27,2% de los pretratados estaban libres de fluido[13].

El estudio de Funatsu *et al*. (2026) incluyó 20 ojos de 12 pacientes con EMD. En el estudio se evaluó el cambio (*switch*) a aflibercept 8 mg utilizando un régimen a demanda o *pro re nata* en la práctica clínica real, con previa fase de inducción individualizada según la respuesta anatómica (1-3 inyecciones). La BCVA se mantuvo estable y se observó una reducción significativa del CRT que pasó de una media de 369,6 µm basal a 302,7 µm a los seis meses. El número medio de inyecciones en el semestre fue de 1,45, una reducción estadísticamente significativa frente a la frecuencia previa al *switch*. El 70% de los ojos logró alcanzar intervalos de tratamiento ≥4 meses y un 25% de los casos se mantuvo sin fluido y con visión estable durante todo el estudio con solo la inyección inicial del *switch*[2].

Discusión

El ensayo pivotal PHOTON ha supuesto un avance relevante en el manejo del EMD, al demostrar que aflibercept 8 mg mantiene una eficacia visual y anatómica no inferior a la formulación estándar de 2 mg, con una reducción sustancial de la carga asistencial[3]. En una patología crónica como el EMD, en la que la adherencia, la frecuencia de visitas y la necesidad de inyecciones repetidas condicionan de forma decisiva los resultados a largo plazo, la posibilidad de espaciar los tratamientos sin comprometer la respuesta clínica representa una ventaja de gran valor práctico[14]. La inclusión de pacientes *naïve* y previamente tratados aporta además una mayor aplicabilidad externa, ya que refleja mejor la heterogeneidad de la población atendida en la práctica diaria[1,3,6].

Los resultados funcionales de PHOTON mostraron que las ganancias en BCVA fueron comparables entre las distintas pautas de 8 mg y el grupo de 2 mg, tanto a las 48 como a las 96 semanas. Este hallazgo es especialmente relevante porque sugiere que el aumento de dosis no añade una ventaja visual adicional marcada, pero sí permite mantener la eficacia con una menor intensidad de tratamiento. Desde el punto de vista anatómico, la reducción del CRT fue también similar entre grupos, aunque la menor aparición posterior de fluido observada con aflibercept 8 mg apunta a una mayor estabilidad del efecto farmacológico y a una durabilidad superior[3].

La durabilidad constituye probablemente uno de los principales aportes de aflibercept 8 mg en EMD. El hecho de que la gran mayoría de los pacientes mantuviera los intervalos extendidos durante el primer año, y que en dos años se requirieran menos inyecciones que con la dosis de 2 mg, sugiere una reducción real de la carga terapéutica. En un contexto clínico donde el trata-

miento del EMD suele prolongarse durante años, esta reducción de visitas puede traducirse en una mejora de la experiencia del paciente, una menor presión sobre los circuitos asistenciales y una mayor eficiencia organizativa. Además, un menor número de visitas puede favorecer la continuidad terapéutica en pacientes con dificultades para acudir de forma frecuente a consulta[14].

La interpretación de estos resultados debe hacerse, no obstante, con cierta prudencia. PHOTON fue un ensayo controlado, con una estructura de seguimiento y tratamiento más rígida que la práctica clínica habitual, por lo que sus resultados, aunque robustos, no siempre se reproducen de manera idéntica en escenarios asistenciales reales. En este sentido, los estudios de vida real aportan una información complementaria muy valiosa. El estudio SPECTRUM y otros estudios observacionales multicéntricos respaldan que los beneficios anatómicos y funcionales de aflibercept 8 mg pueden mantenerse fuera del entorno experimental, con una rápida resolución del fluido y una prolongación de los intervalos de tratamiento tanto en pacientes *naïve* como en pacientes pretratados[10,11].

Los resultados, como en el estudio de Bates *et al*., refuerzan esta idea al mostrar mejoría visual y extensión progresiva de los intervalos de inyección en una cohorte amplia y multicéntrica[12]. De forma semejante, el estudio de Spindler *et al*. observó intervalos medios superiores a los tres meses y una proporción relevante de ojos libres de fluido al año, lo que sugiere que la mayor concentración de aflibercept puede traducirse en un control anatómico sostenido en condiciones reales[13].

Por su parte, el estudio de Funatsu *et al*. es particularmente interesante porque muestra que incluso en un esquema *pro re nata*, tras una fase de inducción individualizada, es posible mantener la estabilidad visual y reducir significativamente el número de inyecciones[2]. Este resultado apoya la flexibilidad clínica del fármaco y su potencial utilidad en estrategias de tratamiento más personalizadas.

En conjunto, la evidencia disponible indica que aflibercept 8 mg no solo replica en práctica real la eficacia demostrada en PHOTON, sino que puede facilitar estrategias de tratamiento menos intensivas sin pérdida de control anatómico o funcional. Esto resulta especialmente atractivo en pacientes con alta carga de enfermedad, necesidad de seguimiento prolongado o limitaciones logísticas para acudir con frecuencia a las consultas. Aun así, siguen siendo necesarios datos a más largo plazo, con mayor estandarización de los criterios de retratamiento y comparaciones indirectas más robustas con otros anti-VEGF de alta durabilidad, para definir con mayor precisión su lugar en el algoritmo terapéutico del EMD.

Conclusiones

Aflibercept 8 mg representa una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento del EMD, con resultados visuales y anatómicos no inferiores a los de la dosis estándar de 2 mg. Su principal valor añadido es la mayor durabilidad, que permite espaciar las inyecciones y reducir de forma significativa la carga asistencial. La evidencia procedente de ensayos clínicos y de estudios de vida real coincide en señalar que el fármaco mantiene el control del EMD, favorece la estabilidad funcional y anatómica, y puede facilitar estrategias de tratamiento más sostenibles en el tiempo. Los resultados en vida real son todavía limitados, por lo que se requiere mayor investigación en este campo.

Puntos clave

- Aflibercept 8 mg presenta un perfil de seguridad similar a aflibercept 2 mg, sin más casos de endoftalmitis ni vasculitis retiniana. No se observan cambios clínicamente relevantes con relación a la presión intraocular, a pesar de un mayor volumen de inyección (0,07 mL frente a 0,05 mL).
- Aflibercept 8 mg es equivalente en mejoría anatómica y funcional a aflibercept 2 mg con un 30-40% menos de inyecciones. Permite espaciar los tratamientos intravítreos de mantenimiento entre las 12 y las 16 semanas.

Bibliografía

1. Do D V, Wykoff CC, Sivaprasad S, Brown DM, Boyer DS, Sakamoto T, *et al*. Intravitreal Aflibercept 8 mg for Diabetic Macular Edema: Ninety-Six-Week Results from the Randomized Phase 2/3 PHOTON Trial. *Ophthalmology*. 2026;133(5):577-88. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.10.028.
2. Funatsu M, Higashijima F, Ariyoshi N, Haraguchi A, Wasai Y, Mikuni M, *et al*. Switching to High-Dose Aflibercept (8 mg) with Pro Re Nata Reduces Treatment Burden in Diabetic Macular Edema: A Real-World Pilot Study. *J Clin Med*. 2026;15(6):2210. doi: 10.3390/jcm15062210.
3. Brown DM, Boyer DS, Do DV, Wykoff CC, Sakamoto T, Win P, *et al*. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority,

phase 2/3 trial. *Lancet*. 2024;403(10432):1153-63. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02577-1.

4. Cortesi PA, Mezghani M, Alshaikheid M, Lunk I, D'Orsi MF, Zurria M, *et al*. Use of Aflibercept 8 mg for the Treatment of Diabetic Macular Edema in Italy: A Cost-Minimisation Analysis Based on an Indirect Treatment Comparison. *Adv Ther*. 2026;43(6):2439-57. doi: 10.1007/s12325-026-03553-z.
5. Suzuma K, Murata T, Shimura M, Yoshida S, Kishino G, Berliner AJ, *et al*. Intravitreal aflibercept 8 mg in patients from Japan with diabetic macular edema: 48-week subgroup analysis of the PHOTON trial. *Jpn J Ophthalmol*. 2026;70(1):123-38.
6. Brown DM, Boyer DS, Do DV, Wykoff CC, Sakamoto T, Win P, *et al*. Plain language summary of publication of the 48-week results from the PHOTON study: intravitreal aflibercept 8 mg for diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2025;17:25158414251347689. doi: 10.1177/25158414251347689.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Eylea 40 mg/mL solución inyectable en vial. [Internet]. En: Cima.aemps.es. AEMPS; 2012. [Actualización 13 Jul 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797002/FT_112797002.html
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Eylea 114,3 mg/mL solución inyectable en jeringa precargada. [Internet]. En: Cima.aemps.es. AEMPS; 2012. [Actualización 13 Jul 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797003/FT_112797003.html
9. Abu Ishkheidem I, Inci E, Breimer M, Silfverswärd ST, Zetterberg M, Grönlund MA. Real-world outcomes of aflibercept 8 mg in patients previously treated for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2025;104(3):296-304. doi: 10.1111/aos.17590.
10. Lanzetta P. U.S. National Library of Medicine. The SPECTRUM Study (NCT06075147): An observational study to learn more about how well aflibercept 8 mg works in treating visual impairment due to neovascular age-related macular degeneration or diabetic macular edema. [Internet]. En: ClinicalTrials.gov. NIH; 2024. [Citado 7 Abr 2026]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06075147
11. Bailey C, Lange C, Chaudhary V, Lanzetta P, Oubraham H, Kirchner M, *et al*. SPECTRUM: early clinical experience from the first global real-world study of aflibercept 8 mg in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. 2026;40(5):735-8. doi: 10.1038/s41433-026-04260-3.
12. Bates BA, Mansour HA, Al-khersan H, Wood E, Momenaei B, Schneider E, *et al*. The Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept 8 mg in Clinical Practice. *J Vitreoretin Dis*. 2025:24741264251383384. doi: 10.1177/24741264251383384. [Online antes de impresión].
13. Spindler J, Artemiev D, Pfister IB, Schild C, Tillmann A, Heck K, *et al*. Twelve-Month Outcomes Using Aflibercept 8 mg in Treatment-Naïve and Pretreated Diabetic Macular Edema: A Swiss Retina Research Network Report. *Ophthalmol Sci*. 2026;6(4):101087. doi: 10.1016/j.xops.2026.101087.
14. Holekamp N, Gentile B, Giocanti-Aurégan A, García-Layana A, Peto T, Viola F, *et al*. Patient Experience Survey of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res*. 2024;67(1):311-21. doi: 10.1159/000538975.

Implante de dexametasona
Dexamethasone implant

S. Gómez Sánchez, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MA. de Pouplana Sardà, Y. Bertolani Fournier, L. Broc Iturralde

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):276-281
doi: 10.18176/annalsoftal.0079

Resumen

El edema macular diabético (EMD) es una de las principales causas de pérdida visual en pacientes con diabetes *mellitus*. El implante intravítreo de dexametasona (iDEX) ha emergido como una opción terapéutica eficaz, especialmente en pacientes resistentes a inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) o como terapia de primera línea en casos seleccionados. Los ensayos clínicos pivotales, particularmente el estudio MEAD, demostraron que iDEX 0,7 mg mejora significativamente la agudeza visual (AV) y reduce el grosor retiniano central (CRT, *central retinal thickness*) con un perfil de seguridad aceptable. Los estudios en vida real confirman estos hallazgos, mostrando beneficios sostenidos tanto en pacientes *naïve* como en aquellos con EMD refractario.

Los principales eventos adversos incluyen elevación de la presión intraocular (PIO) (7,9-29,7%) y progresión de catarata (67,9% en ojos fáquicos); la elevación de PIO es generalmente manejable con tratamiento médico, mientras que la catarata puede requerir cirugía. El iDEX representa una opción valiosa en el arsenal terapéutico del EMD, con particular utilidad en pacientes con respuesta insuficiente a anti-VEGF, ojos pseudofáquicos, y aquellos que requieren reducción de la carga de tratamiento.

Palabras clave: Edema macular diabético. Implante intravítreo de dexametasona. Biomarcadores de inflamación. Evidencia en vida real.

Resum

L'edema macular diabètic (EMD) és una de les principals causes de pèrdua visual en pacients amb diabetis *mellitus*. L'implant intravítre de dexametasona (iDEX) ha emergit com una opció terapèutica eficaç, especialment en pacients resistents als inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) o com a teràpia de primera línia en casos seleccionats. Els assaigs clínics pivotals, particularment l'estudi MEAD, van demostrar que iDEX 0,7 mg millora significativament l'agudesa visual (AV) i redueix el gruix retinià central (CRT) amb un perfil de seguretat acceptable. Els estudis en vida real confirmen aquestes troballes, mostrant beneficis sostinguts tant en pacients *naïve* com en aquells amb EMD refractari.

Els principals esdeveniments adversos inclouen elevació de la pressió intraocular (PIO) (7,9-29,7%) i progressió de cataracta (67,9% en ulls fàquics); l'elevació de PIO és generalment manejable amb tractament mèdic, mentre que la cataracta pot requerir cirurgia. L'iDEX representa una opció valuosa en l'arsenal terapèutic de l'EMD, amb particular utilitat en pacients amb resposta insuficient a anti-VEGF, ulls pseudofàquics, i aquells que requereixen reducció de la càrrega de tractament.

Paraules clau: Edema macular diabètic. Implant intravitri de dexametasona. Biomarcadors d'inflamació. Evidència en vida real.

Abstract

Diabetic macular edema (DME) is one of the leading causes of visual loss in patients with diabetes mellitus. The intravitreal dexamethasone implant (iDEX) has emerged as an effective therapeutic option, especially in patients resistant to vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) or as a first-line therapy in selected cases. Pivotal clinical trials, particularly the MEAD study, demonstrated that iDEX 0.7 mg significantly improves visual acuity and reduces central retinal thickness (CRT) with an acceptable safety profile. Real-world studies confirm these findings, showing sustained benefits both in naïve patients and in those with refractory DME.

The main adverse events include elevation of intraocular pressure (7.9-29.7%) and cataract progression (67.9% in phakic eyes); intraocular pressure elevation is generally manageable with medical treatment, whereas cataract may require surgery. iDEX represents a valuable option in the therapeutic armamentarium for DME, with particular utility in patients with insufficient response to anti-VEGF, pseudophakic eyes, and those requiring a reduction in treatment burden.

Keywords: Diabetic macular edema. Dexamethasone intravitreal implant. Inflammation biomarkers. Real-world evidence.

5.6. Implante de dexametasona
Dexamethasone implant

S. Gómez Sánchez, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MA. de Pouplana Sardà, Y. Bertolani Fournier, L. Broc Iturralde

Servicio de Oftalmología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:
Sandra Gómez Sánchez
E-mail: sgomez.germanstrias@gencat.cat

Introducción

El EMD constituye una complicación microvascular relativamente frecuente de la diabetes *mellitus*, representando la principal causa de deterioro visual en la población en edad laboral[1]. La patogénesis del EMD es multifactorial, involucrando la ruptura de la barrera hematorretiniana, inflamación crónica de bajo grado, y expresión aumentada de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento, incluyendo el VEGF[1,2].

Los corticosteroides han demostrado eficacia terapéutica en el EMD debido a sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas y estabilizadoras de la barrera hematorretiniana[1,2]. El iDEX es un sistema de liberación sostenida biodegradable que proporciona administración intravítrea del fármaco durante aproximadamente seis meses[1], y su mecanismo de acción incluye el bloqueo de la producción de VEGF y otras citocinas inflamatorias, la inhibición de la leucostasis y el fortalecimiento de la función de barrera de las uniones estrechas de las células endoteliales vasculares, por lo que puede ser particularmente ventajoso en pacientes con componente inflamatorio predominante, EMD resistente a anti-VEGF, o aquellos que requieren minimizar la frecuencia de visitas[2].

Resultados en ensayos clínicos

La evidencia pivotal que sustenta el uso de iDEX en EMD proviene del estudio MEAD (*Macular Edema: Assessment of Implantable Dexamethasone in Diabetes*)[3], un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con procedimiento simulado, que incluyó 1.048 pacientes, evaluando la eficacia y seguridad del iDEX 0,7 y 0,35 mg frente a placebo durante tres años de seguimiento. Los resultados demostraron que significativamente más pacientes lograron una ganancia ≥15 letras en la mejor AV corregida (BCVA) a los tres años con iDEX 0,7 mg (22,2%) y 0,35 mg (18,4%) comparado con inyección simulada (12,0%; $p \leq 0{,}018$). En cuanto a los resultados anatómicos, la reducción media promedio del CRT desde el inicio fue significativamente mayor con iDEX 0,7 mg (–111,6 µm) y 0,35 mg (–107,9 µm) comparado con el procedimiento simulado (–41,9 µm; $p < 0{,}001$). El número medio de tratamientos fue de 4,1 inyecciones con iDEX 0,7 mg durante los tres años, con un intervalo de retratamiento de aproximadamente seis meses, y las evaluaciones anatómicas mostraron reducciones rápidas y sostenidas del EMD junto con enlentecimiento de la progresión de la retinopatía. Un análisis *post hoc* reciente del estudio MEAD utilizando el concepto de "tiempo en rango" demostró que los pacientes tratados con iDEX 0,7 mg mantuvieron el CRT por debajo de 300 µm durante significativamente más tiempo que el grupo control (18,5 frente a 8,3 semanas durante el primer año; $p < 0{,}001$)[4].

La combinación de iDEX con fotocoagulación láser también ha sido evaluada en ensayos controlados. Un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble enmascarado, de 12 meses de duración con

253 pacientes con EMD difuso comparó el tratamiento combinado (iDEX al inicio + láser al primer mes) frente a láser solo[5]. Aunque el porcentaje de pacientes que ganaron ≥10 letras a los 12 meses no difirió significativamente entre grupos, la mejoría fue significativamente mayor con el tratamiento combinado al primer mes (p <0,001) y al noveno mes (p = 0,007). En pacientes con EMD difuso verificado angiográficamente, la mejoría media en BCVA fue significativamente mayor con la combinación (hasta 7,9 frente a 2,3 letras) en todos los puntos temporales hasta el noveno mes (p ≤0,013), y las reducciones en el área de fuga vascular difusa fueron significativamente mayores durante los 12 meses (p ≤0,041).

Adicionalmente, un ensayo de fase III multicéntrico con 284 pacientes con EMD con afectación foveal comparó iDEX cada cinco meses frente a láser cada tres meses según necesidad durante 12 meses[6]. El cambio medio promedio en BCVA desde el inicio fue de 4,3 letras con iDEX frente a 1,4 letras con láser (p = 0,001). A los 12 meses, la reducción del CRT fue de –209,5 µm con iDEX frente a –120,3 µm con láser (p = 0,001), y el cambio en área total de fuga fue de –8,367 mm^2 con iDEX frente a –0,637 mm^2 con láser (p <0,001), demostrando la superioridad del iDEX sobre el láser en términos de mejoría visual, reducción anatómica del edema y disminución de la fuga vascular.

Resultados en vida real

Los estudios en vida real han confirmado la eficacia y seguridad de iDEX en la práctica clínica rutinaria, proporcionando evidencia complementaria a los ensayos clínicos controlados.

El estudio REINFORCE, un estudio de fase IV observacional, evaluó la eficacia de iDEX como monoterapia o combinado con otros tratamientos en la práctica clínica real, reportando que el 36% de los ojos tratados experimentaron mejoría ≥15 letras en AV, con un intervalo medio de tratamiento de cinco meses[7].

El estudio European DME Registry, un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó 340 ojos de 287 pacientes de 25 centros clínicos en ocho países, demostró que el 22,7% de las inyecciones lograron una mejoría ≥15 letras y el 37,8% una mejoría ≥10 letras. El tiempo medio hasta la mejoría máxima fue 81,9 ± 39,7 días, con un cambio medio máximo en el CRT de –174 ± 171µm[8]. Este estudio identificó predictores importantes de respuesta: los ojos con EMD temprano ganaron más letras comparado con el EMD tardío (47,4% frente a 33,9%, p = 0,001), los pacientes con diabetes controlada mostraron mayor reducción del CRT (p = 0,0002), y un mayor porcentaje de pacientes *naïve* ganaron ≥10 o ≥15 letras en BCVA (p = 0,001 y p = 0,006, respectivamente).

El estudio AUSSIEDEX[9], un estudio prospectivo multicéntrico de fase IV, evaluó específicamente pacientes *naïve* con EMD. En el subgrupo de 57 ojos *naïve*, los cambios medios en BCVA y CRT desde el inicio hasta las 52 semanas fueron +3,4 letras (p = 0,042) y –89,6 µm (p <0,001), respectivamente, con una media de 2,5 inyecciones. El cambio medio en CRT desde el inicio fue –55,8 µm a las 16 semanas (p <0,001).

El estudio Reldex[10], un estudio retrospectivo de tres años, demostró beneficios funcionales y anatómicos sostenidos en la práctica clínica real, con mejoría media de BCVA de 3,6 letras al segundo mes; 4,2 letras al mes 12; 5,3 letras al mes 24; y 9,5 letras al mes 36 (p ≤0,023). El CRT disminuyó de 451 a 289 µm al segundo mes y 280 µm al mes 36 (p ≤0,001), con una media de 3,6 inyecciones durante los tres años de seguimiento. El 25,4% de los ojos lograron mejoría ≥15 letras al mes 36. El estudio TREAT-DME[11], un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en India entre enero de 2022 y diciembre de 2024, comparó directamente los resultados en 102 ojos (30 *naïve* y 72 recalcitrantes) de 74 pacientes. A los 12 meses, la BCVA mejoró significativamente de 0,73 ± 0,26 a 0,62 ± 0,28 logaritmo del ángulo mínimo de resolución (p = 0,002), sin diferencias significativas entre cohortes (p > 0,05). El CRT disminuyó de 520 ± 144 a 462 ± 192 µm (p = 0,03), de manera similar en ambos grupos. Un hallazgo notable fue la reducción significativa de los focos hiperreflectivos (biomarcador inflamatorio) del 58 al 26% (p <0,001). El número medio de implantes fue de 1,83 ± 0,73 por ojo, siendo mayor en ojos recalcitrantes (1,87 frente a 1,73; p = 0,02). Los eventos adversos incluyeron progresión de catarata en el 39% de ojos fáquicos (26% requirieron cirugía) y elevaciones transitorias de PIO >21 mmHg en el 9,8%, todas manejadas médicamente sin necesidad de cirugía de glaucoma.

El estudio GRADE-DME[12] analizó patrones de respuesta funcional y anatómica a iDEX, categorizando las respuestas como mejoría temprana y estable, mejoría temprana y progresiva, respuesta pendular, mejoría tardía, y no respuesta persistente. Los ojos *naïve* mostraron con mayor frecuencia mejoría temprana y estable, tanto funcional (44%) como anatómica (70%), mientras que los ojos no *naïve* experimentaron con mayor frecuencia ausencia de mejoría funcional significativa (40%), a pesar de una respuesta anatómica mayormente favorable (42%).

Estudios recientes han evaluado biomarcadores de tomografía de coherencia óptica (OCT) como predictores de respuesta. Chou *et al*.[13] demostraron que ojos con quistes intrarretinianos severos, puntos hiperreflectivos abundantes y exudados duros de moderados a severos al inicio tuvieron mayor probabilidad de reducción significativa del CRT a los seis meses. Ruiz-Medrano *et al*.[14] concluyeron en su estudio multicéntrico y retrospectivo que si el OCT basal del paciente presentaba los siguientes tres biomarcadores: fluido subretiniano, alteraciones de la interfase vitreomacular y paredes quísticas hiperreflectivas, el fracaso del anti-VEGF era altamente probable y el paciente era candidato precoz a iDEX.

El estudio DIADEMA[15] incorporó inteligencia artificial para cuantificar fluidos intrarretinianos y subretinianos, demostrando que la reducción temprana del fluido intrarretiniano se asocia con mejoría visual, mientras que el volumen elevado de fluido subretiniano predice peor resultado visual.

En pacientes con EMD resistente a anti-VEGF, múltiples estudios en vida real han confirmado la eficacia de iDEX. Turgut *et al*.[16] reportaron que en 95 ojos pretratados con anti-VEGF, el número de inyecciones anti-VEGF disminuyó significativamente de 6,4 ± 3,1 en el año previo a iDEX a 1,6 ± 2,4 en el año posterior (p <0,001), mientras que la BCVA se mantuvo estable y el CRT mejoró de 477,7 ± 141,0 µm a 320,4 ± 125,5 µm (p <0,001).

Actualmente no parece haber consenso en el tiempo óptimo para realizar el cambio de terapia anti-VEGF a iDEX, pero la evidencia indica que un *switch* temprano se asocia a mejores resultados visuales y anatómicos, especialmente en pacientes con resultados subóptimos con terapia anti-VEGF[17].

Discusión

La evidencia presentada establece a iDEX como una opción terapéutica consolidada para el EMD, con un perfil de eficacia-seguridad bien caracterizado. Los metaanálisis que sintetizan esta evidencia demuestran superioridad de iDEX sobre anti-VEGF tanto en mejoría visual como en reducción anatómica del edema, particularmente en casos resistentes a terapia anti-VEGF[18-20]. Esta superioridad en EMD refractario sugiere que la inflamación desempeña un papel predominante en la patogénesis de estos casos, justificando el abordaje con corticosteroides[2].

Respecto a los predictores de respuesta, aunque el estado *naïve* se asocia consistentemente con mejor respuesta funcional, la evidencia reciente del estudio TREAT-DME indica que los pacientes recalcitrantes también obtienen beneficios significativos, ampliando las indicaciones potenciales del tratamiento[11]. La incorporación de biomarcadores de OCT y herramientas de inteligencia artificial para la cuantificación de fluidos representa un avance prometedor para la personalización terapéutica y la predicción de resultados[13,15].

Aunque no parece haber consenso en el tiempo óptimo para realizar el cambio de terapia anti-VEGF a iDEX, un *switch* temprano se asocia a mejores resultados visuales y anatómicos, concretamente se ha visto que la BCVA a las 12 semanas tras el tratamiento con anti-VEGF podría ser un buen predictor de los resultados visuales a largo plazo en pacientes con EMD y, por lo tanto, un buen momento para valorar el cambio en pacientes que no tengan esta buena respuesta[21].

Las guías de la American Academy of Ophthalmology (AAO)[22] reconocen a iDEX como tratamiento efectivo, recomendándolo especialmente en ojos pseudofáquicos, pacientes no candidatos a anti-VEGF, mujeres embarazadas y aquellos con dificultades para el seguimiento frecuente. De forma relevante, la guía más reciente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) reconoce los corticosteroides intravítreos como opción de primera línea en pacientes seleccionados, incluyendo ojos pseudofáquicos, pacientes con baja adherencia o contraindicaciones a anti-VEGF[23]. En EMD persistente tras al menos tres inyecciones anti-VEGF, el cambio a iDEX puede proporcionar beneficio adicional, aunque la combinación simultánea con anti-VEGF no ha demostrado superioridad sobre la monoterapia, según revisiones Cochrane[7].

En cuanto al régimen de tratamiento, aunque los ensayos clínicos evaluaron intervalos de seis meses, la práctica clínica real muestra que el pico de eficacia ocurre a los 2-3 meses con disipación posterior, lo que ha llevado a considerar intervalos más cortos[2,8]. La reducción significativa de la carga de inyecciones anti-VEGF (de 6,4 a 1,6 anuales) representa un beneficio práctico importante para pacientes y sistemas de salud[15].

Las principales limitaciones del tratamiento son la elevación de PIO y la progresión de catarata. La elevación de PIO es generalmente manejable con tratamiento médico hipotensor, requiriendo cirugía de glaucoma en menos del 1% de los casos[24]. La progresión

de catarata, que afecta hasta el 67,9% de ojos fáquicos a tres años, requiere extracción quirúrgica en un porcentaje significativo de pacientes (26-59%), lo que constituye una consideración importante en la selección de candidatos y justifica la preferencia por ojos pseudofáquicos[11,24]. La respuesta funcional puede ser menos predecible que la anatómica, especialmente en ojos previamente tratados, lo que subraya la importancia de establecer expectativas realistas con los pacientes[12].

Conclusión

El iDEX constituye una opción terapéutica eficaz y segura para el EMD, con evidencia robusta de ensayos clínicos y estudios en vida real. Su utilidad es particularmente notable en pacientes con EMD resistente a anti-VEGF, ojos pseudofáquicos, y aquellos que requieren reducción de la carga de tratamiento. La elevación de PIO es generalmente manejable con tratamiento médico, mientras que la progresión de catarata puede requerir cirugía, lo que favorece su uso en ojos pseudofáquicos. La individualización del tratamiento, considerando biomarcadores de OCT, estado del cristalino y preferencias del paciente, optimiza los resultados clínicos.

Puntos clave

- El iDEX es un tratamiento eficaz para el edema macular diabético, con mejora significativa de la AV y reducción del grosor macular, demostrada en ensayos clínicos y en vida real.
- Es especialmente útil en pacientes resistentes a anti-VEGF, ojos pseudofáquicos y para reducir la carga de tratamiento, manteniendo beneficios sostenidos con menos inyecciones.
- Los principales efectos adversos son la elevación de la PIO y la progresión de catarata; la PIO suele ser manejable médicamente y la catarata puede requerir cirugía, lo que condiciona la selección de pacientes.

Bibliografía

1. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Loewenstein. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1321-35.
2. Urbančič M, Gardašević Topčić I. Dexamethasone implant in the management of diabetic macular edema from clinician's perspective. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:829-40.
3. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, *et al*. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
4. Kozak I, Do DV, Lai H, Ogidigben MJ, López FJ. López. Time-in-range analysis of responses after intravitreal dexamethasone therapy in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmol Sci*. 2025;5(5):100833.
5. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120(9):1843-51.
6. Wei W, Chen Y, Hu B, Zhao M, Han M, Dai H, *et al*. Multicenter, prospective, randomized study of dexamethasone intravitreal implant in patients with center-involved diabetic macular edema in the Asia-Pacific region. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4097-108.
7. Singer MA, Dugel PU, Fine HF, Capone A Jr, Maltman J, Govetto A, *et al*. Real-world assessment of dexamethasone intravitreal implant in DME: findings of the prospective, multicenter REINFORCE study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(6):425-35.
8. Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, Sivaprasad S, Bandello F, Lanzetta P, *et al*. A collaborative retrospective study on the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with diabetic macular edema: the European DME Registry study. *Ophthalmology*. 2020;127(3):377-93.
9. Fraser-Bell S, Kang HK, Mitchell P, Arnold JJ, Tainton J, Simonyi S, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in treatment-naïve diabetic macular oedema: findings from the prospective, multicentre AUSSIEDEX study. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(1):72-8.
10. Malclès A, Dot C, Voirin N, Agard É, Vié AL, Bellocq D, *et al*. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the Reldex study. *Retina*. 2017;37(4):753-60.
11. Chakraborty S, Sheth JU, Ganguly S, Reddy R. Twelve-month response and safety of intravitreal dexamethasone implant in treatment-naïve and recalcitrant diabetic macular edema (TREAT-DME Study). *Clin Ophthalmol*. 2025;19:4885-95.
12. Rodríguez-Valdés PJ, Rehak M, Zur D, Sala-Puigdollers A, Fraser-Bell S, Lupidi M, *et al*. GRAding of functional and anatomical response to DExamethasone implant in patients with diabetic macular edema: GRADE-DME study. *Sci Rep*. 2021;11(1):4738.
13. Chou HD, Wu CH, Chiang WY, Chen NN, Hwang YS, Chen KJ, *et al*. Optical coherence tomography and imaging biomarkers as outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Sci Rep*. 2020;12(1):3872.
14. Ruiz-Medrano J, Udaondo Mirete P, Fernández-Jiménez M, Asencio-Duran M, Fernández-Vigo JI, Medina-Baena M, *et al*. Biomarkers of risk of switching to dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular oedema in real clinical practice: a multicentric study. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(10):1155-60.
15. Franquesa-García F, Romero-Núñez B, Martín-Pinardel R, De Zanet S, González-López JJ, Escobar-Barranco JJ, *et al*. Artificial intelligence-based fluid quantification predicts clinical outcomes in diabetic macular oedema eyes treated with intravitreal

dexamethasone implants: DIADEMA project. *Br J Ophthalmol*. 2026;110(8):892-8.

16. Turgut F, Somfai GM, Tappeiner C, Hatz K, Mantel I, Ambresin A, *et al*. Intravitreal dexamethasone implant in anti-vascular endothelial growth factor pretreated diabetic macular edema - a Swiss cohort study. *Pharmaceuticals*. 2024;17(9):1235.
17. Sacconi R, Scarinci F, Grassi MO, Covello G, Lo Giudice G, De Siena E, *et al*. Early Switch to Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema Poorly Responding to Anti-VEGF Therapy: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2026;15(3):1033-55.
18. Tang HX, Li JJ, Yuan Y, Ling Y, Mei Z, Zou H. Yuan, *et al*. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):0305573.
19. Chi SC, Kang YN, Huang YM. Efficacy and safety profile of intravitreal dexamethasone implant versus antivascular endothelial growth factor treatment in diabetic macular edema: a systematic revie wand meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):7428.
20. Yuan Q, Liu Y, Xu H, Gao Y, Qin L, Gou Y, *et al*. Efficacy and safety of single-dose dexamethasone implantation for patients with persistent diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(2):405-13.
21. González 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. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:72-9.
22. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Retina/Vitreous Committee. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. AAO; 2024.
23. Pareja-Ríos A, Serrano-García MA, Marrero-Saavedra MD, Abraldes-López VM, Reyes-Rodríguez MA, Cabrera-López F, *et al*. Guías de Práctica Clínica de la SERV: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(9):429-50.
24. Querques G, Figus M, De Bernardo M, Toro MD, Gharbiya M, Gallinaro V, *et al*. Safety profile of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: a systematic review of real-world studies. *Ophthalmologica*. 2025;248(4):308-25.

Implante de acetónido de fluocinolona
Fluocinolone acetonide implant

S. Carrillo Cristancho

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):282-288
doi: 10.18176/annalsoftal.0080

Resumen

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad del implante de acetónido de fluocinolona (FAc) en el tratamiento del edema macular diabético (EMD) entre ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de práctica clínica real (RWS, *real-world studies*).
Métodos: Se realizó una revisión crítica de la literatura en PubMed sobre el uso de FAc en EMD. Se incluyeron los principales ECA (FAME, FAMOUS y NEW DAY) y estudios observacionales multicéntricos de práctica clínica real procedentes de Europa y Estados Unidos. En total, se analizaron 3.221 ojos (1.299 de ECA y 1.922 de RWS).
Resultados: Los ECA incluyeron pacientes más seleccionados, con menor exposición previa a tratamientos intravítreos, predominio de ojos fáquicos y exclusión de casos con hipertensión ocular o glaucoma. En contraste, los RWS reflejan poblaciones más heterogéneas, con mayor cronicidad, comorbilidad y tratamientos previos, así como un predominio de ojos pseudofáquicos.
A pesar de estas diferencias, la eficacia funcional fue comparable, con ganancias medias de aproximadamente +5 letras a largo plazo en ambos contextos, con mayores beneficios en subgrupos específicos. De igual modo, se observó una reducción sostenida del grosor macular central, con descensos de −77 a −187 µm en ECA y de hasta −202 µm en RWS. El ensayo NEW DAY sugiere un posible uso más precoz del implante en pacientes *naïve* o mínimamente tratados, asociado a una reducción relevante de la carga terapéutica, consistente con los hallazgos observados en los RWS.
Conclusiones: En la práctica clínica real, el implante de FAc se utiliza principalmente en pacientes con EMD más avanzado y previamente tratado. A pesar de este perfil más complejo, los resultados son consistentes con los observados en ECA, lo que sugiere que el implante mantiene su eficacia y seguridad en escenarios clínicos habituales.

Palabras clave: Edema macular diabético. Implante de acetónido de fluocinolona. Corticoides intravítreos.

Resum

Objectiu: Comparar l'eficàcia i la seguretat de l'implant d'acetònid de fluocinolona (FAc) en el tractament de l'edema macular diabètic (EMD) entre assaigs clínics aleatoritzats (ECA) i estudis de pràctica clínica real (RWS, *real-world studies*).
Mètodes: Es va dur a terme una revisió crítica de la literatura a PubMed sobre l'ús de FAc en EMD. Es van incloure els principals ECA (FAME, FAMOUS i NEW DAY) i estudis observacionals multicèntrics de pràctica clínica real procedents d'Europa i dels Estats Units. En total, es van analitzar 3.221 ulls (1.299 d'ECA i 1.922 de RWS).
Resultats: Els ECA van incloure pacients més seleccionats, amb menor exposició prèvia a tractaments intravítris, predomini d'ulls fàquics i exclusió de casos amb hipertensió ocular o glaucoma. En contrast, els RWS reflecteixen poblacions més heterogènies, amb major cronicitat, comorbiditat i tractaments previs, així com un predomini d'ulls pseudofàquics. Malgrat aquestes diferències, l'eficàcia funcional va ser comparable, amb guanys mitjans d'aproximadament +5 lletres a llarg termini en ambdós contextos, amb majors beneficis en subgrups específics. De la mateixa manera, es va observar una reducció sostinguda del gruix macular central, amb descensos de −77 a −187 µm en ECA i de fins a −202 µm en RWS. L'assaig NEW DAY suggereix un possible ús més precoç de l'implant en pacients *naïve* o mínimament tractats, associat a una reducció rellevant de la càrrega terapèutica, consistent amb les troballes observades en els RWS.
Conclusions: En la pràctica clínica real, l'implant de FAc s'utilitza principalment en pacients amb EMD més avançat i prèviament tractat. Malgrat aquest perfil més complex, els resultats són consistents amb els observats en ECA, cosa que suggereix que l'implant manté la seva eficàcia i seguretat en escenaris clínics habituals.

Paraules clau: Edema macular diabètic. Implant d'acetònid de fluocinolona. Corticoides intravítris.

Abstract

Objective: To compare the efficacy and safety of the fluocinolone acetonide (FAc) implant in the treatment of diabetic macular edema (DME) between randomized clinical trials (RCTs) and real-world studies (RWS).
Methods: A PubMed-based literature review was performed on the use of FAc in DME. The main RCTs (FAME, FAMOUS, and NEW DAY) and multicenter observational real-world studies from Europe and the United States were included. A total of 3,221 eyes were analyzed (1,299 from RCTs and 1,922 from RWS).
Results: RCTs included more highly selected patients, with less prior exposure to intravitreal treatments, a predominance of phakic eyes, and exclusion of cases with ocular hypertension or glaucoma. In contrast, RWS reflect more heterogeneous populations, with greater chronicity, comorbidity, and prior treatments, as well as a predominance of pseudophakic eyes. Despite these differences, functional efficacy was comparable, with mean gains of approximately +5 letters in the long term in both settings, with greater benefits in specific subgroups. Similarly, a sustained reduction in central macular thickness was observed, with decreases ranging from −77 to −187 µm in RCTs and up to −202 µm in RWS. The NEW DAY trial suggests a potential earlier use of the implant in treatment-naïve or minimally treated patients with a meaningful reduction in treatment burden, consistent with findings observed in RWS.
Conclusions: In real-world clinical practice, the FAc implant is mainly used in patients with more advanced and previously treated DME. Despite this more complex profile, outcomes are consistent with those observed in RCTs, suggesting that the implant maintains its efficacy and safety in routine clinical settings.

Keywords: Diabetic macular edema. Fluocinolone acetonide implant. Intravitreal corticosteroids.

5.7. Implante de acetónido de fluocinolona
Fluocinolone acetonide implant

S. Carrillo Cristancho

Servicio de Oftalmología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona; Complex Hospitalari Moisès Broggi. Sant Joan Despí. Barcelona.

Correspondencia:
Stephany Carrillo Cristancho
E-mail: scarrilloc@csi.cat

Introducción

El FAc es un implante intravítreo no biodegradable que proporciona una liberación sostenida del fármaco de hasta 36 meses[1].

Mientras que los ECA constituyen la base de la evidencia científica por su alto nivel metodológico, los RWS aportan información complementaria sobre su efectividad y seguridad en poblaciones más heterogéneas y en condiciones clínicas habituales.

Resultados de ensayos clínicos

El estudio FAME (*Fluocinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema*), iniciado en 2005, constituye el principal estudio pivotal en este ámbito. Incluyó dos ensayos de fase III multicéntricos, paralelos, aleatorizados, doble ciego y controlados con simulación (FAME A y B), con un total de 956 pacientes con EMD persistente tras, al menos, un tratamiento previo con láser macular. Los participantes fueron asignados a inyección simulada o a dosis de 0,2 µg/día o 0,5 µg/día. Los resultados evidenciaron que la dosis de 0,2 µg/día ofrece una mejoría visual significativa y sostenida hasta tres años, especialmente en pacientes con EMD crónico (≥3 años), con eficacia comparable a la dosis superior, pero mejor perfil de seguridad. Los principales efectos adversos fueron la progresión de cataratas (≈80% en ojos fáquicos) y el aumento de la presión intraocular (PIO), ambos considerados manejables clínicamente[2-4].

El estudio FAMOUS (2010), ensayo de fase II prospectivo, aleatorizado e intervencionista con 37 pacientes, comparó las mismas dosis del implante con especial atención a los niveles del fármaco en humor acuoso. Confirmó la presencia de concentraciones terapéuticas durante al menos un año, junto con mejoría de la agudeza visual (AV) y reducción del EMD, con efectos leves sobre la PIO[5].

Más recientemente, el estudio NEW DAY (2020-2025), ECA de fase IV con 306 pacientes *naïve* o casi *naïve* (≤4 inyecciones previas), evaluó el uso temprano del FAc frente a aflibercept en monoterapia durante 18 meses. Aunque no se alcanzó la superioridad en el objetivo primario, se observaron resultados visuales y anatómicos comparables entre ambos grupos. Destacó una reducción significativa de la carga terapéutica con FAc, requiriendo menos de la mitad de inyecciones (3,4 frente a 7,2). Además, se validó su uso en fases tempranas y la utilidad del "desafío esteroideo" previo para valorar la tolerancia a corticoides[6].

Resultados de práctica clínica real (RWS)

Con el objetivo de contrastar los resultados de los ECA, se incluyeron RWS procedentes de Reino Unido, Alemania, Portugal, Estados Unidos, Italia, España y Francia, lo que proporciona una perspectiva amplia y representativa de la práctica clínica habitual. Desde el punto de vista metodológico, todos los estudios

incluidos presentan un diseño multicéntrico. Se identificaron dos estudios prospectivos (PALADIN y REACT), seis retrospectivos (USER, Medisoft, Retro-IDEAL, ICE-PT, ICE-IT y REALFAc), basados en datos previamente registrados en condiciones de práctica clínica real, y un estudio de diseño mixto (IRISS), con componentes prospectivos y retrospectivos. En conjunto, permitieron un análisis integral de la evidencia disponible (Tabla 1).

Perfil del paciente y criterios de selección

La comparación entre los ECA y los RWS evidencia diferencias importantes en la selección de pacientes (Tabla 2). En los ECA, los criterios de inclusión son más estrictos, especialmente en relación con la AV basal. Por ejemplo, FAME incluyó únicamente pacientes con AV entre 19 y 68 letras ETDRS (≈20/50–20/400)[2-4], mientras que los RWS abarcan rangos más amplios (3-85 letras)[5,11,13].

En cuanto al estado del cristalino, en los ECA predominan los pacientes fáquicos (≈63-70%)[12,13], mientras que en los RWS la mayoría son pseudofáquicos, que alcanza el 82% y el 90% en registros como IRISS o Medisoft[7,10,16]. Esta diferencia se explica por restricciones regulatorias en Reino Unido, ya que el implante de FAc está limitado a pacientes pseudofáquicos[7,17], mientras que en Italia el reembolso del coste del medicamento también se restringe a este grupo de pacientes[13].

El historial terapéutico también difiere de forma notable. En el FAME, los pacientes habían fracasado principalmente al láser macular, en consecuencia, prácticamente ningún paciente había recibido trata-

Tabla 1. Ensayos clínicos frente a estudios de vida real (implante de acetónido de fluocinolona 0,2 µg/día).

Estudio	País	Diseño	Ojos (n)	Seguimiento	Conclusión principal
FAME[4]	Multicéntrico (EE. UU., Canadá, UE, India)	EC, fase III, doble ciego frente a simulado	956	36 meses	Ganancia media de +7,6 letras en pacientes con EMD crónico (≥3 años)
FAMOUS[5]	EE. UU.	EC, fase II, prospectivo, aleatorizado	37	12 meses	Confirmó niveles terapéuticos de FAc en humor acuoso durante al menos un año
NEW DAY[6]	EE. UU.	EC, fase IV, aleatorizado frente a aflibercept	306	18 meses	Reducción de la carga de inyecciones totales en un 50% (3,4 frente a 7,2)
IRISS[7]	Reino Unido, Alemania, Portugal	RWS, registro multicéntrico, prospectivo/retrospectivo	695	37,8 meses (media)	El estudio de vida real más grande; ganancia media de +4,9 letras a los 36 meses
PALADIN[8]	EE. UU.	RWS, fase IV, observacional prospectivo	202	36 meses	El "desafío esteroideo" previo predijo la seguridad de la PIO en el 97% de los casos
USER[9]	EE. UU.	RWS, retrospectivo	160	24 meses	Reducción del 80% en la frecuencia de tratamientos (de 2,9 a 14,3 meses)
Medisoft[10]	Reino Unido	RWS, auditoría retrospectiva	345	14 meses (media)	Ganancia de +5,3 letras a los 24 meses; solo un 0,3% requirió cirugía de glaucoma
Retro-IDEAL[11]	Alemania	RWS, multicéntrico retrospectivo	81	30,8 meses (media)	Ganancia de +5,5 letras al mes 9, mantenida hasta los 30 meses en casos severos
ICE-PT[12]	Portugal	RWS, multicéntrico retrospectivo	93	12 meses	Reducción anatómica significativa del grosor macular de −202 µm
ICE-IT[13]	Italia	RWS, retrospectivo (Capone *et al.*)	241	24 meses	Ganancia de +5,1 letras y estabilidad visual en el 73% de los pacientes
REACT[14]	España	RWS, fase IV, prospectivo observacional	31	35,9 meses (media)	Ganancia de +8,3 letras en el subgrupo con visión basal <70 letras
REALFAc[15]	Francia	RWS, bicéntrico retrospectivo	62	13,9 meses (media)	Uso como "terapia basal" de estabilización; el 50% de los ojos ganó ≥5 letras

EC: ensayo clínico; EE. UU.: Estados Unidos; EMD: edema macular diabético; FAc: acetónido de fluocinolona; PIO: presión intraocular; RWS: estudios de vida real (*real-world studies*); UE: Unión Europea.

Tabla 2. Perfil del paciente y criterios basales.

Estudio	Diseño	Ojos (n)	Edad media (años)	AV Basal (letras)	Estado cristalino	Comorbilidades/ historial	Grado de retinopatía (RD)	Duración de EMD (media)	Tratamientos previos	GMC basal (µm)	PIO basal (mmHg)
FAME[4]	ECA, *sham*-control	376 (dosis 0,2)	62,5	54,7	62,7% Fáquicos	DM (16-17 años); HTA (exclusión >180)	ETDRS 5,7-6,0	3,5-3,9 años	≥1 láser; <10% anti-VEGF	461	15,0 - 15,4
FAMOUS[5]	ECA fase II, intervención	20 (dosis 0,2)	66,6	61,6	70% fáquicos	85% HTA, 70% HLP	N/D	4,4 años	≥1 láser focal/*grid*	425,7	~15
NEW DAY[6]	ECA fase IV, control activo (frente a aflibercept)	154	61,0	66,2	62% fáquicos	DM	NPDR mod-sev (65%)	*Naïve*/casi *naïve*	*Naïve* o ≤4 anti-VEGF	457	17,2
IRISS[7]	RWS, registro multicéntrico	695	67,4	52,2	82,6% Psf	3,9% HTA ocular; glaucoma	96,7% EMD crónico	3,6 - 4,5 años	78,8% anti-VEGF; láser/ esteroides	N/D	15,4-15,6
PALADIN[8]	RWS, prospectivo	202	67,0	61,5	85,6% Psf	Exclusión de cortico-rresponde-dores	N/D	3,2 años (med.)	~80% anti-VEGF; 55% corticoides	375,6	14,86
USER[9]	RWS, retrospectivo	160	69,6	~60	68,8% Psf	DM (24 años)	N/D	4,4 años	77% anti-VEGF; 56% corticoides	370,4	~15
Medisoft[10]	RWS, auditoría de registros médicos	345	68,5	51,9	89,6% Psf	14,2% con PIO meds previos	58,5% proliferativa	Crónico refracta-rio	84,6% intravítreo (media 7,3)	451,2	15,7
Retro-IDEAL[11]	RWS, retrospectivo	81	68,0	49,0	75,3% Psf	76,5% co-morbilidad (vascular/ cardíaca)	15,9% proliferativa	3,8 años	97,5% iny. (91% rani-bizumab); 48% *vitrex*	502	15,8
REACT[14]	RWS, prospectivo	31	68,0	56,1	67,7% Psf	45% HTA, 23% CVD, 9% CKD	61,3% con RD	3,9 años	84% anti-VEGF; 64% corticoides	474,0	14,6
REALFAc[15]	RWS, bicéntrico	62	71,6	64,0	96,8% Psf	DM (25 años); 32% PIO meds	72,6% con PRP	~5,0 años	100% DEX-I; 84% VEGF (media: 16 iny.)	333,3	13,4
ICE-PT[12]	RWS, retrospectivo	93	67,4	55,6	~70% Psf	DM tipo 2 100%; 7,5% VPP	N/D	5,9 años	62% corti-coides; 21% anti-VEGF	510,6	16,0
ICE-IT[13]	RWS, retrospectivo	241	70,0	52,1	100% Psf	59,6% HTA sist.; 13% PIO meds	34,4% proliferativa	5,8 años	64,7% anti-VEGF; 87,6% DEX-I	532	14,7

AV: agudeza visual; CKD: enfermedad renal crónica; CVD: enfermedad cardiovascular; DEX I: implante de dexametasona; DM: diabetes *mellitus*; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; EMD: edema macular diabético; ETDRS: estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*); GMC: grosor macular central; HLP: hiperlipidemia; HTA: hipertensión; iny.: inyecciones; N/D: no detallado; NPDR: retinopatía diabética no proliferativa; PIO: presión intraocular; Psf: pseudofáquico; RD: retinopatía diabética; RWS: estudios de vida real (*real-world studies*); VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VPP: vitrectomía *pars plana*.

miento intravítreo previo[11]. Por el contrario, en los RWS los pacientes suelen estar intensamente pretratados. En el estudio ICE-PT, el 62,4% de los ojos habían recibido corticoides previamente (media: 1,4 ± 0,8 inyecciones)[12], mientras que en REALFAc se han descrito medias de hasta 16 inyecciones intravítreas previas[13,15].

Asimismo, existen diferencias relevantes en el perfil de seguridad basal. Los ECA excluyeron sistemáticamente a pacientes con glaucoma o PIO elevada (>21 mmHg)[2-4], mientras que los RWS incluyen poblaciones de mayor riesgo. El estudio IRISS incluyó pacientes con PIO basal >21 mmHg (5,2 %) y con glaucoma preexistente[16]. En Estados Unidos, estudios como USER y PALADIN aplican el denominado "desafío esteroideo", limitando el uso del implante de FAc de 0,2 µg/día a pacientes previamente expuestos a corticoides y con buena tolerancia[8,9].

Además, las características basales de los pacientes en los RWS difieren significativamente de la de los ECA. Aproximadamente el 80% de los pacientes tiene más de 70 años, presenta comorbilidades sistémicas y un índice de masa corporal >25 kg/m^2. Además, uno de cada tres pacientes presenta retinopatía diabética severa o proliferativa, y la duración media del EMD supera los cuatro años[11,12]. Asimismo, los RWS incluyen pacientes con comorbilidades oculares, como membranas epirretinianas, habitualmente excluidas en los ECA[10].

Eficacia clínica

Agudeza visual

En el ensayo FAME, se observó una ganancia media de +5,3 letras a los 36 meses, que aumentó a +7,6 letras en el subgrupo con EMD crónico (>3 años)[3]. El estudio FAMOUS mostró una ganancia inicial de +5,1 letras a los tres meses, que disminuyó a +1,3 letras al mes 12 en el grupo de 0,2 µg/día[5]. En NEW DAY, los pacientes, mayoritariamente *naïve*, presentaron una ganancia de +1,8 letras a los 18 meses, comparable a la del grupo tratado con aflibercept en monoterapia[6].

Los RWS muestran resultados concordantes: +5,3 letras a los 24 meses en la auditoría Medisoft[10], +5,1 letras a los dos años en ICE-IT[13], +4,9 letras a los 36 meses en IRISS[7] y +6,2 letras a los 24 meses en REACT en pacientes con AV basal <70 letras[14]. Tanto en ECA como en RWS se han identificado subgrupos con mayor respuesta. En NEW DAY se observaron ganancias de hasta +10,3 letras[6], y en IRISS, de +8,2 letras en casos de EMD de corta duración[7,16]. En pacientes con baja AV basal, se han descrito mejoras de hasta +20 letras, como en USER[9].

Grosor macular central

Tanto los ECA como los RWS evidencian una reducción sostenida del grosor macular central (GMC). En FAME, la disminución media fue de aproximadamente −187 µm a los 36 meses[2-4], mientras que NEW DAY y FAMOUS reportaron reducciones de −119 µm a los 18 meses[6] y −77 µm a los 12 meses[5], respectivamente.

Los RWS presentan resultados comparables o superiores en algunos casos. ICE-PT mostró una reducción media de −202 µm[12], posiblemente relacionada con un mayor GMC basal y menor tratamiento previo. Retro-IDEAL observó −158 µm a los tres años[11]; ICE-IT, −189 µm a los dos años[13]; y USER, una disminución desde 370,4 µm hasta 276,6 µm tras el implante[9].

Carga terapéutica

El implante de FAc reduce la necesidad de tratamientos adicionales. En FAME, el 40,7% de los pacientes requirió láser de rescate, y el 13,4%, tratamientos fuera de protocolo, frente al 62 y 32% en el grupo placebo[4]. En NEW DAY, el uso del implante como terapia de base redujo aproximadamente un 50% el número de inyecciones en comparación con aflibercept (3,4 frente a 7,2)[6].

Este efecto es aún más evidente en los RWS. USER mostró una reducción del 80% en la frecuencia de tratamiento (de una inyección cada 2,9 meses a cada 14,3 meses)[9]. En IRISS, entre el 56,3 y el 69% de los ojos no requirieron tratamiento adicional durante hasta tres años[7,16]. PALADIN evidenció una reducción de 3,4 a 1 intervención anual, con un 25,5% de pacientes sin rescate a los 36 meses[8], mientras que REALFAc observó una disminución de la frecuencia de retratamiento de cada 3,7 a cada 10,3 meses[15] (Tabla 3).

Discusión

Tras más de una década de experiencia con el implante de FAc, se dispone de evidencia que permite contrastar los hallazgos de los ECA con los RWS. A pesar de las diferencias en el perfil de los pacientes, la cronicidad de la enfermedad y la exposición previa a tratamientos, los resultados muestran una notable consistencia en términos de mejoría en AV, GMC y reducción de la carga terapéutica[7,10].

Tabla 3. Comparativa de resultados de efectividad y retratamiento (acetónido de fluocinolona 0,2 µg/día).

Estudio (tipo)	AV basal (letras)	Pico AV (letras/ganancia)	Mes pico AV	GMC basal (µm)	Pico GMC (µm)	Mes pico GMC	Retrat. láser (%)	Retrat. anti-VEGF (%)	Retrat. corticoide (%)
FAME[4]	54,7	+7,6 *gain* (sub. crónico)	30/36[I]	461	280	36	40,7%	3,3%	8,1% (IVTA)
FAMOUS[5]	61,6	+5,1 letras	3	425,7	348	12	N/D	N/D	N/D
NEW DAY[6]	66,2	68,0 (+1,8 *gain*)	18	457	338	18	N/D	32,5%[II]	N/D
IRISS[7]	52,2	57,1 letras	36	N/D[III]	N/D	N/D	9,6%	22,4%	6,6%
Retro-IDEAL[11]	49,0	+5,5 *gain*	9	502	318	36	17,3%	25,0%	7,4%
Medisoft[10]	51,9	57,2 letras	24	451,2	355,5	14/24	4,8%	18,0%	3,8%
REACT[14]	56,1	62,4 letras	24	474,0	333,4	24	N/D	48,4%[IV]	35,5%[IV]
USER[9]	~60	~60 letras	12-24	370,4	276,6	24	3,8%[IV]	27,6%[IV]	5,5%[IV]
REALFAc[15]	64,0	66,8 (+5,0 *gain*)	3/21	333,3	280,5	18	19,4%[IV]	17,7%[IV]	24,2%[IV]
ICE-PT[12]	55,6	~60 letras	9	510,6	~308	9	20,4%	10,8%	5,4%
PALADIN[8]	61,5	+3,61 letras	12	375,6	327,1	36	N/D	N/D	N/D

[I]En el estudio FAME, el beneficio visual máximo del subgrupo de edema macular diabético crónico se alcanzó al mes 30 y se mantuvo al mes 36.
[II]En NEW DAY, el retratamiento de rescate estipulado por protocolo fue aflibercept 2 mg (anti-VEGF).
[III]El registro IRISS no recolectó datos de imagen/tomografía de coherencia óptica de forma centralizada para análisis anatómico.
[IV]Los porcentajes marcados con este signo son cálculos derivados del porcentaje total de ojos retratados en el estudio aplicado a la distribución de terapias de rescate informada.
AV: agudeza visual; GMC: grosor macular central; IVTA: triamcinolona intravítrea; mes pico AV: representa el mes de seguimiento en el que se reportó la mejor agudeza visual; mes pico GMC: representa el mes de seguimiento en el que se reportó el menor grosor macular central; N/D: datos no disponibles en la fuente; pico GMC: representa el valor más bajo de grosor macular alcanzado (máxima reducción); psf: pseudofáquico; Retrat.: retratamiento; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

En cuanto a la seguridad, el perfil del implante de FAc es coherente con el de otros corticoides, siendo el aumento de la PIO y la progresión de cataratas los principales eventos adversos. La mayor proporción de pacientes pseudofáquicos en los RWS contribuye a una menor incidencia aparente de catarata en la práctica clínica[3,4,10]. No obstante, tanto en ECA como en RWS, la cirugía de catarata tras el implante se asocia a mejoras visuales significativas, lo que sugiere que no compromete la eficacia del tratamiento[3,12].

Un aspecto relevante es la aplicación de estrategias de selección de pacientes basadas en la respuesta a corticoides. En Estados Unidos, la indicación de la Food and Drug Administration (FDA) incorpora el denominado "desafío esteroideo", que permite identificar pacientes con bajo riesgo de hipertensión ocular. Estudios como USER y PALADIN han demostrado que la ausencia de elevación significativa de la PIO tras una exposición previa a corticoides tiene un alto valor predictivo positivo (94-98%) para descartar una respuesta hipertensiva tras el implante[8,9]. En esta línea, NEW DAY es uno de los primeros ECA que incorpora prospectivamente esta estrategia, mostrando que los pacientes seleccionados presentan un perfil de PIO más predecible y manejable[6].

Más allá de la seguridad, NEW DAY sugiere que el implante de FAc podría considerarse en pacientes *naïve* o mínimamente tratados con resultados funcionales y anatómicos comparables con aflibercept y con una reducción significativa de la carga terapéutica. Este aspecto podría traducirse en una mejor adherencia al tratamiento y una menor presión sobre las unidades de terapia intravítrea. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela. El seguimiento de NEW DAY es limitado (18 meses) en comparación con la duración del efecto del implante, lo que subraya la necesidad de estudios a más largo plazo para confirmar estos resultados[6].

Conclusión

Aunque los RWS presentan limitaciones metodológicas inherentes, la evidencia disponible confirma que los beneficios funcionales y el perfil de seguridad del implante de FAc observados en los ECA se reproducen en la práctica clínica habitual. Estos resultados plantean su utilidad no solo en pacientes con EMD crónico sino en fases más tempranas de la enfermedad para reducir la carga terapéutica. Además, la selección previa mediante estrategias como el "desafío esteroideo" puede contribuir a optimizar la seguridad del tratamiento.

Puntos clave

- *Eficacia consistente:* el implante de FAc muestra ganancias visuales y reducción del grosor macular comparables entre ensayos clínicos y estudios de vida real.
- *Mayor complejidad en vida real:* en práctica clínica habitual, los pacientes presentan mayor cronicidad, carga de tratamientos previos y comorbilidades, lo que refuerza la validez externa de los resultados.
- *Reducción de carga terapéutica:* uno de los principales beneficios del FAc es la disminución significativa en la frecuencia de tratamientos adicionales.
- *Seguridad predecible:* el riesgo de hipertensión ocular puede anticiparse mediante exposición previa a corticoides con el "desafío de esteroides", optimizando la selección de pacientes.
- *Catarata:* efecto esperado, pero manejable. La progresión de catarata en ojos fáquicos es frecuente, pero su cirugía no compromete los resultados visuales, incluso puede mejorarlos.

Bibliografía

1. Syed YY. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 0.19 mg (ILUVIEN®): a review in diabetic macular edema. *Drugs*. 2017;77(5):575-83.
2. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, *et al*. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-35.e2.
3. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, *et al*. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-32.
4. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, *et al*. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1892-903.
5. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, Busquets M, *et al*. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1393-9.e3.
6. Singer MA, Wykoff CC, Riemann CD, Gonzalez VH, Weng CY, Alkhatib K, *et al*. Fluocinolone acetonide implant as a baseline therapy for diabetic macular edema: results from the randomized phase 4 NEW DAY study. *Ophthalmology*. 2026 ;133(7):837-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2026.03.019.
7. Khoramnia R, Peto T, Koch F, Taylor SR, Castro de Sousa JP, Hill L, *et al*. Safety and effectiveness of the fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN): 3-year results from the European IRISS registry study. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(10):1502-8.
8. Singer MA, Sheth V, Mansour SE, Coughlin B, González VH. Three-year safety and efficacy of the 0.19-mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: the PALADIN study. *Ophthalmology*. 2022;129(6):605-13.
9. Eaton A, Koh SS, Jimenez J, Riemann CD. The USER study: a chart review of patients receiving a 0.2 µg/day fluocinolone acetonide implant for diabetic macular edema. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(1):51–62.
10. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, Menon G, Talks J; Medisoft Audit Group. Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye*. 2017;31(12):1707-15.
11. Augustin AJ, Bopp S, Fechner M, Holz FG, Sandner D, Winkgen AM, *et al*. Three-year results from the Retro-IDEAL study: real-world data from diabetic macular edema patients treated with ILUVIEN®. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(2):382-91.
12. Carneiro A, Meireles A, Castro Sousa JP, Teixeira C. Clinical impact of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant: outcomes from the ILUVIEN® clinical evidence study in Portugal. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12:2515841420917768.
13. Capone L, Airaghi P, Aragona P, Castellino N, Cicinelli MV, Ciucci F, *et al*. Real-world experience with fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2024;34(6):1837-42.
14. Ruiz-Moreno JM, Adán A, Lafuente M, Asencio Durán M, Arias Barquet L, García Layana A, *et al*. Effectiveness and safety of fluocinolone acetonide intravitreal implant in diabetic macular edema patients considered insufficiently responsive to available therapies (REACT): a prospective, non-randomized, and multicenter study. *Int Ophthalmol*. 2023;43(12):4639-49.
15. Mathis T, Papegaey M, Ricard C, Rezkallah A, Matonti F, Sudhalkar A, *et al*. Efficacy and safety of intravitreal fluocinolone acetonide implant for chronic diabetic macular edema previously treated in real-life practice: the REALFAc study. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):723.
16. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, Castro de Sousa JP, Bailey C; IRISS Investigators Group. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophth*almol. 2019;103(8):1072-7.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating chronic diabetic macular oedema after an inadequate response to prior therapy (TA301). [Internet]. London: NICE; 2013. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta301?utm_source=copilot.com

Estudios comparativos entre fármacos en vida real
Comparative studies between drugs in real-world setting

X. Garrell Salat, A. Anduaga, A. Goñi Guarro, L. Sararols Ramsay

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):289-296
doi: 10.18176/annalsoftal.0081

Resumen

Las terapias inhibidoras del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) presentan una eficacia visual comparable entre los agentes clásicos (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab), aunque el aflibercept destaca por una mayor reducción inicial del grosor macular frente a sus competidores. La introducción de nuevas moléculas permite mejorar la respuesta en pacientes refractarios y reducir la carga asistencial.
Respecto los fármacos nuevos, faricimab ha demostrado una mayor potencia en la reducción del grosor central de la retina y una mayor durabilidad en comparación con aflibercept 2 mg. Por su parte, aflibercept 8 mg logra mantener la agudeza visual (AV) extendiendo los intervalos de tratamiento respecto a la dosis convencional. Brolucizumab ofrece una respuesta anatómica superior a aflibercept, con una mayor tasa de éxito en el secado macular, aunque su uso está condicionado por un mayor riesgo de inflamación intraocular. En conjunto, la principal diferenciación entre fármacos no radica en la ganancia visual, sino en la capacidad de control anatómico y en la extensión de los tiempos de tratamiento.
Por otro lado, el implante de dexametasona ofrece una mejoría funcional y anatómica precoz, especialmente relevante a corto plazo y en casos de respuesta insuficiente a anti-VEGF, donde contribuye a la estabilización visual, siendo el momento del *switch* un factor clave para optimizar sus resultados.

Palabras clave: Edema macular diabético. Terapias anti-VEGF. Implante de dexametasona. Evidencia en vida real. Faricimab. Aflibercept 8 mg.

Resum

Les teràpies inhibidores del factor de creixement vascular endotelial (anti-VEGF) presenten una eficàcia visual comparable entre els agents clàssics (aflibercept, ranibizumab i bevacizumab), tot i que l'aflibercept destaca per una reducció inicial més gran del gruix macular central (GMC) en comparació als seus competidors. La introducció de noves molècules permet millorar la resposta a pacients refractaris i reduir la càrrega assistencial.
Respecte els nous fàrmacs, faricimab ha demostrat una potència més gran en la reducció del GMC i una major durabilitat en comparació amb aflibercept 2 mg. Per la seva banda, aflibercept 8 mg aconsegueix mantenir l'agudesa visual (AV) estenent els intervals de tractament respecte a la dosi convencional. Brolucizumab ofereix una resposta anatòmica superior a aflibercept, amb una taxa d'èxit més elevada en la resolució del fluid macular, encara que el seu ús està condicionat per un risc més alt d'inflamació intraocular. En conjunt, la principal diferenciació entre fàrmacs no rau en el guany visual, sinó en la capacitat de control anatòmic i en l'extensió dels intervals de tractament.
D'altra banda, l'implant de dexametasona ofereix una millora funcional i anatòmica precoç, especialment rellevant a curt termini i en casos de resposta insuficient a anti-VEGF, on contribueix a l'estabilització visual, sent el moment del *switch* un factor clau per optimitzar-ne els resultats.

Paraules clau: Edema macular diabètic. Teràpies anti-VEGF. Implant de dexametasona. Evidència en vida real. Faricimab. Aflibercept 8 mg.

Abstract

Vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitor therapies show comparable visual efficacy among the classic agents (aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab), although aflibercept stands out for a greater initial reduction in macular thickness compared to its competitors. The introduction of new molecules allows for improved responses in refractory patients and a reduction in the treatment burden. Faricimab has demonstrated greater potency in reducing central subfield thickness and greater durability compared to aflibercept 2 mg. Meanwhile, aflibercept 8 mg maintains visual acuity (VA) while extending treatment intervals relative to the conventional dose. Brolucizumab offers a superior anatomical response compared to aflibercept, with a higher rate of success in achieving macular drying, although its use is constrained by a higher risk of intraocular inflammation. Overall, the main distinction between the drugs lies not in visual gain, but in the capacity for anatomical control and the extension of treatment intervals.
The dexamethasone implant offers early functional and anatomical improvement—particularly relevant in the short term and in cases of insufficient response to anti-VEGF, where it contributes to visual stabilization—with the timing of the switch being a key factor in optimizing outcomes.

Keywords: Diabetic macular edema. Anti-VEGF therapies. Dexamethasone implant. Real-world evidence. Faricimab. Aflibercept 8 mg.

5.8. Estudios comparativos entre fármacos en vida real

Comparative studies between drugs in real-world setting

X. Garrell Salat, A. Anduaga, A. Goñi Guarro, L. Sararols Ramsay

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Correspondencia:
Xavier Garrell Salat
E-mail: fxgarrell@fphag.org

Introducción

El tratamiento del edema macular diabético (EMD) ha sufrido una transformación con la aparición de numerosas terapias anti-VEGF y el uso de corticoides intraoculares. Aunque actualmente disponemos de diversas estrategias terapéuticas, la realidad es que todavía existen pocos estudios que las comparen directamente entre ellas en el entorno de vida real. Este capítulo examina y compara los resultados en vida real, tanto de las moléculas anti-VEGF clásicas como las de nueva generación, así como el uso de corticoides intravítreos, evaluando su impacto en la AV, la estructura macular y la optimización de los intervalos de tratamiento en la práctica clínica habitual, así como la seguridad.

Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial clásicos

La eficacia comparativa de los agentes clásicos (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab) en el tratamiento del EMD está bien establecida en los ensayos clínicos aleatorizados como el protocolo T[1]. Sin embargo, estos resultados no siempre se reproducen en la práctica clínica habitual, donde las poblaciones son más heterogéneas, los regímenes de tratamiento menos estrictos y el infratratamiento continúa siendo un factor relevante.

En este contexto, los datos procedentes de grandes cohortes en vida real permiten matizar estos hallazgos. El metaanálisis de Mehta *et al*., que incluyó más de 40.000 ojos, mostró una mayor reducción del grosor macular central (GMC) con aflibercept a un año, seguido de ranibizumab y bevacizumab[2]. No obstante, la ganancia de AV fue comparable entre los tres agentes, lo que sugiere que las diferencias anatómicas no siempre se traducen en beneficios funcionales clínicamente significativos.

Resultados similares se han observado en estudios observacionales de gran tamaño. En la cohorte de Ciulla *et al*.[3], con 15.608 ojos, las mejoras visuales a los 12 meses fueron comparables entre aflibercept y bevacizumab, y ligeramente inferiores con ranibizumab, aunque sin significación estadística[3]. Asimismo, datos recientes del registro Fight Retinal Blindness (FRB) en más de 2.000 ojos *naïve* no evidenciaron diferencias funcionales significativas entre los distintos anti-VEGF[4]. En conjunto, estos resultados apoyan una eficacia visual comparable entre los fármacos en condiciones de práctica clínica real.

Cuando se analizan comparaciones directas a más largo plazo, el patrón es similar. El estudio de Gabrielle *et al*.[5], basado en el registro FRB, mostró una ventaja inicial de aflibercept 2 mg en la ganancia visual al primer año, que se atenúa con el tiempo, con resultados comparables a los tres años. A pesar de ello, aflibercept mantuvo una mayor reducción del grosor macular, lo que vuelve a poner de manifiesto la posible disociación entre respuesta anatómica y funcional[5].

En la práctica clínica, el *switch* constituye una herramienta habitual en pacientes con respuesta subóptima o refractaria. Iniciar con

bevacizumab y escalar a otros anti-VEGF en caso de respuesta insuficiente es una estrategia ampliamente utilizada y respaldada por datos en vida real, que muestran mejoras visuales sostenidas a largo plazo[6].

En este sentido, el estudio SWIRL sugiere que el cambio desde bevacizumab a aflibercept o ranibizumab ofrece resultados funcionales comparables, con reducciones significativas del grosor macular[7]. De manera similar, el cambio de ranibizumab a aflibercept en casos refractarios se ha asociado a beneficios anatómicos y funcionales mantenidos[8]. En conjunto, estos datos sugieren que el *switch* puede aportar beneficio, el cual no parece estar relacionado directamente con la superioridad farmacológica.

Por otro lado, el desarrollo de biosimilares ha introducido nuevas posibilidades en el manejo del edema macular diabético. En estudios de vida real, como el de Ratra *et al*., no se han observado diferencias relevantes en eficacia ni en seguridad frente a los agentes de referencia[9]. Asimismo, en el estudio TRANSFORM-DME se encontró que el cambio de aflibercept a un biosimilar de ranibizumab por razones económicas permitió mantener los resultados visuales y anatómicos durante el seguimiento[10]. No obstante, el seguimiento relativamente corto y el posible sesgo de selección de pacientes condicionan la interpretación de estos resultados.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que los anti-VEGF clásicos presentan una eficacia comparable en términos de AV en la práctica clínica real, con diferencias más consistentes en los parámetros anatómicos a favor de aflibercept. Estas discrepancias deben interpretarse teniendo en cuenta factores como la carga de tratamiento, la adherencia y las características basales de los pacientes.

Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial de segunda generación

La llegada de los fármacos anti-VEGF de segunda generación (brolucizumab, faricimab y aflibercept 8 mg) ha supuesto una de las principales novedades en el algoritmo de tratamiento del EMD. Debido a su mayor eficacia, durabilidad y potencial para reducir la carga terapéutica, se han convertido en muchos centros en los fármacos de primera elección para el tratamiento del EMD, por delante de los anti-VEGF de primera generación. Sin embargo, gran parte de la evidencia disponible a día de hoy procede de ensayos clínicos aleatorizados, lo que puede limitar su extrapolación a la práctica clínica habitual. Por ello, los estudios comparativos y de vida real son fundamentales para determinar si las ventajas observadas en los ensayos se traducen en beneficios clínicamente relevantes en pacientes con características más heterogéneas, diferentes niveles de adherencia y múltiples comorbilidades.

Brolucizumab

La evidencia disponible sobre brolucizumab y EMD en estudios de vida real corresponde principalmente a pacientes *switch*.

En algunos trabajos se observan mejorías significativas de la AV tras el *switch* a brolucizumab[11], mientras que en otros casos no se alcanzó la significación estadística, especialmente en poblaciones complejas o previamente tratadas[12]. En el trabajo de Rübsam *et al*. se observó una mejoría funcional significativa tanto en pacientes *naïve* como en refractarios comparado con aflibercept 2 mg[13].

En cuanto a los resultados anatómicos, se han descrito reducciones significativas del GMC[14]. En el estudio BRADIR[12], se objetivó una reducción significativa del GMC con una mayor proporción de ojos con mácula seca en comparación con aflibercept (76,67% frente al 50,0%; p <0,036).

Desde el punto de vista de los intervalos de tratamiento, también se observa una reducción del número de inyecciones en estudios de vida real con brolucizumab. Por ejemplo, en el estudio BRADIR[12], el número medio de inyecciones fue 3,93 (brolucizumab) frente a 4,75 (aflibercept) (p = 0,037).

Sin embargo, el perfil de seguridad de brolucizumab es el principal factor limitante para su uso, particularmente por su tasa no despreciable de inflamación intraocular[15]. Por ello, hoy en día no se considera un tratamiento de primera elección y se reserva para casos concretos en pacientes refractarios a otros tratamientos.

Faricimab

Con respecto a faricimab, a fecha de la escritura de este capítulo y debido a su relativamente reciente llegada, existen datos limitados de estudios comparativos directos entre faricimab y otros anti-VEGF en vida real en EMD. Sí que existen estudios, la mayoría retrospectivos, con seguimiento y pautas de tratamiento

heterogéneos, en los que se comparan los resultados tras el *switch* a faricimab, habiendo sido tratados previamente con otros anti-VEGF de primera generación, mayoritariamente aflibercept 2 mg.

El único estudio comparativo de vida real publicado para el tratamiento del EMD se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Moorfields Eye Hospital de Londres, Reino Unido, que comparó la respuesta precoz a faricimab frente a aflibercept 2 mg en EMD[16]. Se analizaron 292 ojos (191 tratados con aflibercept 2 mg y 101 con faricimab) durante la fase de carga inicial, evaluando los cambios tras aproximadamente las tres primeras inyecciones. La ganancia visual ajustada fue de +4,2 letras ETDRS con aflibercept 2 mg y de +4,7 letras en ETDRS con faricimab, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Ambos fármacos lograron una reducción significativa del edema macular, con una disminución ajustada del GMC de 95,4 µm para aflibercept y 99,8 µm para faricimab. Así pues, aunque faricimab mostró una mayor ganancia visual y una mayor reducción del GMC, estas diferencias no fueron significativas, mostrando resultados funcionales y anatómicos comparables a aflibercept 2 mg en la práctica clínica real.

En cuanto a los estudios publicados en pacientes *switch*, la mayoría demuestran que los resultados de AV obtenidos con faricimab se mantienen estables a largo plazo respecto a los observados con los agentes anti-VEGF previos[16-19]. No obstante, en algunos estudios se observa un aumento en la AV[20-25]. Pichi *et al*. demostraron que los pacientes con pobre respuesta funcional a aflibercept 2 mg tenían una mejoría significativa a los seis meses del *switch* a faricimab, con un aumento de +5 letras[23].

Respecto al GMC, en la mayoría de estudios se describe una reducción significativa del GMC tras el *switch* a faricimab[16,17,20]. En el estudio FARETINA-EMD[17], la reducción del GMC en pacientes *switch* fue de –50,7 ± 101,1 micras ($p < 0,0001$). En el estudio TAHOE[20] se observaron mejoras significativas en el GMC en pacientes previamente tratados con aflibercept 2 mg.

El análisis sobre los intervalos de tratamiento y el número de inyecciones por período de tiempo, aspectos importantes con los nuevos anti-VEGF, son heterogéneos en los diferentes estudios, pero muestran una tendencia al aumento del intervalo tras el *switch* a faricimab. En los estudios FARETINA-EMD[17] y FARWIDE-EMD[18], se reporta una disminución del número de inyecciones en los últimos seis meses respecto a los seis primeros en pacientes *switch*. Amr Saad *et al*.[26] publicaron un aumento significativo de los intervalos de tratamiento tras el *switch*, mientras que Rush *et al*.[21] pudieron extender su régimen de *treat and extend* respecto a aflibercept 2 mg al año del *switch* a faricimab en pacientes con EMD resistente. Retinal Consultants of America (RCA)[27] demostró que en EMD, después de tres inyecciones de faricimab, los intervalos de tratamiento aumentaron respecto al fármaco previo en 7,1 días (aflibercept 2 mg), 8,9 días (ranibizumab) y 16,5 días (bevacizumab).

Aflibercept 8 mg

Respecto a aflibercept 8 mg existen algunos grandes estudios sobre EMD en vida real, aunque a fecha de julio de 2026, todavía no hay publicados estudios comparativos directos con otros fármacos anti-VEGF en EMD.

El estudio más importante de aflibercept 8 mg en vida real es el estudio SPECTRUM (NCT06075147)[28], primer ensayo global prospectivo de fase IV diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de aflibercept 8 mg en un entorno de práctica clínica real. Por otro lado, en el estudio Illumin-8 de aflibercept 8 mg, se analizan datos del registro IRIS[29].

Respecto a la AV, la mayoría de los estudios realizados en pacientes *switch* muestran un mantenimiento de la función visual[28-30]. El análisis intermedio a los seis meses del estudio SPECTRUM mostró una estabilización de la visión en pacientes pretratados[28]. De forma similar, el análisis de la base de datos IRIS demostró que el cambio a aflibercept 8 mg en pacientes con EMD previamente tratados permitió mantener la AV[29].

En cuanto a los cambios anatómicos tras el *switch* a aflibercept 8 mg, los estudios publicados coinciden en demostrar una reducción significativa del GMC[28,31]. Estos hallazgos son consistentes con los descritos por Barbosa *et al*.[32], quienes observaron una disminución del GMC de 371,1 ± 134,6 µm a 330,0 ± 121,7 µm ($p = 0,025$), y por Spindle *et al*.[30], que también comunicaron una reducción significativa a los 12 meses, desde 336,6 ± 90,5 µm hasta 310,2 ± 69,9 µm ($p = 0,047$).

En cuanto a la prolongación de los intervalos de tratamiento tras el *switch* a aflibercept 8 mg en pacientes con EMD, los estudios publicados muestran resultados consistentes. En el análisis de la base de datos IRIS, el cambio a aflibercept 8 mg permitió ampliar los intervalos de tratamiento en aproximadamente dos semanas[29]. De forma similar, Barbosa *et al*.[32] observaron que el 67% de los

pacientes pudieron extender el intervalo entre inyecciones a más de siete semanas, mientras que Spindle *et al.*[30] describieron un incremento significativo del intervalo de tratamiento, desde 7,6 ± 3,7 hasta 13,0 ± 9,0 semanas (p <0,001).

La limitada evidencia actual del uso de estos fármacos en vida real para el tratamiento del EMD y la ausencia de comparaciones directas entre los distintos anti-VEGF de primera y segunda generación dificulta establecer su posición dentro del algoritmo terapéutico del EMD. En un futuro próximo, la evidencia procedente de estudios de práctica real permitirá evaluar no solo los resultados funcionales y anatómicos de estas moléculas, sino también aspectos clave como la durabilidad, la seguridad y el coste-efectividad. Esta información será esencial para identificar qué perfiles de pacientes pueden beneficiarse más de cada estrategia y para definir de forma precisa el papel que los nuevos anti-VEGF deben ocupar en el manejo individualizado del EMD.

Implante de dexametasona

La evidencia disponible sobre el implante intravítreo de dexametasona (iDEX) procede de ensayos clínicos pivotales, estudios en vida real y revisiones sistemáticas que han evaluado su papel tanto en pacientes *naïve* como previamente tratados, especialmente en aquellos con una respuesta insuficiente o subóptima a los anti-VEGF[33-38].

En cuanto a los resultados funcionales, los estudios realizados en pacientes refractarios al tratamiento con anti-VEGF muestran que el iDEX permite mantener la AV en un elevado porcentaje de casos[35,36,39,40].

En los estudios comparativos, los resultados son más heterogéneos. Ozsaygili *et al.*[41] observaron que, en pacientes *naïve* con EMD asociado a desprendimiento neurosensorial, el tratamiento con aflibercept 2 mg consiguió una ganancia superior a diez letras en un mayor porcentaje de ojos que el iDEX (42 % frente al 25 %) tras 12 meses de seguimiento. Por el contrario, la revisión sistemática de Tang *et al.*[42] concluyó que el iDEX proporciona mejores resultados funcionales y anatómicos a corto plazo en comparación con los anti-VEGF.

Las diferencias observadas entre los estudios podrían explicarse, al menos en parte, por el momento en el que se realiza el cambio al iDEX, ya que la evidencia sugiere que un *switch* precoz se asocia a mejores resultados funcionales[37]. En un estudio retrospectivo de 305 ojos, Raizada *et al.*[40] compararon pacientes sometidos a *switch* después de: tres inyecciones intravítreas de anti-VEGF, entre cuatro y seis, o más de seis. Los autores observaron una ganancia significativa de AV en el grupo tratado tras 4-6 inyecciones, mientras que los pacientes que cambiaron después de más de seis inyecciones presentaron una recuperación funcional significativamente menor. De forma similar, Çakmak *et al.*[36], en una cohorte retrospectiva que comparó el *switch* a iDEX frente a su uso como tratamiento adyuvante, concluyeron que sustituir el anti-VEGF por iDEX tras una respuesta insuficiente a tres inyecciones proporcionaba mejores resultados a largo plazo que mantener una estrategia de terapia combinada. Por otro lado, la terapia combinada parece no mostrar un beneficio funcional consistente respecto a anti-VEGF en monoterapia[43,44].

En cuanto a los resultados anatómicos, los estudios comparativos con anti-VEGF muestran que el iDEX consigue una reducción más marcada y precoz del GMC. Tanto Ozsaygili *et al.*[41] como la revisión sistemática de Tang *et al.*[42] describen un mayor efecto anatómico del iDEX, especialmente en pacientes con fenotipos caracterizados por la presencia de biomarcadores inflamatorios. Por otro lado, la terapia combinada también se ha asociado a una mayor reducción del GMC, aunque este beneficio anatómico no se traduce de forma consistente en una mejoría funcional[43,44].

El efecto de la liberación sostenida del iDEX asocia, de manera evidente, una menor carga terapéutica que el tratamiento con anti-VEGF, con una media de 1-2 inyecciones/año e intervalos de retratamiento de 4-6 meses[35,38,39,45]. Comparándolo con los anti-VEGF, el iDEX requiere significativamente menos inyecciones, habiendo demostrado una reducción significativa del número de inyecciones en estrategias de *switch* o combinación[35,36,39,46].

En comparación con los anti-VEGF, el implante de iDEX presenta una mayor incidencia de hipertensión ocular y progresión de catarata, tanto en monoterapia como en terapia combinada, lo que puede limitar su uso en determinados pacientes[41-44].

En conclusión, el iDEX representa una alternativa eficaz para el tratamiento del EMD, con claras ventajas si hablamos de respuesta anatómica y carga terapéutica frente a anti-VEGF aunque con un beneficio funcional más limitado y dependiente del momento de introducción, especialmente en estrategias de *switch* o combinación[33,35,41,44].

Conclusiones

El tratamiento del edema macular diabético ha evolucionado durante la última década, pasando de un escenario con opciones terapéuticas limitadas a un contexto en el que conviven múltiples anti-VEGF de primera y segunda generación y corticoides intravítreos. Sin embargo, a pesar del creciente número de alternativas disponibles, la evidencia procedente de la práctica clínica real continúa siendo limitada.

La evidencia disponible sugiere que, en vida real, las diferencias entre los distintos tratamientos para el EMD son más discretas de lo que cabría esperar a partir de los ensayos clínicos. Los anti-VEGF clásicos mantienen una eficacia visual comparable, mientras que los anti-VEGF de segunda generación aportan principalmente una mayor durabilidad y la posibilidad de reducir la carga terapéutica, aunque todavía faltan estudios comparativos directos que permitan definir con precisión su posición en el algoritmo terapéutico del EMD. Asimismo, el iDEX supone una opción de gran valor, especialmente en pacientes seleccionados, por su potente efecto anatómico y su capacidad para disminuir la frecuencia de tratamiento.

Más que identificar un tratamiento superior a otro, la evidencia actual apunta hacia la necesidad de individualizar el tratamiento según las características del paciente, la respuesta previa, los biomarcadores, la adherencia al tratamiento y la carga asistencial. En este contexto, los estudios comparativos de vida real tendrán un papel clave en los próximos años para establecer el posicionamiento definitivo de cada estrategia terapéutica y optimizar el algoritmo de tratamiento del EMD.

Puntos clave

- Los anti-VEGF clásicos (aflibercept 2 mg, ranibizumab y bevacizumab) presentan una eficacia visual comparable en la práctica clínica real.
- Aflibercept 2 mg muestra una mayor reducción anatómica del edema macular, aunque sin una ventaja visual consistente frente a otros anti-VEGF clásicos.
- Los anti-VEGF de segunda generación aportan principalmente una mayor durabilidad y permiten reducir la carga de tratamiento.
- Faricimab y aflibercept 8 mg mantienen resultados visuales similares a los tratamientos previos en pacientes *switch*, con mejor control anatómico y extensión de los intervalos terapéuticos.
- El implante de dexametasona ofrece una potente respuesta anatómica y disminuye el número de tratamientos, siendo especialmente útil en pacientes con respuesta insuficiente a anti-VEGF.

Bibliografía

1. Glassman AR, Wells JA, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, *et al*. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. 2020;127(9):1201-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.021.
2. Mehta H, Nguyen V, Barthelmes D, Pershing S, Chi GC, Dopart P, *et al*. Outcomes of Over 40,000 Eyes Treated for Diabetic Macula Edema in Routine Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(12):5376-90. doi: 10.1007/s12325-022-02326-8.
3. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world Outcomes of Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(12):1179-87. doi: 10.1016/j.oret.2018.06.004.
4. Mehta H, Gabrielle PH, Hashimoto Y, Kibret GD, Arnold J, Guillaumie T, *et al*. One-Year Anti-VEGF Therapy Outcomes in Diabetic Macular Edema Based on Treatment Intensity: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(9):872-9. doi: 10.1016/j.oret.2024.04.008.
5. Gabrielle PH, Nguyen V, Creuzot-Garcher C, Arnold JJ, Mehta H, Duran MA, *et al*. Three-year treatment outcomes of aflibercept versus ranibizumab for diabetic macular edema: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Retina*. 2022;42(6):1085-94. doi: 10.1097/IAE.0000000000003428.
6. Zur D, Hod K, Trivizki O, Rabinovitch D, Schwartz S, Shulman S. Anti–vascular endothelial growth factor treatment in diabetic macular edema. *Retina*. 2024;44(8):1305-13. doi: 10.1097/IAE.0000000000004096.
7. Lim LW, Choy D, Song WJ, Ngo WK, Thng ZX, Mi HF, *et al*. Anti-VEGF treatment switch in real-world DME patients: ranibizumab versus aflibercept for bevacizumab DME non-responding patients (SWIRL study). *BMJ Open Ophthalmol*. 2025;10(1):e002178. doi: 10.1136/bmjophth-2025-002178.
8. Sepetis AE, Clarke H, Gupta B. Functional and structural characteristics in patients with diabetic macular oedema after switching from ranibizumab to aflibercept treatment. Three year results in real world settings. *Int J Retina Vitreous*. 2022;8(1):23. doi: 10.1186/s40942-022-00373-5.
9. Ratra D, Roy K, Giridhar S, Madaan S; Sankara Nethralaya Vitreoretinal Study Group. Comparison Between Ranibizumab Biosimilar, Innovator Ranibizumab and Bevacizumab in a Real-World Situation. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(1):135-49. doi: 10.1007/s40123-021-00416-4.
10. Chakraborty D, Sinha T, Maiti A, Boral S, Das A, Mondal S, *et al*. Transitioning from Aflibercept to Biosimilar Ranibizumab in Diabetic

Macular Edema (DME): (The TRANSFORM-DME Trial) a Multicenter Observational Study. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:3449-56. doi: 10.2147/OPTH.S500912.

11. Hansraj S, Narula R, Raval VR, Narayanan R, Tyagi M. "Real world outcomes of intravitreal brolucizumab for persistent diabetic macular edema". *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):101. doi: 10.1186/s40942-025-00708-y.
12. Chakraborty D, Sharma A, Mondal S, Sheth J, Sinha TK, Boral S, *et al*. Brolucizumab versus aflibercept for recalcitrant diabetic macular edema in Indian real-world scenario – The BRADIR study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2024;36:102152. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102152.
13. Rübsam A, Hössl L, Rau S, Böker A, Zeitz O, Joussen AM. Real-World Experience with Brolucizumab Compared to Aflibercept in Treatment-Naïve and Therapy-Refractory Patients with Diabetic Macular Edema. *J Clin Med*. 2024;13(6):1819. doi: 10.3390/jcm13061819.
14. Bragança F, Ferreira A, Leite J, Coelho J, Borges T, Caiado F, *et al*. Real-World Experience With Brolucizumab 6 mg for Diabetic Macular Edema. *Cureus*. 2024;16(1):e52176. doi: 10.7759/cureus.52176.
15. Singh RP, Barakat MR, Ip MS, Wykoff CC, Eichenbaum DA, Joshi S, *et al*. Efficacy and Safety of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema: The KINGFISHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(12):1152-60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.5248.
16. Chalkiadaki E, Sim SY, Williams O, Elder L, Addison PK, Hamilton RD, *et al*. Real-world early outcomes of intravitreal faricimab 6-mg and aflibercept 2-mg injection in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2026;bjo-2025-328893. doi: 10.1136/bjo-2025-328893.
17. Borkar D, Bonine NG, Ko S. Two-Year Real-World Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Macular Edema and Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Faricimab in the US: The FARETINA Study. [Presentación oral]. En: 49th Annual Macula Society Meeting. Del Coronado-San Diego, CA: The Macula Society; 25-28 Feb 2026.
18. Kiire C, Peto T, Sivaprasad S. Effectiveness and Safety of Faricimab in Eyes With DME Beyond Year 1: Results From the UK FARWIDE-DME Study. [Presentación oral]. En: EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sep 2025.
19. Koh A, Schmitz-Valckenberg S, Bailey C. Real-World Clinical and Anatomical Outcomes With Faricimab in Patients With DME From a Global, Prospective Observational Study: The VOYAGER Study. [Presentación oral]. En: The European Society of Retina Specialists. EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sep 2025.
20. Khan H, Khan H, Aziz AA, Gahn G, Barakat MR, Corradetti G, *et al*. The Real-World Efficacy and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: The TAHOE Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(7):6259.
21. Rush RB. One Year Results of Faricimab for Aflibercept-Resistant Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:2397-403. doi: 10.2147/OPTH.S424314.
22. Esteban-Floría O, Mateo J, Lara J, Bartolomé I, Herrero I, Pérez MA, *et al*. Efficacy and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: Real-World Outcomes in Treatment-Naïve and Previously Treated Eyes. *J Clin Med*. 2025;14(17):6173. doi: 10.3390/jcm14176173.
23. Pichi F, Abdi A, Aljneibi S, El Ghrably I, Agarwal A, Ghazi NG. Switch to faricimab after initial treatment with aflibercept in eyes with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):275. doi: 10.1007/s10792-024-03226-2.
24. Al-Rufayie M, Palmieri F, Hamoud Bedan A, Younis S, Ali A, Kurumthottical M, *et al*. Real-World Results in Treating Diabetic Macular Edema With Faricimab at a London-Based Tertiary Eye Hospital. *Cureus*. 2024;16(12):e75002. doi: 10.7759/cureus.75002.
25. Quah N, Javed KMAA, Arbi L, Hanumunthadu D. Real-World Outcomes of Faricimab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:1479-90. doi: 10.2147/OPTH.S463624.
26. Saad A, Plasencia C, Garweg J, Pfister IB, Munk MR, Eandi CM, *et al*. First-year real-world outcomes of faricimab in clinically significant diabetic macular oedema: a Swiss retina research network report. *BMJ Open Ophthalmol*. 2026;11(1):e002467. doi: 10.1136/bmjophth-2025-002467.
27. Yuan AE, Miller MC, Donkor R, Ham D. Real-World Outcomes of Intravitreal Faricimab in Treatment-Experienced Patients: Efficacy, Durability, and Safety. [Presentación oral]. En: The Macula Society. 47th Macula Society Annual Meeting. La Quinta, California; 7-10 Feb 2024.
28. Lanzetta P. FLORetina 2025. Florence; 4-7 Dic 2025.
29. Do DV, Moll K, Murdock D, McCann E, Sherman S and ELARA Investigators. Real-World Use of Aflibercept 8 mg in Eyes With nAMD or DME: Analysis of the American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight) & ELARA Study Update. [Presentación oral] En: AAO Retina Subspecialty Day. Orlando: 17–18 Oct 2025.
30. Spindler J, Artemiev D, Pfister IB, Schild C, Tillmann A, Heck K, *et al*. Twelve-Month Outcomes Using Aflibercept 8 mg in Treatment-Naïve and Pretreated Diabetic Macular Edema: A Swiss Retina Research Network Report. *Ophthalmology Science*. 2026;6(4):101087. doi: 10.1016/j.xops.2026.101087.
31. Alsafi Z, Bedan AH, Gartaganis P, Ashraf MO, Kareem M, Jarrar Z, Ali A, Younis S. Efficacy and Safety of 8mg Aflibercept in Treating Diabetic Macular Oedema: Real-World Data. [ePoster]. En: EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sep 2025.
32. Barbosa GCS, Bala S, Mohan N, Srivastava SK, Kaiser PK, Sastry A, *et al*. Real-World Functional and Anatomic Outcomes With Aflibercept 8.0 mg in Patients With Diabetic Macular Edema. *J Vitreoretin Dis*. 2025:24741264251376918.
33. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, *et al*. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
34. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1):150. doi: 10.1186/s12886-015-0148-2.
35. Mitchell P, Arnold J, Fraser-Bell S, Kang HK, Chang AA, Tainton J, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema refractory to anti-vascular endothelial growth factors: the AUSSIEDEX study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023;8(1):e001224. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001224.
36. Çakmak S, Demir G, Tunç U, Sukun EY, Akbas YB, Ozkaya A, *et al*. Should intravitreal dexamethasone implant in refractory diabetic macular

edema be used as an adjuvant therapy or switch therapy? *Arq Bras Oftalmol*. 2025;88(2):e20230229. doi: 10.5935/0004-2749.2023-0229.

37. Zarranz-Ventura J, Romero-Núñez B, Bernal-Morales C, Velazquez-Villoria D, Sala-Puigdollers A, Figueras-Roca M, *et al*. Differential response to intravitreal dexamethasone implant in naïve and previously treated diabetic macular edema eyes. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):443. doi: 10.1186/s12886-020-01716-2.
38. Chakraborty S, Sheth J, Ganguly S, Reddy R. Twelve-Month Response and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Treatment-Naïve and Recalcitrant Diabetic Macular Edema (TREAT-DME Study). *Clin Ophthalmol*. 2025;19:4885-95. doi: 10.2147/OPTH.S555873.
39. Hsia NY, Lin CJ, Chen HS, Chang CH, Bair H, Lai CT, *et al*. Short-Term Outcomes of Refractory Diabetic Macular Edema Switch From Ranibizumab to Dexamethasone Implant and the Influential Factors: A Retrospective Real World Experience. *Front Med*. 2021;8(649979). doi: 10.3389/fmed.2021.649979.
40. Raizada S, Al Kandari J, AL Diab F, Al Sabah K, Kumar N, Mathew S, *et al*. Timing of Switching to Steroid Implants in Cases of Recalcitrant Diabetic Macular Edema Not Responding to Anti-vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Therapy: A Real-World Study. *Cureus*. 2024;14;16(6):e62385. doi: 10.7759/cureus.62385.
41. Ozsaygili C, Duru N. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and aflibercept in patients with treatment-naive diabetic macular edema with serous retinal detachment. *Retina*. 2020;40(6):1044-52. doi: 10.1097/IAE.0000000000002537.
42. Tang H xin, Li J jing, Yuan Y, Ling Y, Mei Z, Zou H. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0305573. doi: 10.1371/journal.pone.0305573.
43. Zhou B, Liu H, Xiong F. Efficacy and safety of dexamethasone or triamcinolone in combination with anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One*. 2025;20(2):e0318373. doi: 10.1371/journal.pone.0318373.
44. Chen F, Wang X, Chen M, Xin M, Xian Y. Efficacy of dexamethasone intravitreal implant combined with anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2026;16:16:1673371. doi: 10.3389/fendo.2025.1673371.
45. Coelho J, Malheiro L, Melo Beirão J, Meireles A, Pessoa B. Real-world retrospective comparison of 0.19 mg fluocinolone acetonide and 0.7 mg dexamethasone intravitreal implants for the treatment of diabetic macular edema in vitrectomized eyes. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1751-9. doi: 10.2147/OPTH.S201611.
46. Turgut F, Somfai GM, Tappeiner C, Hatz K, Mantel I, Ambresin A, *et al*. Intravitreal Dexamethasone Implant in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pretreated Diabetic Macular Edema—A Swiss Cohort Study. *Pharmaceuticals*. 2024;17(9):1235. doi: 10.3390/ph17091235.

6. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN VENOSA

6.1. Ranibizumab
C. Rius Tornés 298

6.2. Aflibercept 2 mg
J. Widmer-Pintos, R. Bouchikh-El Jarroudi, S. Ruíz-Bilbao 305

6.3. Faricimab
T. Pablos Jiménez, J. Fernández Engroba 312

6.4. Aflibercept 8 mg
A. Gómez-Benlloch, A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales 317

6.5. Implante de dexametasona
S. Catalán Coronado, S. Alforja, J. Giralt, MJ. Navarro Angulo, C. Bernal-Morales 322

6.6. Estudios comparativos entre fármacos en vida real
M. Mateos Olivares, I. Ismael Trías 329

Ranibizumab
Ranibizumab

C. Rius Tornés

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):298-304
doi: 10.18176/annalsoftal.0082

Resumen

La oclusión venosa de la retina constituye la segunda patología vascular retiniana más frecuente, siendo el edema macular secundario la principal causa de deterioro de la agudeza visual (AV) en estos pacientes. Su fisiopatología está relacionada con la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que fundamenta el uso de terapias anti-VEGF como tratamiento de primera línea.
El ranibizumab fue el primer fármaco aprobado dentro de este grupo para el tratamiento del edema macular secundario a oclusiones venosas, demostrando en ensayos clínicos controlados una mejoría significativa y sostenida de la AV. Estos beneficios son especialmente evidentes cuando el tratamiento se inicia de forma precoz y se mantiene con un régimen intensivo de inyecciones intravítreas. Asimismo, es importante diferenciar entre oclusión venosa central de la retina (OVCR) y oclusión de rama venosa de la retina (ORVR), ya que los pacientes del primer grupo requieren un seguimiento más estrecho, así como un mayor número de inyecciones para alcanzar un adecuado control de la enfermedad.
No obstante, en la práctica clínica habitual, la aplicación de los protocolos descritos se ve limitada por factores como la carga asistencial, lo que conlleva frecuentemente un infratratamiento en comparación con los ensayos clínicos. En este escenario, estrategias terapéuticas más flexibles, como el enfoque *treat and extend* (TE), se presentan como alternativas para optimizar el tratamiento en pacientes seleccionados.

Palabras clave: Oclusión venosa retiniana. Edema macular. Ranibizumab. Terapia anti-VEGF.

Resum

L'oclusió venosa de la retina constitueix la segona patologia vascular retiniana més freqüent, i l'edema macular secundari n'és la principal causa de deteriorament de l'agudesa visual (AV). La seva fisiopatologia està relacionada amb la sobreexpressió del factor de creixement endotelial vascular (VEGF), fet que fonamenta l'ús de les teràpies anti-VEGF com a tractament de primera línia.
El ranibizumab va ser el primer fàrmac aprovat dins d'aquest grup per al tractament de l'edema macular secundari a les oclusions venoses, demostrant en assaigs clínics controlats una millora significativa i sostinguda de l'agudesa visual. Aquests beneficis són especialment evidents quan el tractament s'inicia de manera precoç i es manté amb un règim intensiu d'injeccions intravítries. Així mateix, és important diferenciar entre l'oclusió venosa central de la retina (OVCR) i l'oclusió venosa de branca retiniana (ORVR), ja que els pacients del primer grup requereixen un seguiment més estret, així com un nombre més elevat d'injeccions per assolir un control adequat de la malaltia.
No obstant, en la pràctica clínica, l'aplicació dels protocols descrits es veu limitada per factors com la càrrega assistencial, fet que sovint comporta un infratractament en comparació amb els assaigs clínics. En aquest escenari, estratègies terapèutiques més flexibles, com l'enfocament *treat and extend* (TE), es presenten com a alternatives per optimitzar el tractament en pacients seleccionats.

Paraules clau: Oclusió venosa retiniana. Edema macular. Ranibizumab. Teràpia anti-VEGF.

Abstract

Retinal vein occlusion is the second most common retinal vascular disease, with secondary macular edema being the leading cause of visual acuity impairment in affected patients. Its pathophysiology is associated with the overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF), which provides the rationale for the use of anti-VEGF therapies as first-line treatment.
Ranibizumab was the first drug approved within this therapeutic class for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusions, demonstrating significant and sustained improvements in visual acuity in controlled clinical trials. These benefits are particularly evident when treatment is initiated early and maintained through an intensive regimen of intravitreal injections. Furthermore, it is important to distinguish between central retinal vein occlusion (OVCR) and branch retinal vein occlusion (ORVR), as patients with central retinal vein occlusion require closer follow-up and a greater number of injections to achieve adequate disease control.
However, in routine clinical practice, the implementation of the treatment protocols described in clinical trials is often limited by factors such as healthcare workload, frequently resulting in undertreatment compared with trial settings. In this context, more flexible therapeutic strategies, such as the treat and extend (TE) approach, have emerged as valuable alternatives for optimizing treatment in selected patients.

Keywords: Retinal vein occlusion. Macular edema. Ranibizumab. Anti-VEGF therapy.

6.1. Ranibizumab
Ranibizumab

C. Rius Tornés
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona.

Correspondencia:
Carolina Rius Tornés
E-mail: crius@mutuaterrassa.cat

Introducción

La oclusión venosa retiniana (OVR) constituye la segunda patología vascular de la retina más frecuente tras la retinopatía diabética. Se clasifica en función de la localización de la obstrucción en OVCR, cuando esta se produce a nivel del nervio óptico y compromete todos los cuadrantes retinianos; oclusión venosa hemicentral, que afecta aproximadamente a la mitad de la retina y suele considerarse una variante de la OVCR; y ORVR, cuando la obstrucción afecta a un territorio venoso localizado[1].

El estudio de las OVR presenta como principal dificultad su marcada heterogeneidad, que se manifiesta en la variabilidad de la extensión del daño retiniano, el grado de isquemia y la evolución natural de la enfermedad entre pacientes. Asimismo, la ausencia de consenso generalizado en cuanto a las estrategias terapéuticas y los intervalos de tratamiento, junto con la inclusión frecuente de OVCR y ORVR en análisis conjuntos, introduce potenciales sesgos en la interpretación de los resultados[2,3].

A pesar de esta variabilidad, existe una amplia evidencia científica que respalda la eficacia y el perfil de seguridad favorable de los fármacos anti-VEGF, que se han consolidado como tratamiento de primera línea[4]. Entre estos fármacos, el ranibizumab fue el primero en obtener aprobación para el tratamiento del edema macular secundario a OVR, tanto central como de rama[5]. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada en ensayos clínicos; sin embargo, su aplicación en la práctica clínica habitual plantea desafíos, debido a la necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes y a intervalos de seguimiento estrechos.

En este contexto, el presente capítulo revisa los resultados obtenidos con ranibizumab en ensayos clínicos, así como la evidencia derivada de su utilización en la práctica clínica real en OVR.

Resultados en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos BRAVO y CRUISE (2012) fueron los primeros en evaluar la eficacia y seguridad de las inyecciones mensuales de ranibizumab en el tratamiento del edema macular secundario a OVR, de rama y central, respectivamente[6]. Se trató de ensayos de fase III, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo, en los cuales se incluyeron 397 y 392 pacientes, respectivamente.

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados en tres grupos y tratados durante un periodo inicial de seis meses: el primer grupo recibió dosis mensuales de 0,3 mg de ranibizumab; el segundo, dosis mensuales de 0,5 mg; y el tercer grupo, placebo. Posteriormente se inició una segunda fase de seis meses más en la que todos los pacientes, incluyendo los que hasta entonces habían sido asignados al grupo placebo, pasaron a una pauta de tratamiento *pro re nata* (PRN, por razón necesaria) con ranibizumab. Se consideró como resultado principal clínicamente significativo una ganancia ≥15 letras en la escala ETDRS.

Ambos estudios demostraron una mejoría significativa de la AV en todos los pacientes tratados con ranibizumab, observable desde el primer mes. El tiempo medio para alcanzar una ganancia de 15 letras o más fue de 12,0 meses en el grupo placebo, frente a 4,8 (ranibizumab 0,3 mg) y 4,0 meses (ranibizumab 0,5 mg) en el estudio BRAVO y de 12,2, 5,9 y 5,2 meses en el estudio CRUISE, respectivamente. La proporción acumulada de pacientes que habían ganado alguna vez ≥15 letras respecto al valor basal hasta el mes 12 fue del 50% (placebo), 68% (ranibizumab 0,3 mg) y 71% (ranibizumab 0,5 mg) en el estudio BRAVO; y del 42, 61 y 66%, respectivamente, en el estudio CRUISE.

Tras el cambio a tratamiento con ranibizumab en pauta PRN a partir del sexto mes, un 10,8% (BRAVO) y un 26,6% (CRUISE) de los pacientes inicialmente asignados a placebo experimentaron una ganancia ≥15 letras. Así pues, aunque el tratamiento diferido permitió recuperar parte de la función visual, los resultados obtenidos fueron inferiores a los alcanzados por los pacientes tratados con ranibizumab desde el inicio.

Si bien los resultados fueron globalmente similares en ambos estudios, se observó una mejoría más sustancial en los pacientes de BRAVO, probablemente debido a las características clínicas más favorables de las ORVR frente a las OVCR, con pacientes que partían de una AV basal mayor[7,8].

Con el objetivo de evaluar la evolución a más largo plazo, un total de 304 pacientes de cada ensayo fueron incluidos en el estudio de extensión HORIZON, con un seguimiento adicional de 12 meses[9]. En este estudio los pacientes fueron evaluados al menos cada tres meses, más frecuentemente si lo necesitaban, y se administraba el tratamiento de 0,5 mg de ranibizumab si el grosor macular central era superior a 250 µm o si había evidencia de edema macular que comprometía la AV. Este intervalo menos estricto de visitas se tradujo en una reducción en el número de inyecciones administradas.

Los pacientes con ORVR se mantuvieron relativamente estables, aun con el nuevo régimen de tratamiento. No fue así en el grupo de OVCR, en el que fue necesario un tratamiento más intensivo para preservar las ganancias obtenidas en los 12 meses de CRUISE, evidenciando nuevamente una evolución más agresiva de la enfermedad en este grupo, con mayor necesidad de inyecciones. Asimismo, se puso de manifiesto la variabilidad de la patología, ya que en el mismo grupo de OVCR, hubo pacientes que requirieron inyecciones mensuales, otros con necesidad intermitente e incluso pacientes que no presentaron recurrencia del edema macular durante los 12 meses de seguimiento.

Posteriormente el estudio SHORE (2013) evaluó el uso de distintas pautas de tratamiento. Se incluyeron 202 pacientes con OVR y después de un periodo de mínimo de siete meses de inyecciones mensuales de ranibizumab 0,5 mg (hasta adquirir la estabilidad en AV y grosor macular), se aleatorizó a los pacientes en dos grupos: pauta PRN (85 pacientes) o mantenimiento de dosis mensuales (86 pacientes). Los sujetos que no llegaron a la estabilidad se mantuvieron con pauta mensual. A los 15 meses, no se encontraron diferencias significativas en AV entre los dos grupos de tratamiento.

El estudio incluyó conjuntamente pacientes con ORVR y OVCR, y cuando se realizó el análisis por subgrupos de los dos tipos de oclusión, tampoco se obtuvieron diferencias significativas en la AV final. Pese a ello, los pacientes con OVCR requirieron más inyecciones que los pacientes con ORVR para mantener la estabilidad. En ORVR se obtuvo una AV ligeramente más elevada en los pacientes incluidos en el grupo PRN, atribuida a que partían de mejores AV basales. En OVCR se detectó un leve empeoramiento del grosor macular, con mayor número de recidivas pero sin afectación significativa de la AV final. Así, se concluyó que el cambio de régimen a PRN no comprometía el resultado final en la visión comparado con un régimen mensual[10].

Adicionalmente, los estudios BRIGHTER y CRYSTAL (2017) ampliaron la evidencia disponible al evaluar la eficacia de ranibizumab 0,5 mg en regímenes PRN durante 24 meses en oclusiones de rama y central, respectivamente.

En el estudio BRIGHTER[11] se evaluaron 455 pacientes con ORVR a los cuales se les administró una dosis de carga (tres inyecciones mensuales) seguida de pauta PRN. A los pacientes se les aleatorizó en tres grupos: ranibizumab en monoterapia, combinado con fotocoagulación láser y láser en monoterapia. A los seis meses, los grupos en tratamiento con ranibizumab 0,5 mg, con o sin láser, obtuvieron mejores resultados de AV, independientemente del grado de isquemia macular basal o la duración de la enfermedad. A los 24 meses no se observaron diferencias significativas entre ranibizumab en monoterapia y su combinación con láser. Los pacientes presentaron mejoría en la AV basal independientemente de la duración de la enfermedad, pero se registraron mejoras más

sustanciales en aquellos en los que el tratamiento se inició en los primeros tres meses de evolución, sugiriendo el inicio temprano del tratamiento como factor predictivo de la visión final.

Por otro lado, el estudio CRYSTAL[12] incluyó 357 pacientes con edema macular secundario a OVCR. La pauta de tratamiento consistió en administrar ranibizumab 0,5 mg en monoterapia durante al menos tres meses, hasta la estabilización visual. Posteriormente, se indicaba el tratamiento en pauta PRN al percibir una disminución de la AV por actividad de la enfermedad. Todos los pacientes mejoraron las AV basales, y del mismo modo que el estudio BRIGHTER, aquellos que partían de mejores visiones tuvieron ganancias superiores. Por tanto, se demostró la eficacia de un enfoque más individualizado del tratamiento.

En un subgrupo de pacientes (35%), fue posible espaciar las visitas hasta intervalos de dos meses y en dos terceras partes de estos pacientes no se precisó tratamiento en la visita evitada. Este dato sugirió la posibilidad de realizar controles dos veces al mes en algunos pacientes con OVCR, aunque en ningún paciente se pudo extender más este intervalo durante los 24 meses que duró el estudio.

En conjunto, los pacientes con OVCR necesitaron más visitas y más inyecciones para la estabilización del edema que los pacientes con ORVR, con una media de 13 inyecciones en el estudio CRYSTAL, comparado con 11 inyecciones en el estudio BRIGHTER.

Siguiendo esta línea de tratamiento más individualizada, y ante las limitaciones que plantea la aplicación de los protocolos de los ensayos clínicos en la práctica clínica real, en los últimos años ha aumentado el interés por la estrategia TE. Aunque, como se ha presentado, la mayor parte de la evidencia con ranibizumab en OVR procede de ensayos clínicos basados en regímenes mensuales o PRN, el TE, implementado con éxito en otras patologías retinianas, ha emergido como una alternativa prometedora para mantener la eficacia visual y anatómica reduciendo la carga asistencial. No obstante, la evidencia disponible de la pauta TE en OVR es todavía limitada y procede principalmente de estudios retrospectivos y series de menor tamaño. El único ensayo prospectivo aleatorizado específico fue el de Casselholm de Salles *et al*., que demostró que el TE con ranibizumab mantenía los resultados visuales, aunque requería una mayor frecuencia de inyecciones[13]. Estudios retrospectivos adicionales, como los de Guichard *et al*., respaldan la viabilidad del TE con ranibizumab y sugieren un mejor control anatómico frente a PRN, a costa de un mayor número de tratamientos[14].

Resultados en la vida real

Como se ha expuesto previamente, existe una sólida evidencia procedente de ensayos clínicos que respalda el uso de ranibizumab en el tratamiento del edema macular secundario a OVR, así como la relevancia de un abordaje precoz, intensivo e individualizado. No obstante, la extrapolación de estos protocolos al mundo real presenta limitaciones importantes, derivadas de la mayor heterogeneidad de los pacientes, la variabilidad en los patrones de tratamiento, el acceso a la atención especializada y las diferencias en el manejo entre centros y sistemas sanitarios[15].

Con el objetivo de evaluar la efectividad del tratamiento en un contexto que se correspondiera más con la realidad de la práctica clínica habitual, se desarrolló el estudio LUMINOUS (2021)[16,17]. Consistió en un estudio prospectivo observacional con un seguimiento de cinco años que incluyó múltiples patologías retinianas, entre ellas la ORVR y la OVCR. Se reclutaron 1.048 pacientes con OVCR y 1.366 con ORVR procedentes de diversos países, incluyendo España. Los pacientes participantes fueron tratados mayoritariamente siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica vigente en aquel momento, con inyecciones mensuales de ranibizumab hasta alcanzar la estabilidad clínica y el posterior cambio a pauta PRN.

En el subgrupo de pacientes con OVR, los resultados mostraron una mayor ganancia de AV en pacientes *naïve*, y el inicio del tratamiento de forma precoz se asoció también a mejores resultados funcionales. Los pacientes con peor AV basal tuvieron una mayor ganancia relativa de AV.

Así pues, los hallazgos fueron congruentes con los obtenidos en los ensayos clínicos previos, tanto en casos de OVCR como en ORVR. Sin embargo, se debe considerar que al tratarse de pacientes del mundo real, los criterios de inclusión en este estudio fueron más amplios. Así, las AV iniciales de los pacientes reclutados fueron, en promedio, peores que las de los ensayos clínicos. Asimismo, se reflejó un patrón generalizado de infratratamiento en comparación con los ensayos clínicos, ya que el número de inyecciones que recibieron los pacientes fue menor. Este dato sumado a las pérdidas de seguimiento por falta de adherencia, condicionaron en gran medida la AV final.

Entre las principales limitaciones del estudio LUMINOUS, destaca la ausencia de información sobre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la OVR hasta el inicio del tratamiento. También es remarcable que se incluyeron pacientes de diferentes países con contextos distintos en los sistemas de salud y económicos y con acceso variable a la consulta oftalmológica especializada. Todos estos factores sociales dificultan la comparación directa entre tratamientos y resultados.

Resultados similares se extrajeron del estudio observacional OCEAN (2019)[18], que incluyó 744 pacientes alemanes con ORVR y OVCR tratados con ranibizumab (de nuevo según la ficha técnica) con un seguimiento de 24 meses. En este estudio se incluyeron pacientes con una mayor variabilidad clínica, reflejando mejor la práctica habitual. En los casos más leves, principalmente ORVR, se observó una probabilidad de mejoría espontánea del edema macular, describiendo un tipo de paciente que podría estar sobretratado cuando se aplican los protocolos más rígidos descritos en los ensayos clínicos. Por el contrario, en los casos de OVCR se evidenció una menor respuesta al tratamiento, ya que los pacientes presentaban afectaciones más graves y eran más susceptibles a empeorar con la reducción en la frecuencia y número de inyecciones recibidas. Estos hallazgos sugieren la necesidad de diferenciar el manejo de los pacientes con oclusiones centrales y de rama desde el inicio, siendo las primeras candidatas a un seguimiento e intervalo de tratamiento más intensivo.

El beneficio de la estrategia del TE se encuentra en la reducción del número de visitas e inyecciones, sin comprometer la efectividad y mejorando la adhesión al tratamiento[19]. Uno de los trabajos que ha evaluado esta pauta en OVR es el de Hosogi *et al*., un estudio retrospectivo con 32 pacientes con ORVR que, tras un año de tratamiento en pauta TE, fueron aleatorizados en dos grupos: en aquellos que estaban en un intervalo de tratamiento igual o superior a 12 semanas, se hizo *switch* a una estrategia PRN; y aquellos con pautas de tratamiento inferiores a 12 semanas se mantuvieron en TE. A los 24 meses, un 31% de los pacientes en pauta PRN no presentaron recurrencias después del periodo inicial. Del 69% de pacientes restantes, un 34,4% pudieron ser extendidos por periodos de más de 12 semanas, y el 34,4% restante mantuvieron pauta TE más cortas por recidivas frecuentes. En relación a la AV, no se encontraron diferencias significativas entre grupos[20]. Guichard *et al*., en un estudio retrospectivo comparando PRN frente a TE en edema macular secundario a OVR, sí que concluyó que los pacientes de TE tenían mejores resultados funcionales y anatómicos comparados con los del grupo de PRN a los dos años[14].

En 2022, se publicó en España el primer estudio para evaluar el uso de ranibizumab en pauta TE, en el que un 30% de los pacientes se pudo extender el tratamiento a más de 12 semanas. Esta estrategia se asoció a una mejoría de AV y disminución del grosor macular central estadísticamente significativa[21].

Por último, Nanji *et al*., publicaron un metaanálisis (2022) centrado en TE en OVR, en el que concluían que la terapia es viable y efectiva. Aun así, recomendaban hacer una lectura prudente de los resultados, debido a la gran variabilidad en los diseños de los estudios incluidos en el análisis (con distintas pautas de tratamiento, fármacos utilizados y tiempos de seguimiento cortos)[19].

En conjunto, la estrategia TE con ranibizumab puede ser un régimen efectivo en pacientes con edema macular secundario a OVR. Las investigaciones futuras con pacientes de la práctica clínica habitual deberían orientarse a establecer protocolos terapéuticos que, manteniendo un grado adecuado de estandarización, incorporen suficiente flexibilidad para tener en cuenta la variabilidad entre pacientes con OVR y adaptarse en cada caso individualizando el tratamiento[22].

Conclusión

Los fármacos anti-VEGF, entre ellos el ranibizumab, se han consolidado como primera línea de tratamiento para el edema macular secundario a OVR. La evidencia procedente de ensayos clínicos ha demostrado de forma consistente su eficacia en la mejora de la AV y en la reducción del grosor macular, con un perfil de seguridad favorable.

Sin embargo, uno de los principales retos en el manejo de esta patología radica en la elevada heterogeneidad clínica de las oclusiones venosas, tanto en su presentación como en su evolución. Estas diferencias no solo condicionan el pronóstico visual, sino también la intensidad y frecuencia del tratamiento requerido. En general, los pacientes con OVCR presentan un peor pronóstico, requieren un mayor número de inyecciones y un seguimiento más estrecho para mantener los beneficios obtenidos, mientras que los casos de ORVR suelen mostrar una evolución más favorable y mejor respuesta al tratamiento.

A pesar de la solidez de los datos obtenidos en ensayos clínicos, su extrapolación a la práctica clínica habitual presenta limitaciones significativas. Los estudios en vida real han evidenciado un patrón de infratratamiento, con menor número de inyecciones y retrasos en el inicio de la terapia, lo que repercute negativamente en los resultados visuales finales. Factores como la carga asistencial o la adherencia del paciente al tratamiento contribuyen a esta discrepancia entre la evidencia y la práctica clínica.

En este contexto, surge la necesidad de optimizar las estrategias terapéuticas mediante regímenes más flexibles e individualizados. Las pautas PRN han demostrado ser eficaces en el mantenimiento de los resultados visuales tras una fase inicial de tratamiento intensivo, aunque siguen requiriendo un número de visitas elevado. Por otro lado, el enfoque TE, la pauta más utilizada en la actualidad, permite una individualización del tratamiento y una reducción en la frecuencia de visitas e inyecciones sin comprometer la eficacia, mejorando así la adherencia y disminuyendo la carga tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

Más allá de la optimización de las estrategias de tratamiento, en los últimos años, el panorama terapéutico del edema macular secundario a OVR ha experimentado una evolución significativa debido a la incorporación de nuevos agentes anti-VEGF de mayor duración de acción, capaces de mantener resultados funcionales y anatómicos con intervalos de retratamiento más prolongados. Paralelamente, los implantes intravítreos de corticosteroides continúan siendo una alternativa eficaz en situaciones clínicas seleccionadas. En este contexto, el posicionamiento actual de ranibizumab deberá interpretarse dentro de un enfoque terapéutico cada vez más individualizado, en el que la selección del tratamiento se adapte a las características clínicas y las necesidades de cada paciente.

En conclusión, el ranibizumab representa una herramienta terapéutica altamente eficaz en el manejo del edema macular secundario a OVR. No obstante, su papel continuará evolucionando en un escenario caracterizado por la disponibilidad de fármacos con mayor durabilidad y por la creciente implantación de biosimilares de ranibizumab, que podrían favorecer una mayor accesibilidad y eficiencia sin comprometer la eficacia ni la seguridad. Futuras investigaciones deberán definir el posicionamiento óptimo de cada alternativa terapéutica, identificar factores predictivos de respuesta y desarrollar estrategias de tratamiento cada vez más personalizadas y coste-efectivas.

Puntos clave

- Ranibizumab es un tratamiento eficaz para el edema macular secundario a OVR.
- Los pacientes con OVCR suelen presentar una enfermedad más grave y peor pronóstico visual, requiriendo un número mayor de inyecciones y control más estrecho que los pacientes con ORVR.
- La efectividad del tratamiento en la práctica clínica habitual está condicionada por limitaciones asistenciales y mayor heterogeneidad, factores que no se contemplan en los ensayos clínicos, lo que puede disminuir los beneficios en la AV alcanzada.
- Estrategias individualizadas como TE representan una alternativa prometedora para adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

Bibliografía

1. Cornish EE, Zagora SL, Spooner K, Fraser-Bell S. Management of macular oedema due to retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023;51(4):313-38.
2. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Blotner S, Quezada-Ruiz C, Liu M, Haskova Z. Heterogeneity in disease activity, frequency of treatments, and visual outcomes among patients with retinal vein occlusion: relationship between injection need and vision with as-needed ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2024;108(9):1216-25.
3. Rassi TNO, Amaral DC, Mund E, Pimentel ALM, Louzada RN, Maia M. Assessing long-term feasibility and efficacy of treatments for retinal vein occlusion macular edema: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Ocul Pharm Ther*. 2026;42(1):12-20.
4. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. *Eye*. 2022;36(5):909-12.
5. Huang JM, Khurana RN, Ghanekar A, Wang PW, Day BM, Blodi BA, *et al*. Disease-modifying effects of ranibizumab for central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(3):799-805.
6. Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1059-66.
7. Dychiao RGK, Crisostomo KGR, Magpantay DMM, Azarcon CP, Artiaga JCM. Infographic: ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion (CRUISE). *Eye*. 2024;38(Suppl 2):57-8.
8. Crisostomo KGR, Dychiao RGK, Magpantay DMM, Azarcon CP, Artiaga JCM. Infographic: ranibizumab for macular oedema following branch retinal vein occlusion (BRAVO). *Eye*. 2024;38(Suppl 2):61-2.
9. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, *et al*. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-9.

10. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, *et al*. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2432-42.
11. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Gekkieva M, Barnes E, *et al*. Sustained benefits of ranibizumab with or without laser in branch retinal vein occlusion: 24-month results of the BRIGHTER study. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1778-87.
12. Larsen M, Waldstein SM, Priglinger S, Hykin P, Barnes E, Gekkieva M, *et al*. Sustained benefits from ranibizumab for central retinal vein occlusion with macular edema: 24-month results of the CRYSTAL study. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(2):134-42.
13. Casselholm de Salles M, Amrén U, Kvanta A, Epstein DL. Injection frequency of aflibercept versus ranibizumab in a treat-and-extend regimen for central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Retina*. 2019;39(7):1370-6.
14. Guichard MM, Xavier AR, Türksever C, Pruente C, Hatz K. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography-Driven Treat-and-Extend and Pro Re Nata Regimen in Patients with Macular Oedema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Month Evaluation and Outcome Predictors. *Ophthalmic Res*. 2018;60(1):29-37.
15. Hunter A, Williams M. Long-term outcomes for patients treated for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022;7(1):e001010.
16. Pearce I, Clemens A, Brent MH, Lu L, Gallego-Pinazo R, Minnella AM, *et al*. Real-world outcomes with ranibizumab in branch retinal vein occlusion: the prospective, global, LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234739.
17. Lotery A, Clemens A, Tuli R, Xu X, Shimura M, Nardi M, *et al*. Effectiveness and safety of ranibizumab in patients with central retinal vein occlusion: results from the real-world, global, LUMINOUS study. *Eye* (Lond). 2022;36(8):1656-61.
18. Callizo J, Ziemssen F, Bertelmann T, Feltgen N, Vögeler J, Koch M, *et al*. Real-world data: ranibizumab treatment for retinal vein occlusion in the OCEAN study. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2167-79.
19. Nanji K, Khan M, Khalid MF, Xie JS, Sarohia GS, Phillips M, *et al*. Treat-and-extend regimens of anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinal vein occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(6):e1199-208.
20. Hosogi M, Shiode Y, Morizane Y, Kimura S, Hosokawa M, Doi S, *et al*. Two-year results of intravitreal ranibizumab injections using a treat-and-extend regimen for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Med Okayama*. 2019;73(6):517-22.
21. Rodríguez-Fernández CA, Campo-Gesto A, López-López A, Gayoso-Rey M. Real-world evidence for treat-and-extend regimen of ranibizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Pharmaceuticals*. 2022;15(1):59.
22. Ang JL, Ah-Moye S, Kim LN, Nguyen V, Hunt A, Barthelmes D, *et al*. A systematic review of real-world evidence of the management of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye*. 2020;34(10):1770-96.

Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

J. Widmer-Pintos, R. Bouchikh-El Jarroudi, S. Ruíz-Bilbao

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):305-311
doi: 10.18176/annalsoftal.0083

Resumen

El edema macular (EM) es la principal causa de pérdida visual en la obstrucción venosa de la retina (OVR), siendo el factor de crecimiento vascular endotelial su mediador clave. Aflibercept 2 mg intravítreo ha demostrado eficacia y seguridad tanto en ensayos clínicos de fase III (COPERNICUS, GALILEO, VIBRANT) como en estudios de vida real (AURIGA, CENTERA). Los resultados muestran mejoras significativas de la agudeza visual y de la anatomía retiniana, con un perfil de seguridad favorable. Las pautas de tratamiento flexible (*treat and extend*) permiten reducir la carga de inyecciones manteniendo los beneficios funcionales y estructurales. Los biosimilares de aflibercept, avalados por estudios de bioequivalencia en degeneración macular asociada a la edad, son extrapolables a la OVR a nivel regulatorio (comparten el mecanismo final del EM, aunque el desencadenante es distinto), aunque la evidencia específica en esta patología es aún limitada y son necesarios más datos de vida real.

Palabras clave: Obstrucción venosa de retina. Edema macular. Aflibercept.

Resum

L'edema macular (EM) és la principal causa de pèrdua visual en l'obstrucció venosa de la retina (OVR), i el factor de creixement endotelial vascular n'és el mediador clau. L'aflibercept intravitri de 2 mg ha demostrat eficàcia i seguretat tant en assajos clínics de fase III (COPERNICUS, GALILEO, VIBRANT) com en estudis de vida real (AURIGA, CENTERA). Els resultats mostren millores significatives de l'agudesa visual i de l'anatomia retiniana, amb un perfil de seguretat favorable. Les pautes de tractament flexible (*treat and extend*) permeten reduir la càrrega d'injeccions mantenint els beneficis funcionals i estructurals. Els biosimilars d'aflibercept, avalats per estudis de bioequivalència en degeneració macular associada a l'edat són extrapolables a l'OVR a escala reguladora (comparteixen el mecanisme final de l'EM, tot i que el desencadenant és diferent), encara que l'evidència específica en aquesta patologia és encara limitada i calen més dades de vida real.

Paraules clau: Obstrucció venosa de retina. Edema macular. Aflibercept.

Abstract

Macular oedema is the leading cause of visual loss in retinal vein occlusion, and vascular endothelial growth factor (VEGF) is its key mediator. Intravitreal aflibercept 2 mg has demonstrated efficacy and safety in both phase III clinical trials (COPERNICUS, GALILEO, VIBRANT) and real-world studies (AURIGA, CENTERA). Results showed significant improvements in visual acuity and retinal anatomy, with a favourable safety profile. Flexible treatment regimens, such as treat and extend, allow a reduction in injection burden while maintaining functional and structural benefits. Aflibercept biosimilars, supported by bioequivalence studies in neovascular age-related macular degeneration, can be extrapolated to retinal vein occlusion from a regulatory perspective (as they share the final common pathway of macular oedema despite differences in the underlying trigger). However, specific evidence in this condition remains limited, and further real-world data are needed.

Keywords: Retinal vein occlusion. Macular oedema. Aflibercept.

6.2. Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

J. Widmer-Pintos[1], R. Bouchikh-El Jarroudi[2], S. Ruíz-Bilbao[1]

[1]Servicio de Oftalmología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.[2]Servicio de Oftalmología. Hospital Municipal de Badalona. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:
Júlia Widmer Pintos
E-mail: jwpintos@gmail.com

Introducción

En las obstrucciones venosas de la retina (OVR), diferentes factores están involucrados en la patogénesis del edema macular (EM) secundario, destacando el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)[1,2]. Ante alteraciones del flujo vascular en la retina causadas por la OVR, aumenta la concentración de VEGF en la cavidad vítrea y el humor acuoso. Este aumento de VEGF conlleva un aumento patológico de la permeabilidad vascular, pudiendo producir EM[1]. Es por ello que este factor es una de las dianas del tratamiento del EM en OVR, mediante la inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF[3-5]. Con este objetivo, se han desarrollado diferentes terapias intravítreas (TIV)[4], incluyendo el aflibercept[6].

El objetivo del presente capítulo es abordar los resultados de los ensayos clínicos y de la práctica clínica real de la eficacia y seguridad de la TIV mediante aflibercept 2 mg para el tratamiento del EM en OVR.

Resultados de los ensayos clínicos

Edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina

Los pilares de la evidencia de aflibercept 2 mg en la oclusión de vena central de la retina (OVCR) se establecieron a través de los ensayos clínicos de fase III COPERNICUS y GALILEO. En estos estudios, se comparó la administración mensual de 2 mg de aflibercept intravítreo frente a inyecciones simuladas (*sham* o placebo) durante un periodo inicial de 24 semanas. El estudio GALILEO se llevó a cabo en 63 países europeos y de la región Asia-Pacífico, mientras que en el estudio COPERNICUS participaron Estados Unidos, Canadá, India, Israel, Argentina y Colombia[7,8].

En el estudio COPERNICUS, el 56,1% de los pacientes tratados con aflibercept ganaron ≥15 letras frente al 12,3% del grupo control (p <0,001). Resultados similares se observaron en GALILEO, con un 60,2% de pacientes que ganaron ≥15 letras frente al 22,1% (p <0,0001) de los controles. En cuanto a los resultados anatómicos, ambos estudios demostraron una reducción rápida y significativa del grosor retiniano central (CRT, *central retinal thickness*). En COPERNICUS, la disminución media fue de 457,2 µm; y en GALILEO, de 448,6 µm en la semana 24[7,8].

También el fármaco demostró ser eficaz frente a la prevención de complicaciones asociadas a la OVR: en el estudio COPERNICUS, en el tratamiento mensual con aflibercept, no se observó ningún caso de neovascularización secundaria (del segmento anterior, del nervio óptico o retiniana) en comparación con el grupo *sham* durante las primeras 24 semanas[7].

Edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana

La evidencia en oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) proviene principalmente del estudio VIBRANT, que comparó

aflibercept 2 mg frente al tratamiento con láser en rejilla. En este estudio, los resultados a 24 semanas mostraron que el 52,7% de los ojos en el grupo de aflibercept (inyecciones cada 4 semanas) ganaron ≥15 letras, comparado con el 26,7% en el grupo de láser ($p = 0,0003$). Además, la reducción media del CRT fue de 280,5 µm en el grupo de aflibercept y de 128,0 µm en el grupo de láser. En la fase de mantenimiento (52 semanas) y tras una fase de extensión de dosis cada ocho semanas (esquema fijo), los beneficios visuales se mantuvieron significativamente superiores en el grupo de aflibercept frente al grupo de láser/rescate (57,1% frente al 41,1%; $p = 0,0296$). La reducción media del CRT fue de 283,9 µm en el grupo de aflibercept y de 249,3 µm en el grupo de láser[9].

Respecto al impacto en la perfusión retiniana, los datos sugieren que la neutralización del VEGF podría limitar la progresión de la isquemia retiniana. El perfil de seguridad del aflibercept 2 mg en estos estudios se mantuvo consistente, con eventos adversos oculares predominantemente leves relacionados con el procedimiento de inyección, como hemorragia conjuntival, dolor ocular e incremento transitorio de la presión intraocular[9].

Resultados de los estudios en vida real

Edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina

Uno de los mayores estudios prospectivos observacionales multicéntricos en vida real que evaluó los resultados funcionales y estructurales de la TIV con aflibercept 2 mg para el manejo del EM en OVR fue el AURIGA. Este estudio multicéntrico se llevó a cabo en Francia, Alemania, Italia y Taiwán. Se incluyeron un total de 619 ojos (554 *naïve* y 65 previamente tratados) con dos años de seguimiento[2].

No obstante, no es el único estudio que ha evaluado los resultados de aflibercept 2 mg en EM por OVR en vida real. En el estudio de Hunt *et al.*[10], basado en el registro internacional Fight Retinal Blindness![11], se evaluaron los cambios de AV y de CRT de pacientes diagnosticados de OVCR en tratamiento intravítreo. Se trató de un estudio observacional y retrospectivo con ocho años de reclutamiento (entre 2010 y 2018) y tres años de seguimiento. Se incluyeron un total de 527 pacientes, de los cuales 128 fueron tratados con bevacizumab, 227 con ranibizumab y 172 con aflibercept.

Corazza *et al*. también publicó un trabajo similar, en el que comparaba la eficacia de ranibizumab frente a aflibercept en vida real. Se trató de un estudio retrospectivo realizado en un único centro en el Reino Unido en el que se incluyeron 316 ojos de 316 pacientes *naïve* diagnosticados de EM por OVR.

Finalmente, dos estudios evaluaron la eficacia de la pauta *treat and extend* (TE) en EM por OVR. Uno es CENTERA, un estudio de fase IV multicéntrico (42 centros de Australia, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, España e Inglaterra) en el que se incluyeron 150 ojos con 76 semanas de seguimiento y un solo brazo de tratamiento (aflibercept 2 mg)[12]. El otro es el de Volkman *et al.*[13], un estudio retrospectivo en el que se evaluaron los cambios de AV en pacientes con EM de diferentes causas tratados con régimen *pro re nata* (PRN) que pasaron a pauta TE, con un seguimiento de dos años. Solo en 16 de los pacientes incluidos en el estudio el EM era por OVR.

Resultados visuales

En el estudio AURIGA, el porcentaje de pacientes con EM por OVR *naïve* que lograron mejoras en la agudeza visual (AV) de ≥5, ≥10 y ≥15 letras ETDRS a los 24 meses fue del 66,5, 54,9 y 44,0%, respectivamente. Del grupo de pacientes que habían recibido tratamiento previo, estos porcentajes fueron del 55,7, 45,9 y 27,9%. Las proporciones de pacientes *naïve* y de pacientes tratados previamente que mantuvieron la visión a lo largo de los 24 meses del estudio (perdieron <15 letras) fueron del 91,4 y 86,9%, respectivamente[2].

En el estudio CENTERA, 105 pacientes (65,6%) ganaron ≥15 letras ETDRS a las 76 semanas con la pauta TE, y la ganancia media fue de 20,3 ± 19,5 letras[12].

Resultados estructurales

En el estudio AURIGA se observó una mejoría estructural importante. Si comparamos los resultados de los pacientes *naïve* y los previamente tratados, el fluido intrarretiniano pasó de estar presente en el 95,3 y 94,4% de los pacientes en la visita basal a disminuir al 39,9 y 77,8% a los 24 meses, respectivamente. En cuanto al fluido subretiniano, pasó del 53,2 y 37,7% basal al 5,9 y 16,7% a los 24 meses, respectivamente[2].

Seguridad

La mayoría de los efectos adversos descritos en los estudios fueron complicaciones menores, como molestias de superficie ocular e hiposfagmas[2,12]. En el estudio CENTERA, hasta un 81% de los pa-

cientes reportaron algún efecto adverso de la TIV con aflibercept 2 mg, representando un 4,9% los efectos adversos oculares serios reportados (oclusión de arteria, iridociclitis, etc.)[12]. En el estudio AURIGA, se reportaron un 24,7% de efectos adversos y un 0% de complicaciones graves[2]. Del total de 7.022 inyecciones realizadas en el estudio de Hunt *et al.*, se reportaron un caso de endoftalmitis infecciosa (con visión final de cuenta dedos) y dos casos de endoftalmitis no infecciosa (visión final de 51 y 79 letras ETDRS)[10].

Resultados del número de inyecciones

En el estudio CENTERA, con la pauta TE, se pudo alargar el tratamiento, y hasta un 45% de los pacientes pudieron conseguir un intervalo ≥8 semanas entre inyecciones[12].

En el estudio de Volkman *et al.*, de los 16 pacientes con EM por OVR, solo uno precisó inyecciones cada 4-6 semanas a los dos años de seguimiento, mientras que los 15 restantes (93,8%) recibían TIV con aflibercept 2 mg con un intervalo ≥8 semanas, llegando a un intervalo ≥10 semanas en hasta 11 pacientes (68,8%)[13].

Respecto a la comparación con ranibizumab evaluada en el estudio de Corazza *et al.*, aflibercept demostró disminuir el número de inyecciones en cinco años[14].

Edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana

Resultados visuales

En la cohorte AURIGA, no se encontraron diferencias significativas de ganancia visual a los 12 y 24 meses comparando las subcohortes de OVRC y ORVR[2]. En la cohorte de Corazza *et al.*, no se analizó la ganancia visual, sino la visión durante el seguimiento, siendo la visión basal y durante el seguimiento superior en los pacientes con ORVR respecto a los que tenían OVCR[14].

Resultados estructurales

Comparando la pauta TE y PRN, no se observaron diferencias en la disminución del grosor macular[15].

Resultados del número de inyecciones

La pauta TE presentó un menor número de inyecciones y de visitas respecto a la pauta PRN en el estudio de Corazza *et al.*[14]. En el estudio AURIGA, no se encontraron diferencias en la frecuencia de TIV entre OVCR y ORVR[2].

Fármacos biosimilares

Existe poca bibliografía actual respecto al uso de biosimilares en el tratamiento del EM asociado a OVR. El único estudio identificado que evalúa la eficacia y seguridad de un biosimilar de aflibercept 2 mg en la práctica real es el estudio ATRIA, que evalúa el Tyalia® (Cinnagen, Teherán, Irán) para el tratamiento del EM en OVR. Es un estudio retrospectivo que incluye solo 20 pacientes con EM por OVR[16]. En los resultados funcionales, la AV se mantuvo estable durante el seguimiento; en cuanto a los estructurales, en pacientes con fluido subretiniano (n = 4), en el 50% se resolvió (n = 2) y en el 25% (n = 1) se redujo; mientras que en pacientes con fluido intrarretiniano (n = 12), en el 8,3% se resolvió (n = 1) y se redujo en el 50% (n = 6). En este estudio se describió un caso de endoftalmitis.

Discusión

Eficacia: ensayos clínicos frente a práctica real

Los ensayos clínicos pivotales establecieron los beneficios del tratamiento con aflibercept 2 mg en el EM secundario a OVR. En la OVCR, los estudios COPERNICUS y GALILEO demostraron que más del 56 y del 60% de los pacientes, respectivamente, ganaban ≥15 letras a las 24 semanas con tratamiento mensual, junto con reducciones del CRT superiores a 450 µm. En la ORVR, el estudio VIBRANT mostró resultados igualmente favorables frente al tratamiento con láser, con un 52,7% de pacientes que ganaban ≥15 letras a las 24 semanas[7-9].

Los estudios de vida real reproducen, en términos generales, las mejoras visuales y anatómicas observadas en los ensayos controlados, aunque con algunas diferencias esperables atribuibles al contexto clínico. En el estudio AURIGA, el 44% de los pacientes sin tratamiento previo con OVCR ganó ≥15 letras a los 24 meses, una cifra inferior a la reportada en los ensayos de fase III. Esta discrepancia es consistente con lo descrito en la literatura para otras patologías tratadas con anti-VEGF, y se explica principalmente por una menor frecuencia real de inyecciones respecto a los protocolos de los ensayos clínicos, así como una mayor heterogeneidad de los pacientes incluidos (peor AV basal, mayor tiempo de evolución, comorbilidades asociadas) y la variabilidad en los criterios de retratamiento[2].

En este sentido, la revisión sistemática de Galvez-Olortegui *et al.*[4] subraya que la brecha entre los resultados de los ensayos clínicos y

la práctica real en OVR puede estar condicionada por la dificultad de mantener la frecuencia de inyecciones recomendada a lo largo del seguimiento. Esta observación refuerza la importancia de optimizar los regímenes de tratamiento en la práctica clínica habitual.

En cuanto a la mejora estructural, los resultados de vida real son más consistentes con los ensayos clínicos: la anatomía suele responder más uniformemente, mientras que la visión depende de AV basal, la presencia de isquemia, el tiempo de evolución y la instauración de un tratamiento de forma temprana. El estudio AURIGA demostró reducciones marcadas del fluido intrarretiniano y subretiniano a los 24 meses, especialmente en pacientes sin tratamiento previo, lo que confirma el potente efecto anatómico del aflibercept 2 mg, también fuera del entorno controlado[2].

Pautas de tratamiento: treat and extend frente a pro re nata

La elección entre las pautas de tratamiento PRN y TE ha sido objeto de análisis tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales. Los datos disponibles indican que la pauta TE logra una ganancia visual al menos comparable a la pauta PRN, con la ventaja añadida de reducir el número de inyecciones y de visitas, manteniendo resultados aceptables en estudios de fase IV/en vida real.

El estudio CENTERA, diseñado específicamente para evaluar la pauta TE en vida real, demostró que hasta el 45% de los pacientes alcanzaba un intervalo ≥8 semanas al final del seguimiento, con una ganancia media de +20,3 letras[12]. En el estudio de Volkman *et al*., el 93,8% de los pacientes con EM por OVR tratados con TE lograban un intervalo ≥8 semanas a los dos años[13]. Estos hallazgos son relevantes desde el punto de vista de la adherencia y la sostenibilidad del tratamiento, especialmente en un contexto de alta carga de inyecciones intravítreas en las unidades de retina. La revisión de Galvez-Olortegui *et al*. también respalda la viabilidad del régimen TE en el tratamiento del EM secundario a OVR, señalando que, en algunos estudios, no existen diferencias significativas con el tratamiento mensual o PRN, pero sí una reducción del número de inyecciones frente a la pauta mensual[4].

Con todo, la evidencia disponible advierte que esta reducción de la intensidad debe ser monitorizada: el seguimiento a dos años de COPERNICUS mostró una atenuación parcial de la ganancia visual obtenida en la fase controlada al pasar a un régimen PRN con menor frecuencia de monitorización tras la semana 52, lo que subraya que la optimización de la carga de tratamiento debe ir acompañada de un seguimiento estructurado para preservar los beneficios funcionales a largo plazo.

Papel actual de aflibercept 2 mg en el tratamiento de la oclusión venosa retiniana

La evidencia acumulada posiciona al aflibercept 2 mg como uno de los fármacos de referencia en el tratamiento del EM secundario a OVR, tanto de vena central como de rama. Su mecanismo de acción, que bloquea tanto el VEGF-A como el VEGF-B y el factor de crecimiento placentario, le confiere una capacidad de unión al VEGF de mayor afinidad que otros anti-VEGF, lo que podría explicar su efecto secante más pronunciado[17,18]. Además, los datos de los estudios COPERNICUS y GALILEO documentaron la eliminación de la progresión a neovascularización ocular durante las primeras 24 semanas en el grupo de aflibercept, un aspecto relevante en el manejo de las formas isquémicas[7,8].

En el contexto del panorama terapéutico actual, donde nuevos fármacos de mayor durabilidad están siendo evaluados en OVR[19], aflibercept 2 mg mantiene una posición consolidada, respaldada por una amplia evidencia clínica de calidad y un perfil de seguridad bien conocido[4].

Biosimilares

El desarrollo de biosimilares del aflibercept 2 mg representa una oportunidad para ampliar el acceso al tratamiento sin comprometer la eficacia ni la seguridad. Los programas de desarrollo clínico de estos fármacos se han apoyado en estudios pivotales en pacientes con la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad (DMAEn), considerada una población sensible para detectar diferencias clínicas entre el biosimilar y el fármaco de referencia. El estudio SB15-3001, por ejemplo, demostró equivalencia terapéutica en el cambio de mejor AV corregida a la octava semana, con resultados anatómicos comparables. Dado que el mecanismo de acción de aflibercept es común a través del bloqueo del VEGF-A y el factor de crecimiento placentario, y que las patologías angiogénicas de la retina comparten una fisiopatología similar, la biosimilaridad clínica demostrada en DMAEn permite la extrapolación a la OVR[20-24].

No obstante, la evidencia específica de biosimilares en OVR en la práctica real es todavía escasa: el único estudio disponible, el estudio

ATRIA, evaluó el uso de Tyalia® en solo 20 pacientes, con resultados preliminarmente favorables, pero insuficientes para extraer conclusiones definitivas por ser una muestra pequeña[16]. Será necesario disponer de mayor evidencia en esta indicación concreta para consolidar el papel de los biosimilares en el manejo del EM por OVR.

Conclusión

El aflibercept 2 mg intravítreo es un tratamiento eficaz y seguro para el EM secundario a OVR, con un cuerpo de evidencia sólido que abarca desde ensayos clínicos de fase III hasta estudios multicéntricos de práctica real.

Puntos clave

- Los ensayos COPERNICUS, GALILEO y VIBRANT establecieron la eficacia de aflibercept 2 mg en la OVCR y la ORVR, demostrando ganancias visuales significativas (>50-60% de pacientes con ≥15 letras) y reducciones marcadas del CRT a las 24 semanas.
- Los estudios de vida real, en particular el AURIGA, confirman el beneficio funcional y estructural de aflibercept 2 mg a largo plazo (24 meses), si bien con cifras de ganancia visual algo inferiores a las de los ensayos controlados, como es habitual en el contexto de la práctica clínica real.
- La pauta TE es una estrategia eficaz, ampliamente utilizada y preferible desde el punto de vista de la sostenibilidad asistencial, ya que permite extender los intervalos de tratamiento manteniendo los beneficios visuales y anatómicos, con una reducción de la carga de inyecciones y visitas respecto a la pauta PRN o mensual.
- Los biosimilares de aflibercept 2 mg, avalados por estudios de bioequivalencia en DMAEn, pueden utilizarse en OVR por extrapolación de indicaciones a nivel regulatorio, aunque la evidencia es aún limitada y son necesarios más datos de práctica real.
- Las guías de práctica clínica posicionan el anti-VEGF como tratamiento de primera línea del EM en OVR, sin establecer una preferencia clara entre los distintos fármacos disponibles, lo que otorga al clínico flexibilidad para individualizar el tratamiento según las características del paciente y según la capacidad de seguimiento y respuesta.

Bibliografía

1. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczuk L, Nicolas M, Sellam A, *et al*. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:20-68. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
2. Giocanti-Aurégan A, Donati S, Hoerauf H, Allmeier H, Rittenhouse KD, Machewitz T, *et al*. Real-World Management of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion with Intravitreal Aflibercept: 24-month Results from the AURIGA Observational Study. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(1):179-203. doi: 10.1007/s40123-023-00830-w.
3. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(6):C1358-66. doi: 10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1358.
4. Galvez-Olortegui J, Bouchikh-El Jarroudi R, Silva-Ocas I, Palacios-Herrera H, Cubillas-Martin M, Zavaleta-Mercado M, *et al*. Systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of retinal vein occlusion. *Eye*. 2024;38(9):1722-33. doi: 10.1038/s41433-024-03008-1.
5. Bouchikh-El Jarroudi R, Díaz-Aljaro PE, Castellví-Manent J, Romanic Bubalo N, Fernandez-Torrón RD, Sabala Llopart A, *et al*. Predictive value of optical coherence tomography biomarkers on visual outcomes in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2026;249(2):145-57. doi: 10.1159/000550350.
6. Aflibercept. En: Drugs and Lactation Database (LactMed®). [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. [Citado 15 Mar 2026]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500828/
7. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, *et al*. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1024-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.042.
8. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, *et al*. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-84. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301504.
9. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, *et al*. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.035.
10. Hunt A, Nguyen V, Bhandari S, Ponsioen T, McAllister IL, Arnold J, *et al*. Central Retinal Vein Occlusion 36-Month Outcomes with Anti-VEGF: The Fight Retinal Blindness! *Ophthalmol Retina*. 2023;7(4):338-45. doi: 10.1016/j.oret.2022.11.001.
11. Hashimoto Y, Barthelmes D, Gillies M. The Fight Retinal Blindness! registry: An international treatment outcomes registry for retinal diseases. *Ann Clin Epidemiol*. 2025;8(1):28-35. doi: 10.37737/ace.26004.
12. Korobelnik JF, Larsen M, Eter N, Bailey C, Wolf S, Schmelter T, *et al*. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: the CENTERA Study. *Am J Ophthalmol*. 2021;227:106-15. doi: 10.1016/j.ajo.2021.01.027.

13. Volkmann I, Knoll K, Wiezorrek M, Greb O, Framme C. Individualized treat-and-extend regime for optimization of real-world vision outcome and improved patients' persistence. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):122. doi: 10.1186/s12886-020-01397-x.
14. Corazza P, D'Alterio FM, Savastano MC, Kabbani J, Duguid G, Savastano A, *et al*. Long-term outcomes of anti-VEGF treatment of macular oedema due to retinal vein occlusions. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(6):3536-46. doi: 10.1177/11206721221085870.
15. Du X, Guo Y, Du M, Wang W, Liu M, Li S, *et al*. Comparative study on the efficacy of different aflibercept regimens in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Front Med*. 2025;12:1672839. doi: 10.3389/fmed.2025.1672839.
16. Avadzadeh S, Sharma A, Parvaresh MM, Ghasemi Falavarjani K; International Retina Biosimilar Study Group (Inter BIOS Group). Aflibercept 2 mg biosimilar (Tyalia)-real-world experience from IRAN (ATRIA study). *Eye*. 2025;39(11):2159-63. doi: 10.1038/s41433-025-03813-2.
17. Suresh B, Patel P. Aflibercept. En: StatPearls. [Internet]. StatPearls Publishing; 2025. [Citado 17 Mar 2026]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582136/
18. Sophie R, Akhtar A, Sepah YJ, Ibrahim M, Bittencourt M, Do DV, *et al*. Aflibercept: a Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases. *Biol Ther*. 2012;2(1):3. doi: 10.1007/s13554-012-0003-4.
19. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, Brittain C, *et al*. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology*. 2024;131(8):950-60. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.01.029.
20. Seo N, Guan X, Wang T, Chung HS, Wikström M, Padaki R, *et al*. Analytical and Functional Similarity of Aflibercept Biosimilar ABP 938 with Aflibercept Reference Product. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(5):1303-20. doi: 10.1007/s40123-024-00914-1.
21. Seo N, Kuhns S, Andrews DA, Colbert A, Chow V, Liu J. Nonclinical Similarity of the Biosimilar Candidate ABP 938 with Aflibercept Reference Product. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(1):85-101. doi: 10.1007/s40123-024-01043-5.
22. European Medicines Agency. Opuviz. [Internet]. EMA. 2024. [Citado 15 Mar 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opuviz
23. European Medicines Agency. Yesafili. [Internet]. EMA. 2023. [Citado 15 Mar 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yesafili
24. Sadda SR, Bradvica M, Vajas A, Sagong M, Ernest J, Studnička J, *et al*. Biosimilar SB15 versus reference aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: 1-year and switching results of a phase 3 clinical trial. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023;8(1):e001561. doi: 10.1136/bmjophth-2023-001561.

Faricimab
Faricimab

T. Pablos Jiménez, J. Fernández Engroba

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):312-316
doi: 10.18176/annalsoftal.0084

Resumen

El edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR) constituye una de las principales causas de pérdida visual en patología vascular retiniana. Faricimab, un anticuerpo monoclonal biespecífico dirigido frente al factor de crecimiento endotelial vascular tipo A (VEGF-A) y la angiopoyetina-2 (Ang-2), introduce una estrategia terapéutica basada en la inhibición dual de vías implicadas en la desestabilización vascular y la hiperpermeabilidad. Los ensayos clínicos fase III BALATON y COMINO han demostrado su eficacia y seguridad frente a aflibercept a 24 semanas, con mantenimiento de resultados hasta 72 semanas bajo un esquema *treat and extend*.
Paralelamente, la evidencia en vida real confirma su utilidad tanto en pacientes *naïve* como en aquellos con respuesta subóptima a terapias previas, mostrando mejoras anatómicas consistentes y un perfil de seguridad favorable. En conjunto, los datos disponibles respaldan el papel de faricimab como alternativa eficaz en el manejo del edema macular por OVR.

Palabras clave: Faricimab. Oclusión venosa retiniana. Edema macular. Inhibición dual VEGF-A/Ang-2. Evidencia en vida real.

Resum

L'edema macular secundari a l'oclusió venosa retiniana (OVR) constitueix una de les principals causes de pèrdua visual en la patologia vascular retiniana. Faricimab, un anticòs monoclonal biespecífic dirigit contra el factor de creixement endotelial vascular tipus A (VEGF-A) i l'angopoetina-2 (Ang-2), introdueix una estratègia terapèutica basada en la inhibició dual de vies implicades en la desestabilització vascular i la hiperpermeabilitat. Els assaigs clínics de fase III BALATON i COMINO han demostrat la seva eficàcia i seguretat en comparació amb aflibercept a les 24 setmanes, amb manteniment dels resultats fins a les 72 setmanes sota un esquema *treat and extend*.
Paral·lelament, l'evidència en vida real confirma la seva utilitat tant en pacients *naïve* com en aquells amb resposta subòptima a teràpies prèvies, mostrant millores anatòmiques consistents i un perfil de seguretat favorable. En conjunt, les dades disponibles recolzen el paper de faricimab com a alternativa eficaç en el maneig de l'edema macular per OVR.

Paraules clau: Faricimab. Oclusió venosa retiniana. Edema macular. Inhibició dual VEGF-A/Ang-2. Evidència en vida real.

Abstract

Macular edema secondary to retinal vein occlusion represents one of the leading causes of visual loss in retinal vascular disease. Faricimab, a bispecific monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and angiopoietin-2 (Ang-2), introduces a therapeutic strategy based on the dual inhibition of pathways involved in vascular destabilization and hyperpermeability. The phase III BALATON and COMINO clinical trials have demonstrated its efficacy and safety compared with aflibercept at 24 weeks, with maintenance of outcomes through 72 weeks under a treat and extend regimen.
In parallel, real-world evidence confirms its utility both in treatment-naïve patients and in those with suboptimal response to previous therapies, showing consistent anatomical improvements and a favorable safety profile. Overall, the available data support the role of faricimab as an effective alternative in the management of retinal vein occlusion-related macular edema.

Keywords: Faricimab. Retinal vein occlusion. Macular edema. Dual VEGF-A/Ang-2 inhibition. Real-world evidence.

6.3. Faricimab
Faricimab

T. Pablos Jiménez, J. Fernández Engroba
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:
Jorge Fernández Engroba
E-mail: jorge.fernandez@vallhebron.cat

Introducción

La OVR es la segunda causa más frecuente de enfermedad vascular retiniana tras la retinopatía diabética y puede asociarse a una pérdida visual significativa, fundamentalmente mediada por el desarrollo de edema macular. El tratamiento estándar se ha basado históricamente en la inhibición del VEGF, con resultados clínicos sólidos, aunque no exentos de limitaciones en términos de respuesta incompleta, recurrencia y carga terapéutica.

En los últimos años, la comprensión de la fisiopatología del edema macular en la OVR ha evolucionado hacia un modelo más complejo, en el que intervienen múltiples vías, entre ellas la señalización mediada por Ang-2, implicada en la desestabilización endotelial y la inflamación vascular. Faricimab, al actuar simultáneamente sobre estos dos factores, representa una aproximación terapéutica dirigida a modular de forma más amplia la disfunción vascular subyacente. En este contexto, resulta fundamental analizar tanto la evidencia procedente de ensayos clínicos como los datos derivados de la práctica clínica habitual para valorar su verdadero impacto en el manejo del edema macular por OVR.

Ensayos clínicos

El desarrollo de faricimab ha supuesto la incorporación de una estrategia terapéutica basada en la inhibición dual del VEGF-A y Ang-2, dos vías implicadas en la desestabilización vascular, el aumento de la permeabilidad y la progresión del edema macular secundario a OVR. La evidencia clínica que sustenta su uso en esta indicación procede fundamentalmente de los ensayos de fase III BALATON y COMINO.

El estudio BALATON incluyó pacientes con edema macular secundario a oclusión venosa de rama, mientras que COMINO evaluó a pacientes con oclusión venosa central o hemirretiniana. Ambos ensayos fueron multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con comparador activo, en los que los pacientes *naïve* con afectación foveal fueron asignados a recibir faricimab 6 mg o aflibercept 2 mg cada cuatro semanas durante un periodo inicial de 24 semanas[1].

El objetivo primario fue el cambio en la mejor agudeza visual corregida desde el inicio hasta la semana 24. En BALATON, la ganancia media ajustada fue de +16,9 letras con faricimab frente a +17,5 letras con aflibercept. En COMINO, las ganancias fueron de +16,9 y +17,3 letras, respectivamente. En ambos ensayos se demostró la no inferioridad de faricimab frente a aflibercept en términos de mejoría funcional[1].

En el plano anatómico, la reducción del grosor central macular fue comparable entre ambos tratamientos. A la semana 24, la disminución media del grosor fue de −311,4 µm con faricimab frente a −304,4 µm con aflibercept en BALATON, y de −461,6 µm frente a −448,8 µm en COMINO[1]. Además, un hallazgo destacable fue que una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con faricimab alcanzó ausencia de fuga macular en an-

giografía fluoresceínica a la semana 24, tanto en BALATON como en COMINO. En los análisis exploratorios preespecificados que incluyeron a los pacientes con datos angiográficos evaluables, aquellos que alcanzaron ausencia de fuga presentaron ganancias de agudeza visual relevantes tanto a la semana 24 como durante el seguimiento hasta la semana 72.

El perfil de seguridad fue comparable al del comparador activo, sin señales inesperadas en términos de eventos adversos oculares o sistémicos durante el periodo de 24 semanas[1]. Estos resultados confirmaron que la inhibición dual VEGF-A/Ang-2 no solo es eficaz, sino que también resulta segura en este contexto clínico.

Posteriormente, ambos estudios incorporaron una fase extendida hasta la semana 72 en la que todos los pacientes recibieron faricimab bajo un régimen modificado de *treat and extend*[2]. Esta fase permitió evaluar la durabilidad de la respuesta y el potencial de reducción de carga terapéutica.

Los resultados a 72 semanas mostraron que las ganancias visuales obtenidas en la fase inicial se mantuvieron en el tiempo (Figura 1). En BALATON, el cambio medio ajustado en la mejor agudeza visual corregida se situó en torno a +18 letras, tanto en los pacientes inicialmente tratados con faricimab como en aquellos que habían recibido aflibercept. En COMINO, las ganancias se mantuvieron en torno a +17 letras[2]. De forma paralela, la reducción del grosor macular central se mantuvo estable durante el seguimiento prolongado[2].

Desde el punto de vista de la durabilidad, una proporción relevante de pacientes pudo espaciar los intervalos de tratamiento. En BALATON, más de la mitad de los pacientes alcanzaron intervalos de al menos 12 semanas hacia el final del seguimiento; en COMINO, un porcentaje también significativo logró intervalos prolongados (Figura 2). El perfil de seguridad durante la fase extendida fue consistente con el observado en el periodo inicial[2].

En conjunto, los ensayos BALATON y COMINO demuestran que faricimab ofrece una eficacia funcional y anatómica no inferior a aflibercept a 24 semanas, con mantenimiento de los resultados hasta 72 semanas y posibilidad de extensión de intervalos de tratamiento. Estos hallazgos han sido respaldados además por análisis sistemáticos y metaanálisis que confirman su eficacia y seguridad en enfermedades retinianas, incluida la OVR[3].

Evidencia en la vida real

Aunque los ensayos clínicos proporcionan el marco de referencia para la eficacia y seguridad de un fármaco, la validación en condiciones de práctica clínica habitual es esencial, especialmente en poblaciones heterogéneas y en pacientes con respuesta subóptima a terapias previas.

Los primeros datos en vida real incluyen estudios con cohortes mixtas de pacientes *naïve* y previamente tratados. En un estudio

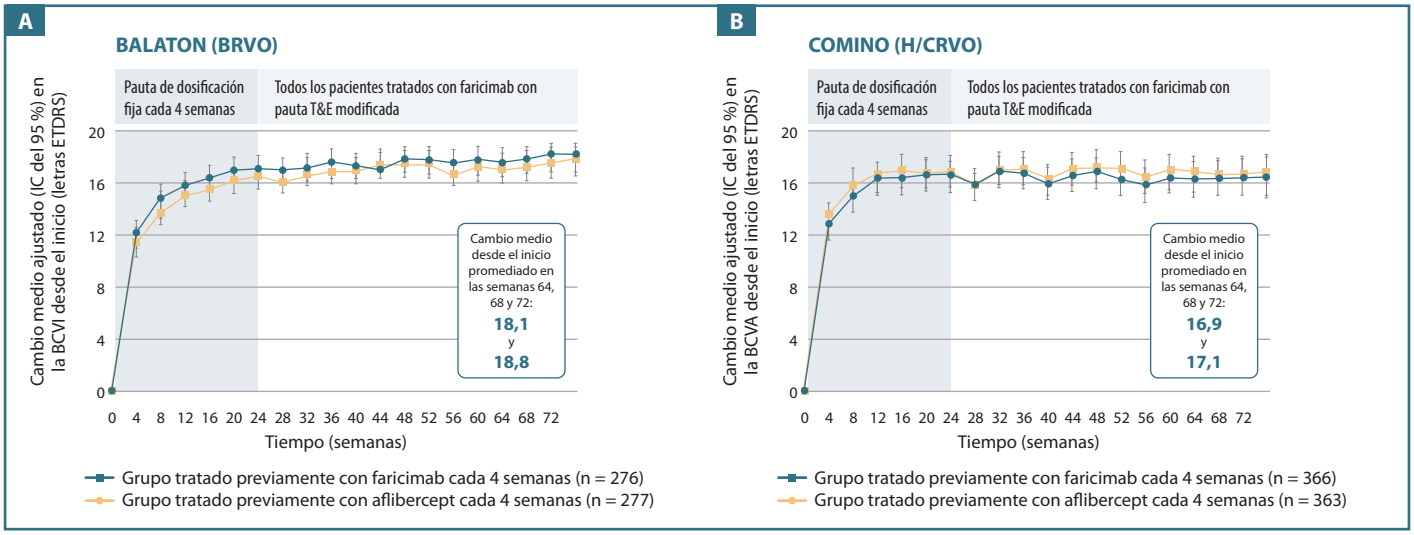


Figura 1. Cambio medio ajustado en la mejor agudeza visual corregida (BCVA, letras ETDRS) desde el inicio hasta la semana 72 en los estudios **(A)** BALATON (oclusión de rama venosa de la retina) y **(B)** COMINO (oclusión de vena central de la retina/oclusión de vena hemicentral de la retina). Faricimab demostró no inferioridad frente a aflibercept en ambos ensayos. (Adaptado de: Tadayoni *et al.*[1]).

retrospectivo japonés que incluyó 23 ojos con edema macular secundario a OVR, el tratamiento con faricimab se asoció, en un seguimiento de tres meses, a una mejoría significativa de la agudeza visual (de 0,40 a 0,22 del logaritmo del ángulo mínimo de resolución) y a una reducción marcada del grosor macular central (de 352 a 194 µm)[4]. Más de la mitad de los ojos alcanzaron resolución completa del fluido macular y no se registraron eventos adversos oculares ni sistémicos durante el periodo de seguimiento[4].

En otra serie que evaluó una estrategia de una inyección inicial seguida de retratamiento según necesidad o *pro re nata* en 30 pacientes, se observaron reducciones significativas del grosor macular tanto en pacientes *naïve* como en aquellos que habían sido previamente tratados. La mejoría visual fue significativa en el grupo *naïve*, mientras que en el grupo *switch* no alcanzó significación estadística, aunque sí se evidenció una mejoría anatómica[5]. Estos resultados sugieren que el impacto funcional puede depender del estado basal y de la historia terapéutica previa.

Un escenario particularmente relevante en la práctica clínica es el del edema macular persistente o recurrente pese a tratamiento anti-VEGF convencional. En este contexto, varias series han evaluado el cambio a faricimab. En un estudio retrospectivo en 19 ojos con edema resistente, tras una fase de carga de cuatro inyecciones mensuales, se observó una mejoría significativa de la agudeza visual (de 0,20 a 0,00 logaritmo del ángulo mínimo de resolución) y una reducción del grosor central (de 325 a 280 µm), junto con una marcada disminución de la proporción de ojos con fluido intrarretiniano[6].

El seguimiento ampliado de esta cohorte hasta nueve meses mostró que las mejorías anatómicas y funcionales se mantenían en el tiempo. Además, en los pacientes previamente tratados con anti-VEGF, el intervalo medio entre inyecciones pudo ampliarse de forma significativa tras el cambio a faricimab[7]. Estos datos apuntan no solo a un efecto anatómico sostenido, sino también a un potencial beneficio en términos de carga terapéutica.

En conjunto, la evidencia en vida real confirma que faricimab es eficaz tanto en pacientes *naïve* como en aquellos con respuesta subóptima previa. Aunque los estudios disponibles son retrospectivos, con tamaños muestrales limitados y seguimiento relativamente corto, muestran una mejoría consistente en parámetros anatómicos y, en muchos casos, funcionales, así como un perfil de seguridad favorable[4-7]. Revisiones recientes subrayan que la inhibición dual podría ofrecer ventajas en términos de estabilidad vascular y control inflamatorio, si bien es necesario continuar acumulando evidencia prospectiva y a largo plazo[8].

Discusión

La evidencia disponible muestra que faricimab alcanza resultados funcionales y anatómicos comparables a los del tratamiento estándar con aflibercept en el contexto de ensayos clínicos controlados, con mantenimiento de la eficacia a medio plazo y posibilidad de extensión de intervalos terapéuticos. La fase extendida de los estudios BALATON y COMINO aporta un elemento especialmente

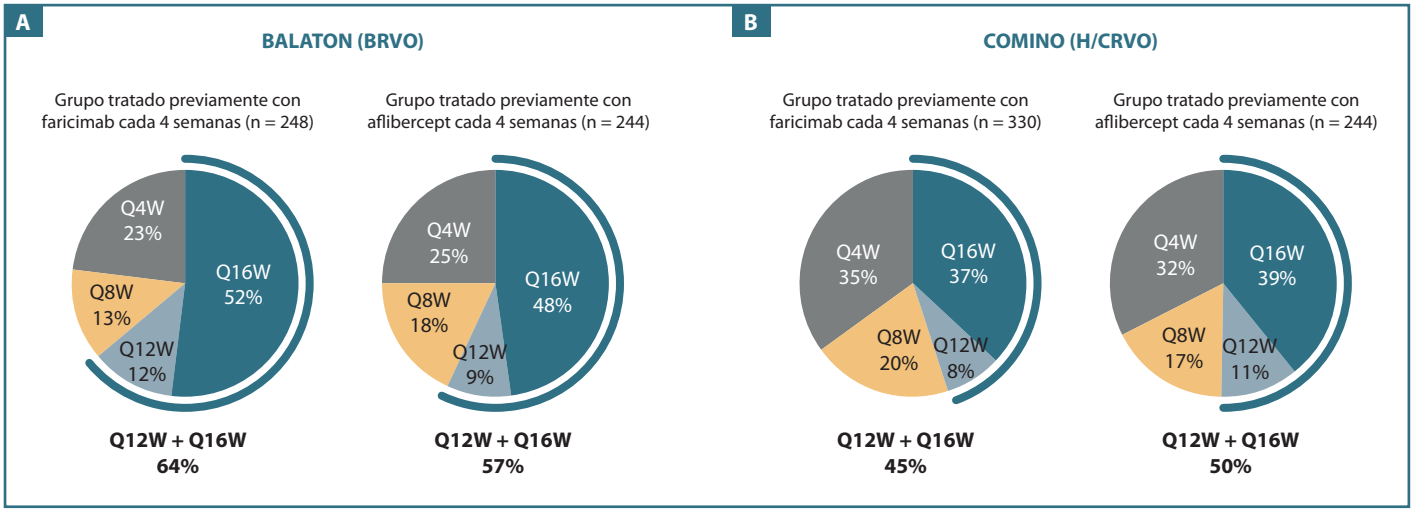


Figura 2. Distribución de intervalos de tratamiento bajo régimen modificado *treat and extend* en la semana 68 (BALATON y COMINO). Más de la mitad de los pacientes alcanzaron intervalos ≥12 semanas en **(A)** BALATON y una proporción relevante lo hizo en **(B)** COMINO. (Adaptado de: Danzig *et al.*[5]).

relevante: la durabilidad de la respuesta bajo un esquema *treat and extend*, aspecto clave en una patología crónica que requiere tratamiento repetido.

En la práctica clínica real, los datos, aunque procedentes de estudios retrospectivos y con tamaños muestrales limitados, reproducen en gran medida los hallazgos de los ensayos pivotales. Se observa una mejoría anatómica consistente tanto en pacientes *naïve* como en aquellos previamente tratados. En los casos resistentes o con respuesta subóptima previa, el cambio a faricimab se asocia a reducción del fluido intrarretiniano y del grosor macular, y en determinados pacientes, permite ampliar intervalos de tratamiento.

No obstante, deben considerarse las limitaciones inherentes a la evidencia en vida real disponible: diseño retrospectivo, heterogeneidad de protocolos, ausencia de grupo comparador y seguimiento relativamente corto en la mayoría de las series. Por ello, aunque los resultados son alentadores, es necesario disponer de estudios prospectivos con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado que permitan definir con mayor precisión su posicionamiento terapéutico.

Conclusión

Faricimab constituye una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento del edema macular secundario a OVR. Los ensayos clínicos de fase III demuestran su no inferioridad frente a aflibercept y su capacidad para mantener la respuesta bajo esquemas de extensión de intervalos. La evidencia en vida real, por su parte, respalda su utilidad tanto de primera línea como en pacientes con respuesta insuficiente a terapias previas.

Si bien los datos actuales son consistentes y clínicamente relevantes, la consolidación de su papel definitivo en el algoritmo terapéutico requerirá estudios adicionales que evalúen su impacto a largo plazo, su efecto en distintos subgrupos de pacientes y su influencia en la carga asistencial.

Puntos clave

- La inhibición dual de VEGF-A y Ang-2 representa una nueva estrategia terapéutica para el edema macular secundario a OVR.
- Faricimab ha demostrado una eficacia visual y anatómica comparable a aflibercept en los ensayos clínicos de fase III.
- La respuesta obtenida se mantiene a largo plazo y permite espaciar los intervalos de tratamiento en una proporción relevante de pacientes.
- La evidencia en vida real respalda su utilidad tanto en pacientes *naïve* como en aquellos con respuesta insuficiente a tratamientos anti-VEGF previos, aunque se necesitan estudios prospectivos con seguimiento más prolongado.

Bibliografía

1. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, Brittain C, *et al*. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology*. 2024;131(8):950-60. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.01.029.
2. Danzig CJ, Dinah C, Ghanchi F, Hattenbach LO, Khanani AM, Lai TYY, *et al*. Faricimab Treat-and-Extend Dosing for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 72-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(9):848-59. doi: 10.1016/j.oret.2025.03.005.
3. Nichani PAH, Popovic MM, Mihalache A, Pathak A, Muni RH, Wong DTW, *et al*. Efficacy and Safety of Intravitreal Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Macular Edema, and Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis. *Ophthalmologica*. 2024;247(5-6):355-72. doi: 10.1159/000541662.
4. Inokuchi S, Mizuki Y, Kamata A, Onishi J, Hayashi T, Mizuki N. Real-World Efficacy of Intravitreal Faricimab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: Short-Term Outcomes and Optical Coherence Tomography Biomarker Analysis. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:3669-79. doi: 10.2147/OPTH.S549896.
5. Hirakata T, Toride A, Ashikaga K, Nakagawa T, Hara F, Nochi Y, *et al*. Short-term real-world effectiveness of faricimab on macular edema due to retinal vein occlusion. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):79. doi: 10.1186/s40942-025-00703-3.
6. Hafner M, Herold TR, Kufner A, Asani B, Anschütz A, Eckardt F, *et al*. Switching to Faricimab in Therapy-Resistant Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: Initial Real-World Efficacy Outcomes. *J Clin Med*. 2025;14(7):2454. doi: 10.3390/jcm14072454.
7. Hafner M, Herold TR, Kufner A, Eckardt F, Asani B, Priglinger SG, Schiefelbein J. Extended Real-World Efficacy of Faricimab in Therapy-Resistant Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 9-Month Follow-Up Results. *J Clin Med*. 2025;14(20):7197. doi: 10.3390/jcm14207197.
8. Jing Y, Li D. Faricimab for retinal vein occlusion: a review of current evidence and future perspectives. *Front Pharmacol*. 2025;16:1646806. doi: 10.3389/fphar.2025.1646806.

Aflibercept 8 mg
Aflibercept 8 mg

A. Gómez-Benlloch, A. Parrado-Carrillo, C. Bernal-Morales

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):317-321
doi: 10.18176/annalsoftal.0085

Resumen

El desarrollo de formulaciones intravítreas de mayor concentración ha supuesto un nuevo avance en el tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR), con el objetivo de mantener la eficacia funcional y anatómica reduciendo simultáneamente la carga terapéutica. Aflibercept 8 mg representa la evolución de esta estrategia, aportando una mayor durabilidad del efecto inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) respecto a las formulaciones convencionales. El ensayo clínico pivotal QUASAR demostró que aflibercept 8 mg no fue inferior a aflibercept 2 mg en términos de ganancia visual, permitiendo además una reducción significativa del número de inyecciones y la extensión de los intervalos de tratamiento hasta 16 y 20 semanas en una proporción relevante de pacientes. Los datos anatómicos mostraron un adecuado control del grosor central de retina (CRT, *central retinal thickness*) y mayores tasas de retina seca respecto a aflibercept 2 mg.

La evidencia en vida real disponible, aunque todavía limitada y basada en una serie retrospectiva, confirma la posibilidad de prolongar intervalos de tratamiento tras el *switch* desde otros anti-VEGF, especialmente en pacientes con elevada carga inyectiva previa. Los resultados funcionales y anatómicos permanecen estables en la práctica clínica habitual, reproduciendo parcialmente los hallazgos observados en los ensayos clínicos. La incorporación de aflibercept 8 mg podría representar una estrategia útil para optimizar el balance entre eficacia y carga asistencial en pacientes con edema macular secundario a OVR, aunque serán necesarios estudios prospectivos y seguimiento a largo plazo para definir su posicionamiento definitivo.

Palabras clave: Aflibercept 8 mg. Oclusión venosa retiniana. Edema macular. Anti-VEGF. Vida real.

Resum

El desenvolupament de formulacions intravítries d'alta concentració ha representat un nou avenç en el tractament de l'edema macular secundari a oclusió venosa retiniana (OVR), amb l'objectiu de mantenir l'eficàcia funcional i anatòmica reduint alhora la càrrega terapèutica. Aflibercept 8 mg constitueix l'evolució d'aquesta estratègia, aportant una major durabilitat de l'efecte inhibidor del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) respecte a les formulacions convencionals. L'assaig clínic pivotal QUASAR va demostrar que aflibercept 8 mg no era inferior a aflibercept 2 mg quant a guany visual, i permetia una reducció significativa del nombre d'injeccions i l'extensió dels intervals terapèutics fins a 16 i 20 setmanes en una proporció rellevant de pacients. Els resultats anatòmics van mostrar un adequat control del gruix central de retina i taxes més elevades de retina seca respecte a aflibercept 2 mg.

L'evidència en vida real disponible, encara limitada i basada principalment en una serie retrospectiva, confirma la possibilitat d'allargar intervals terapèutics després del *switch* des d'altres anti-VEGF, especialment en pacients amb elevada càrrega injectiva prèvia. Els resultats funcionals i anatòmics es mantenen estables en pràctica clínica habitual, reproduint parcialment els resultats observats als assaigs clínics. La incorporació d'aflibercept 8 mg podria representar una estratègia útil per optimitzar l'equilibri entre eficàcia i càrrega assistencial en pacients amb edema macular secundari a OVR, tot i que seran necessaris estudis prospectius i seguiment a llarg termini per definir-ne el posicionament definitiu.

Paraules clau: Aflibercept 8 mg. Oclusió venosa retiniana. Edema macular. Anti-VEGF. Vida real.

Abstract

The development of high-dose intravitreal formulations has represented a further step forward in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion, aiming to maintain functional and anatomical efficacy while reducing treatment burden. Aflibercept 8 mg represents the evolution of this strategy by providing increased durability of the inhibitory effect of vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) compared with conventional formulations. The pivotal QUASAR trial demonstrated that aflibercept 8 mg was non-inferior to aflibercept 2 mg in terms of visual gain, while significantly reducing the number of injections and allowing treatment interval extension up to 16 and 20 weeks in a substantial proportion of patients. Anatomical outcomes showed adequate central retinal thickness control and higher rates of fluid-free retinas compared with aflibercept 2 mg.

Available real-world evidence, although still limited and mainly based on a retrospective serie, supports the possibility of extending treatment intervals after switching from previous anti-VEGF therapies, particularly in heavily pretreated patients. Functional and anatomical outcomes remained stable in routine clinical practice, partially reproducing the findings observed in clinical trials. The introduction of aflibercept 8 mg may represent a useful strategy to optimize the balance between efficacy and treatment burden in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. However, prospective studies and long-term follow-up are still required to better define its role in clinical practice.

Keywords: Aflibercept 8 mg. Retinal vein occlusion. Macular edema. Anti-VEGF. Real-world evidence.

6.4. Aflibercept 8 mg
Aflibercept 8 mg

A. Gómez-Benlloch[1], A. Parrado-Carrillo[2], C. Bernal-Morales[3]

[1]Servicio de Oftalmología. Consorci Sanitari Integral (CSI). Barcelona. [2]Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centre Esperança). Barcelona. [3]Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Alba Gómez-Benlloch
Email: agomezm@csi.cat

Introducción

El edema macular secundario a OVR constituye una de las principales causas de pérdida visual por patología vascular en pacientes adultos. La introducción de los agentes anti-VEGF ha modificado de forma sustancial el pronóstico visual de estos pacientes, permitiendo una recuperación funcional significativa y un adecuado control anatómico en la mayoría de los casos. Sin embargo, la necesidad de tratamientos frecuentes continúa representando una importante carga, tanto para los pacientes como para los sistemas sanitarios.

En este contexto, el desarrollo de formulaciones de alta concentración, como aflibercept 8 mg, busca aumentar la durabilidad terapéutica sin comprometer la eficacia visual ni la seguridad. El incremento de la concentración molar permite prolongar la supresión de VEGF intraocular y potencialmente espaciar las inyecciones intravítreas.

La evidencia disponible sobre aflibercept 8 mg en edema macular secundario a OVR procede principalmente del ensayo clínico pivotal QUASAR y, más recientemente, de las primeras experiencias en vida real en pacientes previamente tratados. La comparación entre ambos escenarios resulta especialmente relevante, dado que los resultados de práctica clínica habitual pueden diferir de los observados en ensayos clínicos controlados debido a la heterogeneidad de los pacientes, la adherencia terapéutica y los patrones de seguimiento.

Resultados de ensayos clínicos

La eficacia y seguridad de aflibercept 8 mg fueron evaluadas en el estudio QUASAR, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo, que incluyó pacientes *naïve* con edema macular secundario a OVR[1,2].

Se incluyeron un total de 892 pacientes, aleatorizados en proporción 1:1:1 a tres grupos de tratamiento[2] (Figura 1):

- Aflibercept 8 mg cada ocho semanas después de tres dosis mensuales iniciales (8Q8/3).
- Aflibercept 8 mg cada ocho semanas tras cinco dosis mensuales iniciales (8Q8/5).
- Aflibercept 2 mg cada cuatro semanas (2Q4).

El protocolo permitió ajustes dinámicos de los intervalos terapéuticos según los criterios funcionales y anatómicos predefinidos. Los intervalos podían reducirse si existía pérdida visual superior a cinco letras ETDRS acompañada de incremento del CRT superior a 50 µm, o ampliarse progresivamente en incrementos de cuatro semanas cuando la pérdida visual era inferior a cinco letras y el CRT permanecía controlado.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la mejor agudeza visual corregida (BCVA) desde el inicio hasta la semana 36. Aflibercept 8 mg demostró no inferioridad y equivalencia clínica respecto a aflibercept 2 mg administrado cada cuatro semanas[2,3].

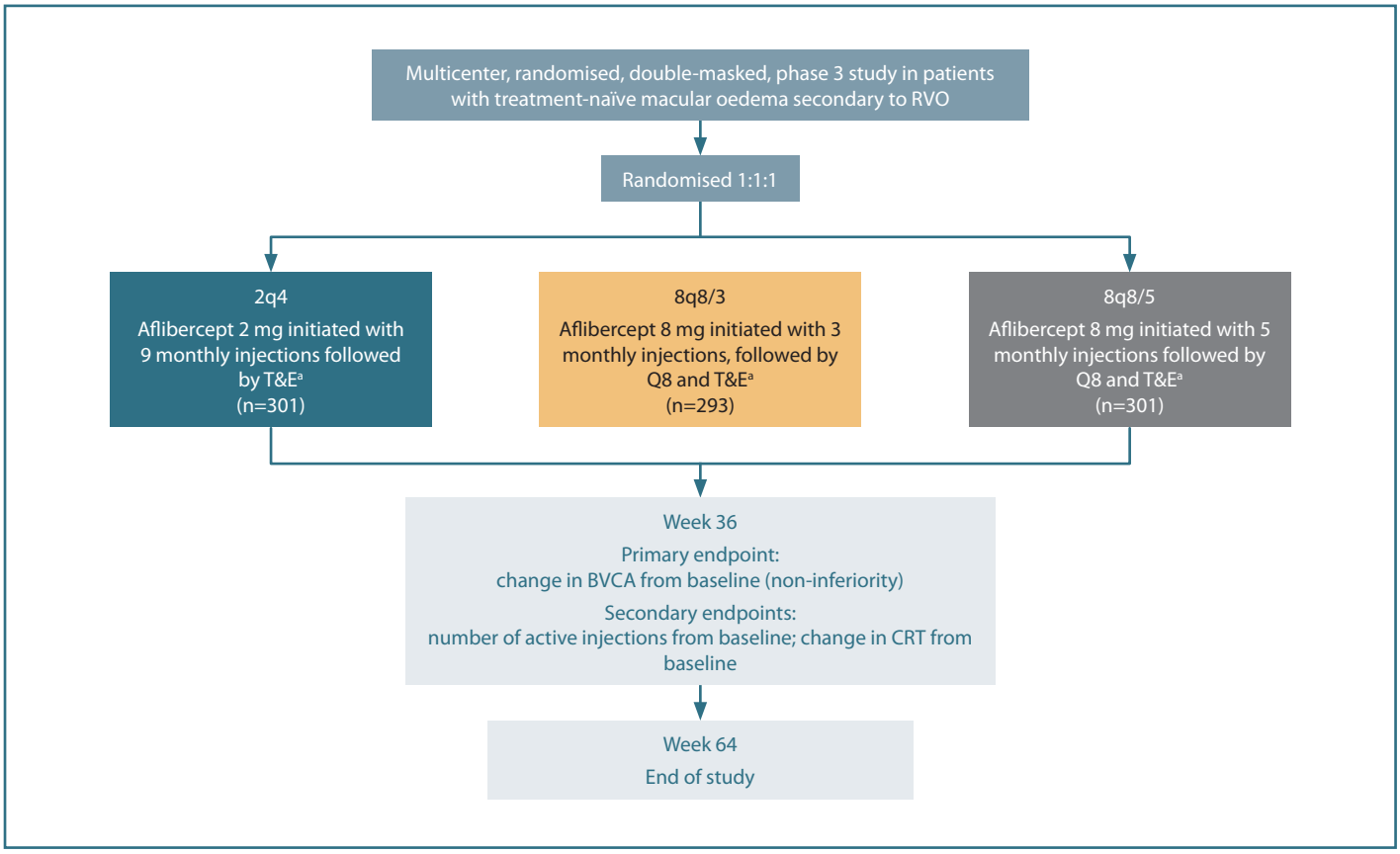


Figura 1. Diseño del estudio QUASAR[2].

Los beneficios visuales se mantuvieron hasta la semana 64, evidenciando estabilidad funcional a largo plazo pese a la reducción de la frecuencia de tratamiento.

A nivel anatómico, aflibercept 8 mg mostró un control mantenido del edema macular, con una reducción media del CRT de −361,1 µm hasta la semana 64[3]. Asimismo, una mayor proporción de pacientes tratados con aflibercept 8 mg permanecieron libres de fluido en el subcampo central respecto al grupo tratado con aflibercept 2 mg (73,8% frente a 66%)[3]. Los resultados fueron consistentes en los diferentes subgrupos analizados, incluyendo subtipo de OVR, edad, sexo, BCVA basal y CRT.

Uno de los aspectos más relevantes del estudio QUASAR fue la reducción de la carga terapéutica. Aflibercept 8 mg permitió disminuir significativamente el número de inyecciones respecto al esquema mensual de aflibercept 2 mg. En la semana 64, el grupo 8Q8/3 había requerido una media de 3,2 inyecciones menos que el grupo 2Q4[3] (Tabla 1).

Tabla 1. Mediana (media) de inyecciones a lo largo del estudio QUASAR según grupo[3].

		8Q8/3	2Q4
Mediana (media) de inyecciones	Semana 36	6,1 (0,6)	8,8 (0,8)
	Semana 64	8,4 (1,2)	11,7 (1,6)

2Q4: 2 mg cada cuatro semanas; 8Q8/3: 8 mg cada ocho semanas después de tres dosis mensuales iniciales.

Además, la durabilidad alcanzada fue notable. En la semana 36, el 93,9 % de los pacientes del grupo 8Q8/3 habían alcanzado intervalos de tratamiento ≥8 semanas, manteniendo los resultados visuales y anatómicos[3].

En la semana 64, el 56,1% de los pacientes del grupo 8Q8/3 habían completado intervalos de tratamiento de 16 semanas, manteniendo los resultados visuales y anatómicos; y el 40,5% de los pacientes del grupo 8Q8/3 habían completado los últimos

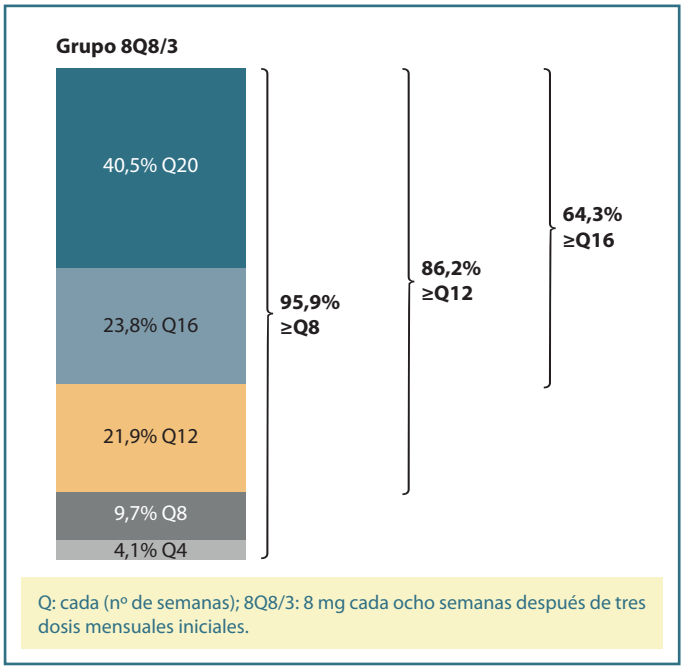


Figura 2. Último intervalo de tratamiento asignado en la semana 64[3].

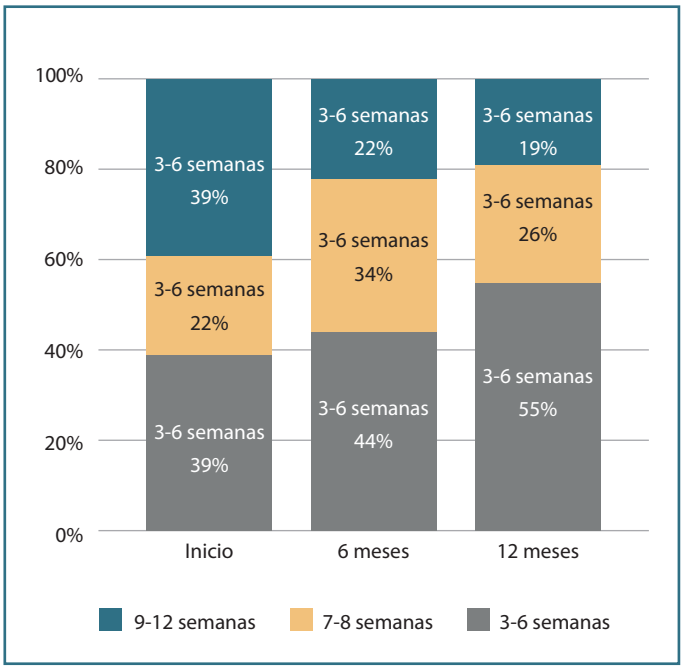


Figura 3. Distribución del intervalo en el mes 12[4].

intervalos de tratamiento previstos de 20 semanas, manteniendo los resultados visuales y anatómicos[3] (Figura 2).

El perfil de seguridad de aflibercept 8 mg fue consistente con el previamente conocido para aflibercept 2 mg, sin identificarse nuevas señales de seguridad relevantes[3].

Resultados en la vida real

La evidencia en vida real sobre aflibercept 8 mg en OVR es todavía limitada, aunque los primeros resultados sugieren un comportamiento clínico concordante con los hallazgos observados en el ensayo QUASAR.

Cehofski *et al*. presentaron en EURETINA 2025 un estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluyó 103 pacientes con OVR previamente tratados, de los cuales 39 presentaban oclusión de la vena central de la retina y 64 oclusión de rama venosa retiniana[4]. La mayoría de los pacientes (92%) procedían de tratamiento previo con aflibercept 2 mg y habían recibido una media de 29 inyecciones antes del *switch* a aflibercept 8 mg.

El objetivo principal fue evaluar los cambios en la durabilidad terapéutica, así como la estabilidad anatómica y funcional tras el cambio de tratamiento.

A los 12 meses, la proporción de pacientes que requerían intervalos cortos de tratamiento (cada 3-6 semanas) disminuyó del 39 al 19% (Figura 3). En los pacientes con oclusión de rama venosa retiniana, el intervalo terapéutico se prolongó de forma significativa una media de 1,2 semanas (p = 0,0001), alcanzando una extensión de 2,3 semanas en aquellos pacientes que presentaban ausencia de fluido al inicio del *switch* (p <0,0001)[4].

De forma relevante, tanto la agudeza visual como el CRT permanecieron estables durante el seguimiento, sugiriendo un mantenimiento del control funcional y anatómico, pese a la reducción de la carga terapéutica.

Estos resultados aportan información especialmente valiosa, dado que reflejan un escenario clínico distinto al de los ensayos pivotales. Mientras QUASAR evaluó pacientes *naïve*, la evidencia en vida real corresponde a pacientes crónicos, previamente expuestos a múltiples inyecciones intravítreas.

Discusión

La aparición de aflibercept 8 mg supone un cambio potencialmente relevante en el manejo del edema macular secundario a OVR. El principal valor diferencial respecto a formulaciones previas

reside en la posibilidad de mantener resultados funcionales y anatómicos comparables reduciendo simultáneamente la frecuencia de tratamiento.

Los resultados del estudio QUASAR confirman que el aumento de concentración mantiene la eficacia funcional, permitiendo además alcanzar intervalos terapéuticos prolongados en una proporción considerable de pacientes. Este aspecto adquiere especial importancia en una patología crónica que frecuentemente requiere tratamiento mantenido durante años.

La comparación con la evidencia en vida real muestra varios aspectos de interés. En primer lugar, los estudios observacionales reflejan una población más compleja y representativa de la práctica clínica habitual, compuesta por pacientes con tratamientos previos prolongados y, en muchos casos, con persistencia o recurrencia del edema macular. En este contexto, la estabilidad visual y anatómica obtenida tras el *switch* a aflibercept 8 mg resulta clínicamente relevante.

No obstante, existen diferencias importantes entre ambos escenarios. Los pacientes incluidos en QUASAR eran *naïve* y fueron tratados bajo condiciones estrictamente protocolizadas, mientras que los estudios de vida real presentan heterogeneidad en los criterios de retratamiento, frecuencia de seguimiento y duración previa de la enfermedad. Estas diferencias dificultan una comparación directa de los resultados.

Asimismo, la evidencia disponible en vida real todavía es limitada y procede de un único estudio retrospectivo con seguimiento relativamente corto. Será necesario disponer de estudios prospectivos multicéntricos y datos a largo plazo para confirmar la durabilidad observada y definir qué perfiles de pacientes pueden beneficiarse más de esta estrategia terapéutica.

Pese a estas limitaciones, la consistencia entre los resultados de ensayos clínicos y los datos iniciales de práctica clínica sugieren que aflibercept 8 mg podría contribuir a disminuir la carga asistencial manteniendo resultados visuales satisfactorios, especialmente en pacientes con elevada demanda terapéutica.

Conclusión

Aflibercept 8 mg ha demostrado en el estudio QUASAR una eficacia funcional y anatómica comparable a aflibercept 2 mg en pacientes con edema macular secundario a OVR, asociándose además a una reducción significativa del número de inyecciones y a una mayor durabilidad terapéutica.

Los primeros datos de vida real respaldan estos hallazgos, mostrando que el *switch* a aflibercept 8 mg permite ampliar intervalos de tratamiento manteniendo la estabilidad visual y anatómica incluso en pacientes previamente tratados y con elevada carga terapéutica acumulada.

Aunque la experiencia clínica todavía es limitada, aflibercept 8 mg se perfila como una alternativa prometedora para optimizar el equilibrio entre eficacia y carga terapéutica en el manejo del edema macular secundario a OVR.

Puntos clave

- Aflibercept 8 mg demostró no inferioridad visual respecto a aflibercept 2 mg en el ensayo QUASAR.
- La formulación de 8 mg permitió reducir significativamente el número de inyecciones.
- Más de la mitad de los pacientes alcanzaron intervalos de tratamiento de 16 semanas en la semana 64.
- La evidencia en vida real muestra estabilidad funcional y anatómica tras el *switch* desde otros anti-VEGF.
- El principal beneficio potencial de aflibercept 8 mg es la reducción de la carga terapéutica y asistencial.

Bibliografía

1. Chang A, Leal S, Brunck L, Berliner AJ, Silva F. Infographic: study design of the QUASAR randomised trial of aflibercept 8 mg in retinal vein occlusion. *Eye*. 2026 Feb 19. doi: 10.1038/s41433-026-04246-1. [Online antes de impresión].
2. Chaudhary; the QUASAR study investigators. Aflibercept 8 mg in macular edema following retinal vein occlusion: Week 64 results from the QUASAR trial. En: Angiogenesis Meeting 2026, Virtual Edition. 7 Feb 2026. Ophthalmology Congress Publications; 2026.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Eylea 114,3 mg/mL solución inyectable [Internet]. AEMPS; 2012. [Actualización 13 Jul 2017; citado Jul 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797003/FT_112797003.html
4. Cehofski L; the QUASAR study investigators. Will the frequent flyers lose their gold cards? Aflibercept 8 mg for the management of retinal vein occlusion. En: EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sept, 2025. EURETINA Congress Publications; 2025.

Implante de dexametasona
Dexamethasone implant

S. Catalán Coronado, S. Alforja, J. Giralt, MJ. Navarro Angulo, C. Bernal-Morales

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):322-328
doi: 10.18176/annalsoftal.0086

Resumen

El edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR) resulta de una compleja interacción entre isquemia, aumento de la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y liberación de mediadores inflamatorios. El implante intravítreo de dexametasona (iDEX) actúa sobre este componente inflamatorio, permitiendo una reducción significativa del edema macular y una mejoría de la agudeza visual.
Los ensayos clínicos pivotales han demostrado una respuesta rápida, con un pico de efecto entre las cuatro y ocho semanas y beneficios tanto anatómicos como funcionales, acompañados de un perfil de seguridad predecible. Los estudios en vida real confirman estos resultados, aunque con mayor variabilidad en la ganancia visual, y sitúan la duración del efecto en aproximadamente 4-5 meses, con necesidad de retratamiento dentro de este intervalo. La eficacia es mayor cuando el tratamiento se inicia de forma precoz y en pacientes seleccionados. El principal perfil de efectos adversos incluye la elevación de la presión intraocular (PIO) y la progresión de la catarata. En conjunto, el iDEX se consolida como una opción terapéutica eficaz y relevante en el abordaje individualizado del edema macular secundario a OVR.

Palabras clave: Implante de dexametasona. Oclusión venosa retiniana. Edema macular. Biomarcadores.

Resum

L'edema macular secundari a l'oclusió venosa retiniana (OVR) resulta d'una interacció complexa entre la isquèmia, l'augment de l'expressió del factor de creixement endotelial vascular (VEGF) i l'alliberament de mediadors inflamatoris. L'implant intravítri de dexametasona (iDEX) actua sobre aquest component inflamatori, permetent una reducció significativa de l'edema macular i una millora de l'agudesa visual.
Els assaigs clínics pivotals han demostrat una resposta ràpida, amb un pic d'efecte entre les 4 i 8 setmanes i beneficis tant anatòmics com funcionals, acompanyats d'un perfil de seguretat previsible. Els estudis en vida real confirmen aquests resultats, tot i una major variabilitat en la millora visual, i situen la durada de l'efecte en aproximadament 4-5 mesos, amb necessitat de retractament dins d'aquest interval. L'eficàcia és superior quan el tractament s'inicia de manera precoç i en pacients seleccionats. Els principals efectes adversos inclouen l'augment de la pressió intraocular (PIO) i la progressió de la cataracta. En conjunt, l'iDEX es consolida com una opció terapèutica eficaç i rellevant en el maneig individualitzat de l'edema macular secundari a OVR.

Paraules clau: Implant dexametasona. Oclusió venosa retiniana. Edema macular. Biomarcadors.

Abstract

Macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) results from a complex interaction between ischemia, increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), and the release of inflammatory mediators. The dexamethasone intravitreal implant (iDEX) targets this inflammatory component, allowing for a significant reduction in macular edema and an improvement in visual acuity.
Pivotal clinical trials have demonstrated a rapid response, with a peak effect between 4 and 8 weeks and both anatomical and functional benefits, along with a predictable safety profile. Real-world studies confirm these findings, although with greater variability in visual gain, and place the duration of effect at approximately 4-5 months, often requiring retreatment. Efficacy is higher when treatment is initiated early and in selected patients. The main adverse effects include intraocular pressure elevation and cataract progression. Overall, iDEX is established as an effective and relevant therapeutic option in the individualized management of macular edema secondary to retinal vein occlusion.

Keywords: Dexamethasone implant. Retinal vein occlusion. Macular edema. Biomarkers.

6.5. Implante de dexametasona
Dexamethasone implant

S. Catalán Coronado, S. Alforja, J. Giralt, MJ. Navarro Angulo, C. Bernal-Morales
Institut Clínic d'Oftalmologia. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Saray Catalán Coronado
E-mail: scatalan@clinic.cat

Introducción

La OVR, que incluye la oclusión de rama venosa de la retina (ORVR) y la oclusión de vena central de la retina (OVCR), es la segunda causa más frecuente de enfermedad vascular retiniana tras la retinopatía diabética[1]. El edema macular es el principal responsable de la pérdida visual en estos pacientes[2] y resulta de una compleja interacción entre isquemia, aumento de la expresión de VEGF y liberación de mediadores inflamatorios[3].

Aunque clásicamente se ha considerado a los fármacos anti-VEGF como tratamiento de primera línea, la inflamación desempeña un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad, lo que justifica el uso de corticoterapia. El implante biodegradable iDEX proporciona una liberación sostenida del fármaco durante varios meses, permitiendo una reducción del edema con menor carga de inyecciones en comparación con terapias de administración más frecuente[4], actuando directamente sobre el componente inflamatorio de la enfermedad y, posiblemente, facilitando la reperfusión de la retina isquémica[5]. Por ello, en 2010, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su uso en el edema macular asociado a OVR y actualmente también se puede considerar un tratamiento de primera línea en el algoritmo de manejo del edema macular secundario a OVR (EM-OVR).

Sin embargo, este tratamiento no se encuentra exento de complicaciones. Entre ellas, las más importantes son: la elevación de la PIO, transitoria en la mayoría de los casos, y el desarrollo de catarata[1,3,6].

Por estas razones, conocer los resultados de este fármaco en la práctica clínica real y comprender su posición en el esquema terapéutico del tratamiento EM-OVR es esencial para poder individualizar el tratamiento de los pacientes con OVR.

Resultados de ensayos clínicos

La principal evidencia para el iDEX en EM-OVR proviene del estudio pivotal GENEVA[1,6]. Se trata de un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento simulado, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis (350 o 700 µg) de dexametasona frente a placebo en pacientes con ORVR y OVCR.

Diseño y metodología

El ensayo GENEVA estuvo compuesto en realidad por dos ensayos clínicos independientes realizados en paralelo en 24 países, cuyos datos se analizaron posteriormente de forma conjunta (*pooled analysis*). En total, se reclutaron 1.267 pacientes con edema macular secundario a ORVR y OVCR, asignados aleatoriamente en tres grupos (iDEX 350 µg, iDEX 700 µg o placebo). En la fase inicial, se realizó un seguimiento de seis meses tras una única inyección. La variable principal fue el tiempo hasta lograr una mejora ≥15

letras ETDRS en mejor agudeza visual corregida (BCVA) respecto al valor de agudeza visual basal. Además, se evaluaron de forma secundaria cambios en la BCVA media, el grosor central de la retina (CRT, *central retinal thickness*) y parámetros de seguridad[1].

En una segunda fase, se realizó una extensión del seguimiento hasta los 12 meses con posibilidad de retratamiento. Todos los pacientes podían recibir dexametasona 0,7 mg si seguían presentando bajas agudezas visuales (<20/20) o un CRT ≥300 µm[6].

Eficacia visual

En ambos estudios se describió una mejora visual rápida, con un pico de acción en el día 60 y una mayor proporción de ojos con ganancias de 15 letras o más frente al grupo placebo en los primeros 90 días. En el estudio a seis meses, ambos grupos tratados con iDEX alcanzaron una mejora visual ≥15 letras con mayor rapidez y mayor proporción que los pacientes del grupo control[1]. En el estudio a 12 meses, entre los ojos tratados con dos implantes de dexametasona 0,7 mg, las mejoras tras la segunda inyección fueron equivalentes a las de la primera[6].

Estas mejoras se observaron tanto en ojos con ORVR como en casos de OVCR, aunque con patrones de respuesta ligeramente distintos entre los dos subtipos. En particular, se observó que las ORVR respondían mejor que las OVCR en ganancia funcional mantenida. Por otro lado, se objetivó una mejoría espontánea de la BCVA en las ORVR de los grupos control, así como un empeoramiento de la misma en las OVCR, lo que amplificaría el beneficio relativo del iDEX en las OVCR. Además, aunque el beneficio existe, las curvas de mejora de la BCVA en las OVCR son menos pronunciadas[1,6].

Eficacia anatómica

En ambos grupos tratados con iDEX se produjo una reducción significativa del CRT comparado con el placebo. Los cambios fueron congruentes con las mejoras en agudeza visual, observándose una correlación entre la reducción del edema y la recuperación funcional.

Seguridad y tolerabilidad

El evento adverso más frecuente fue el aumento de la PIO. La proporción de ojos con PIO ≥25 mmHg fue del 16%, con un pico alrededor de los 60 días en el estudio a seis meses[1]. En el estudio de extensión, el porcentaje fue de 12,6% tras la primera inyección y 15,4% tras la segunda inyección[6]. En cuanto a la formación de catarata, no se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de formación de catarata o la necesidad de cirugía de catarata durante los seis primeros meses del estudio, pero sí a los 12 meses por un efecto acumulativo. En ninguno de los dos estudios se observaron casos de endoftalmitis[1,6].

Resultados en vida real

Los estudios de vida real han ampliado la información procedente de los ensayos clínicos, aportando datos sobre poblaciones más heterogéneas, esquemas de retratamiento variables y seguimientos prolongados. El iDEX se ha consolidado en la práctica clínica como una herramienta eficaz y predecible para el control del edema macular secundario a OVR, con un patrón de respuesta que reproduce lo observado en los ensayos pivotales: disminución significativa y rápida del CRT con un pico de efecto a las 4-8 semanas y una duración media en torno a 4-5 meses, tras la cual es frecuente la necesidad de retratar si persisten o reaparecen signos de actividad[3,7] (Figura 1).

Los resultados en vida real se corresponden con los observados en los estudios GENEVA, con descensos del CRT de unas 200-500 µm a los 60-90 días y con ganancias visuales que, si bien tienden a ser más heterogéneas que en condiciones controladas, siguen siendo clínicamente relevantes cuando el tratamiento se instaura de forma temprana tras el inicio del edema macular y el manejo es proactivo. Los estudios a más largo plazo confirman, además, que un segundo implante reproduce la eficacia funcional y anatómica de la primera administración, aunque se produce un empeoramiento de la catarata, predecible por la exposición a corticoesteroides[3,4,7].

En una revisión sistemática realizada por Carnevali *et al*. sobre el uso del iDEX en OVR, se sintetizan cinco ensayos y 45 estudios del mundo real publicados entre 2018 y 2023, concluyendo que el iDEX mejora de forma consistente la BCVA y reduce el CRT tanto en ORVR como en OVCR. La misma revisión subraya que cuanto menos tiempo pase entre la aparición del edema y el inicio del tratamiento (<90 días), mayor es la respuesta funcional; por el contrario, la cronicidad (>180 días) limita la magnitud de la ganancia visual, aunque el efecto anatómico siga siendo robusto[8].

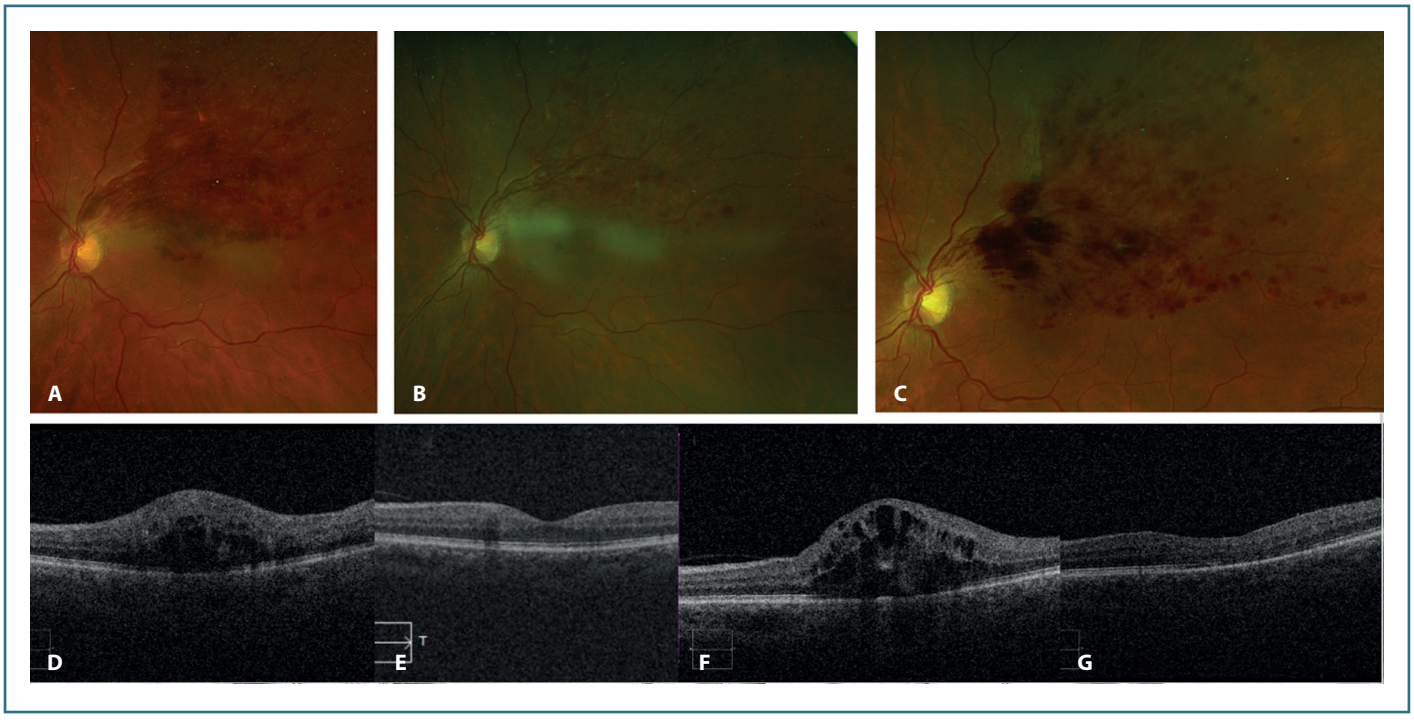


Figura 1. (A, B y C) Imágenes de campo ultraamplio (Optos UWF™) de paciente con una oclusión de rama venosa de la retina temporal superior en el ojo izquierdo y su progresiva evolución, incluyendo un episodio de recurrencia **(C)**. **(D)** Tomografía de coherencia óptica macular al inicio del diagnóstico, mostrando edema macular central. **(E)** Resolución completa del edema macular tras seis semanas de la primera inyección de implante intravítreo de dexametasona (iDEX). **(F)** Recurrencia con recidiva del edema macular a los ocho meses. **(G)** Tomografía de coherencia óptica macular con resolución del edema macular tras cinco semanas del segundo iDEX, con normalización del grosor central.

Los estudios de vida real de los grandes registros nacionales (Reino Unido y Francia) aportan, además de los resultados anatómicos y funcionales, información relevante sobre patrones de uso e intervalos reales de retratamiento en subgrupos habitualmente excluidos de los ensayos. En un estudio de vida real de la base de datos nacional inglesa, donde se incluyeron datos de 16 hospitales del National Health Service (NHS) con 1.550 ojos (862 ORVR; 688 OVCR; 80,6% *naïve*), se observó que, tras la primera inyección, la BCVA pasaba de una media de 20/125 a 20/40, con un 48% de ojos con ganancias ≥2 líneas y un 37% ≥3 líneas. La mediana entre la primera y la segunda inyección fue de 108 días (3,6 meses aproximadamente), mostrando que, en la práctica clínica real, se suele reinyectar por criterios anatómicos-funcionales antes de los seis meses, lo que refleja la ficha técnica del producto[7].

En el estudio prospectivo y observacional LOUVRE, con 375 pacientes franceses seguidos 24 meses, se describe una media de 2,6 implantes en dos años, con un pico de ganancia visual en la sexta semana (cambio medio de +11,4 letras) y una mejora mantenida de +5,1 letras a los seis meses y +4,6 letras a 24 meses, a la vez que el CRT cae de 554 a 302 µm en la sexta semana. La eficacia se conservó en subgrupos por diagnóstico y estado de tratamiento previo, y fue claramente superior cuando el edema tenía menos de tres meses de evolución. Llama la atención que el cambio hacia otras terapias (típicamente anti-VEGF o láser), realizado de media a los 8,7 meses, no se asoció con mejores resultados funcionales que continuar con iDEX, lo que sugiere que el beneficio puede sostenerse con una estrategia de retratamiento ajustada a la recidiva[3].

El estudio multicéntrico publicado por Eter *et al.*[9], con 573 pacientes (64% con ORVR, 36% con OVCR) tratados con iDEX, confirmó que el tratamiento conduce a mejoras tanto en la agudeza visual como en la reducción del CRT en la práctica clínica real. Se observaron ganancias medias de aproximadamente +7,8 letras en ETDRS a las 12 semanas, con ganancias mayores en pacientes con edema de menor duración al inicio del tratamiento, lo que subraya la importancia de la intervención temprana para maximizar los beneficios funcionales.

De este modo, numerosos estudios de vida real publicados coinciden en que el iDEX es una alternativa válida y eficaz para tratar el edema macular asociado a OVR, con mejoras en la agudeza visual mantenida en estudios con seguimiento a largo plazo y reducciones importantes del CRT[10]. En el estudio YANGTZE (China), la ganancia visual fue algo menor (+10-12 letras), aunque clínicamente significativa[11].

En otros estudios, como el realizado por Gale *et al.*[2], donde se analizó una amplia cohorte de pacientes tratados con diferentes terapias (anti-VEGF, implante de dexametasona y láser), los datos sugieren que la mejora visual con iDEX es más moderada (≈+4,5 letras en el primer año) y menor que con tratamientos anti-VEGF, aunque con menor carga de tratamiento (1,5 inyecciones frente a cinco durante el primer año). A pesar de ello, los pacientes con mejor visión al inicio mantuvieron niveles funcionales elevados con ambos tratamientos.

Por otro lado, el efecto antiinflamatorio del iDEX se traduce en cambios favorables en diversos biomarcadores detectados por tomografía de coherencia óptica (OCT). La reducción de la permeabilidad vascular y la supresión de citocinas inflamatorias inducidas por los esteroides contribuyen a la disminución del fluido intrarretiniano y subretiniano, y a la resolución del desprendimiento seroso macular. Asimismo, el iDEX puede reducir la presencia de focos hiperreflectivos, considerados un posible indicador de actividad inflamatoria. En conjunto, estas modificaciones sugieren que el iDEX no solo mejora los parámetros anatómicos globales, sino que actúa sobre los componentes microestructurales de inflamación visibles en OCT, proporcionando una respuesta terapéutica especialmente útil en casos donde la inflamación tiene un papel predominante[12].

Respecto a la seguridad, los datos de vida real confirman un perfil similar al observado en ensayos clínicos. El aumento de la PIO es el efecto adverso más habitual y suele ser manejable con colirios hipotensores, mientras que la progresión de catarata representa una consideración relevante en ojos fáquicos tras múltiples implantes[3,7,8].

Discusión

La evidencia recogida en vida real sobre el uso del iDEX en edema macular secundario a OVR es consistente con la eficacia demostrada en los ensayos clínicos GENEVA[2,4,7-9,13-15].

Sin embargo, la comparación entre la evidencia de vida real y los ensayos clínicos muestra ciertas diferencias en la magnitud de respuesta funcional. En la práctica clínica real, las ganancias visuales con iDEX tienden a ser menores que en ensayos clínicos. Esta diferencia es debida a múltiples factores, entre los que se encuentran una mayor heterogeneidad con mezcla de ojos *naïve* y pretratados, una mayor duración previa del edema macular que influye en la magnitud de la respuesta visual y una mayor variabilidad en los intervalos de retratamiento en los estudios de vida real. Estos hechos atenúan los promedios de mejoría visual en los estudios de práctica clínica habitual, aunque el patrón temporal del efecto (pico a las 6-8 semanas y declive posterior) sea consistente con los ensayos clínicos[3,7].

Analizando por subgrupo, la evidencia coincide en que el efecto anatómico del iDEX es significativo tanto en ORVR como en OVCR, mientras que la ganancia funcional sostenida tiende a ser mayor en las ORVR, probablemente por su mejor historia natural y su menor carga isquémica basal. Sin embargo, los estudios de vida real han demostrado que el control precoz del componente inflamatorio y exudativo con iDEX en las OVCR puede traducirse en beneficios clínicos significativos[3].

La suma de la evidencia de vida real de los grandes registros y de los ensayos GENEVA sugiere varios aspectos importantes. En primer lugar, tratar pronto maximiza el techo de ganancia funcional. En segundo lugar, revisar al paciente a las 4-6 semanas tras el iDEX permite capturar el pico del efecto y el máximo riesgo de aumento de la PIO. Finalmente, se debe considerar el retratamiento alrededor del cuarto o quinto mes, ya que se ha visto que ayuda a sostener el control anatómico y funcional, ajustando el intervalo en función de los hallazgos en la OCT y los síntomas[1,3,4,6-11,14,15].

En casos de respuesta subóptima a anti-VEGF o de alta carga de inyecciones, el cambio temprano a iDEX ofrece una ligera ventaja funcional y reduce la carga de anti-VEGF. Por otro lado, se ha sugerido que, en algunos casos con mala respuesta anatómica, la combinación o secuencia anti-VEGF-iDEX podría estabilizar la anatomía y reducir visitas, tal y como reflejan algunos estudios recientes, si bien persiste la necesidad de ensayos con protocolos uniformes que delimiten mejor la pauta óptima en este escenario[3,16].

Según la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), actualizada en 2025 y basada en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y en vida real, el iDEX se puede

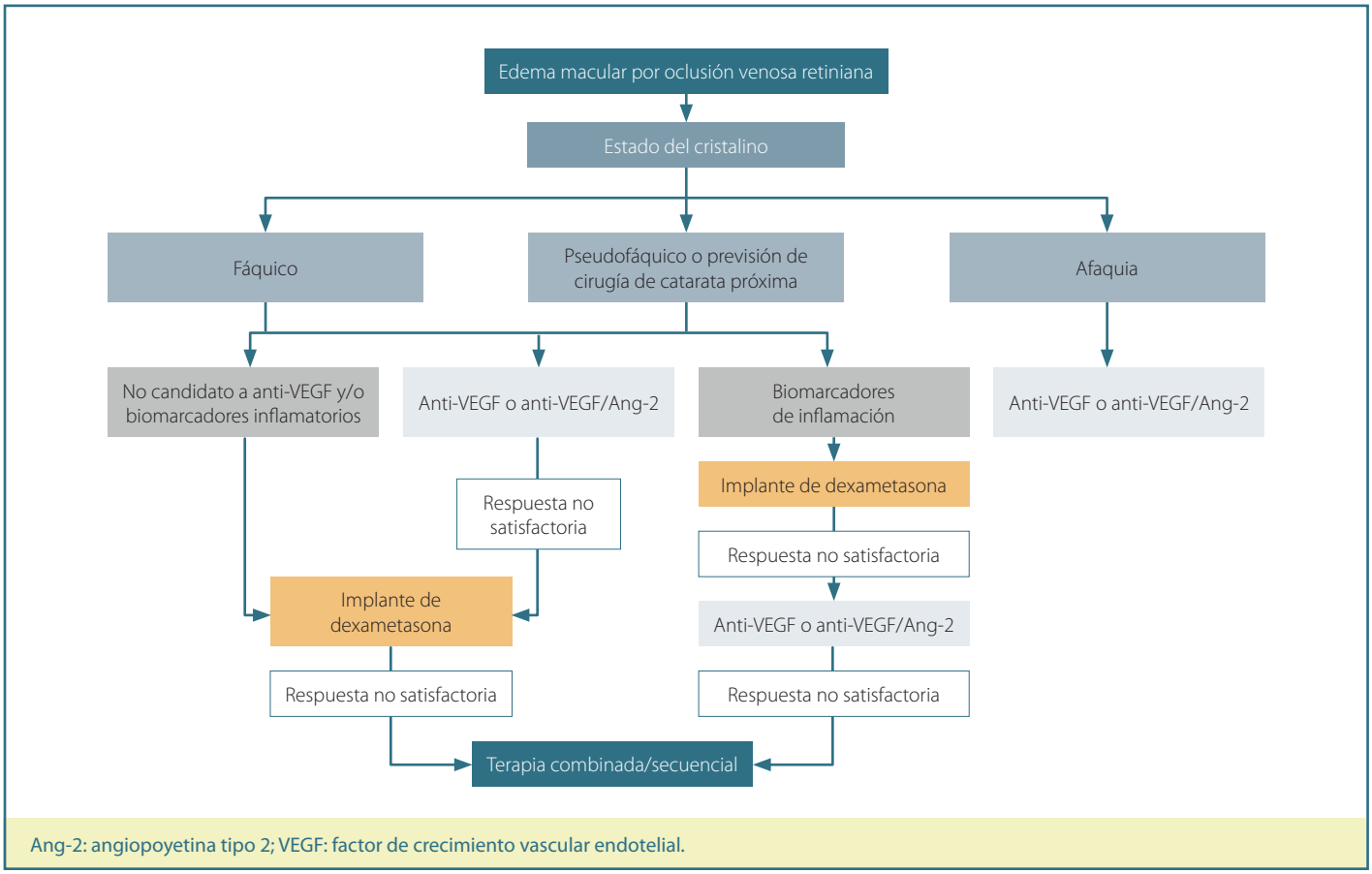


Figura 2. Esquema de tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana. (Adaptada de: *Guías de practica clinica de la SERV: Manejo de las oclusiones venosas de la retina*[17]).

plantear como primera opción de tratamiento en edema macular secundario a OVR en pacientes no candidatos a anti-VEGF (evento cardiovascular <3 meses) y en pacientes pseudofáquicos o con cirugía de catarata próxima que presenten biomarcadores inflamatorios en OCT (Figura 2). Además, se recalca la importancia de tratar de forma temprana para optimizar resultados[17].

Finalmente, el perfil de seguridad es coherente entre los resultados de vida real y los ensayos clínicos. Aunque el glaucoma o hipertensión ocular no constituyen una contraindicación absoluta para el uso de iDEX, sí requieren una monitorización estrecha de la PIO, y se debe individualizar el tratamiento en cada caso. La elevación de PIO alcanza su pico alrededor de la sexta semana, suele responder a tratamiento tópico y rara vez requiere cirugía, mientras que la progresión de la catarata guarda relación con el número de implantes[3,8].

Conclusión

El iDEX ha demostrado ser una opción eficaz en el tratamiento del edema macular secundario a OVR. Los ensayos clínicos pivotales confirman una mejora significativa de la agudeza visual y una reducción del edema macular, con un perfil de seguridad predecible y manejable. La evidencia de vida real respalda estos hallazgos y aporta información clave sobre su uso en poblaciones más heterogéneas, mostrando una eficacia anatómica consistente, una carga de tratamiento reducida y resultados sostenidos a medio y largo plazo.

La integración de ambas fuentes de evidencia sitúa al iDEX como una herramienta terapéutica relevante en el tratamiento individualizado del EM-OVR, ocupando un lugar bien definido en el arsenal terapéutico en condiciones de práctica clínica real, siendo su valor particularmente evidente en el edema de inicio reciente,

en pacientes pseudofáquicos, en perfiles con biomarcadores inflamatorios en OCT y en contextos donde se busca reducir la carga de inyecciones.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan que, si bien los ensayos clínicos constituyen el estándar de evidencia para evaluar la eficacia del iDEX en el EM-OVR, los datos de vida real son indispensables para comprender cómo actúa en condiciones de práctica clínica habitual, con poblaciones diversas y prácticas de manejo variadas.

Puntos clave

- El iDEX es una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento del edema macular secundario a OVR, gracias a su acción antiinflamatoria sostenida durante varios meses y su reducción de la carga de inyecciones.
- Los ensayos pivotales GENEVA demostraron que el iDEX produce una mejora visual rápida y una reducción significativa del grosor macular, con respuestas observadas tanto en ORVR como en OVCR.
- Los datos de vida real complementan estos resultados, mostrando una mejora anatómica robusta y un beneficio funcional clínicamente relevante, especialmente cuando el tratamiento se inicia precozmente.

Bibliografía

1. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, *et al*. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46.e3.
2. Gale R, Pikoula M, Lee AY, Denaxas S, Egan C, Tufail A, *et al*. Real world evidence on 5661 patients treated for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone or macular laser. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(4):549-54.
3. Korobelnik JF, Kodjikian L, Delcourt C, Gualino V, Leaback R, Pinchinat S, *et al*. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(12):2307-18.
4. Li X, Wang N, Liang X, Xu G, Li XY, Jiao J, *et al*. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(1):59-69.
5. Zhang M, Liu Y, Song M, Yu Y, Ruan S, Zheng K, *et al*. Intravitreal Dexamethasone Implant Has Better Retinal Perfusion than Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: A Five-Year Real-World Study. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):247-58.
6. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: Twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.
7. Soliman MK, Zarranz-Ventura J, Chakravarthy U, McKibbin M, Brand C, Menon G, *et al*. United Kingdom database study of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for macular edema related to retinal vein occlusion. *Retina*. 2023;43(4):679-87.
8. Carnevali A, Bacherini D, Metrangolo C, Chiosi F, Viggiano P, Astarita C, *et al*. Long term efficacy and safety profile of dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusions: a systematic review. *Front Med*. 2024;11:1454591.
9. Eter N, Mohr A, Wachtlin J, Feltgen N, Shirlaw A, Leaback R, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(1):77-87.
10. Karataş G, Uzundede T, Aday Ö, Özoğuz AM, Karataş ME, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant monotherapy in naive patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion: long term follow-up retrospective cohort study. *Int J Ophthalmol*. 2025;18(5):876-82.
11. Xu X, Liu K, Chen W, Chen Y, Cui Y, Han M, *et al*. Dexamethasone Intravitreal Implant for Previously Untreated Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: An Open-label Phase IV Study in China. *Open Ophthalmol J*. 2025;19(1):e18743641351234.
12. Gesualdo C, Rossi S, D'Agostino FA, Casaburi R, Trotta MC, Lepre CC, *et al*. Intravitreal Dexamethasone Implant in Retinal Vein Occlusion: A Pilot Study Exploring Baseline Ocular and Circulating Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2026;27(2):924.
13. Singer MA, Capone A, Dugel PU, Dreyer RF, Dodwell DG, Roth DB, *et al*. Two or more dexamethasone intravitreal implants as monotherapy or in combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:33.
14. Wecker T, Grundel B, Grundel M, Bründer MC, Trick S, Lange C, *et al*. Real-life medium term follow-up data for intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. *Sci Rep*. 2021;11(1):8303.
15. Gkiala A, Agapitou C, Dimitriou E, Haidich AB, Tziola T, Theodossiadis P, *et al*. Intravitreal Dexamethasone Implant for Patients With Central Retinal Vein Occlusion: Four-Year Outcomes in a Real-World Study. *Cureus*. 2025;17(3):e80391.
16. Yozgat Z. Optical Coherence Tomography-Guided Early Versus Late Switching to Dexamethasone Implants in Macular Edema Related to Central Retinal Vein Occlusion: Real-World Evidence. *Diagnostics*. 2025;15(4):439.
17. Gómez-Ulla F, Abraldes MJ, Basauri E, Fernández M, Garcia Layana A, Gili P, *et al*. *Guías de practica clinica de la SERV: Manejo de las oclusiones venosas de la retina*. Sociedad Española de Retina y Vítreo. *Arch Soc Esp Oftalmol*.

Estudios comparativos entre fármacos en vida real
Comparative studies between drugs in real-world clinical practice

M. Mateos Olivares, I. Ismael Trías

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):329-339
doi: 10.18176/annalsoftal.0087

Resumen

El edema macular (EM) secundario a las oclusiones venosas retinianas (OVR) es una causa frecuente de pérdida visual en adultos. Las terapias intravítreas disponibles se agrupan en dos categorías: agentes inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) y corticoides intravítreos. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han establecido la eficacia de estas opciones en condiciones controladas, los estudios en vida real (EVR) ofrecen una perspectiva complementaria indispensable, al ser un mejor reflejo de la práctica clínica habitual. En general, los EVR muestran ganancias visuales de aproximadamente diez letras inferiores a las de los ECA, principalmente por un número subóptimo de inyecciones y visitas de seguimiento. Por otro lado, la evidencia en vida real sugiere que las diferencias funcionales entre los distintos anti VEGF son limitadas, mientras que la comparación con dexametasona es heterogénea y dependiente del contexto clínico. Además, la terapia combinada emerge como una estrategia prometedora en casos seleccionados.

En conjunto, el pronóstico visual en OVR depende no solo del fármaco utilizado, sino también de factores como la intensidad del tratamiento, la adherencia y las características basales del paciente. Estos hallazgos respaldan la necesidad de una estrategia terapéutica individualizada y de optimizar los modelos asistenciales para mejorar los resultados en vida real.

Palabras clave: Oclusión venosa retiniana. Edema macular. Anti-VEGF. Dexametasona intravítrea. Evidencia en vida real. Ensayos clínicos aleatorizados. Terapia combinada. Medicina personalizada.

Resum

L'edema macular (EM) secundari a les oclusions venoses retinianes (OVR) és una causa freqüent de pèrdua visual en adults. Les teràpies intravítries disponibles es poden agrupar en dues categories: els agents inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) i els corticoides intravitris. Tot i que els assaigs clínics aleatoritzats han establert l'eficàcia d'aquestes opcions en condicions controlades, els estudis de vida real (EVR) ofereixen una perspectiva complementària indispensable, ja que reflecteixen millor la pràctica clínica habitual. En general, els EVR mostren guanys d'agudesa visual, aproximadament 10 lletres inferiors als observats en els assaigs clínics aleatoritzats, principalment a causa d'un nombre subòptim d'injeccions i de visites de seguiment. D'altra banda, l'evidència de vida real suggereix que les diferències funcionals entre els diferents anti-VEGF són limitades, mentre que la comparació amb la dexametasona és heterogènia i depèn del context clínic. A més, la teràpia combinada emergeix com una estratègia prometedora en casos seleccionats.

En conjunt, el pronòstic visual en les OVR depèn no només del fàrmac utilitzat, sinó també de factors com la intensitat del tractament, l'adherència i les característiques basals del pacient. Aquests resultats donen suport a la necessitat d'una estratègia terapèutica individualitzada i d'optimitzar els models assistencials per millorar els resultats en la pràctica clínica habitual.

Paraules clau: Oclusió venosa retiniana. Edema macular. Anti-VEGF. Dexametasona intravítria. Evidència de vida real. Assaigs clínics aleatoritzats. Teràpia combinada. Medicina personalitzada.

Abstract

Macular edema secondary to retinal vein occlusion is a common cause of visual loss in adults. Available intravitreal therapies can be classified into two main categories: anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents and intravitreal corticosteroids. Although randomized controlled trials have established the efficacy of these treatment options under controlled conditions, real-world evidence studies provide an essential complementary perspective by more accurately reflecting routine clinical practice. Overall, real-world evidence studies report visual acuity gains that are approximately 10 letters lower than those observed in randomized controlled trials, mainly due to a suboptimal number of intravitreal injections and follow-up visits. In addition, real-world evidence suggests that functional differences among the available anti-VEGF agents are limited, whereas comparisons with intravitreal dexamethasone remain heterogeneous and highly dependent on the clinical setting. Furthermore, combination therapy has emerged as a promising strategy for selected patients.

Overall, visual outcomes in retinal vein occlusion depend not only on the pharmacological agent used but also on factors such as treatment intensity, patient adherence, and baseline clinical characteristics. These findings support the need for an individualized therapeutic approach and for optimizing healthcare delivery models to improve real-world outcomes.

Keywords: Retinal vein occlusion. Macular edema. Anti-VEGF. Intravitreal dexamethasone. Real-world evidence. Randomized controlled trials. Combination therapy. Personalized medicine.

6.6. Estudios comparativos entre fármacos en vida real

Comparative studies between drugs in real-world clinical practice

M. Mateos Olivares, I. Ismael Trías

Departamento de Oftalmología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:
Milagros Mateos Olivares
E-mail: milagrosmateos@bellvitgehospital.cat

Introducción

Existen diferencias sustanciales entre los ECA y los EVR en lo que respecta al diseño del estudio, la selección de pacientes, los protocolos de tratamiento, la frecuencia de monitorización y la medida de los resultados. Estas diferencias generan una brecha relevante entre los conceptos de eficacia, el rendimiento de un fármaco en unas condiciones ideales y su efectividad, su comportamiento en el contexto de la práctica clínica habitual.

En el ámbito del EM secundario a las OVR, estas divergencias adquieren especial relevancia. Los ECA tienden a excluir pacientes con baja agudeza visual (AV) basal (<0,05 decimal o 1,3 del logaritmo del ángulo mínimo de resolucion [logMar]), comorbilidades oculares significativas, tratamientos previos con periodos de lavado específicos o enfermedad isquémica avanzada; factores que, sin embargo, son altamente prevalentes en la práctica clínica real en pacientes con OVR y que se asocian a un pronóstico visual más reservado[1-3]. Cabe recordar, además, que los pacientes con OVR presentan un riesgo significativamente elevado de comorbilidades sistémicas y eventos cardiovasculares, y que la OVR en sí misma actúa como marcador de enfermedad vascular sistémica y predictor de complicaciones cardiovasculares futuras[4].

Actualmente, disponemos de un gran arsenal terapéutico intravítreo para el tratamiento del EM secundario a las OVR dirigido a los principales mecanismos fisiopatológicos implicados: la sobreexpresión del VEGF y la inflamación secundaria a la isquemia y la estasis venosa. Las alternativas pueden agruparse en dos grandes categorías, los agentes anti-VEGF, que actúan reduciendo la permeabilidad vascular, y los corticoides intravítreos (implante de dexametasona), que modulan la respuesta inflamatoria y estabilizan la barrera hematorretiniana[3]. A julio de 2026, en la ficha técnica del implante de acetónido de fluocinolona, no aparece la OVR como indicación.

Las guías de práctica clínica de la American Academy of Ophthalmology (AAO) y del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomiendan como primera línea los anti-VEGF, reservando el uso de corticoides intravítreos como segunda línea para los pacientes no respondedores o con contraindicación para los anti-VEGF[3]. Sin embargo, las recomendaciones europeas y los documentos de consenso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) reconocen que tanto los anti-VEGF como el implante intravítreo de dexametasona pueden considerarse opciones iniciales válidas, debiendo individualizarse la elección según factores como: la edad, el estado del cristalino, la presión intraocular basal, el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoides, la capacidad de adherencia al seguimiento y la carga asistencial prevista para el paciente[5].

Recientemente, además, la identificación de biomarcadores de inflamación mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) ha adquirido relevancia como herramienta para orientar esta

decisión. Incluso, en ocasiones, se plantea la utilización de estrategias que combinan ambos tipos de tratamientos en las llamadas "terapias combinadas" o "terapias secuenciales".

Por todo ello, resultan esenciales los estudios que comparen entre sí las distintas alternativas terapéuticas en escenarios reales, donde queden reflejadas las peculiaridades de la población con OVR.

Resultados de ensayos clínicos

Los ECA de comparación directa o *head to head* representan el *gold standard* evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones en condiciones rigurosamente controladas.

En el contexto del EM secundario a la OVR, estos estudios son fundamentales para determinar qué fármaco ofrece mejores resultados visuales y anatómicos, optimizar las pautas de tratamiento y estimar el coste sanitario del mismo[6]. La Tabla 1 recoge los ensayos clínicos comparativos y pivotales más importantes.

Aflibercept 2 mg

Su indicación en EM secundario a OVR se fundamenta en los ensayos clínicos COPERNICUS, GALILEO (para oclusión de vena central de la retina [OVCR]) y VIBRANT (para oclusiones venosas de rama retiniana [ORVR])[10]. Posteriormente, en el estudio LEAVO (OVCR), aflibercept 2 mg demostró su no inferioridad frente a ranibizumab, con una ganancia media de 15,1 letras a las 100 semanas y un número ligeramente inferior de inyecciones (10,0 frente a 11,8 de media)[6].

Ranibizumab

Previamente validado por sus estudios pivotales BRAVO (ORVR) y CRUISE (OVCR)[8,9], en el estudio COMRADE-B (ORVR), los pacientes tratados con ranibizumab en pauta *pro re nata* (por razón necesaria) (media de 4,5-4,7 inyecciones en seis meses) obtuvieron una mayor ganancia de AV respecto a los tratados con un único implante de dexametasona a los seis meses, con una media de +16,2 letras ETDRS frente a +9,3 letras[15].

Tabla 1. Comparativa de los principales ensayos clínicos.

Estudio	Diseño	Población	BCVA basal	Resultados
LEAVO (100 w)[6]	Prospectivo, multicéntrico, de fase III, no inferioridad	463 (OVCR) ~70 a	53-54 l	Rani (+12,5 l; –405 µ), Afli (–15,1 l; –378 µ), Beva (+9,8 l; –334 µ)
SCORE2 (6 m)[7]	Multicéntrico, aleatorizado, no inferioridad	362 (OVCR o OVHR) 69 a	50,3 l	Afli (+18,9 l; –425 µ) Beva (+18,6 l; –387 µ)
BRAVO/CRUISE (6 m)[8,9]	Aleatorizado, de fase III, controlado con *sham*	397 (ORVR) y 392 (OVCR) 66-67 a	~50-55 l	Rani (+18,3-14,9
VIBRANT (24 w)[10]	Aleatorizado, de fase III, controlado con láser macular	183 (ORVR) 65 a	~55 l	Afli (+17 l; –280 µ)
BALATON/COMINO[11,12]	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	1.282 (ORVR y OVCR/OVHR) 64-65 a	~50-55 l	Fari (+16,9 l; –311,4-461,4 µ), Afli (+17,5 l; –304-449 µ)
COMRADE B/C (6 m)[13-15]	Multicéntrico, aleatorizado, comparativo	244 (ORVR) y 243 (OVCR) 65-66 a	51-58 l	Rani (~ +17 l; –230-377 µ) Dexa (+3-9,2 l; –200 µ)
GENEVA (6 m)[16,17]	Aleatorizado, doble ciego, controlado (*sham*)	Pacientes con ORVR y OVCR 64-65 a	54-55 l	Dexa (de +10 l a 2 m; +6 l a 6 m)
QUASAR (64 w)[18]	Aleatorizado, doble ciego, de fase III, no inferioridad	892 (ORVR y OVCR/OVHR) 65,9 a	54,9 l	Afli 8 mg q8/3 (+17,5 l; –371 µ) Afli 8 q8/5 (+18,3 l, –370 µ)

a: media de años; Afli: aflibercept; Beva: bevacizumab; Dexa: dexametasona; l: letras ETDRS; m: meses; µ: micras de espesor central; ORVR: obstrucción de rama venosa retiniana; OVCR: obstrucción de vena central de la retina; OVHR: obstrucción venosa de hemirrama retiniana; q8/3: cada ocho semanas, después de tres inyecciones mensuales iniciales; q8/5: cada ocho semanas, después de cinco inyecciones mensuales iniciales; Rani: ranibizumab; *sham*: simulación; w: semanas (*weeks*).

Bevacizumab (fuera de ficha técnica)

El ensayo SCORE2 concluyó que bevacizumab es no inferior a aflibercept a los seis meses en OVCR, con ganancias de 18,6 frente a 18,9 letras[7]. Sin embargo, el estudio LEAVO no pudo demostrar su no inferioridad frente a ranibizumab ni aflibercept a las 100 semanas, lo que sugiere un rendimiento ligeramente inferior en protocolos de tratamiento prolongado[6].

Implante intravítreo de dexametasona

El uso del implante de dexametasona en EM secundario a OVR se fundamenta en los estudios pivotales GENEVA, que demostraron su eficacia para mejorar la AV y reducir el EM[16,17]. A diferencia de los agentes anti-VEGF, el implante presenta un perfil temporal característico, con un pico de ganancia visual entre las semanas 8 y 12, seguido de una disminución progresiva del efecto a partir del tercer mes. Además, su uso se asocia a efectos adversos propios de los corticosteroides intravítreos, principalmente un incremento transitorio de la presión intraocular y la progresión de la catarata en ojos fáquicos[19].

Estas diferencias se reflejan en los ensayos comparativos COMRADE-B y COMRADE-C, en los que, pese a conseguir una reducción significativa del EM, la mejoría visual obtenida con el implante de dexametasona disminuyó tras el tercer mes, mientras que los pacientes tratados con ranibizumab mantuvieron una mayor ganancia visual gracias al retratamiento en pauta *pro re nata*[13-15].

Faricimab

Los ensayos BALATON (ORVR) y COMINO (OVCR) confirmaron la no inferioridad de faricimab frente a aflibercept en ganancia visual a las 24 semanas, con una notable durabilidad que permitió extender el intervalo de tratamiento hasta las 16 semanas en cerca del 50% de los pacientes, manteniendo las mejoras visuales y anatómicas[11,12].

Aflibercept 8 mg

Recientemente, el ensayo QUASAR (OVR) ha evaluado la formulación de aflibercept 8 mg, mostrando no inferioridad visual frente a la dosis estándar de 2 mg, con ganancias de visión comparables (+17-18 letras) y la posibilidad de extender los intervalos de tratamiento hasta 12-16 semanas en una proporción significativa de pacientes, lo que sugiere una mayor durabilidad terapéutica[18].

Resultados en vida real

Los ECA constituyen una herramienta fundamental para evaluar la eficacia y seguridad de las estrategias terapéuticas, sus estrictos criterios de selección limitan la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual. Esta brecha es la que cubren los EVR, al incluir poblaciones más heterogéneas y diversas, representativas del paciente real con OVR[20].

No obstante, los EVR arrojan sistemáticamente peores resultados visuales que los ECA, condicionados principalmente por frecuencias subóptimas de tratamiento y seguimiento. En la mayoría de los registros publicados, el número de inyecciones administradas es significativamente inferior al de los ensayos clínicos, lo que resulta en ganancias de la mejor AV corregida aproximadamente diez letras menores[21,22].

Además, la tendencia a la pérdida progresiva de la mejoría funcional a lo largo del tiempo refleja las dificultades reales para mantener pautas de tratamiento adecuadas. Los resultados son, en general, peores en las OVCR que en las oclusiones de rama (ORVR)[19]. La Tabla 2 recoge los EVR publicados y la Tabla 3 resume los metaanálisis que comparan los diferentes tratamientos intravítreos para la OVR.

Comparación entre inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial en práctica clínica real

Los grandes registros clínicos, como Vestrum Health o Fight Retinal Blindness! (FRB!), aportan información clave sobre la comparación entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept[20,22-24]. De forma global, estos estudios muestran que las diferencias en ganancia de AV entre los distintos anti-VEGF "clásicos" son reducidas y no alcanzan relevancia clínica en la mayoría de los análisis. Este hallazgo se reproduce de manera consistente en diferentes cohortes, sugiriendo que, en condiciones de uso real, el efecto del fármaco seleccionado queda en gran medida supeditado a factores como la intensidad del tratamiento o la adherencia al seguimiento[20].

En cuanto a comparaciones directas entre fármacos, en el registro FRB! para pacientes con OVCR, se observó una leve superioridad en términos de ganancia visual de aflibercept respecto a ranibizumab, así como mayor reducción del espesor macular y tiempo hasta la inactividad de la enfermedad[22]. No obstante, este hallazgo no se ha reproducido de forma consistente en otras cohortes, y debe interpretarse considerando las limitaciones inherentes a los estudios observacionales[20,34].

Tabla 2. Estudios de vida real comparativos en el tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana.

Estudio	Diseño	Población	Fármacos	Seguimiento	Resultados principales
Chatziralli *et al.*, 2017[20]	Retrospectivo	62 OVCR	Rani frente a Afli	18 m	Rani +7,9 letras Afli +7,4 letras
Garay-Aramburu *et al.*, 2024[22]	Retrospectivo multicéntrico	725 ojos *naïve* ORVR y OVCR	Beva, Rani, Afli, Dexa	12 m	ORVR: Dexa +6,7, anti-VEGF +10,6 letras; OVCR: Dexa +2,8, anti-VEGF +6,8 letras
Vestrum Health Retina Database[23,24]	Retrospectivo	22.365 ORVR; 18.064 OVCR	Afli, Rani, Beva	5 a	ORVR +8,2 letras; OVCR +5,3 letras
Kumluang *et al.*[25]	Prospectivo observacional	1.855 ojos	Beva, Rani	12 m	Diferencias no significativas
Gale *et al.*, 2021[26]	Retrospectivo multicéntrico	5.661 ORVR *naïve*	Rani, Afli, Dexa	18 m	Anti-VEGF +9,5 letras; Dexa +3,0 letras
Casselholm *et al.*, 2021[27]	Retrospectivo monocéntrico	492 ojos	Rani, Dexa	5 a	ORVR: Rani +9,8 letras, Dexa –2,1 letras. OVCR: Rani +0,2, Dexa –9,7 letras
Winterhalter *et al.*, 2018[28]	Retrospectivo multicéntrico	107 pacientes con ORVR o OVCR	Rani frente a Dexa	6 m	ORVR: Dexa +8-11 letras; Rani +6-8 letras (respuesta más rápida con Dexa). OVCR: Rani +7 letras; Dexa sin beneficio (−4 letras). Reducción de CRT comparable entre grupos
Meng *et al.*, 2024[29]	Prospectivo multicéntrico	292 pacientes ORVR	Rani frente a Dexa frente a combinación	12 m	Resultados funcionales y anatómicos similares
Ozcift *et al.*, 2023[30]	Retrospectivo	39 ojos ORVR	Rani frente a Dexa	6 m	Sin diferencias en BCVA ni CRT
Karalezli *et al.*, 2024[31]	Retrospectivo	37 ojos ORVR	Rani frente a Dexa frente a combinación	12 m	Menor número de PHR con Dexa; mejor BCVA con terapia combinada
Ratra *et al.*, 2025[32]	Retrospectivo	18 ojos ORVR, 10 ojos OVCR	anti-VEGF frente a Dexa frente a triamcinolona	1 d	Mejoría anatómica en todos; BCVA significativa solo con triamcinolona
Zhang *et al.*, 2023[33]	Retrospectivo	16 ojos	Dexa frente a anti-VEGF	5 a	BCVA y CRT similares; mejor perfusión retiniana con Dexa
Bayat *et al.*, 2019[34]	Retrospectivo	57 ojos ORVR	Afli frente a Rani frente a Dexa	6 m	Sin diferencias entre anti-VEGF; menor ganancia visual con Dexa

a: media de años; Afli: aflibercept; BCVA: mejor agudeza visual corregida; Beva: bevacizumab; CRT: grosor macular central (*central retinal thickness*); d: días; Dexa: dexametasona; EM: edema macular; letras: letras ETDRS; m: meses; µ: micras de espesor central; ORVR: obstrucción de rama venosa retiniana; OVCR: obstrucción de vena central de la retina; PHR: puntos hiperreflectivos; Rani: ranibizumab; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; w: semanas (*weeks*).

Tabla 3. Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre dexametasona e inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial en OVR.

Estudio	Año	Comparación	Conclusión principal
Li *et al.*[35]	2026	Ranibizumab frente a Dexa	Ranibizumab superior en BCVA y CRT; mayor carga terapéutica
Patil *et al.*[36]	2022	Anti-VEGF frente a corticoides	Anti-VEGF superior en BCVA y CRT finales
Moghib *et al.*[37]	2025	Aflibercept frente a Dexa	Mejores resultados funcionales y anatómicos con Dexa y menor carga terapéutica
Tang *et al.*[38]	2024	Dexa frente a anti-VEGF	Ventaja de Dexa en BCVA y CRT
Qiu *et al.*[39]	2022	Aflibercept frente a Dexa	Eficacia comparable; menos inyecciones con Dexa

BCVA: mejor agudeza visual corregida; CRT: grosor macular central; Dexa: dexametasona; EM: edema macular; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Por otro lado, el estudio de Kumluang *et al*., confirmó la ausencia de diferencias significativas entre bevacizumab y ranibizumab en términos de mejora visual, al menos en fases tempranas del tratamiento[25]. No obstante, la variabilidad en la sostenibilidad de la respuesta a más largo plazo, particularmente con bevacizumab, pone de relieve la influencia de factores no farmacológicos, como la frecuencia de reinyección o la organización asistencial[24,26].

Comparación entre inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial y dexametasona

La comparación entre anti-VEGF y el implante intravítreo de dexametasona constituye probablemente el ámbito donde la evidencia es más compleja y menos uniforme. Mientras que algunos estudios poblacionales sugieren una mayor ganancia visual con anti-VEGF[22,26-28,35,36], otros trabajos, incluyendo metaanálisis recientes, ofrecen resultados distintos e incluso opuestos[29-34,37-39].

Los análisis derivados de grandes cohortes, como el estudio de Gale *et al*. o los datos del registro FRB!, muestran una tendencia a mejores resultados funcionales con anti-VEGF[22,26]. Sin embargo, estas diferencias deben interpretarse con cautela, ya que los pacientes tratados con dexametasona suelen presentar características basales desfavorables, incluyendo peor AV inicial, mayor cronicidad o menor capacidad de seguimiento.

Frente a estos datos, varios metaanálisis y estudios comparativos aportan una visión diferente. El metaanálisis de Moghib *et al*. describe que el implante de dexametasona no solo reduce de forma significativa la frecuencia de tratamiento, sino que puede asociarse a resultados superiores en AV y grosor macular, lo que cuestiona la supuesta superioridad universal de los anti-VEGF[37]. En la misma línea, el metaanálisis de Tang *et al*. encuentra que los pacientes tratados con dexametasona presentan una mejoría significativa de la AV respecto a anti-VEGF, así como una mayor reducción del grosor macular, aunque con un grado de heterogeneidad moderado en los resultados anatómicos[38].

Otros análisis refuerzan esta interpretación alternativa. El metaanálisis de Qiu *et al*. demuestra que el implante de dexametasona es no inferior a aflibercept tanto en términos de ganancia de AV como de reducción del grosor macular, tanto a corto como a medio plazo, con la ventaja adicional de una menor carga de inyecciones[39]. Este equilibrio entre eficacia y carga terapéutica constituye uno de los elementos diferenciales más relevantes de los corticoides intravítreos.

Los estudios comparativos de diseño clínico, tanto retrospectivos como prospectivos, aportan igualmente resultados heterogéneos que refuerzan la ausencia de una jerarquía clara entre tratamientos[29-34].

En el estudio de Meng *et al*., en el que se comparan ranibizumab, dexametasona y terapia combinada, se observa que todos los grupos experimentan una mejoría significativa tanto en AV como en grosor macular, sin que se detecten diferencias entre tratamientos al finalizar el seguimiento a 12 meses[29]. De forma similar, el estudio de Özcift *et al*. no encuentra diferencias en los resultados funcionales ni anatómicos a los seis meses entre ranibizumab y dexametasona en pacientes con ORVR[30].

Otros trabajos aportan información adicional sobre aspectos específicos de la respuesta. En primer lugar, el estudio de Karalezli *et al*. demuestra una reducción significativa de los marcadores inflamatorios estructurales, como los puntos hiperreflectivos, en los grupos tratados con dexametasona y terapia combinada, con una mejor AV en el grupo combinado a largo plazo[31].

El estudio de Ratra *et al*., que incluye también triamcinolona, muestra que todos los tratamientos reducen el grosor macular de forma precoz, pero la mejoría significativa de la AV se observa únicamente en el grupo tratado con corticoides, lo que sugiere un papel relevante de los mecanismos inflamatorios en determinados pacientes[32].

A más largo plazo, el estudio de Zhang, con seguimiento de cinco años, no encuentra diferencias significativas en AV ni grosor macular entre dexametasona y anti-VEGF. Sin embargo, el grupo tratado con dexametasona presenta una mayor densidad de perfusión retiniana y mejores parámetros microvasculares, especialmente en el plexo capilar profundo. Estos hallazgos sugieren que los corticoides podrían ejercer efectos diferenciales sobre la fisiopatología vascular más allá del control del edema[33].

Terapia combinada de inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial y dexametasona

La combinación de anti-VEGF e implante intravítreo de dexametasona ha emergido como una estrategia atractiva para pacientes con respuesta insuficiente, recurrencias precoces o elevada carga terapéutica. El fundamento fisiopatológico radica en actuar simultáneamente sobre los dos principales mecanismos implicados en el EM secundario a OVR: la hiperpermeabilidad mediada por VEGF y la inflamación asociada a la isquemia retiniana[40,41].

Diversos estudios prospectivos y ensayos clínicos recientes han mostrado que la terapia combinada puede conseguir una reducción más rápida y sostenida del grosor macular, así como una disminución del número total de retratamientos respecto a la monoterapia anti-VEGF, manteniendo un perfil de seguridad aceptable[42-48].

Aunque la evidencia disponible todavía no justifica recomendar la terapia combinada de forma sistemática como tratamiento inicial, los resultados actuales sugieren que puede constituir una alternativa eficaz en pacientes con edema persistente, recurrencias frecuentes o necesidad de reducir la carga asistencial[40,42,44,45,49]. Se precisan estudios comparativos en vida real con seguimiento prolongado para definir mejor qué perfiles de pacientes obtienen un mayor beneficio de esta estrategia.

Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial de nueva generación

Hasta la fecha no existen estudios comparativos en vida real que evalúen los fármacos anti-VEGF de segunda generación (faricimab y aflibercept 8 mg). Futuros estudios deberán determinar cuál será su posicionamiento en el algoritmo terapéutico del EM secundario a OVR en la práctica clínica habitual y su uso en comparación o complementario al implante intravítreo de dexametasona.

Discusión

La revisión comparativa de los datos procedentes de ECA y EVR pone de manifiesto la existencia de una brecha consistente y sistemática entre la eficacia demostrada en condiciones controladas y la observada en la práctica clínica habitual. Esta discrepancia es un reflejo de la propia complejidad fisiopatológica de las OVR y de las limitaciones del sistema asistencial para replicar las condiciones controladas de los ensayos[22,23].

El infratratamiento es, sin duda, el factor más determinante de los peores resultados visuales en vida real. Mientras que los ECA administran 12-14 inyecciones en el primer año bajo pautas protocolizadas (mensuales), los EVR reflejan una media de 5-7 inyecciones en el mismo periodo[6,24,26]. Esta reducción en la intensidad del tratamiento tiene consecuencias funcionales directas, con ganancias de mejor AV corregida entre 7 y 12 letras en la mayoría de los registros, frente a las 15-18 letras habituales en los ECA. La etiología del infratratamiento es multifactorial: dificultades de acceso de los pacientes, carga asistencial elevada, insuficiente educación sanitaria y factores propios de una población con mayor comorbilidad sistémica[4,21,24,28].

Por otro lado, la interpretación de los resultados funcionales debe contextualizarse en función de la AV basal. Los pacientes con buena AV inicial presentan con frecuencia menores ganancias absolutas, o incluso ligeras pérdidas, por un efecto techo, aunque son quienes alcanzan mejores valores de AV final[26]. Este aspecto resulta especialmente relevante en los análisis comparativos, ya que las diferencias en la selección de pacientes pueden condicionar de forma significativa los resultados observados entre estudios.

En relación con la comparación directa entre fármacos en vida real, la evidencia acumulada sugiere que las diferencias entre anti-VEGF son, en general, poco importantes. Ranibizumab, aflibercept 2 mg y bevacizumab muestran resultados funcionales comparables en la mayoría de registros cuando se analizan en condiciones similares de tratamiento[20,25]. No obstante, existen diferencias en los patrones de uso que pueden tener implicaciones clínicas. En particular, el uso de aflibercept 2 mg se ha asociado en algunos estudios a una menor carga de inyecciones, lo que podría reflejar una mayor durabilidad del efecto en determinados pacientes[6]. Este aspecto tiene una relevancia considerable, dado que la carga terapéutica constituye un determinante clave de los resultados a largo plazo.

La comparación entre anti-VEGF y el implante intravítreo de dexametasona merece una discusión más matizada. Tradicionalmente, los anti-VEGF han sido considerados superiores en términos de resultados funcionales; sin embargo, la evidencia reciente, tanto en EVR como en metaanálisis, cuestiona la universalidad de esta afirmación[37-39]. Algunos análisis poblacionales muestran mayores ganancias visuales con anti-VEGF, pero estos resultados están fuertemente influenciados por sesgos de selección, dado que los pacientes tratados con dexametasona suelen presentar peor pronóstico basal[22,26-28].

Por el contrario, varios metaanálisis y estudios comparativos han demostrado que el implante de dexametasona puede ofrecer resultados funcionales comparables, e incluso superiores en determinados contextos, junto con una mayor reducción del grosor macular y una menor frecuencia de tratamiento[29-34,37-39]. Asimismo, estudios a largo plazo sugieren que los corticoides podrían ejercer efectos diferenciales sobre la microvasculatura retiniana, con

mejoras en parámetros de perfusión[33]. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el componente inflamatorio tiene un peso variable en la fisiopatología del EM secundario a OVR, lo que podría explicar la heterogeneidad en la respuesta terapéutica.

En este sentido, la aparente discrepancia entre estudios no debe interpretarse como una contradicción, sino como el reflejo de la diversidad de escenarios clínicos. Mientras que los anti-VEGF ofrecen un perfil de eficacia sólido y ampliamente reproducible, los corticoides intravítreos presentan ventajas específicas en términos de carga terapéutica, rapidez de respuesta y potencial efecto sobre mecanismos inflamatorios. No obstante, su perfil de seguridad, caracterizado por el riesgo de hipertensión ocular y progresión de catarata, condiciona su posicionamiento clínico y obliga a una selección cuidadosa de los pacientes[50-52].

Finalmente, la incorporación de nuevas moléculas y formulaciones, como faricimab y aflibercept 8 mg, introduce nuevas perspectivas en el manejo de la OVR, sugiriendo intervalos de tratamiento más amplios sin comprometer la eficacia anatómica ni funcional. Sin embargo, la evidencia en vida real sigue siendo limitada, y será necesario confirmar si estos beneficios se mantienen en condiciones de práctica clínica habitual.

En conjunto, los datos disponibles refuerzan la idea de que el resultado funcional en la OVR depende no solo del fármaco utilizado, sino de un conjunto complejo de factores que incluyen la intensidad del tratamiento, la adherencia, las características del paciente y la estrategia terapéutica global.

Conclusiones

La evidencia revisada pone de manifiesto la dificultad de establecer comparaciones concluyentes entre las distintas alternativas terapéuticas para el EM secundario a OVR en condiciones de práctica clínica habitual. La marcada heterogeneidad de los pacientes, los diferentes patrones de tratamiento y las limitaciones metodológicas inherentes a los EVR dificultan atribuir las diferencias de resultados al fármaco utilizado y explican, en gran medida, la brecha existente entre los ECA y la vida real. En este contexto, más que identificar un tratamiento universalmente superior, la evidencia actual pone de manifiesto la necesidad de comprender mejor qué perfiles de pacientes se benefician de cada estrategia terapéutica y desarrollar herramientas que permitan una selección más precisa del tratamiento. La incorporación de biomarcadores de imagen por OCT, la determinación del grado de isquemia macular mediante angiografía por OCT, así como nuevos estudios comparativos en vida real, permitirán definir con mayor precisión qué pacientes se benefician de cada estrategia terapéutica.

Puntos clave

- La discrepancia entre ECA y vida real se explica fundamentalmente por el infratratamiento y la complejidad fisiopatológica de las OVR.
- Tanto los anti-VEGF como el implante intravítreo de dexametasona constituyen opciones eficaces en el tratamiento del EM secundario a OVR.
- Las diferencias entre anti-VEGF son pequeñas en práctica clínica habitual y dependen en gran medida de la intensidad del tratamiento.
- La comparación entre anti-VEGF y dexametasona es heterogénea y dependiente del contexto clínico, sin una superioridad universal claramente establecida.
- La terapia combinada representa una opción terapéutica para pacientes con respuesta subóptima o elevada necesidad de retratamiento.
- La elección del tratamiento debe individualizarse según las características clínicas y funcionales de cada paciente, valorando el perfil de eficacia y seguridad de cada fármaco.

Bibliografía

1. Chen KY, Chan HC, Chan CM. Is retinal vein occlusion highly associated with an increased risk of myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *Int J Retina Vitreous*. 2024;10(1):86. doi: 10.1186/s40942-024-00606-9.
2. Cornish EE, Zagora SL, Spooner K, Fraser-Bell S. Management of macular oedema due to retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023;51(4):313-38. https://doi.org/10.1111/ceo.14225
3. Kovach JL, Bailey ST, Kim SJ, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS, *et al*. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P303-43. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.12.025
4. Ponto KA, Scharrer I, Binder H, Korb C, Rosner AK, Ehlers TO, *et al*. Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study. *J Hypertens*. 2019;37(7):1372-83. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002057

5. Sociedad Española de Retina y Vítreo. *Guía 5. Manejo de las oclusiones venosas de la retina*. Guías de Práctica clínica y Monografías de la SERV. SERV; 2025.
6. Hykin P, Prevost AT, Sivaprasad S, Vasconcelos JC, Murphy C, Kelly J, *et al*. Intravitreal ranibizumab versus aflibercept versus bevacizumab for macular oedema due to central retinal vein occlusion: The leavo non-inferiority three-arm RCT. *Health Technol Assess*. 2021;25(38):1-196. https://doi.org/10.3310/hta25380
7. Scott IU, Van Veldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, *et al*. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072-87. https://doi.org/10.1001/jama.2017.4568
8. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, *et al*. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2010;117(16):1102-12. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.021
9. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, *et al*. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-602. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.02.022
10. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, *et al*. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-6. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.035
11. Hattenbach LO, Abreu F, Arrisi P, Basu K, Danzig CJ, Guymer R, *et al*. BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. *Ophthalmol Sci*. 2023;3(3):100302. https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100302
12. Danzig CJ, Dinah C, Ghanchi F, Hattenbach LO, Khanani AM, Lai TYY, *et al*. Faricimab Treat-and-Extend Dosing for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 72-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(9):848-59. https://doi.org/10.1016/j.oret.2025.03.005
13. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus EM, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, *et al*. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:258-67. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.04.020
14. Hattenbach LO, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, *et al*. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):e10-8. https://doi.org/10.1111/aos.13381
15. Feltgen N, Hattenbach LO, Bertelmann T, Callizo J, Rehak M, Wolf A, *et al*. Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:e933-41. https://doi.org/10.1111/aos.13770
16. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, *et al*. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117 (6):1134-46.e3. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.032
17. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: Twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.014
18. Chaudhary; the QUASAR study investigators. Aflibercept 8 mg in macular edema following retinal vein occlusion: Week 64 results from the QUASAR trial. En: Angiogenesis Meeting 2026, Virtual Edition. 7 Feb 2026. Ophthalmology Congress Publications; 2026.
19. Ming S, Xie K, Yang M, He H, Li Y, Lei B. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and anti-VEGF drugs in the treatment of retinal vein occlusion-induced oedema: A meta-analysis and systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(6):e032128. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032128
20. Chatziralli I, Theodossiadis G, Moschos MM, Mitropoulos P, Theodossiadis P. Ranibizumab versus aflibercept for macular edema due to central retinal vein occlusion: 18-month results in real-life data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(6):1093-100. https://doi.org/10.1007/S00417-017-3613-1
21. Callizo J, Ziemssen F, Bertelmann T, Feltgen N, Vögeler J, Koch M, *et al*. Real-world data: Ranibizumab treatment for retinal vein occlusion in the OCEAN Study. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2167-79. https://doi.org/10.2147/opth.S209253
22. Garay-Aramburu G, Hunt A, Arruabarrena C, Mehta H, Invernizzi A, Gabrielle PH, *et al*. Initial response and 12-month outcomes after commencing dexamethasone or vascular endothelial growth factor inhibitors for retinal vein occlusion in the FRB registry. *Sci Rep*. 2024;14(1):6122. https://doi.org/10.1038/s41598-024-56581-6
23. Ip M, Modi Y, Fekrat S, Gibson K, Boucher N, Arrisi P, *et al*. Treatment Patterns and Long-term Outcomes with Anti–VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusion: An Analysis of the Vestrum Database. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(12):1187-96. https://doi.org/10.1016/j.oret.2025.05.025
24. Ciulla T, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in macular oedema due to retinal vein occlusion: A real-world analysis of 15 613 patient eyes. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(12):1696-704. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317337
25. Kumluang S, Ingsrisawang L, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Ratanapakorn T, Ruamviboonsuk P, *et al*. A real-world study of effectiveness of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection for treating retinal diseases in Thailand. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):82. https://doi.org/10.1186/S12886-019-1086-1
26. Gale R, Pikoula M, Lee AY, Denaxas S, Egan C, Tufail A, *et al*. Real world evidence on 5661 patients treated for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone or macular laser. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(4):549-54. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315836
27. Casselholm de Salles M, Epstein D. Real-life study of the use of anti-VEGF therapy versus dexamethasone implant for treatment of macu-

lar edema in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(9):2653-60. https://doi.org/10.1007/s00417-021-05146-8/ Published

28. Winterhalter S, Eckert A, vom Brocke GA, Schneider A, Pohlmann D, Pilger D, *et al*. Real-life clinical data for dexamethasone and ranibizumab in the treatment of branch or central retinal vein occlusion over a period of six months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(2):267-79. https://doi.org/10.1007/s00417-017-3852-1
29. Meng L, Yang M, Jiang X, Li Y, Han X. Comparing ranibizumab, dexamethasone implant, and combined therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a clinical trial. *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):262. https://doi.org/10.1007/S10792-024-03158-x
30. Ozcift SG, Aydin E, Egrilmez ED, Koc F, Eris E. Comparison of Intravitreal Dexamethasone Implant and Intravitreal Ranibizumab Efficacy in Younger Patients with Branch Retinal Vein Occlusion. *Beyoglu Eye J*. 2023;8(1):21-5. https://doi.org/10.14744/BEJ.2023.42243
31. Karalezli A, Kaderli ST, Kaderli A, Kaya C, Sul S. Comparison of changes in number of hyperreflective dots after intravitreal ranibizumab or dexamethasone implant in patients with branch retinal vein occlusion. *Taiwan J Ophthalmol*. 2023;14(3):387-93. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo-d-22-00177
32. Ratra D, Murari S, Dalan D, Agarwal V. Immediate response to intravitreal treatment for macular edema due to diabetes and retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2025;35(1):298-305. https://doi.org/10.1177/11206721241255721
33. Zhang M, Liu Y, Song M, Yu Y, Ruan S, Zheng K, *et al*. Intravitreal Dexamethasone Implant Has Better Retinal Perfusion than Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: A Five-Year Real-World Study. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):247-58. https://doi.org/10.1159/000527447
34. Bayat AH, Bölükbasi S, Erden B, Cakir A, Ozturan SG, Tayfur M, *et al*. A Real-Life Study: Intravitreal Aflibercept, Ranibizumab and Dexamethasone for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Beyoglu Eye J*. 2019;4(3):131-5. https://doi.org/10.14744/bej.2019.18291
35. Li Y, Hu L, Zu J. Comparison of the clinical effect of intravitreal ranibizumab and intravitreal dexamethasone implants in the treatment of retinal vein occlusion complicated with macular oedema: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2026;26(1):178. https://doi.org/10.1186/S12886-026-04716-w
36. Patil NS, Hatamnejad A, Mihalache A, Popovic MM, Kertes PJ, Muni RH. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment Compared with Steroid Treatment for Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis. *Ophthalmologica*. 2022;245(6):500-15. https://doi.org/10.1159/000527626
37. Moghib K, Shivashankar T, Abunamoos A, Mia AH, Salomon I, Ghanm T, *et al*. Efficacy and safety of dexamethasone versus intravitreal aflibercept implants for macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2025;30(1):273. https://doi.org/10.1186/S40001-025-02404-x
38. Tang HX, Li JJ, Yuan Y, Ling Y, Mei Z, Zou H. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0305573. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305573
39. Qiu XY, Hu XF, Qin YZ, Ma JX, Liu QP, Qin L, *et al*. Comparison of intravitreal aflibercept and dexamethasone implant in the treatment of macular edema associated with diabetic retinopathy or retinal vein occlusion: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(9):1511-9. https://doi.org/10.18240/ijo.2022.09.15
40. Namvar E, Yasemi M, Nowroozzadeh MH, Ahmadieh H. Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factors Combined with Corticosteroids for the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Ophthalmol*. 2024;39(1):109-19. https://doi.org/10.1080/08820538.2023.2249527
41. Zhu Q, Pan X, Du Z, Ying J, Hu Y, Yi Q, *et al*. From Monotherapy to Combination Strategies: Redefining Treatment Approaches for Multiple-Cause Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:887-97. https://doi.org/10.2147/opth.S513141
42. Cai X, Zhao J, Dang Y. Combination Therapy with Anti-VEGF and Intravitreal Dexamethasone Implant for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res*. 2024;49(8):872-8. https://doi.org/10.1080/02713683.2024.2343055
43. Cai X, Wang J, Zhao J, Dang Y. Safety and efficacy of ranibizumab combined with dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab monotherapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a 12-month prospective, randomized study. *Int Ophthalmol*. 2025;45(1):436. https://doi.org/10.1007/S10792-025-03794-x
44. Ren F, Gong H, Zhang H, Zhang X, Liu X, Li J, *et al*. Evaluating the One-Year Efficacy of Combined Anti-VEGF and Dexamethasone Implant Treatment for Macular Edema in Retinal Vein Occlusions. *Med Sci Monit*. 2023;29:e939277. https://doi.org/10.12659/msm.939277
45. Ma Y, Wang J, Yuan M, Zeng Z, Tan Y, Cao L, *et al*. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Combined with Dexamethasone Implant Therapy for Macular Edema: A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:587166. https://doi.org/10.2147/dddt.s587166
46. Gao L, Cai X, Dang Y. Efficacy and Safety of Ranibizumab Combined with Dexamethasone Intravitreal Implant Sequential Therapy for Macular Edema Secondary to Non-Ischemic Retinal Vein Occlusion. *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:604539. https://doi.org/10.2147/dddt.s604539
47. Sun YY, Meng J, Li SS, Xiao Q, Zhang TZ, Miao H, *et al*. Effect of simultaneous intravitreal ranibizumab and extended-release dexamethasone injection on patients with naïve versus refractory retinal vein occlusion macular edema: a prospective, multicenter, and interventional open-label study. *Int J Ophthalmol*. 2025;18(5):860-7. https://doi.org/10.18240/ijo.2025.05.11
48. Liang X, Shen B, Ou Z, An H, Li L. Comparison of intravitreal ranibizumab monotherapy vs. ranibizumab combined with dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Front Med*. 2022;9:930508. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.930508
49. Khilji M, Hira S, Ahmed Z, Ansar S, Idrees SA, Zafar W, *et al*. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) plus corticosteroids versus anti-VEGF alone for macular edema from retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2026;71(14):1029-43. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2026.02.004

50. Soliman MK, Zarranz-Ventura J, Chakravarthy U, McKibbin M, Brand C, Menon G, *et al*. United Kingdom database study of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for macular edema related to retinal vein occlusion. *Retina*. 2023;43:679-87. https://doi.org/10.1097/iae.0000000000003698

51. Chacun S, Kodjikian L, Ricard C, Elbany S, Marthelot V, Akesbi J, *et al*. Dexamethasone Implant under a Proactive Treatment Regimen in a Clinical Setting: The ProDEX Study. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(9):889-97. https://doi.org/10.1016/j.oret.2024.03.019

52. Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, Busch C, Sahoo NK, Rodríguez-Valdés PJ, *et al*. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(1):39-46. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-31399

7. EVIDENCIA Y DATOS DE VIDA REAL DEL USO DE TERAPIA INTRAVÍTREA EN MIOPÍA, UVEÍTIS Y PEDIATRÍA

7.1. Membranas neovasculares miópicas
P. García Valentín, M. Garrido Marin 341

7.2. Terapia intravítrea en uveítis

7.2.1. Edema macular uveítico y tratamiento local antiinflamatorio
T. Jordá-Cardona, A. Moll-Udina, A. Adán 348

7.2.2. Membranas neovasculares inflamatorias
V. Alegre-Ituarte, T. Goncharova-Simon 355

7.2.3. Terapia intravítrea en endoftalmitis y uveítis infecciosas
M. Ortiz Salvador, E. Solé Forteza, D. Ortiz Vaquerizas 364

7.3. Terapia intravítrea en patología pediátrica
J. Díaz-Cascajosa, E. Pedemonte-Sarrias, J. Català-Mora 371

Membranas neovasculares miópicas
Myopic neovascular membranes

P. García Valentín, M. Garrido Marin

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):341-347
doi: 10.18176/annalsoftal.0088

Resumen

Las membranas neovasculares miópicas (MNVm) representan una de las principales causas de pérdida de agudeza visual en pacientes jóvenes y de mediana edad. La terapia intravítrea con agentes anti-VEGF ha supuesto un cambio en el pronóstico visual de estos pacientes, siendo hoy en día la terapia de primera línea para esta entidad. Múltiples ensayos clínicos aleatorizados (RADIANCE, BRILLIANCE, MYRROR) han demostrado una mejoría significativa de la agudeza visual con una carga de tratamiento relativamente baja.
Además, varios metaanálisis y revisiones sistemáticas han confirmado la superioridad de los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) frente a tratamientos previos, y su favorable perfil de seguridad. Paralelamente, los estudios en vida real han corroborado la efectividad de estos tratamientos en la práctica clínica habitual.
En este capítulo se revisa la evidencia proveniente de los principales ensayos clínicos aleatorizados y estudios en vida real sobre el tratamiento intravítreo con agentes anti-VEGF de las membranas neovasculares miópicas.

Palabras clave: Membrana neovascular miópica. Anti-VEGF. Terapia intravítrea.

Resum

Les membranes neovasculars miòpiques (MNVm) representen una de les principals causes de pèrdua d'agudesa visual en pacients joves i de mitjana edat. La teràpia intravítria amb agents anti-VEGF ha suposat un canvi en el pronòstic visual d'aquests pacients, essent avui dia la teràpia de primera línia per a aquesta entitat. Múltiples assaigs clínics aleatoritzats (RADIANCE, BRILLIANCE, MYRROR) han demostrat una millora significativa de l'agudesa visual amb una càrrega de tractament relativament baixa.
A més, diversos metaanàlisis i revisions sistemàtiques han confirmat la superioritat dels anti-VEGF respecte als tractaments previs, així com el seu perfil de seguretat favorable. Paral·lelament, els estudis en vida real han corroborat l'efectivitat d'aquests tractaments en la pràctica clínica habitual.
En aquest capítol es revisa l'evidència provinent dels principals assaigs clínics aleatoritzats i estudis en vida real sobre el tractament intravitri amb agents anti-VEGF de les membranes neovasculars miòpiques.

Paraules clau: Membrana neovascular miòpica. Anti-VEGF. Teràpia intravítria.

Abstract

Myopic neovascular membranes represent one of the main causes of visual acuity loss in young and middle-aged patients. Intravitreal therapy with anti-VEGF agents has led to a major shift in the visual prognosis of these patients and is currently considered the first-line treatment for this condition. Multiple randomized clinical trials (RADIANCE, BRILLIANCE, MYRROR) have demonstrated a significant improvement in visual acuity with a relatively low treatment burden.
Furthermore, several meta-analyses and systematic reviews have confirmed the superiority of anti-VEGF agents over previous treatments, as well as their favorable safety profile. At the same time, real-world studies have confirmed the effectiveness of these treatments in routine clinical practice.
This chapter reviews the evidence from the main randomized clinical trials and real-world studies on intravitreal treatment with anti-VEGF agents for myopic neovascular membranes.

Keywords: Myopic neovascular membrane. Anti-VEGF. Intravitreal therapy.

7.1. Membranas neovasculares miópicas
Myopic neovascular membranes

P. García Valentín, M. Garrido Marin
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:
Marta Garrido Marin
E-mail: marta.garridomarin@vallhebron.cat

Introducción

Las MNVm afectan aproximadamente al 5-10% de los pacientes con alta miopía. Representan la etiología más frecuente de neovascularización coroidea en pacientes menores de 50 años, constituyendo una causa importante de pérdida visual central en este rango de edad, y la segunda causa de neovascularización coroidea en general después de la degeneración macular asociada a la edad[1-3].

La elongación axial progresiva del globo ocular provoca un estiramiento coriorretiniano y un adelgazamiento posterior de la retina y de la coroides. El adelgazamiento del tejido coriorretiniano se asocia con una circulación sanguínea deficiente y puede favorecer al desarrollo de la MNVm mediante la inducción de la expresión de los VEGF.

La mayoría de las MNVm son de tipo II (por encima del epitelio pigmentario de la retina) y, sin tratamiento, el pronóstico visual es desfavorable, con progresión hacia una atrofia y cicatrización macular. Históricamente, varias terapias han sido estudiadas para las MNVm, incluyendo la fotocoagulación láser en lesiones extrafoveales, terapia fotodinámica con verteporfina (vPDT) e incluso cirugía, con resultados visuales a largo plazo limitados (incluyendo fibrosis subretiniana y atrofia coriorretiniana macular). Desde la introducción de la terapia antiangiogénica en oftalmología, las inyecciones intravítreas con agentes anti-VEGF se han convertido en el tratamiento de primera línea de las MNVm, suponiendo un cambio significativo en el manejo y pronóstico de esta patología[4-8].

En este capítulo se revisa la evidencia proveniente de los principales ensayos clínicos aleatorizados y estudios de vida real sobre el tratamiento de las MNVm con agentes anti-VEGF, analizando resultados visuales, anatómicos, la carga de tratamiento y los factores pronósticos que pueden influir en los resultados terapéuticos.

Resultados de ensayos clínicos

Ensayos pivotales en membrana neovascular miópica

El estudio RADIANCE fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado de 12 meses que comparó la eficacia y seguridad de ranibizumab 0,5 mg frente a vPDT en 277 pacientes con MNVm. Los pacientes se aleatorizaron en tres grupos: grupo I (ranibizumab el primer día, el primer mes y posteriormente, guiado por criterios de estabilización de agudeza visual); grupo II (ranibizumab el primer día y, a continuación, guiado por criterios de actividad de la enfermedad); y grupo III (vPDT inicial con opción de ranibizumab a partir del tercer mes). Los resultados primarios demostraron la superioridad clara de ranibizumab sobre vPDT. El cambio promedio en la mejor agudeza visual corregida (BCVA) desde el inicio hasta

el mes 1-3 fue de +10,5 letras ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) en el grupo I, +10,6 letras en el grupo II, frente a +2,2 letras en el grupo III (ambos p <0,0001). A los 12 meses, las ganancias visuales se mantuvieron en +13,8, +14,4 y +9,3 letras ETDRS respectivamente. Un hallazgo importante del estudio RADIANCE fue que el tratamiento guiado por actividad de la enfermedad (grupo II) fue no inferior al guiado por estabilización de agudeza visual (grupo I) en el cambio promedio de BCVA desde el inicio hasta el mes 1-6 (+11,7 frente a +11,9 letras ETDRS, p <0,00001). Esto tiene implicaciones prácticas significativas, ya que el régimen guiado por actividad requirió una mediana de solo 2,0 inyecciones comparado con 4,0 inyecciones en el grupo de estabilización visual durante 12 meses[9].

El estudio BRILLIANCE fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado de 12 meses que evaluó la eficacia y seguridad de ranibizumab frente a vPDT en 457 pacientes asiáticos con MNVm. Los pacientes fueron aleatorizados 2:2:1 a ranibizumab guiado por estabilización visual (grupo I, n = 182), ranibizumab guiado por actividad de enfermedad (grupo II, n = 184), o vPDT al primer día y a partir del tercer mes ranibizumab, vPDT o ambos, según la actividad de la enfermedad (grupo III, n = 91). Ranibizumab demostró superioridad frente a vPDT a los tres meses, con efectos beneficiosos persistentes a los 12 meses, siendo bien tolerado con buen perfil de seguridad. El cambio promedio en BCVA desde el inicio hasta el mes 1-3 fue significativamente mayor en los grupos de ranibizumab frente a vPDT (grupos I/II: +9,5/+9,8 letras frente al grupo III: +4,5 letras; ambos p <0,001). Similar a lo observado en el estudio RADIANCE, el grupo II fue estadísticamente no inferior al grupo I para el cambio promedio de BCVA desde el inicio hasta el mes 1-6 (10,7 frente a 10,4 letras; p <0,001). Durante 12 meses, el número promedio de inyecciones de ranibizumab recibidas por los grupos I/II/III fue 4,6/3,9/3,2, respectivamente[10].

El estudio MYRROR fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo que evaluó aflibercept 2 mg intravítreo en 122 pacientes con MNVm. Los pacientes fueron aleatorizados 3:1 a aflibercept intravítreo (n = 91) o placebo (n = 31). El grupo de aflibercept recibió una inyección inicial con tratamiento adicional según necesidad en caso de persistencia o recurrencia de la neovascularización coroidea hasta la semana 44. El grupo placebo recibió inyecciones simuladas hasta la semana 20; a partir de la semana 24, recibió aflibercept obligatorio seguido de aflibercept o placebo cada cuatro semanas. Los resultados primarios demostraron la superioridad clara de aflibercept frente a placebo. A las 24 semanas, el grupo tratado con aflibercept experimentó una mejora media de 12,1 letras en BCVA, mientras que el grupo control presentó un deterioro de dos letras (p <0,0001). Al finalizar el estudio a las 48 semanas, el grupo que recibió aflibercept desde el inicio mantuvo una ganancia de 13,5 letras, comparado con 3,9 letras en el grupo que inició tratamiento tardío tras recibir placebo inicial. Notablemente, los pacientes en el grupo aflibercept recibieron una mediana de dos inyecciones en el primer cuarto del estudio (semanas 0-8), con una mediana de cero inyecciones en los cuartos 2-4[11]. El análisis de la influencia de la severidad de la degeneración macular miópica (MMD) en los resultados del MYRROR mostró que las ganancias de agudeza visual, los resultados morfológicos y la frecuencia de dosificación no fueron afectados significativamente por la severidad basal de MMD. Los pacientes en los grupos de MMD leve y severa tuvieron ganancias visuales de +13,5 y +12,4 letras, respectivamente, a las 48 semanas[12] (Tabla 1).

Evidencia comparativa de diferentes agentes inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial

No existe un ensayo clínico aleatorizado de gran escala que compare directamente ranibizumab, aflibercept y bevacizumab para MNVm. La revisión Cochrane de Zhu *et al.* concluyó que ranibizumab y bevacizumab son equivalentes en eficacia, basándose en dos pequeños ensayos con 80 ojos[13]. El metaanálisis en red de Glachs *et al.*, el más completo hasta la fecha con 34 estudios y 2.098 ojos, confirmó que no existen diferencias significativas en resultados visuales entre los diferentes agentes anti-VEGF, siendo únicamente ranibizumab el aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación[14]. Sin embargo, aflibercept 2 mg sí que está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para esta condición.

Perfil de seguridad

La revisión Cochrane incluyó seis estudios que compararon agentes anti-VEGF con otras terapias, tratamiento simulado o ningún tratamiento. De los estudios incluidos, dos reportaron

Tabla 1. Resumen de ensayos clínicos de fase III que evalúan la eficacia del tratamiento antiangiogénico en las membranas neovasculares miópicas.

Estudio	Grupo de tratamiento	Número de ojos	Cambio medio de BCVA en el punto final primario del estudio	Cambio medio de BCVA en la visita final del estudio	Nº medio de inyecciones
RADIANCE[9]	Ranibizumab 0,5 mg guiado por estabilización BCVA	106	+10,5 letras en el tercer mes	+13,8 letras al mes 12	4,6 inyecciones durante 12 meses
	Ranibizumab 0,5 mg guiado por actividad de la enfermedad	116	+10,6 letras en el tercer mes	+14,4 letras en el mes 12	3,5 inyecciones durante 12 meses
	vPDT inicial con opción de ranibizumab a partir del tercer mes	55	+2,2 letras en el tercer mes	+9,3 letras en el mes 12	2,4 inyecciones desde el mes 3 hasta el mes 12
BRILLIANCE[10]	Ranibizumab 0,5 mg guiado por estabilización visual	182	+9,5 letras en el tercer mes	+12,0 letras en el mes 12	4,6 inyecciones durante 12 meses
	Ranibizumab 0,5 mg guiado por la actividad de la enfermedad	184	+9,8 letras en el tercer mes	+13,1 letras en el mes 12	3,0 inyecciones durante 12 meses
	vPDT inicial con opción de ranibizumab a partir del tercer mes	91	+4,5 letras en el tercer mes	+10,3 letras en el mes 12	3,2 inyecciones desde el mes 3 hasta el mes 12
MYRROR[11,12]	Aflibercept 2 mg	91	+12,1 letras en la semana 24	+13,5 letras en la semana 48	4,2 inyecciones durante 48 semanas
	Placebo seguido de aflibercept 2 mg después de la semana 24	31	–2,0 letras en la semana 24	+3,9 letras en la semana 48	3,0 inyecciones desde la semana 24 hasta la 48

BCVA: mejor agudeza visual corregida; vPDT: terapia fotodinámica con verteporfina.

ausencia de eventos adversos en ambos grupos. En el grupo control, no se reportaron eventos adversos sistémicos u oculares en 149 participantes. Entre 359 personas tratadas con agentes anti-VEGF, 15 (4,2%) reportaron eventos adversos sistémicos graves y cinco (1,4%) eventos adversos oculares. El número de eventos adversos fue bajo, con estimaciones inciertas del riesgo relativo para eventos adversos sistémicos graves (cuatro ensayos clínicos aleatorizados; 15 eventos en 508 personas; riesgo relativo de 4,50; intervalo de confianza del 95%: 0,60-33,99) y eventos adversos oculares graves (cuatro ensayos clínicos aleatorizados; cinco eventos en 508 personas; riesgo relativo: 1,82; intervalo de confianza del 95%: 0,23-14,71). No se reportaron casos de mortalidad, endoftalmitis o desprendimiento de retina[13].

Optimización del régimen de tratamiento

El metaanálisis en red de Glachs *et al.*, confirmó que el régimen 1 + *pro re nata* (PRN, por razón necesaria) es efectivo, sin diferencias significativas en resultados visuales comparado con 3 + PRN. Sin embargo, el grupo 1 + PRN recibió 1,8 (desviación estándar: 1,3) inyecciones, mientras que el grupo 3 + PRN recibió 3,2 (desviación estándar: 0,9) inyecciones en 12 meses (p <0,0001)[14].

Resultados en vida real

Resultados a corto-medio plazo (12-24 meses)

El estudio LUMINOUS, un registro prospectivo multicéntrico a cinco años que incluyó 297 pacientes con MNVm tratados con ranibizumab, demostró en pacientes *naïve* una ganancia media de +9,7 letras a los 12 meses con una media de 3,0 inyecciones. Notablemente, los pacientes que recibieron solo 1-2 inyecciones obtuvieron las mayores ganancias visuales (+15,0 letras), sugiriendo que muchos pacientes responden favorablemente con pocas inyecciones[15].

El registro Fight Retinal Blindness! (FRB) reportó resultados a 24 meses en 203 ojos (189 pacientes) de población predominantemente caucásica tratados con bevacizumab o ranibizumab, con una ganancia visual estimada de +8 letras y una mediana de tres inyecciones administradas principalmente durante el primer año. No se observaron diferencias significativas entre bevacizumab y ranibizumab en cambio de agudeza visual (+9 letras para ambos; $p = 0,37$), ni en los resultados de actividad de la MNV, frecuencia de tratamiento o frecuencia de visitas. Este estudio representa la serie más amplia reportada en población caucásica y demuestra resultados comparables a los observados en poblaciones asiáticas[16].

El estudio de Castellino *et al.* evaluó 41 ojos durante 12 meses, identificando que los ojos con MNVm inmadura al inicio requirieron menos inyecciones (2,5 frente a 3,8; $p = 0,002$) y alcanzaron mejor BCVA final, estableciendo el patrón morfológico basal como predictor significativo del resultado visual[17].

Resultados a largo plazo (≥4 años)

El estudio multicéntrico español de Ruiz-Moreno *et al.* incluye 97 ojos tratados con bevacizumab (n = 78) y ranibizumab (n = 19) durante seis años. La ganancia visual fue estadísticamente significativa hasta el tercer año (+9 letras al primer año, +6,9 al segundo año, +5,7 al tercer año), pero dejó de serlo a partir del cuarto año. Este hallazgo sugiere que, aunque el tratamiento previene el deterioro visual progresivo característico de la historia natural, la ganancia inicial tiende a atenuarse con el tiempo. Durante todo el seguimiento, la media de inyecciones fue de solo 3,3, confirmando la baja carga de tratamiento. No se observaron diferencias entre bevacizumab y ranibizumab[18].

Mizuno-Onishi *et al.* reportaron los resultados a cuatro años de 49 ojos tratados con aflibercept en régimen PRN. La BCVA se mantuvo estable durante todo el seguimiento, sin diferencias estadísticamente significativas respecto al basal, lo que representa un beneficio claro comparado con la historia natural de la enfermedad. Notablemente, la media de inyecciones fue de solo 1,6, con el 61,2% de los ojos, requiriendo una única inyección durante los cuatro años[19].

El estudio con mayor seguimiento disponible es el de Mallone *et al.*, que evaluó 30 ojos durante diez años con bevacizumab. La agudeza visual se mantuvo estable ($p = 0,001$), con la mayor mejoría observada a los dos años. Se documentó regresión completa de la lesión neovascular en el 40% de los casos, y la BCVA basal fue el principal predictor del resultado visual final ($\beta = 0,88$; $p < 0,0001$)[20] (Tabla 2).

Evidencia comparativa entre agentes inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial

Los estudios de vida real confirman la equivalencia terapéutica entre los diferentes agentes anti-VEGF para la MNVm. El registro FRB no encontró diferencias entre bevacizumab y ranibizumab (+9 letras ambos; $p = 0,37$)[16]. Korol *et al.* compararon ranibizumab frente a aflibercept en 97 ojos durante 24 meses, demostrando eficacia equivalente (BCVA de 0,21 a 0,43 frente a 0,20 a 0,41 decimal) con número de inyecciones similar (2,9 frente a 2,8)[21].

Tabla 2. Resultados de eficacia de los principales estudios en vida real en membranas neovasculares miópicas.

Estudio (población)	Tiempo de seguimiento	Grupo de tratamiento	Número de ojos	Cambio medio de BCVA en la visita final del estudio	Nº medio de inyecciones
LUMINOUS[15] (multinacional)	12 meses	Ranibizumab 0,5 mg *naïve*	108	+9,7 letras en el mes 12	3,0
		Ranibizumab 0,5 mg pretratados	175	+1,5 letras en el mes 12	2,6
FRB[16] (caucásica)	24 meses	Bevacizumab 1,25 mg	85	+9 letras en el mes 24	3 (mediana)
		Ranibizumab 0,5 mg	118	+9 letras en el mes 24	3 (mediana)
Castellino *et al.*[17] (italiana)	12 meses	Anti-VEGF	41	Mejoría significativa*	3,1
Ruiz-Moreno *et al.*[18] (española)	72 meses	Bevacizumab 1,25 mg/ranibizumab 0,5 mg	97	+9 letras en el mes 12 +1,7 letras	3,3
Mizuno-Onishi *et al.*[19] (japonesa)	48 meses	Aflibercept 2 mg	49	Estable respecto a basal**	1,6
Mallone *et al.*[20] (italiana)	120 meses	Bevacizumab 1,25 mg	30	Estable, máxima mejoría en el segundo año***	NR

*BCVA mejoró de 0,30 ± 0,24 a 0,26 ± 0,24 del logaritmo del ángulo mínimo de resolución ($p = 0,009$). **BCVA se mantuvo estable respecto al basal durante 48 meses (sin diferencia estadísticamente significativa). ***BCVA estable a diez años ($p = 0,001$), con máxima mejoría observada a los dos años.
BCVA: mejor agudeza visual corregida; NR: no reportado; anti-VEGF: inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial.

La principal diferencia observada proviene del estudio de Wang *et al.*, donde aflibercept requirió significativamente menos inyecciones que bevacizumab (2,1 frente a 3,2; $p = 0,01$) para lograr resultados visuales equivalentes[22]. Este hallazgo es consistente con la mayor afinidad de aflibercept por VEGF-A y su capacidad adicional de bloquear el factor de crecimiento placentario.

Regímenes de tratamiento en práctica clínica

Swaminathan *et al.* (2024) compararon PRN frente a *treat and extend* en 127 ojos con seguimiento medio de 38 meses. Los tres regímenes (PRN, *treat and extend* and stop, *treat and extend with chronic maintenance dosing* [con dosis de mantenimiento crónico]) lograron una mejoría visual equivalente, pero con diferencias en carga de tratamiento: el PRN requirió menos inyecciones (5,3), aunque con mayor tasa de recurrencias (38%), mientras que el *treat and extend* con mantenimiento mostró menor recurrencia (11%), pero mayor número de inyecciones (19,9). Los autores recomiendan PRN como primera línea, reservando *treat and extend* para casos seleccionados[23].

El metaanálisis de Glachs *et al.* confirmó que el régimen 1 + PRN es tan efectivo como 3 + PRN con significativamente menos inyecciones (1,8 frente a 3,2; $p < 0,0001$)[14]. Jain *et al.* identificaron que el número de inyecciones necesarias para controlar el primer episodio predice el riesgo de recurrencia (cociente de riesgo o *hazard ratio*: 2,89-3,07; $p = 0,005$), siendo la tasa de recurrencia del 12% con una inyección frente al 45% con ≥3 inyecciones[24].

Discusión

La evidencia disponible procedente de ensayos clínicos aleatorizados y estudios en vida real demuestra de forma consistente que la terapia intravítrea con agentes anti-VEGF ha transformado el manejo de las MNVm, una de las principales causas de pérdida visual en pacientes jóvenes con alta miopía[1-3]. Estudios pivotales como RADIANCE, BRILLIANCE y MYRROR establecen de manera sólida la superioridad de estos fármacos frente a terapias previas como la vPDT[9-11], mostrando ganancias significativas de agudeza visual con una carga terapéutica relativamente baja.

Un aspecto particularmente relevante es la rápida respuesta funcional observada tras el inicio del tratamiento, con mejorías visuales significativas ya en los primeros meses[9,10]. Este fenómeno, junto con el bajo número medio de inyecciones requeridas, diferencia a la MNVm de otras entidades neovasculares, como la degeneración macular asociada a la edad[4,7], donde la carga terapéutica es considerablemente mayor.

Los datos comparativos disponibles, aunque limitados por la ausencia de ensayos directos de gran escala, sugieren que ranibizumab, aflibercept y bevacizumab presentan una eficacia similar en términos de resultados visuales[16,21]. Las diferencias observadas en algunos estudios de vida real, como un menor número de inyecciones con aflibercept, podrían explicarse por sus características farmacodinámicas[22], aunque su relevancia clínica sigue siendo objeto de debate.

En cuanto a la seguridad, tanto los ensayos clínicos como las revisiones sistemáticas confirman un perfil favorable, con baja incidencia de eventos adversos graves[13]. No obstante, la interpretación de estos resultados debe realizarse con cautela, debido al tamaño muestral limitado y a la baja frecuencia de eventos.

Los estudios en vida real refuerzan la aplicabilidad externa de los ensayos clínicos, mostrando resultados visuales comparables en condiciones de práctica clínica habitual[15,16].

En relación con los regímenes terapéuticos, la evidencia actual respalda el uso de estrategias individualizadas, siendo el régimen 1 + PRN el más eficiente en términos de balance entre eficacia y carga terapéutica[14]. No obstante, en pacientes con mayor riesgo de recurrencia, pueden ser consideradas estrategias como *treat and extend*[23].

Finalmente, factores como la agudeza visual basal, las características morfológicas de la lesión y la respuesta inicial al tratamiento, emergen como importantes predictores del pronóstico visual[17,24], lo que subraya la importancia de un enfoque personalizado en el manejo de estos pacientes.

Conclusión

La MNVm constituye una complicación grave de la alta miopía y puede conducir a una pérdida visual significativa si no se trata de forma precoz. La introducción de la terapia intravítrea con agentes anti-VEGF ha supuesto un cambio en el manejo de esta entidad, mejorando el pronóstico funcional de estos pacientes, y con un perfil de seguridad favorable. Los ensayos clínicos pivotales, metaanálisis y estudios en vida real, respaldan de forma consistente el uso de dichos tratamientos como primera línea terapéutica.

Puntos clave

- Los ensayos clínicos pivotales (RADIANCE, BRILLIANCE, MYRROR) demostraron mejoras rápidas y significativas de la agudeza visual con anti-VEGF, confirmando superioridad frente a vPDT/placebo y con baja carga de inyecciones.
- Estos estudios evidencian que los regímenes individualizados guiados por actividad logran resultados visuales equivalentes con menos inyecciones, consolidando estrategias tipo 1 + PRN como eficientes.
- Los estudios en vida real (LUMINOUS, FRB) reproducen estos resultados, confirmando su efectividad en la práctica clínica y la equivalencia entre distintos anti-VEGF.
- En conjunto, la evidencia de ensayos clínicos y vida real establece de forma consistente a los anti-VEGF como tratamiento de primera línea, con un perfil eficaz, seguro y aplicable en la práctica habitual.

Bibliografía

1. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*. 1996;103(8):1241-4.
2. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, *et al.* Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5):570-3.
3. Neelam K, Cheung CM, Ohno-Matsui K, Lai TY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(5):495-525.
4. El Matri L, Chebil A, Kort F. Current and emerging treatment options for myopic choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:733-44.
5. Ohno-Matsui K, Lai TY, Lai CC, Cheung CM. Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2016;52:156-87.
6. Lai TY, Cheung CM. Myopic choroidal neovascularization: diagnosis and treatment. *Retina*. 2016;36:1614-21.
7. Tan CS, Sadda SR. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1741-6.
8. Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Cheung CMG. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:92-106.
9. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, *et al.* RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-92.
10. Chen Y, Sharma T, Li X, Song Y, Chang Q, Lin R, *et al.* Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy in Asian patients with myopic choroidal neovascularization: BRILLIANCE, a 12-month, randomized, double-masked study. *Retina*. 2019;39(10):1985-94.
11. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T, *et al.* Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: the MYRROR study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220-7.
12. Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Wong TY, Li T, Asmus F, Leal S, *et al.* Influence of myopic macular degeneration severity on treatment outcomes with intravitreal aflibercept in the MYRROR study. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(5):e729-35.
13. Zhu Y, Zhang T, Xu G, Peng L. Anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularisation in people with pathological myopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD011160.
14. Glachs L, Embacher S, Berghold A, Wildner B, Michelitsch M, Tscherne A, *et al.* Treatment of myopic choroidal neovascularization: a network meta-analysis and review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(6):1693-722.
15. Hamilton RD, Clemens A, Minnella AM, Lai TYY, Dai H, Sakamoto T, *et al.* Real-world effectiveness and safety of ranibizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularization: results from the LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227557.
16. Gabrielle PH, Nguyen V, Creuzot-Garcher C, Miguel L, Alforja S, Sararols L, *et al.* Vascular endothelial growth factor inhibitors for predominantly Caucasian myopic choroidal neovascularization: 2-year treatment outcomes in clinical practice: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1):e288-96.
17. Castellino N, Battaglia Parodi M, Russo A, Toro MD, Fallico M, Bonfiglio V, *et al.* Morphological parameters of myopic choroidal neovascularization as predictive factors of anti-VEGF treatment response. *Sci Rep*. 2022;12(1):10435.
18. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Araiz J, Arias L, García-Layana A, Carneiro A, *et al.* Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: six-year outcomes. *Retina*. 2015;35(12):2450-6.
19. Mizuno-Onishi Y, Igarashi T, Uramoto K, Kaneko Y, Nagaoka N, Yoshida T, *et al.* Four-year outcomes after intravitreal aflibercept for macular neovascularization in pathologic myopia. *Retina*. 2025;45(3):464-71.
20. Mallone F, Giustolisi R, Franzone F, Marenco M, Plateroti R, Nebbioso M, *et al.* Ten-year outcomes of intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: analysis of prognostic factors. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):1042.
21. Korol A, Kustryn T, Zadorozhnyy O, Pasyechnikova N, Kozak I. Comparison of efficacy of intravitreal ranibizumab and aflibercept in eyes with myopic choroidal neovascularization: 24-month follow-up. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020;36(2):122-5.
22. Wang JK, Huang TL, Chang PY, Chen YT, Chang CW, Chen FT, *et al.* Intravitreal aflibercept versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Sci Rep*. 2018;8(1):14389.
23. Swaminathan S, Mahmoudzadeh R, Wakabayashi T, Bowers M, Momenaei B, Abishek RM, *et al.* Outcomes of pro re nata versus treat-and-extend anti-VEGF injections for myopic macular neovascularization in multiethnic patients in the United States. *Retina*. 2024;44(12):2057-65.
24. Jain M, Narayanan R, Jana P, Mohamed A, Raman R, Verkicharla P, *et al.* Incidence, predictors and re-treatment outcomes of recurrent myopic choroidal neo-vascularization. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271342.

Edema macular uveítico y tratamiento local antiinflamatorio

Uveitic macular edema and local anti-inflammatory treatment

T. Jordá-Cardona, A. Moll-Udina, A. Adán

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):348-354
doi: 10.18176/annalsoftal.0089

Resumen

El edema macular uveítico (EMU) constituye la principal causa de pérdida visual en pacientes con uveítis no infecciosa. Su manejo es complejo, debido a su naturaleza multifactorial, su curso crónico y la variabilidad en la respuesta terapéutica. Las terapias intravítreas, especialmente los corticosteroides de liberación sostenida, han adquirido un papel central. Este capítulo revisa críticamente la evidencia procedente de ensayos clínicos y estudios en vida real, analizando eficacia, seguridad y aplicabilidad. Asimismo, se aborda el papel emergente de terapias no esteroideas y los retos en la individualización del tratamiento.

Palabras clave: Edema macular uveítico. Uveítis. Tratamiento intravítreo. Corticoides.

Resum

L'edema macular uveític (EMU) constitueix la principal causa de pèrdua visual en pacients amb uveítis no infecciosa. El seu maneig és complex a causa de la seva naturalesa multifactorial, el seu curs crònic i la variabilitat en la resposta terapèutica. Les teràpies intravítries, especialment els corticoesteroides d'alliberament sostingut, han adquirit un paper central. Aquest capítol revisa críticament l'evidència procedent d'assajos clínics i estudis en vida real, analitzant eficàcia, seguretat i aplicabilitat. Així mateix, s'aborda el paper emergent de teràpies no esteroidals i els reptes en la individualització del tractament.

Paraules clau: Edema macular uveític. Uveïtis. Tractament intravitri. Corticoides.

Abstract

Uveitic macular edema is the leading cause of vision loss in patients with non-infectious uveitis. Its management is complex due to its multifactorial nature, chronic course, and variability in response to treatment. Intravitreal therapies, particularly sustained-release corticosteroids, have taken on a central role. This chapter critically reviews the evidence from clinical trials and real-world studies, analyzing efficacy, safety, and applicability. It also addresses the emerging role of non-steroidal therapies and the challenges in individualizing treatment.

Keywords: Uveitic macular edema. Uveitis. Intravitreal treatment. Corticosteroids.

7.2.1. Edema macular uveítico y tratamiento local antiinflamatorio

Uveitic macular edema and local anti-inflammatory treatment

T. Jordá-Cardona[1], A. Moll-Udina[1,2], A. Adán[1,2]

[1]Servicio de Oftalmología. Instituto Clínic de Oftalmología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. [2]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Correspondencia:
Teresa Jordá-Cardona
E-mail: teresa.jorda.cardona@gmail.com

Introducción

El EMU constituye una de las principales causas de deterioro visual en la uveítis no infecciosa y un marcador clave de actividad inflamatoria y daño estructural. Puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad, persistir pese al control clínico y adoptar un curso crónico o recurrente[1].

Tiene una mayor incidencia en las uveítis intermedias (hasta el 85%) y menor en las uveítis anteriores (20-26%), posteriores (20%) y en las panuveítis (35%) y su prevalencia aumenta con la cronicidad y con una mayor edad de inicio[2].

Su fisiopatología se basa en la disrupción de las barreras hematorretinianas interna y externa mediada por citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), factor de la necrosis tumoral alfa (TNF-α) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), lo que incrementa la permeabilidad vascular y favorece la acumulación de fluido. Este proceso puede mantenerse incluso en ausencia de inflamación clínicamente evidente.

Los síntomas más habituales en el paciente con EMU incluyen disminución de agudeza visual, metamorfopsia y reducción de la sensibilidad al contraste.

La tomografía de coherencia óptica constituye la herramienta fundamental para su diagnóstico y seguimiento, permitiendo caracterizar patrones estructurales (edema macular quístico, difuso o desprendimiento neurosensorial) y cuantificar el grosor macular central (CMT, *central macular thickness*); mientras que la angiografía fluoresceínica aporta información funcional complementaria sobre la isquemia macular, la vasculitis retiniana o la neovascularización asociada.

El tratamiento se basa en el control de la inflamación mediante un enfoque individualizado. Los corticosteroides intravítreos representan el pilar terapéutico; mientras que en pacientes con enfermedad bilateral, crónica o asociada a patología sistémica, el tratamiento sistémico con corticosteroides, inmunomoduladores o terapias biológicas, sigue siendo esencial para lograr un control sostenido de la inflamación y reducir la recurrencia[3].

El tratamiento quirúrgico tiene un papel limitado y se reserva para situaciones seleccionadas, como la presencia de tracción vitreomacular, membrana epirretiniana o inflamación vítrea persistente. En estos casos, la vitrectomía *pars plana* puede contribuir a la resolución del edema y facilitar el control inflamatorio. El manejo quirúrgico de complicaciones asociadas, como catarata o glaucoma secundario al tratamiento esteroideo, forma parte integral del abordaje global de estos pacientes.

Resultados de ensayos clínicos

La evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento intravítreo del EMU es limitada, pero consistente en sus

Tabla 1. Comparativa de los diferentes ensayos clínicos de terapia local en el edema macular uveítico.

Ensayo	Diseño	Intervención	Resultados anatómicos	Resultados funcionales	Conclusión
POINT (2019)	ECA en EMU	PTA frente a ITA frente a iDEX	↓CMT: 23% PTA, 39% ITA, 46% iDEX	Mayor mejoría visual con ITA/iDEX	Superioridad de la vía intravítrea; eficacia comparable entre ITA e iDEX
MERIT (2023)	ECA en EMU persistente/ recurrente	iDEX frente a MTX frente a RNZ	↓CMT: 35% iDEX, 11% MTX, 22% RNZ	Mayor ganancia visual con iDEX	iDEX presenta mayor eficacia a las 12 semanas
MERIT seguimiento (2025)	Seguimiento a 24 semanas	iDEX, MTX y RNZ; retratamiento o cambio terapéutico según protocolo	Mayor reducción del CMT con iDEX en el análisis sin tratamientos cruzados	Beneficio visual favorable a iDEX, según el análisis	Los tratamientos cruzados condicionan la comparación a 24 semanas
HURON (2011)	ECA en uveítis no infecciosa	iDEX 0,7 mg frente a iDEX 0,35 mg frente a procedimiento simulado sin administración de fármaco	Ausencia de turbidez vítrea a las 8 semanas: 47%, 36% y 12%, respectivamente	Mejoría de AV con iDEX	Eficacia antiinflamatoria demostrada; EMU no fue la variable principal
MUST (2011)	ECA en uveítis no infecciosa	FAc 0,59 mg frente a terapia sistémica	Mejoría del EMU: 71%; resolución: 60% a 2 años	Mejoría visual con ambas estrategias	Control del EMU con ambos tratamientos; mayor riesgo de efectos adversos oculares con FAc

AV: agudeza visual; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); ECA: ensayo clínico aleatorizado; EMU: edema macular uveítico; FAc: acetónido de fluocinolona; iDEX: implante intravítreo de dexametasona; ITA: triamcinolona acetónido intravítrea; MTX: metotrexato; PTA: acetónido de triamcinolona periocular; RNZ: ranibizumab.

conclusiones. Los estudios con mayor aplicabilidad directa son los ensayos POINT y MERIT, mientras que HURON y MUST (estudios pivotales en uveítis no infecciosa) aportan un marco complementario sobre el papel de los corticosteroides en la uveítis no infecciosa (Tabla 1).

El ensayo POINT (*PeriOcular vs INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema*) establece de forma clara la superioridad de la vía intravítrea frente a la periocular, con mayor reducción del CMT y resolución del edema. Tanto el implante de dexametasona (iDEX) como la triamcinolona acetónido intravítrea (ITA) mostraron una eficacia comparable, consolidando la administración intravítrea como la estrategia de elección cuando se requiere un control rápido[4].

El ensayo MERIT (*Macular Edema Ranibizumab Intravitreal vs Intravitreal Methotrexate vs Intravitreal Dexamethasone Trial*) representa la principal comparación directa entre terapias intravítreas, demostrando la superioridad del iDEX frente a ranibizumab (RNZ) y metotrexato en EMU persistente o recurrente con inflamación controlada. La mayor reducción del CMT y la mejoría visual sostenida hasta 24 semanas posicionan al iDEX como la opción con mayor respaldo de evidencia directa[5,6].

Los estudios HURON y MUST, aunque no centrados específicamente en EMU, refuerzan el papel de los corticosteroides intravítreos en el control inflamatorio. En particular, los implantes de acetónido de fluocinolona (FAc) han demostrado eficacia en el control sostenido de la inflamación y del edema, siendo especialmente relevantes en formas crónicas o recurrentes más que en el manejo agudo[7,8].

En contraste, la evidencia para terapias no esteroideas es más limitada. RNZ ha mostrado cierto beneficio anatómico en series pequeñas, pero inferior al iDEX en estudios comparativos. De forma similar, el metotrexato intravítreo presenta menor eficacia y un perfil de seguridad menos favorable, lo que ha llevado a su desuso en la práctica clínica[9].

En los últimos años han emergido terapias dirigidas a dianas inflamatorias específicas, como la vía de la IL-6[10]. En este contexto, vamikibart, un anticuerpo diseñado para administración intravítrea, ha mostrado resultados preliminares prometedores en estudios iniciales (programa DOVETAIL), con ensayos de fase III (MEERKAT y SANDCAT) ya completados. No obstante, en ausencia de datos publicados definitivos, debe considerarse actualmente una terapia emergente pendiente de validación clínica.

Resultados en vida real

La evidencia en vida real confirma la superioridad de los corticosteroides intravítreos en el EMU en términos anatómicos y

funcionales, en línea con los ensayos clínicos, aunque introduce un elemento diferencial clave: la respuesta terapéutica está fuertemente modulada por factores clínicos, como la cronicidad del edema, el fenotipo inflamatorio, el estado del cristalino, la necesidad de retratamientos y la tolerancia tensional.

Implante de dexametasona 0,7 mg (Ozurdex®)

Es la terapia con mayor respaldo en práctica clínica. Estudios multicéntricos demuestran que su administración repetida permite mantener el control del EMU, con mejoría significativa de la agudeza visual y reducción del CMT, aunque con necesidad de reinyecciones cada 4-6 meses[11,12] (Figura 1). La eficacia se reproduce en escenarios complejos, incluyendo edema persistente, refractario o incluso sin inflamación activa, lo que sugiere la implicación de mecanismos subclínicos en su fisiopatología[13]. Cohortes específicas confirman su eficacia incluso tras fallo previo terapéutico, aunque con duración limitada del efecto en un porcentaje significativo de pacientes[14].

El metaanálisis de Fan *et al.* evidencia un pico de respuesta a los 2-3 meses con pérdida progresiva posterior, respaldando la estrategia de retratamiento. En términos de seguridad, la hipertensión ocular (≈40%) y la progresión de catarata son frecuentes, pero generalmente manejables[15].

En conjunto, la evidencia en vida real confirma que el iDEX proporciona una respuesta anatómica rápida, habitualmente en las primeras semanas, y una mejoría funcional significativa, mantenida durante varios meses. Sin embargo, la recurrencia del edema, la necesidad de reinyecciones periódicas y la aparición de efectos adversos subrayan la importancia de un seguimiento estrecho y de una estrategia terapéutica individualizada.

Implante de acetónido de fluocinolona 0,19 mg (Iluvien®)

Representa una estrategia de liberación sostenida orientada al control a largo plazo. Los estudios en vida real muestran una mejoría mantenida de la agudeza visual y reducción sostenida del CMT durante ≥12-36 meses, con disminución de recurrencias y de la carga terapéutica sistémica[16-19] (Figura 2). Su perfil lo posiciona como tratamiento de mantenimiento en enfermedad crónica o recurrente, en la que se busca minimizar la frecuencia de retratamientos. La seguridad está condicionada por los efectos secundarios esteroideos (hipertensión ocular y catarata), lo que requiere una selección adecuada de pacientes.

Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial

La evidencia es más limitada y heterogénea. RNZ (Lucentis®) ha demostrado una mejoría anatómica y funcional en series pequeñas, especialmente en inflamación controlada, aunque con respuesta variable. Aflibercept 2 mg (Eylea®) consigue reducciones significativas y sostenidas del CMT a 6-12 meses, pero con impacto funcional limitado, probablemente por daño estructural previo[20].

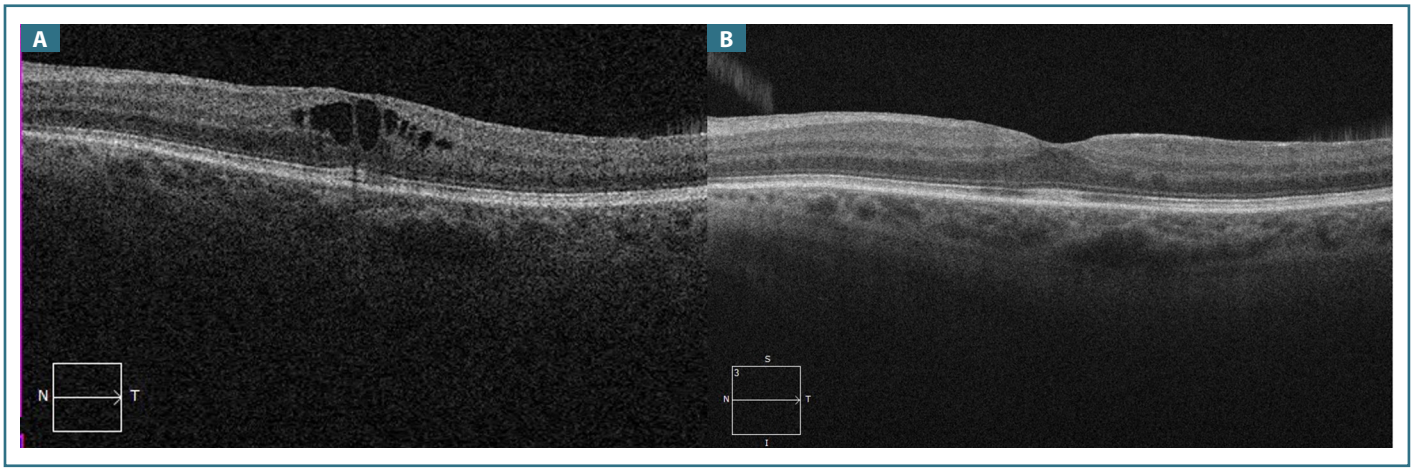
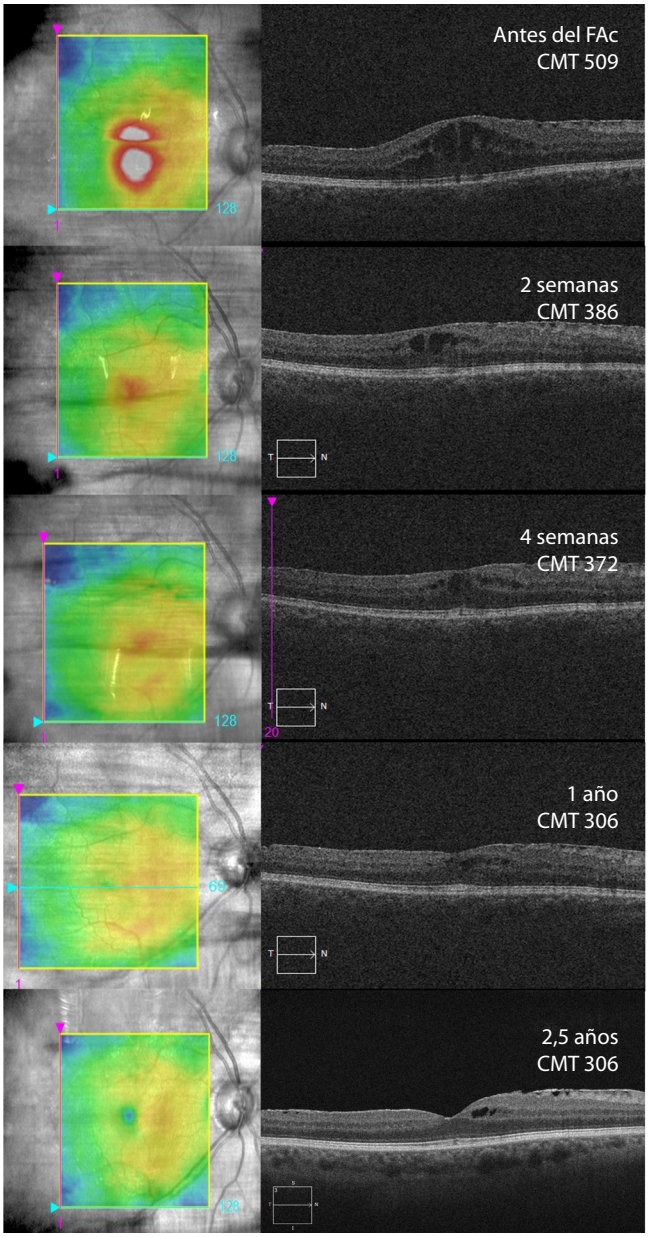


Figura 1. (A) Paciente con uveítis intermedia que presenta disminución de agudeza visual por edema macular quístico en tomografía de coherencia óptica macular. **(B)** Resolución del edema macular mantenida a los cuatro meses tras implante de dexametasona intravítreo.



CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); FAc: acetónido de fluocinolona.

Figura 2. Evolución del edema macular uveítico en paciente con uveítis intermedia y refractario al tratamiento sistémico. Obsérvese cómo el edema macular disminuye a las dos semanas tras el implante de acetónido de fluocinolona intravítreo y se mantiene estable hasta los dos años y medio.

Faricimab (Vabysmo®) emerge como alternativa potencial del edema macular inflamatorio, ya que parece que la inhibición dual de VEGF-A y angiopoyetina-2 podría traducirse en una mejoría anatómica significativa, incluso en casos refractarios con un posible efecto más duradero[21]. No obstante, la evidencia es aún incipiente, basada en series pequeñas y con seguimiento limitado.

En conjunto, los anti-VEGF no igualan la eficacia de los corticosteroides y se reservan para escenarios específicos: edema persistente (especialmente en aquellos en los que predomina un componente vascular), refractariedad o contraindicación a esteroides.

Triamcinolona acetónido 40 mg/mL intravítrea (Trigón® depot)

Aunque eficaz en la reducción del CMT y la mejoría visual inicial[4], su efecto es transitorio y se asocia a alta recurrencia, lo que limita su utilidad como estrategia sostenida. En la práctica actual, ha sido desplazada por el iDEX, manteniendo un papel secundario como alternativa puntual.

Discusión

La evidencia disponible muestra una alta coherencia entre ensayos clínicos y práctica real, confirmando que los corticosteroides intravítreos son la estrategia más eficaz y consistente en el tratamiento del EMU. No obstante, los datos en vida real permiten matizar su posicionamiento según el perfil farmacológico: iDEX es óptimo para el control rápido del edema activo, aunque con necesidad de retratamientos, mientras que FAc ofrece un control sostenido y una reducción de la carga terapéutica en enfermedad crónica. La triamcinolona acetónido intravítrea, pese a su eficacia, ha quedado relegada por su menor duración y peor perfil de seguridad.

Los implantes de liberación sostenida han supuesto un avance relevante al permitir un control prolongado del edema y reducir la frecuencia de intervenciones. Sin embargo, la evidencia en vida real muestra una mayor variabilidad en la respuesta, probablemente relacionada con la heterogeneidad de los pacientes, la cronicidad de la enfermedad y el daño estructural acumulado, lo que refuerza la necesidad de una adecuada selección y monitorización.

Los anti-VEGF presentan una eficacia más limitada y variable. Aflibercept puede ser útil en casos refractarios o con componente vascular predominante, RNZ tiene un papel más modesto y faricimab representa una alternativa emergente. En general, estos

tratamientos deben considerarse opciones complementarias más que alternativas a los corticosteroides. Paralelamente, las terapias dirigidas a la vía de la IL-6 constituyen una línea prometedora, especialmente en casos refractarios.

Una limitación clave es la diferencia en los perfiles de pacientes entre ensayos clínicos y práctica clínica, lo que condiciona tanto la magnitud del efecto como la seguridad, y dificulta la extrapolación directa de resultados. Asimismo, persisten retos diagnósticos relevantes, incluyendo la discordancia entre los hallazgos estructurales en la tomografía de coherencia óptica y la actividad inflamatoria clínica, lo que justifica una aproximación multimodal en la evaluación.

En conjunto, el manejo del EMU debe basarse en una estrategia individualizada, en la que las terapias intravítreas ocupan un papel central integrado con tratamiento sistémico cuando es necesario. La identificación de biomarcadores de respuesta y la mejor caracterización de subgrupos de pacientes representan áreas clave para optimizar el abordaje terapéutico.

Conclusión

El EMU sigue siendo un desafío clínico por su impacto visual y su curso crónico y recurrente. La evidencia confirma a los corticosteroides intravítreos como la opción terapéutica más eficaz, con un papel central tanto en el control del edema activo como en el mantenimiento, condicionado por su perfil de seguridad.

Los datos en vida real refuerzan estos hallazgos, aunque evidencian una mayor variabilidad en la respuesta. En este contexto, los anti-VEGF tienen un papel limitado y selectivo, mientras que las terapias dirigidas a dianas inflamatorias específicas emergen como alternativas prometedoras en casos refractarios.

El manejo del EMU requiere una estrategia multimodal e individualizada, integrando terapias intravítreas y sistémicas según la evolución. La optimización del tratamiento pasará por enfoques personalizados basados en la fisiopatología, el desarrollo de sistemas de liberación sostenida y la identificación de biomarcadores de respuesta.

Puntos clave

- Los ensayos POINT y MERIT demuestran la superioridad de los corticosteroides intravítreos, especialmente el iDEX, frente a otras terapias en la reducción del grosor macular y la mejoría visual en el EMU.
- Estudios pivotales como HURON y MUST respaldan el uso de implantes de liberación sostenida (dexametasona y fluocinolona) para el control inflamatorio y del edema a corto y largo plazo.
- La evidencia en vida real confirma estos resultados, mostrando eficacia sostenida del iDEX y del implante de fluocinolona (FAc), aunque con mayor variabilidad en la respuesta y necesidad de retratamientos.
- Los anti-VEGF presentan menor eficacia comparativa, quedando relegados a casos refractarios o con predominio vascular, mientras emergen nuevas terapias dirigidas prometedoras, como las anti-IL-6.

Bibliografía

1. Rothova A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(6):487-92. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282f03d2e.
2. Accorinti M, Okada AA, Smith JR, Gilardi M. Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(2):169-80. doi: 10.1080/09273948.2019.1576910.
3. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brézin AP, Chee SP, *et al.* Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018;125(5):757-73. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017.
4. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, Altaweel MM, Vitale AT, *et al.* Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(2):283-95. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.021.
5. 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. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.04.011.
6. Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial (MUST) Research Group; Gonzales J, Acharya NR, Sugar EA, Burke AE, Vitale AT, *et al.* Macular Edema Ranibizumab versus Intravitreal Anti-inflammatory Therapy Trial: 24-Week Outcomes of Uveitic Macular Edema Retreatment. *Ophthalmology*. 2025;132(5):527-37. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.11.021.
7. Lowder C, Belfort R, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545-53. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.339.

8. Tomkins-Netzer O, Lightman S, Drye L, Kempen J, Holland GN, Rao NA, *et al.* Outcome of Treatment of Uveitic Macular Edema: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial 2-Year Results. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.036.
9. Reddy AK, Cabrera M, Yeh S, Davis JL, Albini TA. Optical coherence tomography-guided ranibizumab injection for cystoid macular edema in well-controlled uveitis: twelve-month outcomes. *Retina*. 2014;34(12):2431-8. doi: 10.1097/IAE.0000000000000274.
10. Matas J, Llorenç V, Fonollosa A, Díaz-Valle D, Esquinas C, De la Maza MTS, *et al.* Systemic Regulatory T Cells and IL-6 as Prognostic Factors for Anatomical Improvement of Uveitic Macular Edema. *Front Immunol*. 2020;11:579005. doi: 10.3389/fimmu.2020.579005.
11. Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, Mohammed Q, Ross AH, Barker C, *et al.* Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(6):1136-45.e5. doi: 10.1016/j.ajo.2014.09.003.
12. Alba-Linero C, Sala-Puigdollers A, Romero B, Llorenç V, Adan A, Zarranz-Ventura J. Long-Term Intravitreal Dexamethasone Implant Outcomes in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):228-37. doi: 10.1080/09273948.2019.1578380.
13. Cao JH, Mulvahill M, Zhang L, Joondeph BC, Dacey MS. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1871-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.012.
14. Khurana RN, Porco TC. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for persistent uveitic cystoid macular edema. *Retina*. 2015;35(8):1640-6. doi: 10.1097/IAE.0000000000000515. PMID: 25741813.
15. Fan S, Shi XY, Zhao CF, Chen Z, Ying J, Yu SP, *et al.* Efficacy and safety of single-dose intravitreal dexamethasone implant in non-infectious uveitic macular edema: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:1126724. doi: 10.3389/fmed.2023.1126724.
16. Christensen LF, Hassing AK, Klefter ON, Vorum H. Efficacy and Safety of Fluocinolone Acetonide 0.19 mg Intravitreal Implant for the Treatment of Non-Infectious Uveitis: A Systematic Review of Real-World Evidence. *Ocul Immunol Inflamm*. 2025;33(4):683-94. doi: 10.1080/09273948.2024.2435472.
17. Moll-Udina A, Hernanz I, Sainz-de-la-Maza M, Pelegrín L, Coelho-Borges AI, Pazos M, *et al.* Intravitreal fluocinolone acetonide 0.19 mg (ILUVIEN®) in patients with non-infectious uveitis: real-world effectiveness and safety outcomes at 12 months. *Int Ophthalmol*. 2023;43(11):4181-95. doi: 10.1007/s10792-023-02828-6.
18. Pleyer U, Pavesio C, Miserocchi E, Heinz C, Devonport H, Llorenç V, *et al.* Fluocinolone acetonide 0.2 µg/day intravitreal implant in non-infectious uveitis affecting the posterior segment: EU expert user panel consensus-based clinical recommendations. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2024;14(1):22. doi: 10.1186/s12348-024-00402-4. Erratum in: *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2025;15(1):1. doi: 10.1186/s12348-024-00450-w.
19. Studsgaard A, Clemmensen KØ, Nielsen MS. Intravitreal fluocinolone acetonide 0.19 mg (Iluvien®) for the treatment of uveitic macular edema: 2-year follow-up of 20 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(5):1633-9. doi: 10.1007/s00417-021- 05504-6.
20. Oyeniran E, Bhandari S, Amir A, Soifer M, Bellur S, Vitale S, *et al.* Treatment Outcomes of Intravitreal Aflibercept for Uveitic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2025;33(7):1145-52. doi: 10.1080/09273948.2024.2344709.
21. Yavari N, Feky DE, Anover FA, Nguyen K, Mobasserian A, Nguyen QD, *et al.* Recurrent uveitic macular edema managed with intravitreal faricimab injection. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2025;15(1):25. doi: 10.1186/s12348-025-00478-6.

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.

Terapia intravítrea en endoftalmitis y uveítis infecciosas
Intravitreal therapy for endophthalmitis and infectious uveitis

M. Ortiz Salvador, E. Solé Forteza, D. Ortiz Vaquerizas

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):364-370
doi: 10.18176/annalsoftal.0091

Resumen

Este capítulo analiza el manejo actual de la endoftalmitis y las uveítis infecciosas. El estudio EVS (*Endophthalmitis Vitrectomy Study*) sigue siendo el pilar fundamental, aunque algunos de sus postulados están sujetos a revisión. La inyección de vancomicina y ceftazidima se consolida como la estrategia más utilizada. El uso de dexametasona ayuda a controlar la inflamación, pero no garantiza una mejor agudeza visual final. En la toxoplasmosis ocular, la vía intravítrea es tan eficaz como la sistémica y presenta menos efectos secundarios. Por el contrario, en las retinitis virales el tratamiento local es adyuvante al sistémico. Los datos de vida real muestran una tendencia hacia intervenciones más rápidas y personalizadas.

Palabras clave: Endoftalmitis. Uveítis infecciosa. Inyección intravítrea. Retinitis viral.

Resum

Aquest capítol analitza el maneig actual de l'endoftalmitis i les uveïtis infeccioses. L'estudi EVS (*Endophthalmitis Vitrectomy Study*) continua sent el pilar fonamental, tot i que alguns dels seus postulats estan subjectes a revisió. La injecció de vancomicina i ceftazidima es consolida com l'estratègia més utilitzada. L'ús de dexametasona ajuda a controlar la inflamació, però no garanteix una millor agudesa visual final. A la toxoplasmosi ocular, la via intravítria és tan eficaç com la sistèmica i presenta menys efectes secundaris. Per contra, a les retinitis virals el tractament local és adjuvant al sistèmic. Les dades de vida real mostren una tendència cap a intervencions més ràpides i personalitzades.

Paraules clau: Endoftalmitis. Uveïtis infecciosa. Injecció intravítria. Retinitis viral.

Abstract

This chapter analyzes the current management of endophthalmitis and infectious uveitis. The EVS (Endophthalmitis Vitrectomy Study) study remains the fundamental pillar, although some of its postulates are subject to revision. Vancomycin and ceftazidime injection are established as the most widely used strategy. The use of dexamethasone helps control inflammation but does not guarantee better final visual acuity. In ocular toxoplasmosis, the intravitreal route is as effective as the systemic one and has fewer side effects. Conversely, in viral retinitis, local treatment is an adjuvant to systemic treatment. Real-world data show a trend toward faster and more personalized interventions.

Keywords: Endophthalmitis. Infectious uveitis. Intravitreal injection. Viral retinitis.

7.2.3. Terapia intravítrea en endoftalmitis y uveítis infecciosas

Intravitreal therapy for endophthalmitis and infectious uveitis

M. Ortiz Salvador, E. Solé Forteza, D. Ortiz Vaquerizas

Servicio de Oftalmología. Hospital Joan XXIII. Tarragona.

Correspondencia:
Miguel Ortiz Salvador
E-mail: miortiz.hj23.ics@gencat.cat

Introducción

Las infecciones intraoculares conforman un escenario clínico complejo donde la urgencia y la agresividad del tratamiento marcan el pronóstico. Existe una gran heterogeneidad entre patologías según su presentación y curso natural. Por un lado, la endoftalmitis se define como una inflamación difusa con un gran potencial para provocar una pérdida visual profunda e irreversible en poco tiempo. Por otro lado, las uveítis infecciosas suelen mostrar un comportamiento más focal o segmentario, permitiendo a veces un margen de maniobra algo mayor, aunque también limitado. Ambas coinciden en un punto fisiopatológico crítico: el patógeno prolifera en una cavidad ocular inmunológicamente privilegiada, y las barreras hematoacuosa y hematorretiniana limitan la biodisponibilidad de agentes terapéuticos sistémicos. Por esta razón, la vía intravítrea se ha consolidado como una estrategia terapéutica clave, al permitir alcanzar concentraciones intraoculares entre 100 y 1.000 veces superiores a la vía sistémica, logrando eficacia local sin los riesgos de toxicidad sistémica.

Paradójicamente, tras décadas de estudio y de uso clínico, la evidencia sólida en este campo es todavía limitada. Se sigue citando el estudio EVS como principal referencia experimental, a pesar de que han evolucionado tanto las técnicas quirúrgicas como los tratamientos antimicrobianos.

La dificultad para realizar ensayos clínicos robustos radica en la baja incidencia de estas entidades, su elevada heterogeneidad clínica y etiológica, la necesidad de instaurar tratamiento de forma urgente, y las limitaciones éticas para randomizar intervenciones potencialmente determinantes para el pronóstico visual. Ante esta falta de ensayos aleatorizados, la toma de decisiones hoy depende en gran medida de estudios observacionales retrospectivos que, aunque ofrecen un nivel de evidencia inferior, permiten identificar patrones de respuesta y predictores de éxito en el tratamiento.

Resultados de ensayos clínicos

En endoftalmitis, el EVS continúa siendo el único gran ensayo aleatorizado clásico que condiciona la terapéutica intravítrea moderna. Comparó vitrectomía inmediata frente a *tap-and-inject* (obtención de una muestra vítrea mediante aspiración con aguja seguida de inyección de antibióticos intravítreos), y evaluó además el beneficio de añadir antibióticos intravenosos al tratamiento intraocular. Su mensaje práctico sigue vigente: la vitrectomía inmediata mejoró el pronóstico cuando la visión inicial era de percepción luminosa, pero no aportó una ventaja clara frente a la estrategia de *tap-and-inject* en ojos con movimiento de manos o mejor. En cuanto a los antibióticos intravenosos, estos no mostraron beneficio funcional añadido sobre la estrategia basada en tratamiento intravítreo[1].

Otro aspecto estudiado es el valor de la dexametasona intravítrea adyuvante. En el ensayo prospectivo aleatorizado de Das *et al.*, en

1999, 63 ojos con sospecha de endoftalmitis bacteriana exógena tratados con vitrectomía e inyección intravítrea de antibióticos fueron asignados a recibir o no dexametasona intravítrea. El estudio sugirió una reducción más rápida de la inflamación en el grupo tratado con dexametasona, aunque sin una ganancia visual final significativa. El ensayo aleatorizado de Albrecht *et al.* en endoftalmitis bacteriana tras cirugía de catarata reforzó el mensaje de seguridad del corticoide intravítreo. Un ensayo multicéntrico posterior con placebo confirmó que la adición de dexametasona no mejoraba la agudeza visual final. En conjunto, estos ensayos no justifican incluir la dexametasona intravítrea en los protocolos por expectativa de mejoría visual, pero sí permiten considerarla como una opción en aquellos casos en los que se busca modular la respuesta inflamatoria intraocular[2-4].

Los ensayos clínicos más modernos en endoftalmitis han seguido investigando la posible superioridad de una vitrectomía precoz frente a la estrategia *tap-and-inject*. En el ensayo aleatorizado de Sen *et al.*, en 57 ojos con endoftalmitis aguda poscatarata y visión inicial ≥ movimiento de manos, la vitrectomía inmediata produjo recuperación más precoz, menos reintervenciones y mayor cambio de agudeza visual que *tap-and-inject*. De forma concordante, el ensayo aleatorizado de Bergamo *et al.*, aunque más pequeño y con etiologías posoperatorias mixtas, mostró una recuperación visual más rápida y menor necesidad de retratamiento con vitrectomía precoz más antibiótico intravítreo al final de la cirugía. Estos hallazgos no invalidan por sí mismos el EVS, pero invitan a reconsiderar sus resultados a la luz de las nuevas técnicas de vitrectomía de pequeño calibre[5,6].

En uveítis infecciosas, el grueso de la evidencia de ensayos clínicos se centra en la retinocoroiditis toxoplasmática. Soheilian *et al.* randomizaron 68 pacientes entre clindamicina-dexametasona intravítreas y tratamiento oral clásico con pirimetamina, sulfadiazina y prednisolona. Ambas estrategias obtuvieron resultados comparables, con la ventaja práctica de la vía intravítrea, evitando la toxicidad sistémica. El ensayo prospectivo aleatorizado de Baharivand *et al.* confirmó estos hallazgos en 66 pacientes, con mejoría de la agudeza visual, del tamaño de la lesión y de la vitritis en ambos brazos. El 87,5% de los ojos del grupo intravítreo se controló con una sola inyección y el 12,5% requirió dos. Cuando se agrupan los ensayos aleatorizados de toxoplasmosis, el balance global sugiere una equivalencia de la terapia intravítrea frente al tratamiento sistémico clásico, con la ventaja de tolerabilidad para la estrategia local[7,8].

La otra gran área con ensayos es la retinitis por citomegalovirus (CMV), aunque con una salvedad importante: la mejor evidencia procede de la época del sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) avanzado. Esta evidencia además estudia principalmente el implante intraocular de ganciclovir y no las pautas más modernas de inyecciones repetidas. Los ensayos de Martin y Musch demostraron que el implante lograba un control local muy eficaz y prolongaba de forma marcada el tiempo hasta la progresión de la retinitis. Un ensayo posterior comparó el implante frente al ganciclovir intravenoso y confirmó mejor control ocular local con el implante, aunque con la desventaja de no proteger al ojo contralateral ni tratar las manifestaciones extraoculares del CMV. Finalmente, el ensayo *Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial* mostró resultados oculares similares entre implante más ganciclovir oral y cidofovir parenteral. Estos estudios apoyan el valor de la terapia local intravítrea/intraocular en CMV, pero también dejan claro que, fuera de contextos muy concretos, la terapia local no sustituye la cobertura sistémica cuando existe riesgo bilateral o enfermedad sistémica. Para necrosis retiniana aguda y para uveítis anterior por CMV, no se encuentran ensayos aleatorizados comparables y la evidencia procede casi por completo de estudios observacionales[9-11].

Resultados en vida real

Los datos de vida real en endoftalmitis muestran que la práctica actual es más intervencionista quirúrgicamente que la doctrina EVS. Sin embargo, se conserva la inyección intravítrea inmediata de antibióticos como piedra angular. En la cohorte de Medicare de Gower *et al.*, con 615 casos de endoftalmitis poscatarata, más del 99% recibió vancomicina intravítrea y el 45% fue sometido a vitrectomía. El estudio multicéntrico internacional de la European Vitreo-Retinal Society (EVRS) mostró una pauta similar: todos los ojos recibieron antibióticos intravítreos el mismo día del diagnóstico. En todas las revisiones, la combinación vancomicina-ceftazidima fue la más utilizada. La vitrectomía precoz se realizó en aproximadamente tres cuartas partes de los casos. Sin embargo, la agudeza visual final fue similar entre "inyección intravítrea sola" y "vitrectomía precoz más antibióticos". Estos datos sugieren que la indicación de cirugía está condicionada por la gravedad inicial y la opacidad de medios. En endoftalmitis tras inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial, las series retrospectivas muestran heterogeneidad en el manejo y resultados visuales pobres, sin superioridad de

la mejor estrategia inicial, aunque la combinación de vancomicina 1 mg/0,1 mL y ceftazidima 2,25 mg/0,1 mL fue la más usada[12-15].

Para facilitar la toma de decisiones clínicas en el contexto de resistencias microbianas, Velez *et al.*[16] evaluaron la evidencia generada en los últimos 20 años para proporcionar una guía de consulta rápida frente a respuesta subóptima al tratamiento estándar de la endoftalmitis (Tabla 1).

En la endoftalmitis fúngica, la información de vida real es todavía más débil. Las revisiones contemporáneas estudian anfotericina B o voriconazol intravítreos asociados a tratamiento sistémico. La revisión sistemática específica sobre voriconazol intravítreo apoya un perfil de seguridad aceptable y utilidad clínica. Sin embargo, todas las conclusiones descansan en series retrospectivas y reportes de casos agregados, con gran heterogeneidad. En consecuencia, la evidencia disponible apoya la utilidad de los diferentes antifúngicos intravítreos, sin establecer una superioridad clínica clara de ninguno[17,18].

En toxoplasmosis ocular, los resultados de vida real son probablemente los más consistentes entre las uveítis infecciosas tratadas con terapia intravítrea. La revisión sistemática y metaanálisis de Melo *et al.* encontró mejoría visual en prácticamente todos los estudios incluidos y una tasa global de efectos adversos muy baja. Las series clínicas publicadas sugieren, además, que la mayoría de los pacientes precisan entre una y pocas inyecciones. El mejor control se consigue cuando la indicación está bien seleccionada: lesión macular o yuxtapapilar, contraindicación a sulfamidas, embarazo, mala tolerancia sistémica o necesidad de evitar toxicidad hematológica. Destaca la experiencia de Zamora *et al.* que estudia una estrategia basada únicamente en inyecciones intravítreas de clindamicina y dexametasona en pacientes no candidatos a tratamiento sistémico, mostrando resolución clínica rápida con complicaciones infrecuentes[19,20].

En necrosis retiniana aguda, la literatura de vida real favorece la combinación de antivíricos sistémicos e intravítreos, principalmente foscarnet. Las cohortes de Flaxel/Yeh mostraron menor progresión a pérdida visual severa y menor tasa de desprendimiento de retina cuando se añadía terapia intravítrea al tratamiento sistémico. La serie de Wong *et al.* ya había apuntado en la misma dirección, relacionando el uso de foscarnet intravítreo y el tipo viral con el resultado final. Una revisión sistemática reciente estimó una mejoría visual global modesta y una tasa todavía elevada de desprendimiento de retina, pero observó una tendencia favorable a la terapia combinada frente a la sistémica sola. En retinitis por CMV en pacientes seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia humana, las cohortes retrospectivas también apoyan el uso de ganciclovir intravítreo como complemento de la terapia sistémica. El mensaje práctico para ambos escenarios es similar: en la enfermedad viral necrosante del segmento posterior, la vía intravítrea funciona como adyuvante para conseguir dosis altas de manera rápida, pero no resulta suficiente como tratamiento aislado[21-24].

Discusión

Desde el EVS en 1995, diferentes estudios y grupos de trabajo han intentado revisar la conveniencia de ampliar la indicación de la vitrectomía precoz y dilucidar el papel de los corticoides en el control de la inflamación. Sin embargo, ninguno ha cuestionado la indicación precoz de antibióticos intravítreos. Dentro de estos, el esquema de vancomicina y ceftazidima se mantiene como *gold standard*. No es descartable que futuras líneas de trabajo amplíen el abanico de combinaciones testadas y ofrezcan nuevas pautas en función de la etiología.

Las endoftalmitis fúngicas de origen endógeno representan un escenario especialmente complejo debido al delicado estado clínico de muchos de estos pacientes (hospitalizados, inmunodeprimidos, con enfermedades sistémicas graves, o ingresados en unidades de cuidados intensivos). Esta situación dificulta la realización de exploraciones oftalmológicas completas, pruebas complementarias y procedimientos quirúrgicos complejos. En estos casos, la terapéutica intravítrea adquiere una especial relevancia al permitir administrar altas concentraciones locales del fármaco de forma rápida y mínimamente invasiva.

En las uveítis infecciosas, uno de los principales retos es realizar un diagnóstico precoz. En muchos casos, la afectación ocular puede ser la primera manifestación de una enfermedad infecciosa sistémica. Además, existen presentaciones atípicas que pueden simular cuadros inflamatorios no infecciosos y retrasar el inicio del tratamiento. Es por tanto imprescindible disponer de protocolos claros sobre el manejo inicial y los tratamientos intravítreos, con posología y dosificación claras. Estos protocolos deben estar disponibles para todos los clínicos y responsables de farmacia, y no únicamente para el especialista en uveítis-retina, con el objetivo de reducir retrasos terapéuticos.

Tabla 1. Antibióticos intravítreos para endoftalmitis y adyuvantes[16].

Clase y fármaco	Dosificación intravítrea y posología	Espectro (patógenos y bacterias)
Fluoroquinolonas		
Ciprofloxacino[1,3]	100 µg/0,1 mL (dosis única o cada 12 h) 0,2 mg/0,1 mL (dosis única)	Aerobios grampositivos y gramnegativos, *Actinomyces*, *Nocardia* spp.
Ofloxacino[2]	200 µg/0,1 mL (cada 24 h)	Bacterias grampositivas y gramnegativas, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Pseudomonas* spp.
Levofloxacino[2]	Soluciones al 0,5% o al 1,5% (dosis única; estudiadas en modelos animales)	*Pseudomonas aeruginosa,* bacterias grampositivas y gramnegativas
Moxifloxacino[1,2,3]	50-200 µg/0,1 mL (cada 12-36 h)	*Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*
Cefalosporinas		
Cefazolina[1,2]	2.250 µg/0,1 mL (dosis única o cada 24 h)	*S. epidermidis, S. aureus*
Cefuroxima[2,3]	1.000-2.250 µg/0,1 mL (cada 48-72 h)	Bacterias grampositivas y determinados bacilos gramnegativos sensibles; sin actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*
Ceftazidima[1,2,3]	2.250 µg/0,1 mL (cada 48-72 h)	Bacilos aerobios gramnegativos, bacilos grampositivos, *Pseudomonas* spp.
Ceftriaxona[2]	2.000 µg/0,1 mL (cada 48-72 h)	Anaerobios y bacterias gramnegativas
Glicopéptidos/lipopéptidos		
Vancomicina[1]	1-2 mg/0,1 mL (cada 48 h)	Cocos grampositivos, MRSA, *Staphylococcus epidermidis* multirresistente y *Staphylococcus aureus*
Daptomicina[1,2]	200 µg/0,05-0,1 mL (dosis única)	MRSA, *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus* spp.
Penicilinas y betalactámicos		
Piperacilina/ tazobactam[1,2]	225-250 µg/0,1 mL (cada 48-72 h)	Bacterias gramnegativas, *S. epidermidis*, *Pseudomonas* spp., bacterias multirresistentes, *P. aeruginosa*, aerobios, bacilos gramnegativos
Ampicilina[1]	5.000 µg/0,1 mL (cada 48 h)	*Streptococcus uberis*
Aminoglucósidos		
Amikacina[1,2]	400 µg/0,1 mL (cada 24-75 h)	*P. aeruginosa*, aerobios, bacilos gramnegativos, *Listeria monocytogenes*
Gentamicina[2]	200-500 µg/0,1 mL (dosis única o cada 72-96 h)	Anaerobios, bacterias grampositivas, MRSA, VRSA, *pneumococci* spp., *enterococci* spp.
Tetraciclinas		
Doxiciclina[2]	125 µg/0,1 mL	Amplio espectro contra bacterias grampositivas y gramnegativas
Misceláneos		
Tigeciclina[2]	0,5-1 mg/0,1 mL (cada 48 h, máximo dos dosis)	*Acinetobacter baumannii*, bacterias grampositivas y gramnegativas
Lisostafina[1,3]	0,01-0,05 mg/0,1 mL (dosis única)	MRSA
Cloranfenicol[1]	100-2000 µg/0,1 mL (cada 72 h)	*Klebsiella pneumoniae* MDR
Colistina[1,2]	100-300 µg/0,1 mL (cada 48 h)	*P. aeruginosa* MDR
Dalfopristina/ quinupristina[1,2]	100-400 µg/0,1 mL (cada 48-72 h)	Cocos grampositivos, incluidos MRSA, VRSA, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecium*
Linezolid[2]	400 µg/0,1 mL (dosis única)	Cocos grampositivos
Antisépticos		
Povidona yodada[1,2,3]	0,1-0,3 mg/0,1 mL (cada 48 h, máx. 3 dosis) 0,1 mL de solución al 0,2% (dosis única) 0,1 mL de solución al 0,05-0,4% (dosis única) 0,025% en 500 mL BSS (infusión de vitrectomía)	*Cutibacterium acnes, Staphylococcus* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*. Es también efectiva contra biopelículas

BSS: solución salina balanceada. 1: testado en humanos. 2: testado en modelos animales. 3: testado *in vitro*. MDR: *multirresistente (multidrug-resistant);* MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina.

La comparación entre la evidencia procedente de ensayos clínicos y la generada en vida real pone de manifiesto una divergencia relevante en el manejo intravítreo de las infecciones intraoculares. En el caso de la endoftalmitis, el EVS y los ensayos posteriores establecen un marco terapéutico relativamente restrictivo, basado en la equivalencia entre *tap-and-inject* y vitrectomía en la mayoría de los escenarios, así como en la ausencia de beneficio de los antibióticos sistémicos añadidos. Sin embargo, las series contemporáneas en vida real muestran una expansión progresiva de la vitrectomía precoz, motivada por la mejora de la técnica quirúrgica y por la intención de reducir carga inflamatoria y carga microbiana en fases iniciales, lo que introduce una desviación práctica respecto al diseño original del EVS. De forma análoga, en uveítis infecciosas como la toxoplasmosis ocular, los ensayos clínicos demuestran equivalencia entre terapia sistémica e intravítrea, pero la práctica real tiende a favorecer la vía local en subgrupos concretos (embarazo, intolerancia hematológica o necesidad de respuesta rápida), ampliando su indicación más allá del marco estrictamente equivalente de los estudios aleatorizados. En las retinitis virales, los ensayos con implantes de ganciclovir establecieron la eficacia del control local sostenido, mientras que la práctica actual se apoya mayoritariamente en combinaciones sistémico-intravítreas. En conjunto, la evidencia en vida real no invalida los ensayos clínicos, pero sí los reinterpreta hacia una estrategia más intervencionista, precoz e individualizada, especialmente en contextos donde la carga inflamatoria o la incertidumbre diagnóstica condicionan el pronóstico funcional.

Conclusiones

El tratamiento intravítreo constituye hoy una herramienta central en el manejo de la endoftalmitis y de las uveítis infecciosas, al permitir alcanzar concentraciones intraoculares elevadas de forma rápida y con escasa toxicidad sistémica. En la endoftalmitis bacteriana, la inyección intravítrea precoz de antibióticos (con el esquema de vancomicina-ceftazidima como referencia) sigue siendo el pilar del tratamiento, mientras que la indicación de vitrectomía precoz tiende a ampliarse en la práctica real respecto al marco establecido por el EVS. En las uveítis infecciosas, la vía intravítrea muestra una eficacia comparable a la sistémica en la toxoplasmosis y un papel fundamentalmente adyuvante en las retinitis virales. La principal limitación del campo continúa siendo la escasez de ensayos aleatorizados, por lo que la evidencia de vida real adquiere un peso creciente y orienta hacia estrategias más precoces, personalizadas e intervencionistas. En este contexto, la sospecha clínica temprana, la disponibilidad de protocolos claros de dosificación y la instauración precoz del tratamiento resultan determinantes para el pronóstico visual.

Puntos clave

- En endoftalmitis bacteriana, independientemente de si se realiza o no vitrectomía precoz, el esquema de vancomicina 1 mg/0,1 mL y ceftazidima 2,25 mg/0,1 mL es el más empleado por seguridad y espectro.
- En endoftalmitis fúngica, la anfotericina B y el voriconazol intravítreos son seguros, aunque su utilidad no está sustentada en una evidencia tan sólida.
- En uveítis infecciosas por toxoplasma, la clindamicina intravítrea es un agente seguro, altamente eficaz y que puede, en casos seleccionados, ser usado en monoterapia.
- En coriorretinitis virales, el ganciclovir y el foscarnet son de gran utilidad, aunque deben emplearse junto a terapia sistémica.
- En todos los casos, la sospecha clínica y el tratamiento precoz son imprescindibles para disminuir las posibles repercusiones visuales.
- La evidencia de ensayos clínicos establece el marco de eficacia del tratamiento intravítreo en endoftalmitis y uveítis infecciosas, pero la práctica en vida real lo reinterpreta hacia estrategias más precoces e intervencionistas.

Bibliografía

1. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1479-96.
2. Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(9):1050-5.
3. Albrecht E, Richards JC, Pollock T, Cook C, Myers L. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1385-8.
4. Manning S, Ugahary LC, Lindstedt EW, Wubbels RJ, Van Dissel JT, Jansen JTG, *et al*. A prospective multicentre randomized

placebo-controlled superiority trial in patients with suspected bacterial endophthalmitis after cataract surgery on the adjuvant use of intravitreal dexamethasone to intravitreal antibiotics. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(4):348-55. doi: 10.1111/aos.13610.

5. Sen AC, Mehta SM, Sule A, More AV, Shetty SB, Singh J, *et al.* Immediate vitrectomy vs tap and inject in eyes with acute post-cataract endophthalmitis and visual acuity ≥HM: a randomized clinical trial. *Retina*. 2023;43(6):940-6.
6. Bergamo VC, Nakayama LF, De Moraes NSB, Tavares IM, De Queiroz Campos MS, Hofling-Lima AL, *et al.* Postoperative endophthalmitis treatment with antibiotics associated or not with pars plana vitrectomy: a randomized clinical trial. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):18.
7. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, *et al.* Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2011;118(1):134-41.
8. Baharivand N, Mahdavifard A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial. *Int Ophthalmol*. 2013;33(1):39-46.
9. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, Ferris FL, Walton RC, Remaley NA, *et al.* Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(12):1531-9.
10. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD; Ganciclovir Implant Study Group. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med*. 1997;337(2):83-90.
11. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: the Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):457-67.
12. Gower EW, Keay LJ, Stare DE, Arora P, Cassard SD, Behrens A, *et al.* Characteristics of endophthalmitis after cataract surgery in the United States Medicare population. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1625-32.
13. Soliman MK, Gini G, Kuhn F, Iros M, Parolini B, Ozdek S, *et al.* International practice patterns for the management of acute postsurgical and postintravitreal injection endophthalmitis: European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study Report 1. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(6):461-7.
14. Soliman MK, Gini G, Kuhn F, Parolini B, Ozdek S, Adelman RA, *et al.* Visual outcome of early vitrectomy and intravitreal antibiotics in acute postsurgical and postintravitreal injection endophthalmitis: European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study report two. *Retina*. 2021;41(2):423-30.
15. Xu K, Chin EK, Bennett SR, Williams DF, Ryan EH, Dev S, *et al.* Endophthalmitis after intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: management and visual outcomes. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1279-86.
16. Velez-Montoya R, Monroy-Esquivel L, Ortiz-Guevara R, Quiroz-Mercado H, Fromow-Guerra J; Mexican Endophthalmitis Study Group (Mex-ESG). Alternative intravitreal antibiotics: a systematic review for consideration in recalcitrant or resistant endophthalmitis. *Retina*. 2023;43(9):1433-47.
17. Haseeb AA, Elhusseiny AM, Siddiqui MZ, Ahmad KT, Sallam AB. Fungal endophthalmitis: a comprehensive review. *J Fungi*. 2021;7(11):996.
18. Xie Y, Wang X, Ji Z, Li G, Zhang C. The effectiveness and safety of intravitreal injections of voriconazole in the treatment of fungal endophthalmitis: a systematic review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2024;40(6):332-41.
19. De Melo LA, Paiva MRB, Fernandes-Cunha GM, Silva-Cunha A, Mol MPG, Fialho SL. Clinical outcomes of intravitreal treatment for ocular toxoplasmosis: systematic review and meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2023;56:e05522022.
20. Zamora YF, Arantes T, Reis FA, Garcia CR, Saraceno JJF, Belfort R, *et al.* Local treatment of toxoplasmic retinochoroiditis with intravitreal clindamycin and dexamethasone. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(4):216-9.
21. Flaxel CJ, Yeh S, Lauer AK. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome (American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2013;111:133-44.
22. Yeh S, Suhler EB, Smith JR, Bruce B, Fahle G, Bailey ST, *et al.* Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(5):399-407.
23. Wong R, Pavesio C, Laidlaw DAH, Williamson TH, Graham EM, Stanford MR. Acute retinal necrosis: the effects of intravitreal foscarnet and virus type on outcome. *Ophthalmology*. 2010;117(3):556-60.
24. Qian Z, Li H, Tao Y, Li W. Initial intravitreal injection of high-dose ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):314.

Terapia intravítrea en patología pediátrica
Anti-angiogenic agents in pediatric retinal diseases

J. Díaz-Cascajosa, E. Pedemonte-Sarrias, J. Català-Mora

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):371-376
doi: 10.18176/annalsoftal.0092

Resumen

Objetivo: Revisar la evidencia disponible sobre el uso de fármacos antiangiogénicos intravítreos en dos patologías características de la edad pediátrica: la retinopatía del prematuro (ROP) y la neovascularización coroidea (NVC) en niños.
Resultados: En la ROP, los ensayos clínicos aleatorizados (BEAT-ROP, RAINBOW, FIREFLEYE) han demostrado la eficacia y seguridad de bevacizumab, ranibizumab y aflibercept. En la zona I, los antiangiogénicos son superiores al láser, con menor miopía a largo plazo. En la NVC pediátrica, series retrospectivas describen una respuesta favorable con pautas *pro re nata* (PRN, por razón necesaria) de 1-3 inyecciones, mejoría significativa de la agudeza visual (AV) y bajas tasas de recidiva. La observación es válida en casos extrafoveales no exudativos.
Conclusiones: Los antiangiogénicos son el tratamiento de referencia en la ROP grave y la primera línea en la NVC pediátrica activa. La toma de decisiones debe individualizarse. Son necesarios ensayos clínicos comparativos y seguimiento a largo plazo en ambas entidades.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro. Neovascularización coroidea. Antiangiogénicos. Bevacizumab. Ranibizumab. Aflibercept.

Resum

Objectiu: Revisar l'evidència disponible sobre l'ús de fàrmacs antiangiogènics intravitris en dues patologies típiques de l'edat pediàtrica: la retinopatia del prematur (ROP) i la neovascularització coroidea (NVC) en nens.
Resultats: En la ROP, els assajos clínics aleatoritzats (BEAT-ROP, RAINBOW, FIREFLEYE) han demostrat l'eficàcia i seguretat de bevacizumab, ranibizumab i aflibercept. En zona I, els antiangiogènics són superiors al làser, amb menor miopia a llarg termini. En la NVC pediàtrica, sèries retrospectives descriuen una resposta favorable amb pautes *pro re nata* (PRN, segons calgui) d'1-3 injeccions, milloria significativa de l'agudesa visual (AV) i baixes taxes de recidiva. L'observació és vàlida en casos extrafoveals no exudatius.
Conclusions: Els antiangiogènics són el tractament de referència en la ROP greu i la primera línia en la NVC pediàtrica activa. La presa de decisions ha d'individualitzar-se. Són necessaris assajos clínics comparatius i seguiment a llarg termini en ambdues entitats.

Paraules clau: Retinopatia del prematur. Neovascularització coroidea. Antiangiogènics. Bevacizumab. Ranibizumab. Aflibercept.

Abstract

Objective: To review the available evidence on the use of intravitreal antiangiogenic agents in two pediatric conditions sharing a common pathophysiological basis: retinopathy of prematurity (ROP) and choroidal neovascularization (CNV) in children.
Results: In ROP, randomized clinical trials (BEAT-ROP, RAINBOW, FIREFLEYE) have demonstrated the efficacy and safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept. In zone I, antiangiogenic agents are superior to laser therapy, with lower long-term myopia rates. In pediatric CNV, retrospective series report favorable responses with *pro re nata* (PRN, as needed) regimens of 1-3 injections, significant visual acuity improvement, and low recurrence rates. Observation is appropriate for non-exudative extrafoveal cases.
Conclusions: Antiangiogenic agents are the reference treatment for severe ROP and the first-line therapy for active pediatric CNV. Decision-making must be individualized. Comparative clinical trials and long-term follow-up are warranted in both conditions.

Keywords: Retinopathy of prematurity. Choroidal neovascularization. Antiangiogenic agents. Bevacizumab. Ranibizumab. Aflibercept.

7.3. Terapia intravítrea en patología pediátrica

Anti-angiogenic agents in pediatric retinal diseases

J. Díaz-Cascajosa[1,2,3], E. Pedemonte-Sarrias[3,4], J. Català-Mora[3]

[1]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2]Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.[3]Hospital de Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. [4]Facultat de Medicina. Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC). Vic.

Correspondencia:
Jesús Díaz-Cascajosa
E-mail: jesus.diaz@sjd.es

Introducción

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el principal mediador de la angiogénesis patológica en la retina. Su inhibición mediante fármacos antiangiogénicos intravítreos ha transformado el pronóstico de diversas patologías oftalmológicas, también en la edad pediátrica. En este capítulo se revisa la evidencia disponible en dos condiciones pediátricas en las que el desequilibrio en la señalización del VEGF constituye el núcleo de la fisiopatología: la ROP y la NVC en niños.

La ROP es una retinovasculopatía proliferativa causada por la vascularización retiniana incompleta del prematuro expuesta a la hiperoxia extrauterina. Su patogenia se sustenta en dos fases: inhibición vascular inducida por el oxígeno (fase I) y neovascularización patológica mediada por el VEGF (fase II)[1,2]. El tratamiento clásico con fotocoagulación láser, aunque eficaz, conlleva la destrucción permanente de retina periférica y miopía significativa. Los antiangiogénicos intravítreos (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept) frenan la neovascularización preservando la retina periférica, con potenciales ventajas refractivas, aunque plantean interrogantes sobre los efectos de la supresión sistémica del VEGF en el organismo en desarrollo.

La NVC pediátrica es una entidad menos frecuente, con una incidencia estimada de 0,21 por 100.000 niños menores de 16 años[3], pero potencialmente devastadora para la visión. Las causas son heterogéneas (distrofias retinianas, uveítis, anomalías congénitas del disco óptico, miopía magna, NVC idiopática…), y el perfil morfológico difiere del adulto, con mayor tendencia a la regresión espontánea atribuida a la mejor función del epitelio pigmentario de la retina[4]. Antes de la era antiangiogénica, las opciones terapéuticas (observación, fotocoagulación, terapia fotodinámica con verteporfina, cirugía submacular) ofrecían resultados variables y con morbilidad no desdeñable[5,6]. La aparición de los anti-VEGF intravítreos ha mejorado drásticamente el pronóstico de ambas patologías.

Resultados de ensayos clínicos

Retinopatía del prematuro

El ensayo BEAT-ROP fue el primer estudio aleatorizado que comparó bevacizumab (0,625 mg intravítreo) con fotocoagulación láser en 150 prematuros con ROP estadio 3 plus de zona I o zona II posterior[2]. El bevacizumab redujo de forma significativa la recurrencia en la ROP de zona I frente al láser (6% frente a 42%; p = 0,003), mientras que en la zona II posterior las diferencias entre ambos tratamientos no alcanzaron significación estadística.

El ensayo RAINBOW evaluó ranibizumab en 225 lactantes de 26 países, aleatorizados a ranibizumab 0,2 mg, 0,1 mg o láser[7]. Las tasas de éxito fueron del 80, 75 y 66%, respectivamente. Los resultados estructurales favorecieron al ranibizumab 0,2 mg (un

resultado desfavorable frente a siete con láser), lo que condujo a su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como el primer antiangiogénico con indicación aprobada para la ROP.

El ensayo FIREFLEYE, publicado en 2022, fue un estudio aleatorizado de fase III de no inferioridad que comparó aflibercept 0,4 mg intravítreo con fotocoagulación láser para el tratamiento de la ROP en recién nacidos pretérmino[8]. El estudio incluyó pacientes con ROP no tratada previamente y criterios de tratamiento en al menos un ojo, conforme a la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro:

- ROP en la zona I en estadio 1+, 2+, 3 o 3+.
- ROP en la zona II en estadio 2+ o 3+.
- ROP agresiva posterior.

En el ensayo original, el éxito terapéutico a las 24 semanas fue del 85,5% con aflibercept frente al 82,1% con láser, aunque no se alcanzó formalmente el criterio predefinido de no inferioridad[8]. El estudio de extensión FIREFLEYE *next* evaluó posteriormente los resultados a largo plazo: a los dos años, el 96,8% de los niños del grupo aflibercept no presentaba ROP activa frente al 93,8% del grupo láser, y la miopía alta fue menos frecuente con aflibercept (7,8% frente a 21,7%)[9]. A los tres años se confirmó la estabilidad del control anatómico (98,3% frente a 96,7% sin ROP activa), con mantenimiento de la ventaja refractiva y sin nuevas señales de alerta sistémicas respecto al láser[10].

Neovascularización coroidea pediátrica

La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados en la NVC pediátrica hace que la evidencia en esta indicación proceda exclusivamente de series de casos y estudios observacionales. No obstante, los datos acumulados son consistentes y permiten extraer conclusiones clínicamente relevantes.

Kozak *et al.*[11] presentaron la primera serie específica de tratamiento antiangiogénico en NVC pediátrica: 45 ojos en 39 niños tratados con bevacizumab o ranibizumab intravítreo (seguimiento medio: 12,8 meses). Con una media de 2,2 inyecciones por ojo, el 48% de los ojos mejoró ≥3 líneas de AV y únicamente un ojo experimentó deterioro visual. Este estudio estableció el principio de que los antiangiogénicos son eficaces en la NVC pediátrica, con un número de inyecciones notablemente inferior al habitualmente requerido en adultos.

Zhang *et al.*[12] describieron 33 ojos en 30 pacientes pediátricos tratados en pauta PRN con ranibizumab 0,5 mg o aflibercept 2 mg. El número medio de inyecciones fue de 1,40 ± 0,58, y el 64% de los ojos se estabilizó con una única inyección. Al final del seguimiento, el 100% de los ojos había alcanzado la estabilización de la membrana neovascular, sin ninguna recidiva documentada. La mejoría de AV fue mayor en NVC idiopática (100% de ojos) y NVC inflamatoria (80%), resultados similares a los reportados en otras series[13].

Rishi *et al.*[14] publicaron la mayor serie global hasta la fecha con 111 ojos, con una tasa de tratamiento del 54,8%. Finn *et al.*[15] aportaron datos del registro IRIS® (Estados Unidos), con el 44,2% de ojos tratados. Ambas series confirman la heterogeneidad en los criterios de tratamiento y subrayan que la decisión terapéutica se fundamenta en la localización de la membrana, la actividad exudativa en tomografía de coherencia óptica y el grado de afectación visual.

Resultados en vida real

Retinopatía del prematuro

Los estudios de práctica real confirman la efectividad de los antiangiogénicos en la ROP, aunque con matices importantes. En Tailandia, un estudio con 52 lactantes (104 ojos) no encontró diferencias significativas en los resultados globales entre antiangiogénicos y láser, aunque los ojos de zona I tratados con anti-VEGF presentaron menor miopía[16]. Cabe destacar que el grupo anti-VEGF requirió un seguimiento más intensivo y presentó mayor proporción de retina avascular periférica persistente (44,4% frente al 0%).

La primera revisión sistemática sobre biosimilares de anti-VEGF en ROP (5 estudios, 198 lactantes, 382 ojos) reportó tasas de éxito del 65% con biosimilares de bevacizumab y del 46% con biosimilares de ranibizumab, con una tasa de eventos adversos del 0,5%[17]. El menor rendimiento observado respecto a los fármacos originales probablemente refleja la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos. Los biosimilares representan una opción con potencial para mejorar el acceso al tratamiento en países de renta baja, aunque son necesarios ensayos comparativos directos para validar su equivalencia terapéutica.

Neovascularización coroidea pediátrica

El estudio de Moosajee *et al.* es el único trabajo prospectivo hasta la fecha en NVC en edad pediátrica[3]. El 63% de los pacientes recibió

anti-VEGF (bevacizumab en 14, ranibizumab en dos, combinación en un paciente), con una media de 2 ± 1 inyecciones. La AV media mejoró del logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR) de 1,0 a 0,70 en el grupo tratado ($p = 0,14$) y de 1,0 a 0,86 en el grupo de observación ($p = 0,13$), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. No se registraron complicaciones oculares atribuibles al antiangiogénico.

La serie del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona), la mayor publicada en población europea pediátrica hasta la fecha, con 42 ojos en 31 pacientes (incluyendo neovascularización coroidea de diversas etiologías [Figuras 1-3]), reportó que el 78,6% de los ojos recibió tratamiento anti-VEGF intravítreo (bevacizumab, ranibizumab o aflibercept), con una media de 3,1 inyecciones (mediana: 2) y un 72,7% de ojos que no precisó más de tres inyecciones. La AV media mejoró significativamente del logMAR de 0,57 a 0,31 tras un año de seguimiento ($p < 0,0001$). En el subgrupo tratado, la ganancia fue equivalente a 20 letras ETDRS (logMAR de 0,66 a 0,35; $p = 0,003$)[13].

Datos de vida real procedentes de múltiples estudios muestran las siguientes características diferenciales de la NVC pediátrica respecto a la degeneración macular asociada a la edad del adulto:

- Menor carga de retratamiento: la mediana de inyecciones en el primer año es de 1-3, frente a las pautas de carga habituales en degeneración macular asociada a la edad. Este hallazgo es consistente en todas las series y se atribuye a la mayor integridad del epitelio pigmentario de la retina, que facilita la encapsulación de la membrana[4].
- Regresión espontánea: documentada en el 40-58% de los ojos no tratados, lo que justifica la observación en casos extrafoveales no exudativos con buena AV[3,12].
- Pronóstico según la etiología: la mejor respuesta funcional al anti-VEGF se observa en NVC idiopática e inflamatoria, mientras que las formas asociadas a anomalías congénitas del disco óptico muestran estabilización anatómica con menor ganancia visual[12].
- Rol de la inflamación concomitante: en NVC de origen inflamatorio, es necesario el tratamiento antiinflamatorio (corticoides tópicos, perioculares o intravítreos) para controlar la causa subyacente y optimizar la respuesta al antiangiogénico[3].

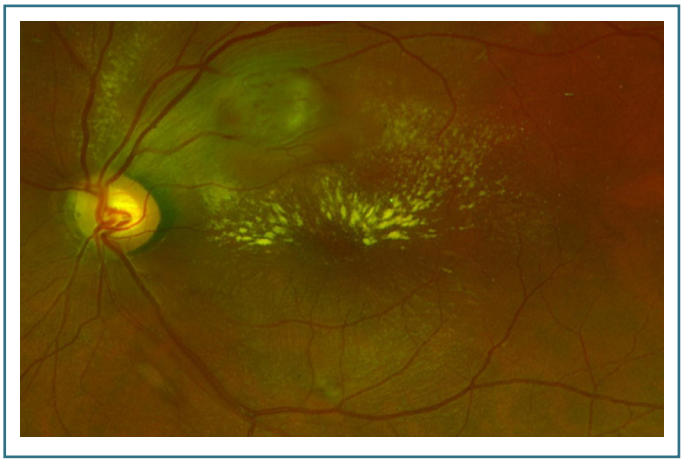


Figura 1. Neovascularización coroidea en un niño con hamartoma retiniano.

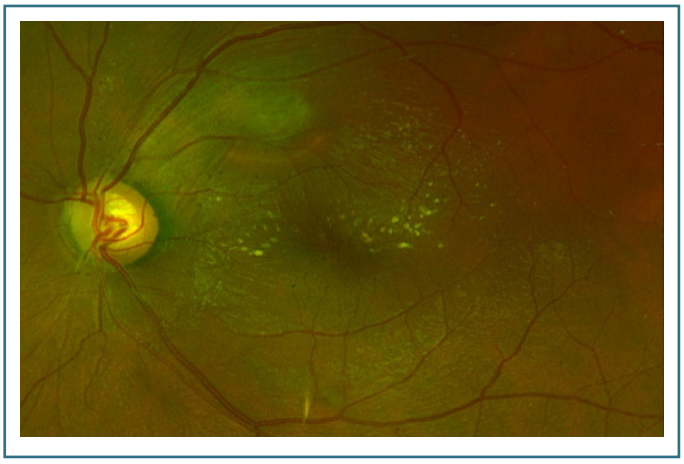


Figura 2. Neovascularización coroidea en un niño con hamartoma retiniano tres meses después de una inyección única de inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular intravítreo.

Figura 3. Membrana neovascular fibrosa secundaria a drusas de papila.

— Seguridad: ninguna de las series publicadas ha documentado complicaciones sistémicas significativas directamente relacionadas con el anti-VEGF intravítreo para esta indicación[11,13]. Un estudio multicéntrico retrospectivo en 90 niños con diversas indicaciones no identificó efectos adversos oculares ni sistémicos al año de seguimiento[18].

Discusión

Los antiangiogénicos se han consolidado como el tratamiento de referencia en dos extremos distintos del espectro de la neovascularización patológica pediátrica: la ROP, donde existe evidencia de nivel I, y la NVC, donde la evidencia es de nivel IV pero internamente consistente.

En la ROP, la selección del antiangiogénico debe considerar el perfil de seguridad sistémica. El ranibizumab y el aflibercept cuentan con datos sólidos en cuanto a neurodesarrollo y seguridad neurológica. El aflibercept acumula datos prometedores sobre reducción de miopía a largo plazo[9,10], lo que puede ser determinante en una patología que afecta a prematuros con riesgo refractivo elevado de base. El bevacizumab sigue siendo ampliamente utilizado off-label, especialmente en países con acceso limitado a los fármacos originales aprobados, y los datos del BEAT-ROP[2] respaldan su eficacia, aunque su mayor biodisponibilidad sistémica exige prudencia. La recidiva tardía y la retina avascular periférica son riesgos tardíos del tratamiento antiangiogénico que requieren protocolos de seguimiento diferenciados respecto al láser[16].

En la NVC pediátrica, la toma de decisiones requiere individualización. La localización subfoveal con exudación activa en tomografía de coherencia óptica y deterioro de AV constituye la indicación más sólida de tratamiento[14]. La pauta 1 + PRN ha demostrado resultados equivalentes a las pautas mensuales con menor número de procedimientos[12]. En cuanto al fármaco, no existen datos comparativos directos entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept en la NVC pediátrica, aunque se han empleado los tres en las series publicadas con resultados comparables.

Una consideración común en ambas patologías (aunque posiblemente más importante en recién nacidos pretérmino) es la seguridad sistémica del anti-VEGF intravítreo. El VEGF desempeña un papel fisiológico en la vasculogénesis cerebral, la neuroprotección y el desarrollo vascular sistémico durante la infancia[3]. Los estudios publicados hasta la fecha no han identificado alteraciones significativas del neurodesarrollo en pacientes tratados por ROP[7,9], y las series de NVC pediátrica tampoco han registrado efectos sistémicos adversos[11,13]. No obstante, la vigilancia a largo plazo sigue siendo una prioridad, especialmente en lactantes prematuros tratados en las primeras semanas de vida. Sería deseable la estandarización de criterios de respuesta y la realización de ensayos comparativos entre moléculas en ambas áreas.

Conclusión

Los antiangiogénicos intravítreos han modificado sustancialmente el pronóstico de la ROP grave y constituyen el tratamiento de primera línea en la NVC pediátrica activa. En la ROP, la evidencia de ensayos aleatorizados avala su superioridad sobre el láser en la zona I, con un perfil refractivo más favorable. En la NVC pediátrica, las series retrospectivas demuestran que la pauta 1 + PRN permite controlar la enfermedad con un número reducido de inyecciones (mediana: 1-3) y bajas tasas de recidiva, con mejoría visual significativa en ojos con membrana subfoveal activa. La observación constituye una estrategia válida en casos no exudativos o extrafoveales. La ausencia de ensayos aleatorizados en NVC pediátrica y la necesidad de datos comparativos entre moléculas en ambas patologías subrayan las principales lagunas de evidencia que deben abordarse en el futuro.

Puntos clave

Bloque	Idea principal	Mensaje clínico
ROP	Zona I: anti-VEGF favorables frente a láser	Evidencia: BEAT-ROP, RAINBOW, FIREFLEYE
ROP	Aflibercept 0,4 mg: menor miopía alta	Ventaja refractiva potencial a largo plazo
ROP	Vida real: eficacia comparable al láser	Exige seguimiento estrecho por recidiva y retina avascular
NVC	Anti-VEGF PRN: 1–3 inyecciones	Primera línea en NVC subfoveal activa
NVC	Observación en lesiones extrafoveales no exudativas	Opción válida si buena AV y sin actividad
NVC	Mejor respuesta: idiopática e inflamatoria	Menor ganancia en anomalías congénitas
Seguridad	Prioridad: seguridad sistémica a largo plazo	Especial atención en prematuros de muy bajo peso

Bibliografía

1. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
2. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-15.
3. Moosajee M, Abbouda A, Foot B, Bunce C, Moore AT, Acheson J. Active surveillance of choroidal neovascularisation in children: incidence, aetiology and management findings from a national study in the UK. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):438-43.
4. Spaide RF. Choroidal neovascularization in younger patients. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):177-81.
5. Giansanti F, Virgili G, Varano M, Tedeschi M, Rapizzi E, Giacomelli G, *et al.* Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in pediatric patients. *Retina*. 2005;25(5):590-6.
6. Uemura A, Thomas MA. Visual outcome after surgical removal of choroidal neovascularization in pediatric patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(10):1373-8.
7. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, *et al*. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1551-9.
8. Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, Lepore D, Nakanishi H, Mazela J, *et al.* Effect of intravitreal aflibercept vs laser photocoagulation on treatment success of retinopathy of prematurity: the FIREFLEYE randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(4):348-59.
9. Stahl A, Nakanishi H, Lepore D, Wu WC, Azuma N, Jacas C, *et al.* Intravitreal aflibercept vs laser therapy for retinopathy of prematurity: two-year efficacy and safety outcomes in the nonrandomized controlled trial FIREFLEYE next. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e248383.
10. Stahl A, Nakanishi H, Lepore D, Wu WC, Azuma N, Jacas C, *et al.* Three-year outcomes of intravitreal aflibercept versus laser therapy for retinopathy of prematurity: the FIREFLEYE next trial. *Neonatology*. 2026;123(1):45-55.
11. Kozak I, Mansour A, Diaz RI, Calzada JI, Pichi F, Cruz-Villegas V, *et al.* Outcomes of treatment of pediatric choroidal neovascularization with intravitreal antiangiogenic agents: the results of the KKESH International Collaborative Retina Study Group. *Retina*. 2014;34(10):2044-52.
12. Zhang T, Wang Y, Yan W, Liu Y, Lu J, Sun L, *et al.* Choroidal neovascularization in pediatric patients: analysis of etiologic factors, clinical characteristics and treatment outcomes. *Front Med*. 2021;8:735805.
13. Rego-Lorca D, Català-Mora J, López-de-Eguileta A, Díaz-Cascajosa J. Choroidal neovascularization in children: etiology, clinical characteristics and treatment outcomes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2024;99(12):534-39.
14. Rishi P, Bharat RPK, Rishi E, Bhende M, Biswas J, Ahmed A, *et al.* Choroidal neovascularization in 111 eyes of children and adolescents. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):157-66.
15. Finn AP, Fujino D, Lum F, Rao P. Etiology, treatment patterns, and outcomes for choroidal neovascularization in the pediatric population: an Intelligent Research in Sight (IRIS®) registry study. *Ophthalmol Retin*. 2022;6(2):130-8.
16. Thanomteeranant S, Srisombut T, Sriwannavit S, Pongmee P, Sujirakul T, Thongborisuth T, *et al*. Real-World Visual and Anatomical Outcomes of Laser Therapy versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection for Retinopathy of Prematurity: A 10-Year Retrospective Cohort Study at a Tertiary Center in Thailand. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:4301-9.
17. Tsivitanidou E, Shakeel A, Warda O. The safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor biosimilars in retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2026;115(4):806-11.
18. Henry CR, Sisk RA, Tzu JH, Albini TA, Davis JL, Murray TG, *et al.* Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *J AAPOS*. 2015;19(6):541-8.

8. SEGURIDAD Y PERFIL DE RIESGO

8.1. Aflibercept 2 mg y ranibizumab
AM. de Faria Morales, C. Caballero Muñoz 378

8.2. Biosimilares
A. Latorre Garicano, C. Carasa Helguera, I. Liroz López, A. Gorostiza Ormaeche 384

8.3. Brolucizumab
F. Escalada Gutiérrez, A. Giménez Mendoza, S. Ayats Vidal, R. Carreras Díaz, I. Caral Vanaclocha, J. Tarrús Montaner 393

8.4. Faricimab y aflibercept 8 mg
F. Sánchez Aparicio 399

8.5. Implante de dexametasona y fluocinolona
L. Gutiérrez, G. Biarge, B. Delàs 407

Aflibercept 2 mg y ranibizumab
Aflibercept 2 mg and ranibizumab

AM. de Faria Morales, C. Caballero Muñoz

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):378-383
doi: 10.18176/annalsoftal.0093

Resumen

La terapia intravítrea con agentes inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), específicamente ranibizumab y aflibercept, constituye el estándar de cuidado para la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), el edema macular diabético (EMD) y el edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas (OVR). Aunque los ensayos clínicos pivotales demostraron perfiles de seguridad ocular y sistémica robustos para ambas moléculas, la evidencia acumulada en la práctica clínica real y los estudios farmacocinéticos han revelado matices distintivos.

Aflibercept (2 mg) se asocia con una supresión más profunda y prolongada del VEGF plasmático libre en comparación con ranibizumab (0,5 mg), lo que podría tener implicaciones en poblaciones de alto riesgo cardiovascular o renal, particularmente en pacientes diabéticos con nefropatía avanzada. Mientras que las tasas de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son estadísticamente equivalentes en los metaanálisis globales, los registros de vida real han identificado una señal específica de inflamación intraocular estéril asociada a aflibercept no observada inicialmente en los pivotales.

Este capítulo revisa críticamente el perfil de seguridad diferencial de ambos fármacos, contrastando los resultados de los ensayos controlados aleatorizados con los datos de grandes registros observacionales, con el fin de guiar la selección personalizada del tratamiento basada en la comorbilidad del paciente.

Palabras clave: Ranibizumab. Aflibercept. Seguridad farmacológica. Perfil de riesgo.

Resum

La teràpia intravítria amb agents inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF), específicament ranibizumab i aflibercept, constitueix l'estàndard de tractament per a la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn), l'edema macular diabètic (EMD) i l'edema macular secundari a oclusions venoses retinianes (OVR). Tot i que els assaigs clínics pivotals van demostrar perfils de seguretat ocular i sistèmica robustos per a ambdues molècules, l'evidència acumulada en la pràctica clínica real i els estudis farmacocinètics han revelat matisos diferencials.

L'aflibercept (2 mg) s'associa amb una supressió més profunda i prolongada del VEGF plasmàtic lliure en comparació amb el ranibizumab (0,5 mg), fet que podria tenir implicacions en poblacions amb alt risc cardiovascular o renal, especialment en pacients diabètics amb nefropatia avançada. Mentre que les taxes d'esdeveniments tromboembòlics arterials (ETA) són estadísticament equivalents en les metaanàlisis globals, els registres de vida real han identificat un senyal específic d'inflamació intraocular estèril associada a l'aflibercept que no es va observar inicialment en els estudis pivotals.

Aquest capítol revisa críticament el perfil diferencial de seguretat d'ambdós fàrmacs, contrastant els resultats dels assaigs clínics aleatoritzats i controlats amb les dades procedents de grans registres observacionals, amb l'objectiu d'orientar una selecció personalitzada del tractament basada en les comorbiditats del pacient.

Paraules clau: Ranibizumab. Aflibercept. Seguretat farmacológica. Perfil de risc.

Abstract

Intravitreal therapy with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents, specifically ranibizumab and aflibercept, represents the standard of care for neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and macular edema secondary to retinal vein occlusion. Although pivotal clinical trials demonstrated robust ocular and systemic safety profiles for both molecules, accumulating evidence from real-world clinical practice and pharmacokinetic studies has revealed distinctive nuances.

Aflibercept (2 mg) is associated with a deeper and more prolonged suppression of free plasma VEGF compared to ranibizumab (0.5 mg), which may have implications for populations at high cardiovascular or renal risk, particularly diabetic patients with advanced nephropathy. While rates of arterial thromboembolic events are statistically equivalent in global meta-analyses, real-world registries have identified a specific signal of sterile intraocular inflammation associated with aflibercept that was not initially observed in pivotal trials.

This chapter critically reviews the differential safety profile of both agents, contrasting the results of randomized controlled trials with data from large observational registries, in order to guide personalized treatment selection based on patient comorbidity.

Keywords: Ranibizumab. Aflibercept. Pharmacological safety. Risk profile.

8.1. Aflibercept 2 mg y ranibizumab

Aflibercept 2 mg and ranibizumab

AM. de Faria Morales, C. Caballero Muñoz

Retina Médica y Quirúrgica. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari de Mataró. Mataró. Barcelona.

Correspondencia:
Alix Marbella de Faria Morales
E-mail: ademo@csdm.cat

Introducción

Los anti-VEGF han revolucionado el tratamiento de las enfermedades retinianas, previamente devastadoras para la visión. El ranibizumab, un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal contra VEGF-A, y el aflibercept 2 mg, una proteína de fusión que bloquea el VEGF-A, el VEGF-B y el factor de crecimiento placentario, representan dos de los agentes anti-VEGF más ampliamente utilizados en la práctica oftalmológica[1].

La DMAEn, el EMD y el edema macular secundario a OVR constituyen las principales causas de pérdida visual en adultos en países desarrollados. Aunque la eficacia de los anti-VEGF está bien establecida en estas patologías, la comprensión completa de su perfil de seguridad es fundamental para la toma de decisiones clínicas, especialmente considerando que muchos pacientes requieren tratamiento prolongado con múltiples inyecciones intravítreas.

Este capítulo examina el perfil de riesgo y seguridad del ranibizumab y aflibercept 2 mg, analizando tanto los datos de ensayos clínicos pivotales como la evidencia de estudios en la vida real en las tres principales indicaciones retinianas de los mismos.

Diferencias farmacológicas implicadas en la seguridad

La seguridad de un anti-VEGF está intrínsecamente ligada a su farmacocinética y diseño molecular:

- *Ranibizumab (fragmento Fab):* peso molecular de 48 kDa. Ausencia de dominio Fc. Vida media intravítrea más corta (~9 días en conejo, ~7,19 días en humano). Estas características implican, teóricamente, menor exposición sistémica sostenida y aclaramiento plasmático más rápido (aproximadamente 2 horas), lo que sugiere un menor riesgo de supresión sostenida del VEGF sistémico[2].
- *Aflibercept (proteína de fusión):* peso molecular de 115 kDa. Presencia de dominio Fc de inmunoglobulina G1 humana. Vida media intravítrea más larga (~11-12 días en humano), implicando mayor potencia de unión y duración de acción. Como demostraron Avery *et al.* en un estudio comparativo farmacocinético, aflibercept produce una supresión significativamente más profunda y prolongada del VEGF plasmático libre en comparación con ranibizumab[3].

Resultados de ensayos clínicos

Ranibizumab

Degeneración macular asociada a la edad neovascular

Los estudios pivotales MARINA y ANCHOR establecieron el perfil de seguridad de ranibizumab 0,5 mg en DMAEn[4,5]. Los eventos adversos oculares más comunes a dos años incluyeron: hemorragia conjuntival (74% frente a 60% en controles), dolor ocular

(35% frente a 30%), miodesopsias (27% frente a 8%) y aumento de la presión intraocular (24% frente a 7%)[6].

La catarata se desarrolló en el 17% de los ojos tratados con ranibizumab frente a 14% en controles a dos años[4]. El aumento de la presión intraocular, definido como un incremento de 30 mmHg o más, se observó con mayor frecuencia en los grupos de ranibizumab (riesgo relativo: 4,81; intervalo de confianza del 95%: 2,63-8,81) a los dos años[4].

La incidencia de endoftalmitis e inflamación intraocular en los estudios pivotales fue baja, ~0,05-0,1% por inyección[5,7].

Respecto a los eventos adversos sistémicos, los ETA según criterios de la *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC) fueron similares entre los grupos de tratamiento durante el periodo de dos años, con una tasa de ETA ligeramente mayor en el grupo de ranibizumab 0,5 mg (4,6%) frente a control simulado (3,8%), sin alcanzar significación estadística[5,7].

Edema macular diabético

Los estudios RISE y RIDE evaluaron ranibizumab 0,5 y 0,3 mg frente a inyecciones simuladas en EMD[8]. El estudio concluyó que ranibizumab mejoró rápida y sostenidamente la visión, redujo el riesgo de mayor pérdida visual y produjo mejoras anatómicas en pacientes con EMD, con bajas tasas de eventos adversos oculares y no oculares[9].

La endoftalmitis ocurrió en cuatro pacientes tratados con ranibizumab, uno del estudio RISE (0,0373% de inyecciones) y tres del RIDE (un paciente del grupo de 0,3 mg, 0,0373% de inyecciones; y dos del grupo de 0,5 mg, 0,0737% de inyecciones). La incidencia total de muertes por causas vasculares o desconocidas, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales fue de 4,9 a 5,5% en pacientes con inyección simulada y de 2,4 a 8,8% en pacientes con ranibizumab[8].

Oclusiones venosas retinianas

Los estudios BRAVO y CRUISE fueron los pivotales sobre los que se fundamentó el uso de ranibizumab en edema macular secundario a OVR de rama y central de la retina, respectivamente. Ambos comparaban tres grupos: ranibizumab 0,3 mg frente a 0,5 mg frente a inyección simulada mensual, con un seguimiento de seis meses, y una fase posterior de seis meses más en régimen *pro re nata* (por razón necesaria). A los seis meses, en todos los grupos tratados con ranibizumab, la agudeza visual fue significativamente mayor que en los grupos placebo, y se observó una mayor respuesta del edema macular; resultados que se mantuvieron significativos a 12 meses. La tasa de eventos aterotrombóticos en los dos estudios controlados de OVR durante los primeros seis meses fue 0,8%, tanto en los brazos de ranibizumab como en los de control. La tasa de accidente cerebrovascular fue 0,2% en el grupo combinado de pacientes tratados con ranibizumab comparado con 0,4% en el brazo control[10].

Aflibercept 2 mg

Degeneración macular asociada a la edad neovascular

Los estudios VIEW 1 y VIEW 2 compararon aflibercept 2 mg con ranibizumab 0,5 mg en DMAEn. Las reacciones adversas más comunes (≥5%) reportadas en estos estudios fueron: hemorragia conjuntival (25-27%), dolor ocular (9-10%), catarata (7-13%), desprendimiento vítreo (6-8%), miodesopsias (6-8%) y aumento de la presión intraocular (5-7%)[11].

La endoftalmitis tuvo una incidencia acumulada de 1,0% o menos a los 12 meses en los estudios VIEW[12]. Las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento de inyección ocurrieron en menos del 0,1%, incluyendo endoftalmitis y desprendimiento de retina.

En VIEW 1 y 2, la incidencia de ETA en el grupo de aflibercept 2 mg mensual/bimestral (cada dos meses) fue del 3,3-4,2%, similar a ranibizumab mensual (3,2-5,6%)[13].

A 12 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de eventos adversos sistémicos graves como muerte, eventos arteriotrombóticos o eventos tromboembólicos venosos entre ranibizumab y aflibercept[11]. Aflibercept mostró una tasa de inflamación intraocular de 0-0,16% (sin contar endoftalmitis)[11].

Edema macular diabético

Los estudios pivotales VIVID y VISTA evaluaron aflibercept 2 mg cada cuatro u ocho semanas frente a fotocoagulación láser macular en EMD. Las mejoras visuales observadas con los regímenes de inyección intravítrea de aflibercept fueron mejores que el grupo tratado con láser a las 52, 100 y 148 semanas. La incidencia de eventos adversos fue consistente con el perfil de seguridad conocido de aflibercept y similar a otros agentes anti-VEGF[9].

A las 148 semanas, en un análisis de seguridad integrado, el evento adverso ocular grave más frecuente fue la catarata (3,1% en el grupo de aflibercept cada cuatro semanas, 2,1% cada ocho semanas, 0,3% en control)[14]. Los eventos adversos más comunes (≥1%) en estudios de EMD fueron: hemorragia conjuntival (28% frente a 17% en grupo control al año), dolor ocular (9% frente a 6%), miodesopsias (6% frente a 3%), defecto del epitelio corneal (5% frente a 3%) y aumento de la presión intraocular (5% frente a 3%)[12].

El estudio *Protocol T* del DRCR.net comparó directamente bevacizumab, ranibizumab y aflibercept en EMD. Aunque el objetivo primario fue evaluar la agudeza visual, los análisis de seguridad secundarios revelaron una mayor frecuencia de eventos adversos graves no oculares de tipo trombóticos, incluyendo hospitalizaciones, en el grupo tratado con aflibercept, particularmente en pacientes con peor control sistémico basal[15]. El seguimiento a cinco años (*Protocol T Extension*) confirmó que, si bien las tasas acumuladas de eventos cardiovasculares mayores se igualaron a largo plazo, la monitorización de la función renal en pacientes diabéticos tratados con aflibercept sigue siendo una recomendación clínica prudente[16].

Oclusiones venosas retinianas

Los estudios COPERNICUS y GALILEO evaluaron aflibercept 2 mg intravítreo comparado con inyecciones simuladas en obstrucción de vena central de la retina. El estudio GALILEO reflejó una tasa de eventos aterotrombóticos del 3,3%[10].

Resultados en vida real

Los ensayos clínicos pivotales, por su diseño, excluyen a pacientes frágiles o con comorbilidades avanzadas y aseguran una frecuencia de visitas mensuales que rara vez se replica en la práctica clínica. Los grandes registros oftalmológicos (LUMINOUS, IRIS, Fight Retinal Blindness!) y las series de farmacovigilancia han sido cruciales para refinar el perfil de seguridad en práctica clínica real.

Los grandes registros confirman tasas de endoftalmitis posinyección estables (<0,05%)[17], similares a las de los estudios pivotales.

Una de las discrepancias más significativas entre los pivotales y la vida real ha sido la aparición de brotes de inflamación intraocular estéril asociados a aflibercept. En los estudios VIEW, la tasa de inflamación intraocular fue <0,1%. Sin embargo, entre 2017 y 2020, Greenberg *et al.* y otros grupos han documentado un incremento significativo de cuadros inflamatorios estériles (vitritis, vasculitis retiniana oclusiva) asociados a lotes específicos de jeringas precargadas de aflibercept, atribuido a la liberación de partículas de silicona[18]. Este fenómeno ha reforzado la vigilancia en la fabricación de dispositivos de inyección y representa un punto de diferenciación clínica a favor de ranibizumab en pacientes con historial de reacciones inflamatorias oculares idiopáticas.

El estudio de Avery *et al.* (2017) fue fundamental para entender las bases biológicas de las potenciales diferencias en seguridad sistémica. Demostró que, mientras ranibizumab reduce el VEGF plasmático libre de forma transitoria, aflibercept 2 mg lo suprime casi por completo durante periodos prolongados (semanas)[3].

El estudio LUMINOUS, un estudio observacional prospectivo y multicéntrico de cinco años, en el que se reclutaron 30.138 pacientes adultos en todas las indicaciones aprobadas para ranibizumab, demostró una incidencia acumulada de ETA baja y ajustada por exposición, validando la seguridad del fragmento Fab en una población no seleccionada[17].

En consonancia con los hallazgos del protocolo T, la literatura de vida real incluye reportes de casos de microangiopatía trombótica renal y glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica de base tratados con aflibercept, una asociación no reportada con ranibizumab[19]. Esto ha llevado a muchos especialistas en retina a preferir ranibizumab en pacientes con macroalbuminuria o tasa de filtrado glomerular <45 mL/min.

En la práctica clínica real, la frecuencia de inyección es a menudo menor que en los ensayos. Sin embargo, la mayor durabilidad de aflibercept (régimen bimestral fijo en EMD y DMAE) se traduce en aproximadamente 2-3 inyecciones menos al año en comparación con ranibizumab mensual. Esta reducción en el número de procedimientos invasivos disminuye el riesgo acumulado de endoftalmitis infecciosa y trauma ocular asociado a la inyección, un beneficio de seguridad indirecto pero tangible de aflibercept en la vida real.

Discusión

Los datos acumulados de ensayos clínicos pivotales y estudios de vida real demuestran consistentemente que tanto ranibizumab como aflibercept 2 mg tienen perfiles de seguridad favorables.

Los eventos adversos oculares más frecuentes son generalmente leves y relacionados con el procedimiento de inyección intravítrea, incluyendo hemorragia conjuntival, dolor ocular transitorio y elevación temporal de la presión intraocular. La endoftalmitis, el evento adverso ocular más grave, mantiene una incidencia baja y estable en la mayoría de las series (entre 0,1 y 1%), reflejo de la estandarización de técnicas asépticas en la práctica clínica moderna.

Respecto a la seguridad sistémica, la preocupación sobre ETA debido a la inhibición sistémica de VEGF no se ha confirmado consistentemente en los estudios. La mayoría de los ensayos clínicos y metaanálisis no han encontrado diferencias significativas en las tasas de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular entre pacientes tratados con anti-VEGF y los grupos control. Sin embargo, algunos estudios, como el *Protocol T* a dos años, reportaron una tasa ligeramente mayor de ETA lo que sugiere la necesidad de vigilancia continua.

Los estudios de vida real generalmente confirman los hallazgos de seguridad de los ensayos clínicos, aunque con algunas diferencias importantes. Los pacientes en la práctica clínica real tienden a recibir menos inyecciones que en los ensayos clínicos (típicamente 4-6 inyecciones por año frente a 7-12 en ensayos), lo que puede traducirse en resultados visuales ligeramente inferiores, pero también en menor exposición acumulativa al fármaco. La tasa de eventos adversos en estudios de vida real es generalmente similar o ligeramente inferior a la de los ensayos clínicos, posiblemente reflejando la selección de pacientes y las diferencias en los métodos de reporte.

Las diferencias en el perfil de seguridad entre ranibizumab y aflibercept 2 mg son generalmente mínimas. Ambos agentes tienen tasas similares de eventos adversos oculares y sistémicos en estudios comparativos directos. La elección entre estos agentes a menudo se basa en consideraciones de eficacia, conveniencia de dosificación, disponibilidad y coste más que en diferencias de seguridad. Sin embargo, se ha sugerido que aflibercept (2 mg), al asociar una supresión más profunda y prolongada del VEGF plasmático libre en comparación con ranibizumab (0,5 mg), podría tener mayores implicaciones en poblaciones de alto riesgo cardiovascular o renal, particularmente en pacientes diabéticos con nefropatía avanzada.

Conclusiones

En conjunto, la evidencia disponible procedente tanto de los ensayos clínicos pivotales como de los estudios en práctica clínica real confirma que ranibizumab y aflibercept 2 mg presentan un perfil de seguridad favorable, consolidándose como opciones terapéuticas de referencia para el tratamiento de la DMAE exudativa, el EMD y el edema macular secundario a OVR. La mayoría de los eventos adversos descritos son oculares, de baja frecuencia y relacionados con el procedimiento de inyección intravítrea, mientras que las complicaciones graves, como la endoftalmitis, continúan siendo excepcionales.

Aunque los estudios comparativos no han demostrado diferencias consistentes en la incidencia de ETA entre ambos fármacos, las diferencias en sus características farmacocinéticas parecen traducirse en perfiles de riesgo potencialmente distintos en determinados subgrupos de pacientes.

Asimismo, los registros de vida real han permitido identificar señales de seguridad no detectadas en los ensayos pivotales, como los episodios de inflamación intraocular estéril asociados a aflibercept, lo que pone de manifiesto el valor de la farmacovigilancia tras la comercialización.

En definitiva, las diferencias de seguridad entre ranibizumab y aflibercept son, en términos generales, reducidas, y no justifican por sí solas la elección de uno u otro tratamiento. La decisión terapéutica debe basarse en una valoración individualizada que integre la eficacia, la duración del efecto, las comorbilidades sistémicas y el perfil de riesgo de cada paciente, favoreciendo así que optimice tanto la seguridad como los resultados clínicos.

Puntos clave

- Tanto ranibizumab como aflibercept 2 mg presentan un perfil de seguridad ocular y sistémica favorable y globalmente comparable en el tratamiento de la DMAE, el EMD y la OVR.
- Los eventos adversos oculares más comunes son generalmente leves, transitorios y relacionados con el procedimiento de inyección.
- La incidencia de complicaciones tromboembólicas arteriales es baja y clínicamente equivalente en la mayoría de los pacientes.

- La evidencia acumulada respalda el uso seguro de ranibizumab y aflibercept 2 mg en el manejo a largo plazo de enfermedades retinianas neovasculares y exudativas.
- La selección entre estos agentes debe basarse en consideraciones individuales del paciente, eficacia comparativa, conveniencia de dosificación y disponibilidad, dado que sus perfiles de seguridad son generalmente similares.
- La vigilancia de signos de inflamación intraocular y la evaluación de factores de riesgo cardiovascular son componentes esenciales del manejo seguro de pacientes que reciben terapia anti-VEGF a largo plazo.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book)*. 46ª ed. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2026.
2. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(2):167-80. doi: 10.1586/17512433.2014.884458.
3. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, *et al.* Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina*. 2017;37(10):1847-58. doi: 10.1097/IAE.0000000000001493.
4. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub4.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
6. European Medicines Agency. Lucentis (ranibizumab). Summary of Product Characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis
7. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. doi: 10.1056/NEJMoa062655.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
9. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. *Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®*. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology; 2024.
10. Kovach JL, Bailey ST, Kim SJ, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS, *et al.* Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P303-43. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.025.
11. European Medicines Agency. Eylea (aflibercept). Summary of Product Characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea
12. Vemulakonda GA, Bailey ST, Kim SJ, Kovach JL, Lim JI, Ying GS, *et al.* Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P1-74. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.018. Erratum in: *Ophthalmology*. 2026;133(4):547. doi: 10.1016/j.ophtha.2026.01.014.
13. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Erratum in: Ophthalmology. 2013;120(1):209-10.
14. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, *et al.* Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.
15. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264.
16. Glassman AR, Wells JA, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, *et al.* Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. 2020;127(9):1201-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.021.
17. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, *et al.* Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina*. 2020;40(9):1673-85. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670.
18. Greenberg JP, Belin P, Butler J, Feiler D, Mueller C, Tye A, *et al.* Aflibercept-Related Sterile Intraocular Inflammation Outcomes. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(9):753-9. doi: 10.1016/j.oret.2019.04.006.
19. Phadke G, Hanna RM, Ferrey A, Torres EA, Singla A, Kaushal A, *et al.* Review of intravitreal VEGF inhibitor toxicity and report of collapsing FSGS with TMA in a patient with age-related macular degeneration. *Clin Kidney J*. 2021;14(10):2158-65. doi: 10.1093/ckj/sfab066.

Biosimilares
Biosimilars

A. Latorre Garicano, C. Carasa Helguera, I. Liroz López, A. Gorostiza Ormaeche

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):384-392
doi: 10.18176/annalsoftal.0094

Resumen

Introducción: La expiración de patentes de aflibercept y ranibizumab ha permitido el uso de biosimilares, fármacos de eficacia y seguridad equivalentes al original. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) avala su uso y la extrapolación de indicaciones para garantizar la sostenibilidad sanitaria.
Ensayos clínicos: Estudios de fase III confirman que los resultados visuales y anatómicos son indistinguibles a los del fármaco de referencia, con una inmunogenicidad y seguridad ocular comparables.
Estudios en vida real: La experiencia clínica en la práctica habitual confirma un perfil de seguridad consistente, sin incremento de acontecimientos adversos oculares o sistémicos. El cambio (*switch*) se ha mostrado seguro, sin impacto negativo en la estabilidad anatómica ni funcional del paciente.
Discusión y conclusiones: Son herramientas coste-efectivas clave. Su implementación debe respetar la prescripción médica por marca y equilibrar el ahorro obtenido con la inversión en nuevas terapias de mayor durabilidad.

Palabras clave: Biosimilares. Anti-VEGF. Perfil de seguridad.

Resum

Introducció: L'expiració de les patents d'aflibercept i ranibizumab permet l'ús de biosimilars, fàrmacs amb una eficàcia i una seguretat equivalents a les del medicament original. L'Agència Europea del Medicament (EMA) n'avala l'ús i l'extrapolació d'indicacions per garantir la sostenibilitat del sistema sanitari.
Assaigs clínics: Els estudis de fase III confirmen que els resultats visuals i anatòmics són indistinguibles dels del fàrmac de referència, amb una immunogenicitat i una seguretat ocular comparables.
Estudis en vida real: L'experiència clínica en la pràctica habitual confirma un perfil de seguretat consistent, sense increment d'esdeveniments adversos oculars ni sistèmics. El canvi (*switch*) s'ha mostrat segur, sense impacte negatiu en l'estabilitat anatòmica ni funcional del pacient.
Discussió i conclusions: Són eines clau amb una elevada relació cost-efectivitat. La seva implementació ha de respectar la prescripció mèdica per marca i equilibrar l'estalvi obtingut amb la inversió en noves teràpies de major durabilitat.

Paraules clau: Biosimilars. Anti-VEGF. Perfil de seguretat.

Abstract

Introduction: The expiration of patents for aflibercept and ranibizumab allows the use of biosimilars, drugs with efficacy and safety equivalent to the originator products. The European Medicines Agency (EMA) supports their use and the extrapolation of indications to ensure healthcare sustainability.
Clinical trials: Phase III studies confirm that visual and anatomical outcomes are indistinguishable from those of the reference product, with comparable immunogenicity and ocular safety.
Real-world evidence: Clinical experience in routine practice confirms a consistent safety profile, with no increase in ocular or systemic adverse events. Switching has been shown to be safe, with no negative impact on patients' anatomical or functional stability.
Discussion and conclusions: These agents represent key cost-effective tools. Their implementation should respect brand-based medical prescribing and balance the resulting savings with investment in new, longer-lasting therapies.

Keywords: Biosimilars. Anti-VEGF. Safety profile.

8.2. Biosimilares
Biosimilars

A. Latorre Garicano[1,2,3,4], C. Carasa Helguera[5], I. Liroz López[1,6], A. Gorostiza Ormaeche[1,2,6]

[1]Departamento de Retina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Galdakao Usansolo. Galdakao. Bizkaia. [2]Euskal Herriko Unibertsitatea. Facultad de Medicina. Galdakao. Bizkaia. [3]Miranza Okular. Vitoria. [4]Miranza Begitek. Donostia. [5]Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Galdakao Usansolo. Galdakao. Bizkaia. [6]Miranza COI. Bilbao.

Correspondencia:
Amaia Latorre Garicano
E-mail: amaia.latorregaricano@osakidetza.eus

Introducción

El marco de los biosimilares inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular en oftalmología

La expiración de las patentes de ranibizumab y aflibercept en mercados estratégicos como Estados Unidos y China, junto con el fin de su protección en Europa, ha impulsado el desarrollo de un amplio catálogo de biosimilares[1,2]. Estos fármacos representan una oportunidad crítica para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, permitiendo un mayor acceso a terapias biológicas con perfiles de eficacia y seguridad equivalentes a los productos de referencia[1]. En España, la disponibilidad actual se centra en moléculas específicas que ya han completado su proceso de precio y reembolso. A fecha de la redacción de este capítulo (julio de 2026), para aflibercept se encuentran aprobados SDZ-AFL (Afqlir®), ABP 938 (Pavblu®), CT-P42 (Eydenzelt®), CHS-2020 (Yesafili®), SCD411 (Eiyzey®), AVT06 (Mynzepli®), SB15 (Opuviz®), FYB203 (Ahzantive®, Baiama®); mientras que para ranibizumab están disponibles FYB201 (Ranivisio®), XSB-001 (Ximluci®), SB11 (Byoviz®), QL1205 (Rimmyrah®) y LUBT010 (Ranluspec®)[3].

Principios regulatorios y biosimilitud

La EMA define un biosimilar como un medicamento altamente similar a un fármaco biológico de referencia, sin diferencias clínicamente significativas en farmacocinética, eficacia o seguridad. El desarrollo de estas moléculas no requiere repetir la totalidad de los ensayos clínicos del fármaco original, sino que se basa en un ejercicio de comparabilidad exhaustivo que incluye análisis analíticos, no clínicos y clínicos. Una vez demostrada la biosimilitud en una indicación clave, la EMA permite la extrapolación de estos resultados al resto de las indicaciones autorizadas del fármaco de referencia, siempre bajo una justificación científica sólida y un mecanismo de acción común. Es fundamental comprender que la microheterogeneidad inherente a los sistemas vivos de producción está estrictamente controlada y no tiene impacto clínico relevante[1].

Seguridad y evaluación de la inmunogenicidad

El marco regulatorio de los biosimilares está liderado por la EMA, que desde 2004 aplica un procedimiento centralizado a través de comités. Este sistema permite la extrapolación de datos de seguridad y eficacia a todas las indicaciones del fármaco de referencia si existe una justificación científica y un mecanismo de acción común. A nivel global, la Food and Drug Administration (FDA) y otras agencias internacionales colaboran para armonizar estos requisitos de calidad y seguridad[1].

La seguridad clínica se evalúa mediante un análisis exhaustivo de los efectos adversos (tanto eventos emergentes del tratamiento como eventos serios) y la vigilancia específica de la seguridad ocular (endoftalmitis, presión intraocular) y sistémica (eventos

tromboembólicos). Una vez comercializados, los fármacos se someten a una farmacovigilancia continua para detectar efectos adversos poco frecuentes[1,4,5].

Un pilar crítico en esta evaluación es la inmunogenicidad, centrada en el estudio de los anticuerpos antifármaco (ADA, *anti-drug antibodies*). Estas proteínas, producidas por el sistema inmunitario al reconocer el fármaco como extraño, pueden comprometer la eficacia mediante la neutralización del principio activo (anticuerpos neutralizantes) o la alteración de su farmacocinética[4-6]. Asimismo, los ADA suponen un riesgo para la seguridad del paciente, pudiendo desencadenar reacciones inflamatorias intraoculares (vasculitis retiniana o endoftalmitis estéril) o, más raramente, reacciones sistémicas de hipersensibilidad[1,5]. En el desarrollo de biosimilares, es imperativo demostrar que el perfil de inmunogenicidad es comparable al del original, garantizando que el nuevo proceso de fabricación no incremente la respuesta inmune.

Cabe destacar que, mientras aflibercept y ranibizumab cuentan con biosimilares específicos, el uso de biosimilares de bevacizumab en oftalmología sigue siendo *off-label*[1].

Resultados de ensayos clínicos

Biosimilares de aflibercept

La consolidación de los biosimilares de aflibercept en el Sistema Nacional de Salud se fundamenta en ensayos clínicos de fase III que han demostrado una equivalencia terapéutica rigurosa. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado y comercializado moléculas clave, como SDZ-AFL, AVT06 y SCD411, cuyos estudios pivotales garantizan que la transición hacia estas terapias mantiene los más altos estándares de eficacia y seguridad[3].

Sandoz-aflibercept: el estudio *Mylight* (Afqlir®)

En este estudio multinacional con 485 pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) *treatment-naïve*, se demostró que SDZ-AFL es equivalente al aflibercept de referencia, logrando una ganancia visual sostenida a las 52 semanas y una reducción del espesor foveal central indistinguible del original.

Desde el análisis de seguridad, los datos de Syed *et al.* (2025) refuerzan este perfil: la incidencia de eventos adversos fue prácticamente idéntica al fármaco de referencia (73,4% frente a 72,5%), con una tasa de eventos graves oculares excepcionalmente baja. En términos de inmunogenicidad, el biosimilar mostró un perfil excelente, con una incidencia de ADA de apenas el 0,9%, inferior incluso al 2,6% del grupo de referencia, sin que la presencia de anticuerpos neutralizantes afectara a la eficacia clínica[7,8].

AVT06: el estudio ALVOEYE (Mynzepli®)

El fármaco AVT06, comercializado como Mynzepli®, sustenta su biosimilitud en el estudio ALVOEYE, realizado en pacientes con DMAEn[9]. Su perfil de seguridad se ratifica como plenamente intercambiable, sin diferencias significativas en acontecimientos oculares o sistémicos. La seguridad intraocular resultó excelente, con una frecuencia mínima de inflamación y un potencial inmunogénico (ADA) sin diferencias relevantes frente a la molécula original.

SCD411: evidencia de Kang *et al.* (Eiyzey®)

El ensayo pivotal evaluó a 476 pacientes con DMAEn. Los resultados de eficacia se mantuvieron comparables a la molécula original. La seguridad de Eiyzey® confirmó una tolerabilidad favorable, con una incidencia de eventos adversos y formación de ADA mínima y comparable[10].

Otros candidatos

Más allá de las opciones disponibles en el mercado español, el desarrollo internacional de biosimilares ha aportado una robustez científica adicional. Estudios como el INSIGHT (para MYL-1701P/Yesafili®)[11,12] han validado la equivalencia en pacientes con edema macular diabético (EMD), facilitando la extrapolación de indicaciones. Otros candidatos, como por ejemplo, SB15 (Opuviz®), ABP 938 (Pavblu®) o CT-P42 (Eydenzelt®), han demostrado resultados de no inferioridad en sus respectivos ensayos de fase III[2,4,13-16].

Biosimilares de ranibizumab

La llegada de los biosimilares de ranibizumab ha seguido una trayectoria de éxito similar, respaldada por estudios pivotales que confirman su eficacia en el tratamiento de la DMAEn y otras patologías vasculares de la retina.

FYB201 (Ranivisio®/Ongavia®): el estudio COLUMBUS-AMD

El estudio COLUMBUS-AMD, un ensayo multicéntrico con 477 pacientes con DMAEn, ha sido la base para la aprobación de

FYB201[17]. Los resultados demostraron equivalencia terapéutica entre ambos grupos de tratamiento (biosimilar frente a fármaco de referencia) en la octava semana (punto de máxima sensibilidad de la curva dosis-respuesta), manteniendo los beneficios visuales y anatómicos hasta la semana 48. En términos de seguridad, la incidencia de inflamación intraocular fue idéntica en ambos grupos (8,4%), con una frecuencia de eventos adversos sistémicos graves incluso menor en el grupo biosimilar (7,1% frente a 12,1%). La inmunogenicidad resultó equiparable, con un 5,9% de positividad para ADA en ambos brazos y una ausencia casi total de anticuerpos neutralizantes, ratificando su robustez clínica.

XSB001 (Ximluci®): el estudio XPLORE

El estudio XPLORE[18], realizado en 582 pacientes de 15 países con DMAEn de reciente diagnóstico y sin tratamiento previo, confirmó que XSB001 es equivalente a ranibizumab de referencia. El perfil de seguridad fue altamente favorable, con más del 99% de los pacientes libres de células inflamatorias en cámara anterior. Aunque la incidencia acumulada de ADA alcanzó el 11,3% al final del estudio, esta fue comparable a la del grupo de referencia (13,1%) y solo una minoría presentó anticuerpos neutralizantes, sin impacto en la seguridad del paciente.

QL1205 (Rymmirah®): evidencia de Hamouz *et al*.

El estudio de QL1205 cuenta con una de las cohortes más amplias (616 pacientes) y se llevó a cabo en 97 centros de Asia y Europa. La seguridad de QL1205[19] destacó por una incidencia de eventos adversos graves muy baja, con solo un 0,3% (un paciente en cada grupo) de endoftalmitis en cada grupo y sin señales de riesgo nuevas. Su potencial inmunogénico fue mínimo (2,4%), situándose en niveles idénticos a los descritos históricamente para el ranibizumab original.

Otras moléculas y horizonte en España

Más allá de las opciones ya establecidas, otras moléculas están todavía en desarrollo:

- CKD-701, Sun y Enzene Biosciences: han completado la fase III con resultados de no inferioridad en agudeza visual y morfología retiniana[20-22].
- SB11 (Byooviz®) y el desarrollado por Lupin: cuentan con la autorización de la AEMPS, aunque su comercialización efectiva en España sigue supeditada a acuerdos estratégicos y de precio[23,24].
- Otras moléculas como R-TPR-024 y SJP-0133 han sido también estudiadas en pacientes con DMAEn[25,26].

En conclusión, la robustez de los ensayos COLUMBUS-AMD, XPLORE y el estudio de Hamouz *et al.* no solo respalda el uso de estos biosimilares en DMAEn, sino que ha facilitado la extrapolación segura de sus indicaciones al EMD y al edema secundario a oclusiones venosas retinianas (OVR), consolidándose como herramientas esenciales para la sostenibilidad del tratamiento inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF).

Los principales datos de diseño, eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de los biosimilares de aflibercept y ranibizumab se resumen en la Tabla 1.

Resultados de estudios en vida real

La introducción de biosimilares de ranibizumab en la práctica clínica diaria ha permitido validar la transferencia de los resultados de los ensayos pivotales a poblaciones no seleccionadas y más heterogéneas. El estudio ROSE Korea[27], con una cohorte de 1.153 ojos, constituye una de las evidencias más robustas en este ámbito, evaluando la efectividad de Amelivu® y LucenBS® en patologías como la DMAEn, EMD y el edema secundario a OVR. Durante 12 meses de seguimiento, ambos biosimilares demostraron una capacidad consistente para mejorar o estabilizar la mejor agudeza visual corregida y lograr reducciones significativas del grosor retiniano central (CRT), con tasas de resolución de fluido especialmente marcadas en casos de OVR (hasta el 48%) y en pacientes *naïve*. Estos hallazgos se ven reforzados por el estudio BRESER[28], que evaluó el biosimilar Ranieyes®, reportando mejoras funcionales y anatómicas altamente significativas en un entorno de práctica clínica real, consolidando la eficacia transversal de estas moléculas en diversas patologías dependientes de VEGF.

El *switch* terapéutico también ha sido objeto de análisis en estudios de vida real como el ensayo TRANSFORM[29]. Este estudio observacional analizó la transición de pacientes con DMAEn desde aflibercept hacia el biosimilar de ranibizumab en régimen *pro re nata* (por razón necesaria). Aunque se observó una ligera fluctuación en la presencia de fluido tras el cambio, la ganancia neta de visión se preservó de forma significativa (+7,6 letras a los 12 meses) y la estabilidad estructural se mantuvo. En una línea comparativa similar, la evidencia en vasculopatía coroidea polipoidea sugiere una equivalencia clínica entre (Lucentis®) y el biosimilar Razumab®,

Tabla 1. Tabla resumen de ensayos clínicos y estudios en vida real.

Molécula de referencia	Biosimilar (código/ comercial)	Ensayo clínico (año/autor)	Patología	Seguimiento	Nº de ojos (N)	Conclusión eficacia/ seguridad	Hallazgos clave
Aflibercept	SDZ-AFL (Afqlir®)	MYLIGHT (Bordon, 2024/ Syed *et al.*)[7,8]	DMAEn	52 sem.	484	Equivalencia clínica y seguridad comparable	El IC del 90% se situó dentro de los márgenes de equivalencia predefinidos
	AVT06 (Mynzepli®)	Agostini *et al.* (2025)[9]	DMAEn	52 sem.	413	Resultados comparables al original	Estabilidad en la reducción del fluido retiniano
	SCD411 (Eiyzey®)	Kang *et al.* (2024)[10]	DMAEn	52 sem.	566	Perfil de seguridad y eficacia equivalente	No se detectaron señales de seguridad nuevas
	SB15 (Yesafili®/ Opuviz®)	Sadda *et al.* (2023)[11]	DMAEn	56 sem.	449	Perfil de inmunogenicidad y eficacia equivalente	Resultados mantenidos durante el periodo de seguimiento
	MYL-1701P (Ahzantive®/ Yesafili®)	INSIGHT (Bressler, 2024)[12]	EMD	52 sem.	355	Eficacia y seguridad similares al original	Demostrada la intercambiabilidad sin pérdida de eficacia
	ABP 938 (Pavblu®)	Friedman *et al.* (2026)[13]	DMAEn	56 sem.	576	Sin diferencias clínicamente significativas	Perfil farmacocinético y de seguridad consistente
	CT-P42 (Eydenzelt®)	Wolf *et al.* (2024)[14]	EMD	52 sem.	348	Equivalencia demostrada en la respuesta visual	Mejora significativa de la BCVA comparable al fármaco de referencia
Ranibizumab	FYB201 (Ranivisio®/Cimerli®/ Ongavia®)	COLUMBUS-AMD (Holz *et al.*, 2022)[17]	DMAEn	48 sem.	447	Equivalencia en eficacia (BCVA y CRT) e inmunogenicidad	Mejora de la BCVA: +5,1 letras (FYB201) frente a +5,6 (Ref) en la sem 8. Eventos adversos comparables
	XSB-001 (Ximluci®)	Loewenstein *et al.* (2023)[18]	DMAEn	52 sem.	582	Similitud clínica en todos los puntos finales	Sem 52: Cambio de la BCVA de 6,4 (XSB) frente a 7,8 (Ref). Sin diferencias anatómicas significativas
	QL1205/ BCD-300 (Rimmyrah®)	Hamouz *et al.* (2025)[19]	DMAEn	48 sem.	616	Equivalencia en BCVA y CRT	Cambio de la BCVA en sem 8: +6,5 (QL1205) frente a +7,3 (Ref). Seguridad similar
	CKD-701 (LucenBS®/ Ranizurel®)	Yoon *et al.* (2022)[20]	DMAEn	48 sem.	310	Equivalencia en régimen PRN	Mejoría de la BCVA a 3 meses: +7,0 (CKD) frente a +6,2 (Ref). Media de inyecciones similar (~8,3)
	Sun biosimilar (Oceva®/ Ranizul®)	Ghosh *et al.* (2024)[21]	DMAEn	16 sem.	161	Equivalencia en BCVA y CRT	99-100% de pacientes perdieron <15 letras. Reducción de CRT similar (~100µm)
	OPTIMAB® (Enzene Bio)	Rana *et al.* (2024)[22]	DMAEn	12 sem.	152	No inferioridad demostrada	BCVA mejoró –11,8 letras (Optimab) frente a –12,9 (Ref). Mejora significativa del subcampo central
	LUBT010 (Ranieyes®/ Ranluspec®)	Singh *et al.* (2022)[23]	DMAEn	12 sem.	202	Equivalencia en términos de eficacia (BCVA)	Diferencia en porcentaje de pacientes que pierden <15 letras dentro del margen del 8,5%
	SB11 (Byooviz®)	Woo *et al.* (2021)[24]	DMAEn	52 sem.	705	Equivalencia en eficacia (BCVA y CRT) y baja inmunogenicidad	Cambio de la BCVA sem 8: 6,2 (SB11) frente a 7,0 (Ref). Reducción CST similar (–108µm frente a –100µm)
	SJP-0133	Kondo *et al.* (2022)[25]	DMAEn	52 sem.	338	Equivalencia terapéutica y seguridad	Resultados consistentes en población japonesa
	R-TPR-024 (RanizuRel®)	Apsangikar *et al.* (2021)[26]	DMAEn	24 sem.	159	No inferioridad en ganancia visual y seguridad	105 pacientes perdieron <15 letras. Ganancia media de 12,11 letras frente a 15,66 (p = 0,07)

BCVA: mejor agudeza visual corregida; CRT: grosor retiniano central; CST: grosor del subcampo central (*central subfield thickness*); DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; IC: intervalo de confianza; EMD: edema macular diabético; PRN: por razón necesaria (*pro re nata*); Ref: referencia; sem: semana.

Tabla 2. Tabla resumen de ensayos clínicos y estudios en vida real.

Molécula de referencia	Biosimilar/ código comercial	Estudio en vida real (autor, año)	Patología	Seguimiento	N total y % de ojos *naïve*	Conclusión sobre seguridad/eficacia	Hallazgo clave
Ranibizumab	Amelivu® (SB11) LucenBS® (CKD-701)	ROSE *Korea Study* Song *et al.* 2026[27]	DMAEn, EM, ORV, EMD	Amelivu® 10,2 ± 6,1 meses LucenBS® 12,0 ± 4,9 meses	N total = 1.153 Amelivu (n = 1.007); *Naïve* = 36,7% LucenBS (n = 146); *Naïve* = 26,0%	Eficacia comparable Seguridad excelente: un evento leve, sin endoftalmitis ni eventos sistémicos	– Mejora anatómica significativa (↓CRT) – Mayor beneficio en pacientes *naïve* – Alta tasa de "mácula seca" – Alta persistencia terapéutica – Resultados comparables al anti-VEGF de referencia en práctica real
	Ranieyes®	Estudio BRESER[28] Sharma *et al.* 2025	EMD (n = 112), NVM (n = 92), OVR (n = 54), EMC (n = 4) y RDP con hemorragia vítrea	7,7 ± 5,4 semanas	N total = 268 *Naïve* = 69,4%	Alta eficacia en vida real. Mejoría funcional y anatómica significativa Ausencia de eventos adversos graves Perfil de seguridad comparable a anti-VEGF de referencia	– Reducción significativa de CRT – Eficaz en *naïve* y pretratados
	Switch: aflibercept → ranibizumab biosimilar (Razumab®)	TRANSFORM Study[29] Chakraborty *et al.* 2024	DMAEn	12 meses	N total = 29 ojos *Naïve* = 0%	El biosimilar mantiene la ganancia visual y estabilidad anatómica tras *switch* Sin eventos adversos sistémicos graves	– Mantenimiento del CRT – Recurrencia de fluido tras *switch* (↑FSR/FIR) – Necesidad de mayor carga en régimen PRN – Posible efecto residual de aflibercept
	Ranibizumab (Lucentis®) frente a biosimilar (Razumab®)	Soman *et al.* 2022[30]	VCP	52 semanas	41 ojos: 22 Lucentis® *Naïve* 86,36% 19 Razumab® *Naïve* 10,53%	Eficacia visual y anatómica comparable entre biosimilar y Lucentis Favorable: un caso leve de uveítis (biosimilar); sin eventos graves o sistémicos	– Resultados visuales equivalentes a 52 semanas – Resolución de fluido similar – Menor nº de inyecciones en grupo biosimilar (posible factor económico) – Mayor cronicidad en grupo biosimilar
	Razumab™	RE-ENACT 2 Sharma *et al.* 2021[31]	DMAEn	48 semanas	103 pacientes *Naïve* = 74,8%	Eficacia comparable a ensayos pivotales Sin nuevos problemas de seguridad respecto a Lucentis®	– Reducción significativa de CRT – Resolución marcada de FIR y FSR – Beneficio mantenido con pocas inyecciones (media ~3) – Eficaz en *naïve* y pretratados – Resultados comparables a MARINA/ ANCHOR
Aflibercept	Aflibercept biosimilar (QL1207)	Estudio QL1207 Zhai *et al.* 2025[32]	EMD	6 meses	40 ojos *Naïve* = 100%	Mejora significativa visual y anatómica; perfil de seguridad comparable al fármaco de referencia. Sin eventos graves; complicaciones leves transitorias.	– Reducción marcada de CRT – Mejora de perfusión macular (↑densidad vascular, ↓FAZ) – Recuperación funcional (↑mfERG) – Eficacia rápida desde el 1er mes – Baja carga inyectiva (media ~3,2 inyecciones)
	Aflibercept biosimilar (QL1207) frente a aflibercept de referencia	Estudio comparativo QL1207 frente a aflibercept Zhai *et al.* 2025[33]	EMD	12 meses	80 ojos 40 biosimilar QL1207 40 aflibercept de referencia	Equivalencia terapéutica: sin diferencias significativas en AV ni en CRT Perfil de seguridad comparable, sin eventos graves	– Reducción significativa y similar del CRT en ambos grupos – Mejora funcional y anatómica equiparable – Incremento de densidad vascular (OCT-A) – Reducción del área FAZ – Baja carga inyectiva (~3,4 QL1207 frente a 3,6 Aflibercept)

AV: agudeza visual; CRT: grosor retiniano central; DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; EM: edema macular; EMC: edema macular cistoide; EMD: edema macular diabético; FAZ: zona avascular foveal; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subrretiniano; mfERG: electrorretinograma multifocal; NVM: neovascularización macular; OCT-A: angiografía por tomografía de coherencia óptica; ORV: oclusión venosa retiniana; PRN: por razón necesaria (*pro re nata*); RDP: retinopatía diabética proliferativa; VCP: vasculopatía coroidea polipoidea; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

donde las diferencias observadas en la frecuencia de inyecciones (menor en el grupo biosimilar) parecen responder a factores socioeconómicos, carga financiera acumulada y fatiga terapéutica del paciente crónico, más que a una inferioridad en la potencia farmacológica del biosimilar[30].

Desde la perspectiva de la seguridad, los registros multicéntricos masivos aportan una tranquilidad clínica fundamental. El estudio sobre Razumab® en la India[31], que analizó más de 6.400 ojos, reportó una incidencia excepcionalmente baja de complicaciones graves (0,61%), con tasas de endoftalmitis (0,01%) e inflamación intraocular (0,02%) comparables a las del producto de referencia. Estos datos coinciden con lo reportado en el estudio RE-ENACT 2[32], donde el tratamiento bajo régimen *pro re nata* durante 48 semanas no identificó señales de riesgo nuevas ni variaciones significativas en la presión intraocular. En conjunto, la seguridad observada en estas cohortes de vida real es excelente, con una ausencia casi total de eventos inmunogénicos relevantes o vasculitis, lo que refuerza la robustez de los procesos de manufactura de estos biosimilares.

A diferencia de la amplia trayectoria del ranibizumab, la mayoría de los biosimilares de aflibercept han fundamentado su validación hasta ahora en ensayos clínicos de fase III, por lo que los datos en vida real son todavía emergentes. No obstante, la reciente introducción de QL1207[33] ha aportado evidencia clave en el manejo del EMD. Los estudios publicados por Zhai *et al.* (2025)[33,34] reportaron como efectos adversos: hemorragia subconjuntival (cinco ojos), lesión del epitelio corneal (dos ojos) y aumento transitorio de la presión intraocular (dos ojos). Sin embargo, no se presentaron complicaciones graves como endoftalmitis, glaucoma, cataratas o hemorragia vítrea en los 40 ojos. Además, no se reportaron eventos cardiovasculares ni cerebrovasculares en ninguno de los pacientes durante el periodo de seguimiento.

Un aspecto diferencial de la evidencia con QL1207[34] es el análisis mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica, que ha objetivado una mejora en la perfusión macular y una reducción del área de la zona avascular foveal a los 12 meses. Además, el uso de electrorretinografía multifocal sugiere una recuperación de la función neurorretiniana equivalente a la del fármaco original. Estos hallazgos demuestran que el impacto terapéutico a nivel microvascular y funcional de este biosimilar es consistente con los estándares del aflibercept de referencia, sin identificar nuevas señales de riesgo ni complicaciones inflamatorias.

Los principales datos de diseño, eficacia y seguridad de los estudios en vida real de los biosimilares se resumen en la Tabla 2.

Discusión

La llegada de los biosimilares de ranibizumab y aflibercept marca un punto de inflexión en la farmacoeconomía de las patologías retinianas. La evidencia acumulada en esta revisión, respaldada por metaanálisis de Cochrane[5], revisiones[4] y autores como Zhou *et al.*[2], confirma que estos fármacos ofrecen una eficacia y seguridad equivalentes a sus productos de referencia. Ensayos pivotales como *Mylight*[7], ALVOEYE[9], COLUMBUS-AMD[17] y XPLORE[18] han demostrado que las diferencias en ganancia visual y parámetros anatómicos son inexistentes o clínicamente irrelevantes, situándose siempre dentro de los estrictos márgenes de equivalencia marcados por la EMA y la FDA[1].

Sin embargo, la implementación de estos agentes en la práctica clínica en nuestro país debe navegar entre la eficiencia económica y la seguridad del paciente. El posicionamiento de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV)[35] es claro al respecto: los biosimilares son una herramienta de sostenibilidad fundamental, pero su adopción no debe ser impuesta por criterios meramente administrativos. La autonomía del médico para decidir el tratamiento de forma consensuada con el paciente y la prohibición de la sustitución automática son líneas rojas que garantizan la trazabilidad (prescripción por marca comercial) y la seguridad, especialmente mediante una farmacovigilancia estricta para detectar eventos adversos raros que los ensayos pivotales, por su tamaño muestral, podrían no haber captado.

Un aspecto crítico en la discusión actual es la comparativa de valor frente a las terapias de nueva generación. Aunque los biosimilares reducen el coste por vial, estudios recientes (como los publicados en BMJ por Gismero Moreno *et al.*)[36] sugieren que fármacos como el faricimab pueden ofrecer una mayor eficiencia global debido a su durabilidad. Al permitir extender los intervalos de tratamiento más allá de las ocho semanas, se reduce la carga asistencial y el número total de inyecciones, lo que podría superar el ahorro unitario de un biosimilar de vida media más corta. En este sentido, la sostenibilidad del sistema no dependerá únicamente de elegir el fármaco más barato, sino del más eficiente en términos de "valor-precio", combinando agentes de larga duración con estrategias que minimicen el desperdicio.

Conclusiones

Los biosimilares de ranibizumab y aflibercept han demostrado una eficacia, seguridad e inmunogenicidad equivalentes a los originales, consolidándose como alternativas coste-efectivas que garantizan la sostenibilidad del sistema sanitario. Su implementación debe realizarse de forma progresiva y con prescripción por marca comercial, respetando siempre la autonomía del médico y priorizando la farmacovigilancia. El futuro del tratamiento anti-VEGF residirá en el equilibrio estratégico entre el ahorro generado por estos agentes y la inversión en terapias innovadoras de mayor durabilidad.

Puntos clave

- La expiración de las patentes de ranibizumab y aflibercept ha impulsado el desarrollo de biosimilares con perfiles de eficacia, seguridad e inmunogenicidad equivalentes a los fármacos de referencia.
- Los ensayos clínicos pivotales de fase III confirman una equivalencia terapéutica rigurosa en patologías retinianas, permitiendo a las agencias reguladoras la extrapolación segura de sus indicaciones.
- La evidencia en vida real y los estudios de intercambio (*switch*) ratifican la efectividad de estos agentes en la práctica habitual sin identificar nuevas señales de riesgo o aumento de complicaciones graves.
- La implementación de los biosimilares debe ser progresiva, con prescripción por marca comercial, respetando la autonomía médica y priorizando la farmacovigilancia para equilibrar el ahorro económico con la inversión en terapias innovadoras de mayor durabilidad.

Bibliografía

1. Agencia Europea de Medicamentos; Comisión Europea. Los biosimilares en la UE: Guía informativa para profesionales sanitarios [Internet]. Ámsterdam/Bruselas: EMA/Comisión Europea; 2019. Disponible en: https://www.sergas.gal/Asistencia-sanitaria/Documents/1000/Biosimilares_en_la_UE_%20guia_de_informaci%C3%B3n.pdf
2. Zhou Y, Zhan Z, Wang Z, Liu C. Efficacy and safety of aflibercept biosimilars compared to aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2026;17:1719493. doi: 10.3389/fphar.2026.1719493.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2026. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
4. Rashid M, Azeem S, Shahid IF, Ali MKB, Shahid F, Fatima A, *et al*. Efficacy and safety of aflibercept biosimilars compared to reference aflibercept for retinal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2026;71(3):780-92. doi: 10.1016/j.survophthal.2025.11.007.
5. Sunaga T, Maeda M, Saulle R, Ng SM, Sato MT, Hasegawa T, *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor biosimilars for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;6(6):CD015804. doi: 10.1002/14651858.CD015804.pub2.
6. Bressler NM, Kim T, Oh I, Russo P, Kim MY, Woo SJ. Immunogenicity With Ranibizumab Biosimilar SB11 (Byooviz) and Reference Product Lucentis and Association With Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(2):117-27. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.5403.
7. Bordon AF, Kaiser PK, Wolf A, Cen L, Heyn J, Urosevic D, *et al.* Efficacy and safety of the proposed biosimilar aflibercept, SDZ-AFL, in patients with neovascular age-related macular degeneration: 52-week results from the phase 3 Mylight study. *Retina*. 2024;44(10):1704-13.
8. Syed YY. SDZ-AFL: An Aflibercept Biosimilar. *Clin Drug Investig*. 2025;45:677-80. doi: 10.1007/s40261-025-01458-3.
9. Agostini H, Baumane K, Balčiūnienė VJ, Ozols K, Soni R, Hamdi S, *et al.* A randomized, double-masked parallel-group, multicenter clinical study evaluating the efficacy and safety of the biosimilar candidate AVT06 compared to the reference product aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2025;25(7):773-87. doi: 10.1080/14712598.2025.2519531.
10. Kang SW, Choi J, Sheth VS, Nowosielska A, Misiuk-Hojlo M, Papp A, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of SCD411 and reference aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2024;14(1):14752. doi: 10.1038/s41598-024-65100-w.
11. Sadda SR, Woo SJ, Bradvica M, Vajas A, Sagong M, Studnicka J, *et al.* Phase III Randomized Clinical Trial Comparing SB15 with Reference Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration [Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):4346.
12. Bressler SB, Barve A, Ganapathi PC, Beckmann K, Apte RS, Marcus DM, *et al.* Aflibercept Biosimilar MYL-1701P vs Reference Aflibercept in Diabetic Macular Edema: The INSIGHT Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(10):952-60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.3458.
13. Friedman S, London N, Hamouz J, Kerényi Á, Papp A, Pregun T, *et al.* Randomized Trial of Biosimilar ABP 938 Compared with Reference Aflibercept in Adults with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2026;10(2):152-64. doi: 10.1016/j.oret.2025.07.015.
14. Wolf S, Stanga PE, Veselovsky M, Veith M, Papp A, Mange S, *et al.* Biosimilar Candidate CT-P42 in Diabetic Macular Edema: 24-Week Results from a Randomized, Active-Controlled, Phase III Study. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(12):1163-73.

15. Kapur M, Nirula S, Naik MP. Future of anti-VEGF: biosimilars and biobetters. *Int J Retina Vitreous*. 2022;8(1):2. doi: 10.1186/s40942-021-00343-3.
16. Pandya BU, Mihalache A, Huang RS, Jhaveri A, Cao X, Ballios B, *et al.* Effectiveness and Safety of Biosimilar Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Retinal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2026. doi: 10.1097/IAE.0000000000004807.
17. Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S, *et al.* Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022:129(1):54-63. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.031.
18. Loewenstein A, Czumbel N, Ernest J, Dusová J, Pearlman J, Nowosielska A. Randomized Trial of Biosimilar XSB-001 versus Reference Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(9):753-61. doi: 10.1016/j.oret.2023.05.005.
19. Hamouz J, Nowosielska A, Święch-Zubilewicz A, Abengoechea S, Baumane K, Vajas A, *et al.* Efficacy and safety of Ranibizumab biosimilar QL1205 in neovascular age-related macular degeneration: a phase III randomized trial. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(4):343-51. doi: 10.1016/j.oret.2024.10.001.
20. Yoon CK, Oh J, Bae K, Park UC, Yu KS, Yu HG. Efficacy and safety of a new ranibizumab biosimilar CKD-701 using a *pro re nata* treatment regimen in neovascular age-related macular degeneration: A phase 3 randomized clinical trial. *PLoS One*. 2022;17(11):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0275611.
21. Ghosh AK, Nikumbh US, Shukla CK, Laul RS, Dixit A, Mahapatra SK, *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of Sun's Ranibizumab biosimilar in neovascular age-related macular degeneration: a phase 3, double-blind comparative study. *Ophthalmol Ther*. 2024;13:1369-82. doi: 10.1007/s40123-024-00883-5.
22. Rana PJ, Deshmukh H, Shah U, Kumar V, Kanungo S, Singhal D, *et al.* Efficacy and safety of biosimilar Ranibizumab (OPTIMAB®) versus innovator Ranibizumab in patients with neovascular (wet) age-related macular degeneration: a double-blind, randomized, multicenter, phase III study. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:3071-81. doi: 10.2147/OPTH.S488866.
23. Singh R, Chauhan R, Saxena A, Shah A, Mondal L, Bakhle D, *et al.* A prospective, randomized, parallel group, double blind, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of Lupin's Ranibizumab with Lucentis® in patients with neovascular age-related macular degeneration.Indian. *J Ophthalmol*. 2022;70(8):3008-14. doi: 10.4103/ijo.IJO_2118_21.
24 Woo SJ, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, *et al.* Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(1):68-76. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5053.
25. Kondo M, Ogura Y, Takahashi K. Phase III clinical trial to verify the equivalence between ranibizumab (genetic recombination) biosimilar (SJP-0133) and a ranibizumab reference product in patients with wet age-related macular degeneration and evaluate the long-term safety and efficacy of SJP-0133. *Atarashii Ganka (J Eye)*. 2022;39(10):1421–34.
26. Apsangikar P, Ghadge P, Naik M, Nair S, Payghan R. Randomised, Double-blind, Comparative Clinical Study of New Ranibizumab Biosimilar in Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:3087-95. doi: 10.2147/OPTH.S314068.
27. Song JR, Park UC, Lee CS, Cho JJ, Kim JY, Baek SC, *et al.* Real-world outcomes of ranibizumab biosimilars in various retinal diseases: a Korean multi-center experience-ROSE Korea Study. *Sci Rep*. 2026;16(1):4220. doi: 10.1038/s41598-025-34325-4.
28. Sharma A, Holz FG, Kumar N, Sarraf D, Ayachit S, Mishra C, *et al.* Biosimilar Ranibizumab (Ranieyes) Safety and Efficacy in the Real World: BRESER Study. *J Vitreoretin Dis*. 2025;9(3):330-5. doi: 10.1177/24741264251322213.
29. Chakraborty D, Boral S, Sinha TK, Das A, Mukherjee A, Majumdar S, *et al.* Transitioning from Aflibercept to Biosimilar Ranibizumab in Neovascular AMD (The TRANSFORM Trial): A Multicenter Observational Study. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:1819-28. doi: 10.2147/OPTH.S459085.
30. Soman M, Nair I, Sheth JU, Nair U. Innovator Versus Biosimilar Ranibizumab in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Real-World Evidence. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(3):1175-86. doi: 10.1007/s40123-022-00507-w.
31. Chakraborty D, Stewart MW, Sheth JU, Sinha TK, Boral S, Das A, *et al.* Real-World Safety Outcomes of Intravitreal Ranibizumab Biosimilar (Razumab) Therapy for Chorioretinal Diseases. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(2):337-48. doi: 10.1007/s40123-021-00345-2.
32. Sharma S; RE-ENACT 2 Study Investigators Group; Khan M, Chaturvedi A. A Multicenter, Retrospective Study (RE-ENACT 2) on Razumab™ (World's First Biosimilar Ranibizumab) in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(3):625-39. doi: 10.1007/s40123-020-00277-3.
33. Zhai G, Sun C, Zhang X, Su Y. Efficacy and safety of intravitreal injection of aflibercept biosimilar for treating diabetic macular edema. Front Med. 2025;12:1528104. doi: 10.3389/fmed.2025.1528104. Erratum in: *Front Med*. 2025;12:1620932. doi: 10.3389/fmed.2025.1620932.
34. Zhai G, Liu N, Wang S, Zhang X. Comparative efficacy of intravitreal aflibercept biosimilar QL1207 versus reference aflibercept in the treatment of diabetic macular edema. *Front Med*. 2025;12:1662735. doi: 10.3389/fmed.2025.1662735.
35. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Posicionamiento de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) sobre el uso de biosimilares en patologías retinianas susceptibles de tratamiento con terapia intravítrea. Madrid: SERV; 2025.
36. Gismero Moreno SM, Jódar Sánchez F, García-Agua Soler N, Rivas Ruiz F, García-Ruiz AJ. Model-based pharmacoeconomic analysis of anti-VEGF strategies for neovascular age-related macular degeneration: a value-based comparison of real-world administration approaches. *BMJ Open*. 2025;15:e103539. doi:10.1136/bmjopen-2025-103539.

Brolucizumab
Brolucizumab

F. Escalada Gutiérrez, A. Giménez Mendoza, S. Ayats Vidal, R. Carreras Díaz, I. Caral Vanaclocha, J. Tarrús Montaner

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):393-398
doi: 10.18176/annalsoftal.0095

Resumen

Brolucizumab es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), caracterizado por su bajo peso molecular y alta concentración molar, diseñado para incrementar la durabilidad del tratamiento. Aunque los ensayos clínicos pivotales en degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) (HAWK y HARRIER) y en edema macular diabético (KESTREL y KITE) demostraron una eficacia visual no inferior a aflibercept y una mayor capacidad de resolución del fluido retiniano, el aspecto diferencial de este fármaco es su perfil de seguridad ocular. En los estudios HAWK y HARRIER se observó una incidencia de inflamación intraocular (IOI) del 4,4-4,6%, con casos de vasculitis retiniana (VR) y oclusión vascular retiniana (OVR), eventos potencialmente asociados a pérdida visual grave. La experiencia poscomercialización y los estudios en vida real confirmaron este riesgo, especialmente durante los primeros seis meses y tras las primeras inyecciones. La identificación de factores predisponentes, la contraindicación de intervalos inferiores a ocho semanas después de la fase de carga, la selección cuidadosa de pacientes y el diagnóstico precoz de los síntomas inflamatorios, han permitido reducir la frecuencia de complicaciones visualmente amenazantes. En la actualidad, brolucizumab constituye una alternativa terapéutica eficaz, pero su uso debe reservarse a pacientes adecuadamente seleccionados y bajo una monitorización clínica estricta.

Palabras clave: Brolucizumab. Anti-VEGF. Seguridad. Inflamación intraocular. Resultados en vida real. Vasculitis.

Resum

El brolucizumab és un inhibidor del factor de creixement endotelial vascular (VEGF), caracteritzat pel seu baix pes molecular i la seva alta concentració molar, dissenyat per incrementar la durabilitat del tractament. Tot i que els assaigs clínics pivotals en la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn) (HAWK i HARRIER) i en l'edema macular diabètic (KESTREL i KITE) van demostrar una eficàcia visual no inferior a la de l'aflibercept i una major capacitat de resolució del fluid retinià, l'aspecte diferencial d'aquest fàrmac és el seu perfil de seguretat ocular. En els estudis HAWK i HARRIER es va observar una incidència d'inflamació intraocular (IOI) del 4,4-4,6%, amb casos de vasculitis retiniana (VR) i oclusió vascular retiniana (OVR), esdeveniments potencialment associats a una pèrdua visual greu. L'experiència postcomercialització i els estudis en vida real van confirmar aquest risc, especialment durant els primers sis mesos i després de les primeres injeccions. La identificació de factors predisponents, la contraindicació d'intervals inferiors a vuit setmanes després de la fase de càrrega, la selecció acurada dels pacients i el diagnòstic precoç dels símptomes inflamatoris han permès reduir la freqüència de complicacions que amenacen la visió. Actualment, el brolucizumab constitueix una alternativa terapèutica eficaç, però el seu ús s'ha de reservar a pacients adequadament seleccionats i sota una monitorització clínica estricta.

Paraules clau: Brolucizumab. Anti-VEGF. Seguretat. Inflamació intraocular. Resultats a la vida real. Vasculitis.

Abstract

Brolucizumab is a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor characterized by its low molecular weight and high molar concentration, designed to increase treatment durability. Although the pivotal clinical trials in neovascular age-related macular degeneration (HAWK and HARRIER) and diabetic macular edema (KESTREL and KITE) demonstrated visual efficacy that was non-inferior to aflibercept, along with a greater capacity for retinal fluid resolution, the distinguishing feature of this drug is its ocular safety profile.

In the HAWK and HARRIER studies, an incidence of intraocular inflammation of 4.4-4.6% was observed, including retinal vasculitis and retinal vascular occlusion, events that are potentially associated with severe vision loss. Post-marketing experience and real-world studies confirmed this risk, particularly during the first six months and after the initial injections. The identification of predisposing factors, the contraindication of treatment intervals shorter than eight weeks after the loading phase, careful patient selection, and early recognition of inflammatory symptoms have helped reduce the frequency of vision-threatening complications. At present, brolucizumab represents an effective therapeutic alternative, but its use should be reserved for appropriately selected patients under strict clinical monitoring.

Keywords: Brolucizumab. Anti-VEGF safety. Intraocular inflammation. Real-world results. Vasculitis.

8. 3. Brolucizumab

Brolucizumab

F. Escalada Gutiérrez, A. Giménez Mendoza, S. Ayats Vidal, R. Carreras Díaz, I. Caral Vanaclocha, J. Tarrús Montaner

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta. Girona. Servicio de Oftalmología. Parc Hospitalari Martí i Julià. Girona.

Correspondencia:
Flor Escalada Gutiérrez
E-mail: fescalada.girona.ics@gencat.cat

Introducción

El desarrollo de terapias anti-VEGF ha transformado el manejo de la DMAEn. Brolucizumab, también conocido como RTH258, es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado monocatenario con gran afinidad por todas las isoformas del VEGF-A.

Se diseñó con la idea de disminuir la frecuencia de tratamiento en comparación con otros anti-VEGF, ya que su menor tamaño (26 kDa) permitiría mayor penetración tisular, mayor duración del efecto terapéutico y menor exposición sistémica[1]. Gracias a su alta solubilidad, brolucizumab puede concentrarse hasta 120 mg/mL, lo que permite una alta dosificación molar (6 mg/0,05 mL). A esta concentración y volumen de inyección, el número de moléculas que se pueden administrar y la capacidad de unión anti-VEGF es 11 y 22 veces mayor que para ranibizumab y aflibercept, respectivamente, lo que podría proporcionar una duración de efecto más prolongada[2].

Resultados de ensayos clínicos

La seguridad, la tolerabilidad y eficacia en pacientes con DMAEn sin tratamiento previo se demostró por primera vez en el estudio SEE (NCT01304693), un estudio de fase I/II con seis meses de seguimiento en el que se investigó el efecto de una única inyección intravítrea de brolucizumab (0,5, 3, 4,5 o 6 mg) en comparación con ranibizumab 0,5 mg. Brolucizumab fue bien tolerado; su perfil de seguridad fue consistente con el de los anti-VEGF conocidos, sin presentar hallazgos nuevos. Los efectos adversos (EA) notificados con mayor frecuencia en los grupos tratados con brolucizumab fueron: hemorragia conjuntival, dolor ocular e hiperemia conjuntival, la mayoría de los cuales fueron de intensidad leve y se resolvieron en pocos días sin tratamiento. No se notificaron interrupciones del tratamiento debido a EA emergentes en los pacientes que recibieron brolucizumab.

Sobre esa base, el estudio OSPREY, de fase II, examinó la eficacia y seguridad de brolucizumab en comparación con aflibercept 2 mg cada ocho semanas para el tratamiento de la DMAEn. En este estudio, los EA de brolucizumab y aflibercept fueron comparables. Los EA oculares más frecuentes relacionados con el tratamiento, registrados en el grupo de brolucizumab (con una incidencia superior al 10% de los pacientes), fueron: hemorragia conjuntival y miodesopsias (11,4% para cada EA), mientras que en el grupo de aflibercept, los EA correspondientes se observaron en el 15,6 y el 8,9% de los pacientes, respectivamente[3].

En los ensayos pivotales HAWK y HARRIER, de fase III, realizados en pacientes con DMAEn sin tratamiento previo, brolucizumab 6 mg se comparó con aflibercept 2 mg durante 96 semanas[4,5]. Aunque ambos tratamientos mostraron una eficacia visual comparable, el hallazgo más relevante desde el punto de vista de seguridad fue una mayor incidencia de IOI con brolucizumab: un 4-4,6% de los pacientes tratados con brolucizumab desarrollaron IOI de posible naturaleza inmunitaria (Tabla 1).

Pero la principal preocupación clínica no radica en la IOI aislada, sino en su asociación con VR u OVR, circunstancias en las que el riesgo de pérdida visual se incrementa significativamente. La combinación de IOI y de VR fue del 3,3%, y la de IOI y OVR fue de 2,1%, frente al 0,9% de aflibercept 2 mg[6] (Figuras 1 y 2). Los eventos de oclusión arterial retiniana presentaron una tasa del 0,9%.

El 70% de las IOI ocurrieron en las cuatro primeras inyecciones, más del 90% fueron leves-moderadas y el 85,3% se resolvieron sin secuelas[7,8]. Al cierre de los ensayos clínicos HAWK y HARRIER, se consideró que brolucizumab tenía un perfil de seguridad aceptable, de forma que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos en el año 2019, y por la European Medicines Agency (EMA) en el 2020.

En los estudios pivotales KESTREL y KITE para edema macular diabético, también se detectaron episodios de IOI, aunque con menor frecuencia y menor gravedad que en DMAEn[9]. No se identificaron nuevas señales de seguridad sistémica y la incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales fue similar a la observada con otros anti-VEGF[10].

Tabla 1. Resultados de los estudios HAWK y HARRIER. Podemos ver la mejor agudeza visual corregida inicial y la ganancia de letras en la semana 48, la reducción del grosor central en las semanas 16 y 48 y los episodios de inflamación ocular.

	HAWK		HARRIER		
	BRO 3 mg	**BRO 6 mg**	**AFL 2 mg**	**BRO 6 mg**	**AFL 2 mg**
Número de pacientes	358	360	360	370	369
AV media inicial mejor (letras)	60,6	60,6	60,6	61,2	61,2
Ganancia de letras en la semana 48	6,1	6,6	6,8	6,9	7,6
Mejoría de 15 letras en la semana 48	25,20%	33,60%	25,40%	29,30%	29,90%
Reducción de GC en la semana 16		−161,4 µm	−133,6 µm	−174,4 µm	−134,7 µm
Reducción de GC en la semana 48		−172,8 µm	−143,9 µm	−193,8 µm	−143,7 µm
Inflamación intraocular	4,50%	4,40%	0,80%		

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BRO: brolucizumab; GC: grosor central.

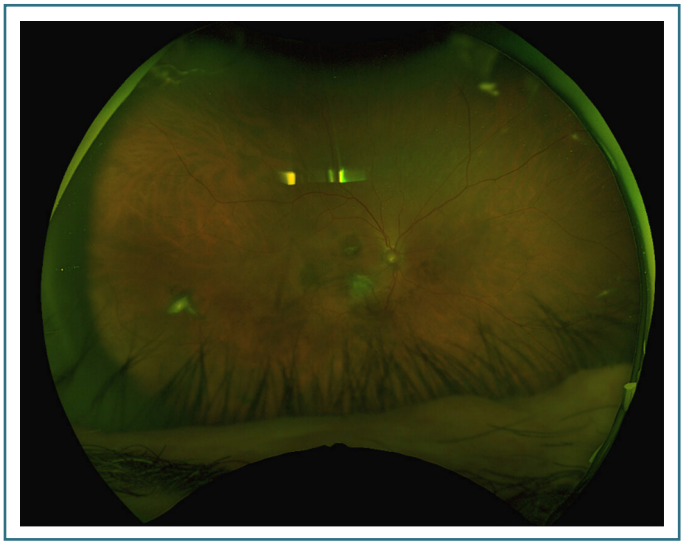


Figura 1. Retinografía de paciente con un evento adverso relacionado con inflamación intraocular: vitritis y vasculitis retiniana tres días después de la segunda inyección intravítrea de brolucizumab.

Figura 2. Autofluorescencia del mismo paciente de la Figura 1 con vitritis y vasculitis retiniana.

La tasa de endoftalmitis y otras complicaciones relacionadas con la inyección no fueron más altas con brolucizumab que con otras terapias intravítreas. Los reportes de desprendimiento de retina, lesión traumática o progresión de la catarata fueron anecdóticos y no están claramente relacionados con el medicamento.

Así pues, los resultados de los ensayos clínicos permitieron concluir que el principal riesgo asociado a brolucizumab era la aparición de IOI con posible afectación vascular retiniana, configurando un perfil de seguridad distinto al de otros agentes anti-VEGF.

Resultados en vida real

Tras la aprobación de brolucizumab por la FDA en 2019 y por la EMA en 2020, la farmacovigilancia poscomercialización confirmó y amplió la señal de seguridad detectada en los ensayos clínicos.

En febrero de 2020, la Sociedad Americana de Especialistas en Retina (ASRS, American Society of Retina Specialists) presentó una actualización en seguridad que reportaba 14 casos de VR, de los cuales 11 se reportaron con presencia de OVR, tras la comercialización de aproximadamente 46.000 inyecciones del fármaco[11]. Este hallazgo motivó una revisión independiente y la actualización de las advertencias de seguridad del fármaco.

Novartis® compañía responsable de la comercialización del fármaco, inició una revisión *post hoc* con expertos independientes[12]. Las IOI identificadas fueron del 4,6% (similar HAWK y HARRIER) y en base a sus hallazgos se actualizaron las advertencias de uso[13].

Posteriormente, el estudio MERLIN, en fase IIIa, demostró que la administración de brolucizumab cada cuatro semanas tras la fase de carga se asociaba a un aumento del riesgo de IOI, lo que llevó a la recomendación de no inyectar brolucizumab en intervalos inferiores a ocho semanas tras la fase de carga[14].

En el análisis del registro IRIS (*Intelligent Research in Sight*), realizado en 15.998 pacientes y 18.312 ojos de pacientes con DMAEn en los Estados Unidos, con un seguimiento de dos años en el mundo real, el 3,4% de los ojos presentaron IOI, VR u OVR. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante los primeros seis meses, sin embargo, a los 3-6 meses de la resolución del evento, la mayoría había recuperado +5 letras preevento. El análisis del registro IRIS y la base de datos de Komodo sugieren que los ojos con tratamientos previos anti-VEGF fueron más propensos a experimentar IOI en comparación con aquellos que no lo habían recibido, posiblemente por un efecto acumulativo de la terapia anti-VEGF; así como que las mujeres tenían algo más riesgo de IOI y que los pacientes de edad más avanzada tenían menos riesgo[15].

En el estudio multicéntrico nacional realizado por Zarranz *et al.*, el perfil de seguridad de brolucizumab mostró una tasa global de EA del 6,5%. En concreto, la IOI se observó en el 6,2% de los casos, siendo de especial relevancia, la VR que se documentó en el 2,2% de los ojos, incluyendo tanto formas oclusivas (0,98%) como no oclusivas (1,3%)[16].

Otros estudios en vida real como el REBA confirmaron que el riesgo de eventos inflamatorios persiste en la práctica clínica real, aunque la incidencia de complicaciones visualmente devastadoras parece haber disminuido con una selección más rigurosa de pacientes y una mayor experiencia de los clínicos, con una incidencia de eventos adversos graves de ~1,9%[17].

El estudio multicéntrico TALON, en el que se excluyeron pacientes con antecedentes de IOI, el perfil de seguridad fue más favorable, lo que refuerza la importancia de la selección cuidadosa de los candidatos al tratamiento[18].

Así pues, la evidencia en vida real ha demostrado que el riesgo inflamatorio de brolucizumab es reproducible fuera del entorno controlado de los ensayos clínicos, pero también que su impacto puede reducirse significativamente mediante protocolos estrictos de prevención, monitorización y tratamiento precoz[19].

Discusión

El principal elemento diferenciador de brolucizumab frente a otros agentes anti-VEGF no radica en su eficacia, sino en su perfil de seguridad ocular. Aunque los ensayos clínicos demostraron resultados funcionales comparables a aflibercept y una mayor capacidad de secado retiniano, la aparición de IOI, VR y OVR condicionó de forma determinante su utilización clínica.

Los estudios HAWK y HARRIER identificaron una incidencia de IOI cercana al 4,5%, claramente superior a la observada con aflibercept. Pero la importancia clínica de estos eventos no reside únicamente en la inflamación en sí, sino en su asociación con VR y fenómenos oclusivos, que pueden ocasionar pérdida visual irreversible. La mayoría de los casos se presentaron durante las primeras cuatro inyecciones y dentro de los seis primeros meses de tratamiento, lo que define un periodo crítico de vigilancia.

La experiencia poscomercialización confirmó que la incidencia inicial observada en la práctica clínica podía ser incluso superior a la estimada en los ensayos pivotales, lo que motivó revisiones regulatorias, modificaciones en la ficha técnica y la elaboración de guías específicas de manejo. Posteriormente, la implementación de medidas preventivas (como evitar intervalos inferiores a ocho semanas, excluir pacientes con antecedentes de IOI o enfermedad autoinmune ocular y reforzar la educación del paciente) ha permitido disminuir la frecuencia de complicaciones graves y la pérdida visual asociada.

Los registros de vida real, incluyendo IRIS, Komodo y REBA, han demostrado que el riesgo de inflamación persiste en condiciones de práctica clínica habitual, aunque con menor repercusión visual cuando se realiza una detección precoz y se instaura tratamiento intensivo con corticosteroides. Estos datos sugieren que la seguridad de brolucizumab depende en gran medida de la adherencia a protocolos estrictos de selección, seguimiento y actuación terapéutica[20].

No se han identificado señales consistentes de toxicidad sistémica adicionales respecto a otros anti-VEGF. Por tanto, el balance beneficio-riesgo de brolucizumab está determinado fundamentalmente por sus complicaciones inflamatorias oculares. En pacientes adecuadamente seleccionados y monitorizados, el fármaco puede ofrecer ventajas terapéuticas; sin embargo, su uso exige una vigilancia más estrecha que la requerida con otros antiangiogénicos intravítreos.

En conclusión, a pesar de la elevada capacidad de secado retiniano de brolucizumab y de permitir intervalos de tratamiento potencialmente más prolongados que los anti-VEGF convencionales, su uso en la práctica clínica actual se ha visto considerablemente limitado. Aunque la reducción del número de inyecciones podría traducirse en una menor carga terapéutica, este beneficio queda parcialmente contrarrestado por la necesidad de realizar un seguimiento más estrecho durante los primeros meses de tratamiento para detectar precozmente posibles episodios de IOI, VR u OVR. En consecuencia, la disminución de la carga asistencial resulta menos evidente de lo inicialmente esperado. Además, la incorporación en los últimos años de nuevos agentes anti-VEGF, con una elevada durabilidad y un perfil de seguridad más favorable, ha reducido aún más el papel de brolucizumab dentro del manejo de las enfermedades retinianas vasculares, reservando su utilización para pacientes cuidadosamente seleccionados en los que sus potenciales beneficios superen los riesgos asociados.

Conclusiones

Brolucizumab presenta un perfil de seguridad ocular singular entre los agentes anti-VEGF, caracterizado por una mayor incidencia de IOI, VR y OVR en comparación con otros tratamientos disponibles.

Los ensayos clínicos pivotales y la evidencia en vida real coinciden en que estos eventos ocurren predominantemente durante los primeros meses de tratamiento y pueden comprometer de forma significativa la función visual si no se detectan y tratan precozmente.

La aplicación de medidas preventivas, como la selección rigurosa de pacientes, el respeto a intervalos mínimos de ocho semanas tras la fase de carga, la educación sobre síntomas de alarma y el tratamiento inmediato con corticosteroides, ha permitido reducir la gravedad de las complicaciones.

En consecuencia, brolucizumab sigue siendo una opción terapéutica válida en casos seleccionados, especialmente cuando se busca mayor durabilidad del tratamiento, pero su utilización debe fundamentarse en una valoración individualizada del riesgo y en una monitorización clínica estricta.

Puntos clave

- En los ensayos clínicos HAWK y HARRIER se identificó una señal de mayor riesgo de IOI con brolucizumab en comparación con los anti-VEGFG utilizados como control.
- La IOI incluyó uveítis, vitritis y casos de vasculitis retiniana, algunos asociados a oclusión vascular.
- La vasculitis oclusiva, aunque poco frecuente, se considera el evento adverso más grave por su potencial impacto visual irreversible.
- En la práctica clínica real, los registros confirman tasas de eventos inflamatorios variables, con predominio en los primeros meses tras el inicio del tratamiento.
- La mayoría de eventos inflamatorios mejoran con diagnóstico precoz, suspensión del fármaco y tratamiento con corticoides tópicos, perioculares o sistémicos según gravedad.

Bibliografía

1. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, *et al.* Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
2. Escher D, Schimidt P, Maurer P, Weissberger G. Single-chain antibody fragments in ophtalmology. Presented at: 15th EURETINA Congress;2015 Sep 17-20; Nice, France.
3. Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel PU, Gomes A, Holz FG, *et al.* Brolucizumab: Evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963-76.
4. 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.
5. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, *et al.* Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-304.
6. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John V, *et al.* Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345-59.
7. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A, Holz FG. Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2021;244(2):93-101.
8. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, *et al.* HAWK and HARRIER: Ninety-six week outcomes from the phase 3 trials of Brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89-99.
9. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, *et al.* KESTREL and KITE: 52-week results of two pivotal phase III trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:157-72.
10. Wykoff CC, Garweg JG, Regillo C, Souied E, Wolf S, Dhoot DS, *et al.* KESTREL and KITE Phase 3 Studies: 100-Week Results With Brolucizumab in Patients With Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2024;260:70-83.
11. American Society of Retina Specialists. Clinical Updates: Beovu update for ASRS members [Internet]. En: Asrs.org. ASRS. 23 Feb 2020. Disponible en: https://www.asrs.org/clinical/clinical-updates.
12. Novartis. Novartis Responds to ASRS Note Raising Safety Concerns With Wet AMD Drug Beovu [Internet]. En: Eyewire.news. 25 Feb 2020. Disponible en: https://eyewire.news/articles/novartis-responds-to-asrs-note-raising-safety-concerns-of-beovu
13. Monés J, Srivistava SK, Jaffe GJ, Tadoyani R, Albini TA, Kaiser PK, *et al*. Risk of inflmmation, REtinal Vasculitis and REtinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of Hawk and Harrier. *Opthalmology*. 2021;128(7):1050-9.
14. Novartis. Novartis reports one year results of Phase III Merlin study evaluating Beovu every four week dosing and provides update of Beovu® clinical program [Internet]. En: Novartis.com. 28 May 2020. Disponible en: https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-reports-one-year-results-phase-iii-merlin-study-evaluating-beovu-every-four-week-dosing-and-provides-update-beovu-clinical-program
15. MacCumber MW, Wykoff CC, Karcher H, Adiguzel E, Sinha SB, Vishwakarma S, *et al.* One-year brolucizumab outcomes in neovascular age-related macular degeneration from a large United States cohort in the IRIS® registry. *Ophthalmology*. 2023;130(9):937-46.
16. Zarranz-Ventura J, Marías-Pérez S, Martín-Pinardel R, Fernández-Bonet M, Pina-Marín B, Cobos E, Rodríguez-Fernández CA, *et al.* Brolucizumab clinical and safety outcomes in a neovascular age-related macular degeneration national database: Fight Retinal Blindness Spain (FRB Spain). *Eye*. 2025;39(12):2407-14. doi: 10.1038/s41433-025-03871-6.
17. Bilgic A, Kodjikian L, March de Ribot F, Vasavada V, González-Cortés JH, Abukashabah A, *et al.* Real-world experience with Brolucizumab in wet-age related macular degeneration: The REBA study. *J Clin Med*. 2021;10(13):2758.
18. Regillo C, Kaiser PK, Kertes PJ, Gillies M, Maio-Twofoot T, D'Souza D, *et al.* TALON phase IIIb study: 32-week primary results of brolucizumab using *treat and extend* for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(12):1175-86.
19. Fonollosa A, Gallego-Pinazo R, Sararols L, Adán A, López-Gálvez M, Figueroa MS. Guía de recomendaciones para el manejo de brolucizumab. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2022;97(11):626-38.
20. Alali NM, Aljahdali A, AlBalawi HB, Al Jarallah OJ, Al Zaid SM, Abuallut I, *et al.* Effectiveness, safety, and real-world experience of brolucizumab: a systematic review. *Pharmaceuticals*. 2025;18(11):1620.

Faricimab y aflibercept 8 mg
Faricimab and aflibercept 8 mg

F. Sánchez Aparicio

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):399-406
doi: 10.18176/annalsoftal.0096

Resumen

Faricimab y aflibercept 8 mg son fármacos aprobados para el tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAEn), edema macular diabético (EMD) y edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR). En este capítulo se evalúa la seguridad de los mismos teniendo en cuenta la incidencia de efectos adversos, la gravedad y la frecuencia relativa con respecto a los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) hasta ahora utilizados, tanto en estudios de ensayos clínicos como en vida real.

Palabras clave: Faricimab. Aflibercept 8 mg. Inflamación. Presión intraocular. Efectos secundarios.

Resum

Faricimab i aflibercept 8 mg són fàrmacs aprovats per al tractament de pacients amb degeneració macular associada a l'edat (DMAEn), edema macular diabètic (EMD) i edema macular secundari a l'oclusió venosa retiniana (OVR). En aquest capítol s'avalua la seva seguretat tenint en compte la incidència d'efectes adversos, la seva gravetat i la seva freqüència relativa en comparació amb els inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) utilitzats fins ara, tant en estudis d'assaigs clínics com en vida real.

Paraules clau: Faricimab. Aflibercept 8 mg. Inflamació. Pressió intraocular. Efectes secundaris.

Abstract

Faricimab and aflibercept 8 mg are approved drugs for the treatment of patients with age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and macular edema secondary to retinal vein occlusion. This chapter evaluates their safety by considering the incidence of adverse events, their severity, and their relative frequency compared with the vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents used to date, both in clinical trial studies and in real-world settings.

Keywords: Faricimab. Aflibercept 8 mg. Inflammation. Intraocular pressure. Side effects.

8.4. Faricimab y aflibercept 8 mg

Faricimab and aflibercept 8 mg

F. Sánchez Aparicio

Hospital Sant Joan de Deu-Althaia. Manresa. Barcelona; Clínica Oftalmológica TACIR. Centro médico Teknon. Barcelona.

Correspondencia:
Fátima Sánchez Aparicio
E-mail: fisanchez@althaia.cat

Introducción

Las terapias intravítreas con anti-VEGF son grandes protagonistas terapéuticos en la oftalmología actual, dado el aumento progresivo de la prevalencia de enfermedades crónicas, debido al envejecimiento de la población, la sobrecarga asistencial que generan y la aparición de nuevas moléculas cada vez más específicas. Esto obliga a los oftalmólogos a vigilar los posibles efectos adversos oculares y sistémicos para poder ejercer una medicina efectiva, de precisión y segura.

En este capítulo se evalúa la seguridad de faricimab y aflibercept 8 mg, dos moléculas aprobadas para el tratamiento de la DMAEn exudativa, el EMD y el edema secundario a OVR. Se centra en la evaluación del riesgo valorando los efectos secundarios más importantes por sus implicaciones médicas, derivados del principio activo y del acto de la inyección, en ocasiones difícil de diferenciar. No se analizan parámetros como la manipulación del fármaco (jeringa precargada o no, fraccionado), ni se ponderan los resultados de incidencia en función del número total de pinchazos recibidos en el tiempo de los estudios, por falta de especificación de estos datos en la bibliografía analizada.

Resultados de ensayos clínicos

Faricimab 120 mg/mL

La ingeniería molecular del faricimab permite neutralizar el VEGF-A y la angiopoyetina-2 reduciendo el riesgo teórico de inflamación intraocular, produciendo una leve disminución en la concentración sistémica de VEGF[1].

La eficacia y seguridad del faricimab se han evaluado en los estudios TENAYA/LUCERNE y la extensión AVONELLE-X en DMAEn (1.326 pacientes reclutados con dos años de seguimiento y 3.096 pacientes con cuatro años, respectivamente); YOSEMITE/RHINE y la extensión RHONE-X en EMD (1.891 pacientes con seguimiento de dos años y 1.622 con cuatro años, respectivamente); y más recientemente BALATON y COMINO para OVR (1.282 pacientes, con 72 semanas de seguimiento). En todos ellos se evaluaron parámetros de seguridad que se resumen en este capítulo, con resultados similares entre los grupos y una baja incidencia de eventos adversos graves, considerando faricimab como un tratamiento seguro para estas enfermedades.

Los datos descritos a continuación y resumidos en la Tabla 1 se centran en los estudios TENAYA/LUCERNE y YOSEMITE/RHINE, para poder hacer la comparación entre los grupos tratados con faricimab y un grupo control con aflibercept. Los estudios BALATON/COMINO y las extensiones AVONELLE-X y RHONE-X se comentan al final del apartado, por ser faricimab el único tratamiento en todos los brazos.

La tasa general de efectos adversos en estos estudios está entre el 47-55% para los grupos de faricimab, similar a aflibercept que cuenta con una tasa entre el 45-56,5%[2,3]. Los más frecuentes fueron catarata (10%), hemorragia conjuntival (7%), desprendimiento de

vítreo (4%), aumento de la presión intraocular (PIO) (4%), miodesopsias (4%), dolor ocular (3%) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (solo en DMAE) (3%)[2-4].

Se describen efectos adversos oculares directamente relacionados con el tratamiento únicamente entre un 2,2-4,4% de pacientes en tratamiento con faricimab, comparado con un 1,9-4,8% de los pacientes en el brazo de aflibercept, siendo, en la mayoría de los casos, eventos leves o moderados. Como casos severos, se registraron 0,9-1,8% con faricimab y 0,6% con aflibercept. En EMD, el único grupo que reportó eventos graves fue el de faricimab en *treat and extend*, siendo la incidencia de 0,9-1,3%[2,3].

A nivel inflamatorio, se reportaron 0,9-3,3% eventos inflamatorios en los pacientes tratados con faricimab (incluyendo episodios como iritis, uveítis, vitritis, iridociclitis, coriorretinitis o endoftalmitis, entre otros), con resultados similares a los descritos en el brazo comparativo de aflibercept (0,6-3,1%). Una vez más, la mayoría se reportaron como casos leves o moderados, pero no podemos desestimar el 0,3-1,0% de endoftalmitis en los pacientes tratados con faricimab y en el 0,3-0,6% con aflibercept, así como los casos severos de inflamación descritos. En TENAYA se reportó un caso de uveítis (recurrente) en el brazo de faricimab, considerado por el investigador como grave y relacionado con el tratamiento, que llevó a la interrupción del faricimab. En LUCERNE se registraron como graves dos casos en el brazo de faricimab: un caso de uveítis relacionado con el tratamiento y un caso de coriorretinitis con origen vírico que no se relacionó con el fármaco. En YOSEMITE se documentó un caso de vitritis grave en el grupo de faricimab cada ocho semanas, y tres casos de uveítis grave en el grupo de faricimab *treat and extend* (una asociada a coriorretinitis, otra con pérdida de 31 letras en ETDRS y una más con pérdida de 37 letras en ETDRS) que obligaron a suspender el tratamiento[2,3].

No se registró ningún caso de vasculitis inflamatoria en ninguno de los estudios[2,3], y en la Tabla 1 se resumen los eventos vasculares descritos por considerarse de interés, dada la potencial gravedad del cuadro. Se recomienda la interpretación de los datos teniendo en cuenta los factores de riesgo potenciales de cada paciente en su enfermedad de base, como los casos registrados de OVR en BALATON/COMINO-OVR.

La PIO no generó problemas en el estudio, pues solo se reportaron tres casos en total de elevación de la misma: dos en LUCERNE, un evento en cada brazo y uno en RHINE en el brazo de faricimab cada ocho semanas[2,3].

Tabla 1. Resumen de los efectos adversos registrados en los estudios expresados en porcentaje.

	TENAYA		LUCERNE		YOSEMITE			RHINE			BALATON		COMINO		AVONELLE-X		RHONE-X
	Fq16	Aq8	Fq16	Aq8	Fq8	FT&E	Aq8	Fq8	FT&E	Aq8	F>Far	A>Far	F>Far	A>Far	F>Far	A>Far	Far
Efectos adversos	55,0	56,5	52,9	47,5	47,0	46,6	46,3	52,4	51,7	44,6	28,1	30,3	36,2	34,5	36,2	41,0	41,3
EAO	4,2	2,7	3,6	3,1	3,2	2,2	1,9	3,2	4,4	4,8	2,6	3,0	3,9	3,2	3,5	5,3	2,1
EAO severos	1,2	0,0	1,8	0,6	0,0	1,3	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	2,9	4,	0,1
Inflamación	3,3	1,5	2,7	3,1	1,9	2,2	1,6	0,9	1,3	0,6	0,7	1,1	2,8	1,5	1,5	2,6	1,3
Endoftalmitis	0,6	0,0	0,3	0,6	0,0	1,0	0,0	0,6	0,3	0,3	0,0	0,0	ND	ND	0,4	0,6	0,2
Elevación de PIO	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,6
Vasculitis	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0
OAR	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,6	0,3	0,0	0,0	0,6	0,6	0,0	0,2	0,2
OVR	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,6	0,0	0,0	0,6	0,0	3,3	3,4	3,1	2,3	0,2	0,2	0,6
Embolismo arterial	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0
APTC	3,3	2,7	3,3	3,4	7,3	7,0	5,8	3,5	2,5	4,5	0,7	3,0	2,2	1,8	2,7	3,6	5,4

A>Far: faricimab en pacientes tratados previamente con aflibercept; APTC: (efectos adversos definidos por la) *Antiplatelet Trialists' Collaboration*; Aq8: aflibercept cada ocho semanas; Aq8i: EAO: eventos adversos oculares; F>Far: faricimab en pacientes tratados previamente con faricimab; Far: faricimab (con todas sus pautas combinadas); Fq8: faricimab cada ocho semanas; Fq16: faricimab cada 16 semanas; FT&E: faricimab *treat and extend*; ND: no descrito (en el estudio); OAR: oclusiones arteriales retinianas; OVR: oclusiones venosas retinianas; PIO: presión intraocular[2,3,5-7].

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales son reacciones adversas potencialmente relacionadas con la inhibición sistémica del VEGF, y se registran según la *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), que incluye infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte. Se registraron entre el 2,5-7,3% de eventos para faricimab y 2,7-5,8% para los brazos de aflibercept, pero se consideraron no relacionados directamente con el tratamiento[2,3].

Para concluir este apartado, se comentan los estudios BALATON/COMINO y los de extensión AVONELLE-X y RHONE-X, agrupados de este modo por ser el tratamiento únicamente con faricimab en todos los grupos. El perfil de seguridad fue consistente con los ensayos ya expuestos, y no hubo diferencias significativas entre los pacientes que cambiaron de aflibercept a faricimab[5-7]. En RHONE-X se evalúa también la severidad definiendo efectos adversos "que amenazan la visión", como disminución de ≥30 letras durante >1 hora, necesidad de intervención quirúrgica o médica para prevenir la pérdida permanente de la visión, o un evento asociado con inflamación severa (endoftalmitis, células 4+ o *flare* en la cámara anterior, o vitritis 4+). Estos eventos ocurrieron en el 4,6% de los pacientes[7].

Aflibercept 8 mg (114,3 mg/mL)

La seguridad del aflibercept es ya conocida en su presentación de 2 mg, pero con la concentración de 8 mg tenemos que reconsiderar su seguridad, siendo el aumento posible de PIO el efecto adverso que más incertidumbre ha generado. En este capítulo se analizan los estudios PULSAR para DMAE (1.009 pacientes tratados, con seguimiento de 96 semanas), PHOTON para EMD (658 pacientes, 96 semanas) y QUASAR para OVR (892 pacientes, 64 semanas). Los parámetros de seguridad evaluados en estos estudios difieren de los expuestos en el apartado anterior, pero se analizan los que se consideran de más relevancia clínica siguiendo el hilo de este capítulo.

Se produjeron eventos adversos en 42,6-51% de los pacientes tratados con aflibercept 8 mg en contraposición a un 37,1-53,9% en el grupo tratado con aflibercept 2 mg[8,9], siendo las más frecuentes: catarata (7,1%), agudeza visual reducida (4,3%), hemorragia conjuntival (4,0%), aumento de la PIO (3,8%), desprendimiento de vítreo (3,5%), miodesopsias (3,2%) y hemorragia retiniana (2,8%)[8-10].

Se describen efectos adversos oculares directamente relacionados con el tratamiento únicamente en el 0,6-5,9% de los casos de 8 mg, de los cuales el 0,9-3,0% se documentaron como severos, en comparación con el 1,8-4,8% de los tratados con 2 mg con tasas de severidad del 1,2-2,7%. De estos eventos, se describen como inflamatorios el 0,6-1,5% de los tratados con 8 mg con solo el 0,2% de casos de endoftalmitis, registrados únicamente en el estudio QUASAR. En el grupo tratado con 2 mg los eventos inflamatorios se presentaron en el 1,2-2,1%, y casos de endoftalmitis en el 0,6-1,0% de los casos. Todos los eventos inflamatorios se consideraron leves o moderados, salvo una de las dos endoftalmitis que se presentaron en el grupo de aflibercept 2 mg en el estudio PULSAR. No se registró ningún caso de vasculitis retiniana[8,9].

La incidencia de eventos relacionados con la PIO fue muy baja y con similitud entre grupos, datos recogidos de forma más detallada en la Tabla 2. Solo se registró un incremento de la PIO en el 1,2-3,4% de los pacientes tratados con la dosis de 8 mg y en un 3,0-4,2% del grupo de 2 mg, y únicamente se describió un caso de glaucoma de ángulo abierto en el grupo de aflibercept 8 mg cada 16 semanas en el estudio PHOTON[8,9].

Se reportaron 1,5-6,7% de eventos tromboembólicos arteriales descritos por la APTC en el grupo de 8 mg y 2,0-7,2% en el de 2 mg, pero solo uno de ellos se documentó como derivado del tratamiento: un accidente cerebrovascular en el grupo de aflibercept 8 mg cada 16 semanas. No se relacionó ninguna de las muertes con el aflibercept[8,9].

Los resultados del estudio QUASAR se obtienen de la presentación en comunicación oral de los resultados en el *Angiogenesis Meeting 2026* (febrero de 2026), por lo que, en la Tabla 2 no quedan representados todos los parámetros. No obstante, en este estudio se evidencia una seguridad comparable al resto de estudios[11].

Resultados en vida real

En este apartado se recogen los resultados de los estudios en vida real tanto para DMAE como para EMD para faricimab y aflibercept 8 mg, ya que no se encuentran aún datos en la bibliografía en vida real para pacientes con OVR, dada su reciente aprobación para ambos fármacos.

Para el análisis de faricimab, se analizan los estudios FARETINA, FARWIDE, VOYAGER, TRUCKEE, TAHOE, así como metaanálisis, estudios independientes y análisis de casos recogidos en el sistema de notificación de eventos adversos de la Food and Drug Administra-

tion (FDA) (FAERS, FDA *Adverse Event Reporting System*). Es importante remarcar que en noviembre de 2023 hubo una advertencia de la FDA y del fabricante sobre el fármaco reconociendo informes raros de vasculitis retiniana y/u oclusión descritos en práctica clínica.

Los resultados del estudio FARWIDE en DMAE y EMD a 24 meses presentados en el congreso de Euretina 2025, objetivaron una incidencia del 0,15% de inflamaciones intraoculares y un 0,03% de endoftalmitis para ambas enfermedades, tanto en el grupo de pacientes *naïve* como los que habían recibido tratamiento previo[12,13]. Estos datos coinciden con el estudio FARETINA, que reporta una tasa de inflamación de 0,14% y de endoftalmitis de 0,06% en pacientes *naïve* y del 0,11 y 0,05%, respectivamente, para pacientes previamente tratados[14]. Ambos estudios solo analizan estos dos parámetros como eventos adversos, y son congruentes con los resultados preliminares del estudio VOYAGER, que presenta el 0,13 y 0,02% de incidencia de inflamación y endoftalmitis, respectivamente[15].

En el estudio TRUCKEE se definen más detalladamente los eventos inflamatorios, describiéndose seis casos de endoftalmitis infecciosa (0,028% por inyección) y se analizan, además, casos de uveítis, celularidad en cámara anterior, iritis, vitritis (todas con baja incidencia) y dos casos de vasculitis en el mismo paciente (afectación bilateral)[16,17]. En el estudio TAHOE no se reportan casos de endoftalmitis, ni de oclusiones vasculares, y la incidencia de eventos inflamatorios fue del 0,1% con tres casos de uveítis anterior[18].

En un análisis comparativo de las terapias anti-VEGF llevado a cabo por Lakhani *et al.*[19], basándose en datos recogidos del FAERS, se describe una mayor incidencia de inflamaciones intraoculares en el grupo de faricimab (incluyendo inflamación anterior, posterior y vasculitis) en comparación con aflibercept 2 mg y ranibizumab, pero se mantiene inferior a los datos registrados para brolucizumab[19]. Esto está en concordancia con la advertencia sanitaria de noviembre de 2023 por parte de la FDA y de Genentech, reconociendo casos reportados de vasculitis y/u oclusión vascular retiniana en la vigilancia poscomercialización, donde se estima una incidencia de 0,06 por cada 10.000 inyecciones para vasculitis oclusiva y de 0,17 por cada 10.000 de vasculitis con o sin oclusión[20].

Siguiendo el estudio de Lakhani *et al.*[19], se evaluaron también efectos adversos clasificados en tres grupos: complicaciones vitreorretinianas, daño neurorretiniano y glaucomatoso y cambios retinianos vasculares o degenerativos. En este caso, faricimab fue el fármaco con menores casos reportados, por lo que es potencialmente una alternativa más segura en pacientes con riesgo

Tabla 2. Resumen de los efectos adversos registrados en los estudios expresados en porcentaje.

	PULSAR		PHOTON			QUASAR	
	2q8	8qc	2q8	8q12	8q16	2q4	8qc
Efectos adversos	53,91	51,0	37,1	43,9	45,4	42,2	42,6
EAO	4,8	5,9	1,8	2,4	0,6	ND	ND
EAO severos	1,4	3,0	1,2	0,9	1,8	2,7	1,7
Inflamación	2,1	1,3	1,2	1,5	0,6	1,7	1,0
Endoftalmitis	0,6	0,0	ND	ND	ND	1,0	0,2
PIO >55mmHg	0,6	0,6	1,2	0,6	0,0	ND	ND
Δ PIO	3,0	3,4	4,2	2,7	1,2	ND	ND
HTO	0,3	1,2	1,2	1,2	0,0	ND	ND
G. abierto	0,3	0,0	0,0	0,3	0,0	ND	ND
G. cerrado	0,3	0,3	ND	ND	ND	ND	ND
Glaucoma	0,3	0,6	0,0	0,0	1,2	ND	ND
APTC	3,3	1,8	7,2	6,7	6,7	2,0	1,5

2q4: aflibercept 2 mg cada cuatro semanas; 2q8: aflibercept 2 mg cada ocho semanas; 8q12: aflibercept 8 mg cada 12 semanas; 8q16: aflibercept 8 mg cada 16 semanas; 8qc: aflibercept 8 mg combinado cada 12 y cada 16 semanas; 8qc: aflibercept 8 mg combinando todas las pautas de aflibercept; ΔPIO: incremento de presión intraocular; APTC: (efectos adversos definidos por la) *Antiplatelet Trialists' Collaboration*; EAO: eventos adversos oculares; G. abierto: glaucoma de ángulo abierto; G. cerrado: glaucoma de ángulo cerrado; HTO: hipertensión ocular; ND: no descrito en el estudio; PIO >55 mmHg: presión intraocular >55 mmHg preintravítrea o posintravítrea[8-11].

de glaucoma o degeneración retiniana[19], teniendo siempre en cuenta el riesgo potencial de vasculitis ya descrito.

En el caso de aflibercept 8 mg, solo contamos con un ensayo global prospectivo de fase IV diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de este fármaco en DMAE y EMD en un entorno de práctica real, el SPECTRUM, con resultados preliminares a la semana 24, presentados en el congreso de Floretina 2025. No fue reportado ningún caso de vasculitis[21,22], y la incidencia de efectos adversos oculares se resume en la Tabla 3.

El aumento de volumen en la inyección ha llevado a realizar estudios comparativos que evalúan la seguridad respecto a un aumento de la PIO. Paris *et al.*[23] en un estudio comparativo prospectivo, evaluó los cambios a corto plazo de la PIO tras inyección de aflibercept 2 mg, aflibercept 8 mg y faricimab en 90 ojos de pacientes con DMAE y EMD. Todos los grupos experimentaron un aumento significativo de la PIO a los 30 segundos, con una presión media de 41,47 ± 12,95 mmHg para aflibercept 2 mg, 43,46 ± 8,97 mmHg para aflibercept 8 mg y 32,19 ± 11,06 mmHg para faricimab. A los 5 minutos, las diferencias en la PIO no fueron significativas, y a los 15 minutos, la PIO media volvió a límites normales en todos los grupos. Faricimab mostró un aumento inicial a los 3 segundos de PIO menor que ambas formulaciones de aflibercept, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa a los 5 y 15 minutos, volviendo la PIO media a límites normales en todos los grupos.

Tabla 3. Resumen de efectos adversos registrados en los resultados preliminares del estudio SPECTRUM, en porcentaje y, entre paréntesis, número total de casos.

	DMAE		EMD	
	Naïve	**Tratados**	***Naïve***	**Tratados**
Eventos oculares	14,7% (n = 22)	14,0% (n = 21)	7,3% (n = 11)	12,0% (n = 18)
Eventos oculares severos	2,0% (n = 3)	2,0% (n = 3)	0,7% (n = 1)	2,0% (n = 3)
Eventos no oculares	6,0% (n = 9)	4,0% (n = 6)	10,7% (n = 16)	10,0% (n = 15)
Eventos no oculares severos	2,0% (n = 3)	1,3% (n = 2)	2,0% (n = 3)	2,0% (n = 3)

DMAE: degeneración macular asociada a la edad exudativa; EMD: edema macular diabético (se considera *naïve* a los pacientes que no habían recibido previamente ningún tratamiento; y tratados, a los que habían recibido previo al estudio tratamiento intravítreo con algún inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular)[22,23].

Fernández *et al.*[24] llegó a las mismas conclusiones en un estudio observacional prospectivo multicéntrico con 103 ojos tratados con aflibercept 2 mg, aflibercept 8 mg y faricimab. Todos los grupos experimentaron un aumento transitorio de la PIO a los 5 minutos, descendiendo progresivamente a los 10 y 15 minutos, momento en que las cifras tienden a la normalización de la PIO. El incremento de la PIO fue mayor en el grupo de aflibercept 8 mg, aunque sin diferencias estadísticamente significativas[24].

Finalmente, relacionando los dos fármacos evaluados en este capítulo comparados entre sí, se evalúa el estudio de farmacovigilancia llevado a cabo por Lakhani *et al.*[25], que analiza informes de la FAERS donde se analiza la seguridad de aflibercept 8 mg y faricimab, tomando como referencia el aflibercept de 2 mg. En el subanálisis de eventos inflamatorios e infecciosos, se define una fuerte relación del aflibercept 8 mg con ambos eventos (síndrome tóxico de segmento anterior, edema corneal, vitritis, vasculitis y endoftalmitis), y una asociación intermedia del faricimab con un perfil inmunovascular (hemorragia coroidea, episcleritis, escleritis y pseudoendoftalmitis). Ambos comparten incidencia similar en casos de uveítis anterior y de inflamación intraocular inmunomediada y, en cualquier caso, se describe una baja frecuencia de casos severos[25]. Las complicaciones vasculares fueron variables, y no se informaron casos de glaucoma con aflibercept 8 mg. El mayor volumen de inyección de 8 mg puede elevar transitoriamente la presión intraocular, lo que potencialmente empeora el glaucoma en ojos vulnerables[25].

Discusión

Faricimab y aflibercept 8 mg se consideran moléculas seguras tal y como se demuestra en los estudios de fase III, sin demostrar diferencias significativas entre los diferentes grupos de enfermedad, en pauta fija o extendida, o si se trata de pacientes *naïve* o que han hecho un cambio de otro anti-VEGF previo al tratamiento en estudio. No obstante, son fármacos que no están exentos de efectos secundarios, algunos de los cuales son severos, con manifestaciones oculares y extraoculares, dada su absorción sistémica.

En el análisis de los efectos secundarios documentados en los ensayos clínicos, se puede evidenciar un déficit en la homogeneidad de los mismos. Los parámetros evaluados no son consistentes entre estudios, y la terminología, no estandarizada, no queda reflejada en los resultados de forma precisa. Esto dificulta

tanto la comparación entre publicaciones como el reporte de casos, y obliga a continuar los estudios basados en vida real para poder definir de forma más precisa el perfil de riesgo de estos fármacos.

Los resultados en vida real son congruentes con los ensayos clínicos, estableciendo la seguridad de los mismos para estas patologías, pero aun así se observan pequeñas diferencias que obligan a estar alerta en la práctica clínica. En los estudios de vida real de faricimab FARWIDE y FARETINA, se documenta un menor porcentaje de casos inflamatorios respecto a los estudios en fase III, siendo incluso tasas más bajas en TRUCKEE y TAHOE. La cantidad de endoftalmitis, por el contrario, se mantiene sin cambios significativos. Cabe destacar que en estos estudios en vida real solo se han documentado dos casos de vasculitis (en el mismo paciente) en el estudio TRUCKEE, incidencia que concuerda con la ausencia de vasculitis en los estudios de fase III, pero no con la incidencia en el reporte de casos que obligó a la notificación de esta complicación en una advertencia sanitaria.

Los resultados preliminares presentados del SPECTRUM son congruentes con los ensayos en cuanto a eventos inflamatorios severos, pero llama la atención el mayor porcentaje de efectos secundarios oculares generales, sobre todo para DMAE. Esto es un dato pendiente aún de verificar al finalizar el estudio.

En la comparación entre los dos fármacos, la incidencia de efectos secundarios oculares y eventos inflamatorios severos es similar en ambos, en todos los estudios en fase III, pero se objetiva más incidencia de incremento de PIO y de vasculitis en los ensayos para aflibercept PULSAR/PHOTON. Sí se confirma en vida real el incremento de PIO mayor en los pacientes con aflibercept 8 mg, pero recuperando cifras tensionales normales en un rango de 10-15 minutos[23,24], debiendo tenerlo en cuenta en pacientes con glaucomas avanzados, PIO límite o glaucomas mal controlados. En vida real, la vasculitis no se especifica en la presentación preliminar de los resultados del SPECTRUM, pero sí se confirma como un perfil más característico del aflibercept en el análisis de resultados de la FAERS[19]. La notificación sanitaria del faricimab, por tanto, se interpreta más como advertencia (y no como alerta) de la posible aparición de este evento adverso, dada la ausencia total de casos en los ensayos de fase III.

Finalmente, la interpretación de los estudios de Lakhani *et al.*[19,25] se considera no como determinantes de incidencia, sino como paso inicial a perfilar el riesgo de estos fármacos para poder llevar a cabo una medicina de precisión segura.

El faricimab y el aflibercept de 8 mg son, por tanto, moléculas que en vida real han evidenciado más eventos adversos inflamatorios y vasculíticos que los fármacos clásicos (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg) pero con casos, en su mayoría, leves o moderados (en contraposición al brolucizumab)[19,25] y producen fluctuaciones de PIO más acusadas en el caso de aflibercept 8 mg, pero que disminuyen a cifras normales a los 15 minutos[23,24]. Se concluye, por tanto, que los perfiles de seguridad de ambos permiten su uso amplio en la práctica clínica diaria sin incurrir en un aumento significativo del riesgo de los pacientes.

Conclusión

El faricimab y el aflibercept 8 mg se consideran fármacos seguros para el tratamiento de pacientes con DMAE, EMD y OVR consiguiendo resultados similares en los ensayos clínicos y en los estudios de vida real, teniendo en cuenta la posibilidad de eventos inflamatorios, vasculíticos y de elevación de PIO tras estos tratamientos. No obstante, se considera que aún se necesitan más estudios poscomercialización con definiciones de casos estandarizadas que permitan acotar las estimaciones de riesgo para faricimab y aflibercept 8 mg.

Puntos clave

- Faricimab y aflibercept 8 mg presentan un perfil de seguridad global similar en ensayos clínicos pivotales, sin diferencias relevantes en eventos adversos graves.
- La inflamación intraocular es infrecuente con ambos fármacos y generalmente leve o moderada, con tasas comparables entre moléculas en fase III.
- La vida real confirma los resultados de los ensayos, aunque permite detectar eventos extremadamente raros (como vasculitis u oclusiones) no evidentes en ensayos clínicos.
- El aflibercept 8 mg se asocia a picos transitorios de PIO más elevados, relacionados con el volumen de inyección, con normalización rápida en la mayoría de los casos.
- En conjunto, ambos fármacos mantienen un perfil beneficio-riesgo favorable, con necesidad de vigilancia específica en pacientes con alto riesgo inflamatorio o glaucomatoso.

Bibliografía

1. Chan CC, Liu PK, Cheng KC, Lai HC, Chang YC. Efficacy and safety of intravitreal faricimab in age-related macular degeneration-A review. *J Clin Med*. 2025;14(19):6712. doi: 10.3390/jcm14196712.
2. Khanani AM, Kotecha A, Chang A, Chen SJ, Chen Y, Guymer R, *et al.* TENAYA and LUCERNE: Two-year results from the phase 3 neovascular age-related macular degeneration trials of faricimab with treat-and-extend dosing in year 2. *Ophthalmology*. 2024;131(8):914-26. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.02.014.
3. Wong TY, Haskova Z, Asik K, Baumal CR, Csaky KG, Eter N, *et al.* Faricimab treat-and-extend for diabetic macular edema: Two-year results from the randomized phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. *Ophthalmology*. 2024;131(6):708-23. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.026.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-CIMA. Prospecto Vabysmo 120 mg/mL solución inyectable. [Internet]. En: Cima.aemps.es. [Citado 15 Abr 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtmL/p/1221683001/P_1221683001.html
5. Danzig CJ, Dinah C, Ghanchi F, Hattenbach LO, Khanani AM, Lai TYY, *et al.* Faricimab treat-and-extend dosing for macular edema due to retinal vein occlusion: 72-week results from the BALATON and COMINO trials. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(9):848-59. doi: 10.1016/j.oret.2025.03.005.
6. Sheth V, Patel S, Khanani AM, Figueroa MS, Guymer R, Lai TYY, *et al.* Four-year outcomes of faricimab in nAMD: Safety and efficacy results from the AVONELLE-X long-term extension trial. [Internet]. En: Roche.com. Roche; 2025. [Citado 12 Abr 2026]. Disponible en: https://medically.roche.com/global/en/ophthalmology/euretina-2025/medical-material/EURETINA-2025-presentation-sheth-four-year-outcomes-of-faricimab-in-nAMD-pdf.html
7. Sheth VS, Schlottmann P, Lai TYY, Abreu F, Chang A, Eter N, *et al.* Four-year outcomes of faricimab in diabetic macular edema: Results from the RHONE-X extension trial. *Ophthalmology*. 2026;133(5):599. doi: 10.1016/j.ophtha.2026.01.001.
8. Korobelnik JF, Lanzetta P, Leal S, Holz FG, Clark WL, Eichenbaum D, *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration: Ninety-Six-week results from the randomized phase 3 PULSAR trial. *Ophthalmology*. 2026;133(1):39-50. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.08.022.
9. Do DV, Wykoff CC, Sivaprasad S, Brown DM, Boyer DS, Sakamoto T, *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg for diabetic macular edema: Ninety-Six-week results from the randomized phase 2/3 PHOTON trial. *Ophthalmology*. 2026;133(5):577-88. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.10.028.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-CIMA. Ficha técnica Eylea 114,3 mg/mL solución inyectable. [Internet]. En: Cima.aemps.es. [Citado 12 Abr 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtmL/ft/112797003/FT_112797003.html
11. Wells J. Safety Profile of Aflibercept 8 mg: A Pooled Analysis of the CANDELA, PULSAR, PHOTON, and QUASAR Trials. [Internet]. En: The Angiogenesis Meeting 2026. Virtual edition. 7 Feb 2026. Disponible en: ANGIOGENESIS 2026 | Ophthalmology Congress Publications.
12. De Salvo G, Varma D, Talks J, Patel J, De Silva SR, Gale RP, *et al.* Effectiveness and Safety of Faricimab in nAMD Eyes Beyond Year 1: Results from the UK FARWIDE-nAMD Study. En: 25th Euretina Congress. Paris, 4-7 Sept 2025.
13. Kiire C, Peto T, Sivaprasad S, Reynolds R, Bailey C, Downey L, *et al.* Effectiveness and Safety of Faricimab in Eyes with DME Beyond Year 1: Results from the UK FARWIDE-DME Study. En: 25th Euretina Congress. Paris, 4-7 Sept 2025.
14. Ali FS, Tabano DC, Borkar DS, Leng T, Garmo V, Ahmed A, *et al.* Early outcomes after initiation of faricimab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2025;56(8):468-77. doi: 10.3928/23258160-20250304-02.
15. Schmitz-Valckenberg S, Bailey C, Chaudhary V, Downey A, Schweitzer J, Finger R, *et al.* Real-World Clinical and Anatomical Outcomes with faricimab in patients with nAMD From a Global, Prospective Observational Study: The VOYAGER Study. En: 25th Euretina Congress. Paris, 4-7 Sept 2025.
16. Khanani AM, Aziz AA, Khan H, Gupta A, Mojumder O, Saulebayeva A, *et al.* The real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration: the TRUCKEE study - 6 month results. *Eye*. 2023;37(17):3574-81. doi: 10.1038/s41433-023-02553-5.
17. Khan H, Aziz A, Khan H, Mojumder O, Sulahria H, Gahn G, *et al.* Real-World efficacy and safety of faricimab in neovascular Age-related Macular degeneration: First time 3.5 year results of the TRUCKEE study. En: 25th Euretina Congress. Paris, 4-7 Sept 2025.
18. Aziz A, Khan H, Nasab PM, Khan H, Gahn G, Almeida DRP, *et al.* The Real-World Efficacy and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: First Time Two-Year Results of the TAHOE Study. *IOVS*. 2025;66(8):3789.
19. Lakhani M, Kwan ATH, Kundapur D, Popovic MM, Damji KF, Hurley BR. Association of anti-VEGF therapy with reported ocular adverse events: A global pharmacovigilance analysis. *Ophthalmol Retina*. 2026;10(3):265-82.
20. Genentech. Subject: VABYSMO® (faricimab-svoa), New Warnings and Precautions: Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion. Nov 2023.
21. Munk M. Eficacia y seguridad de aflibercept 8 mg en DMAEn: análisis al Mes 6 de los primeros ~150 pacientes. [Internet]. En: Floretina, 4-7 Dic 2025. [Citado Ene 2026]. Disponible en: https://congresspublications.bayer.com/ophthalmology-conference-list/floretina-icoor-2025
22. Mun MR, Bailey C, Lange C, Chaudhary V, Lanzetta P, Oubraham H, *et al.* SPECTRUM 6 month data from a global real-world study of aflibercept 8mg in neovascular age- relatedmacular degeneration. En: Floretina, 4-7 Dic 2025. [Citado Oct 2026]. Disponible en: https://congresspublications.bayer.com/ophthalmology-conference-list/floretina-icoor-2025
23. Paris A, Volpe G, Perruchoud-Ader K, Casanova A, Menghini M, Grimaldi G. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal aflibercept 2 mg, aflibercept 8 mg and faricimab: a prospective, comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(5):600-5. doi: 10.1136/bjo-2024-326053.
24. Fernández P. Variación de la presión intraocular tras la inyección intravítrea de faricimab y aflibercept (2 mg y 8 mg): estudio comparativo. En: 29º Congreso Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). 20-21 Mar 2026.
25. Lakhani M, Popovic MM, Al-Ani A, Kundapur D, Gholamian T, Chaudry E, *et al.* Comparative analysis of ocular adverse events between aflibercept 8 mg and faricimab: A global population-based study across 65 countries. *Ophthalmol Retina*. 2026;10(4):373-384. doi: 10.1016/j.oret.2025.10.019.

Implante de dexametasona y fluocinolona
Dexamethasone and fluocinolone implants

L. Gutiérrez, G. Biarge, B. Delàs

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):407-413
doi: 10.18176/annalsoftal.0097

Resumen

Los implantes intravítreos de dexametasona (Ozurdex®) y acetónido de fluocinolona (FAc) de 0,19 mg (Iluvien®) son tratamientos eficaces y seguros para el edema macular diabético (EMD) y la uveítis no infecciosa del segmento posterior. Además, el implante de dexametasona (iDEX) se incluye dentro del esquema de tratamiento del edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas (OVR). Los ensayos clínicos de fase III y los estudios en vida real coinciden en identificar como principales acontecimientos adversos la elevación de la presión intraocular (PIO) y la formación de cataratas. En el caso del implante de dexametasona (iDEX), los estudios pivotales muestran que el aumento de la PIO es habitualmente transitorio, alcanza su máximo entre las 6-8 semanas tras la inyección y rara vez requiere cirugía, hallazgos que han sido confirmados en registros y estudios observacionales. La evidencia en práctica clínica real ha permitido, además, definir factores de riesgo específicos, como glaucoma previo tratado con múltiples fármacos y alteraciones capsulares asociadas a migración del implante a cámara anterior. Los ensayos clínicos de fase III con el implante de fluocinolona evidenciaron un perfil de seguridad dependiente de la dosis, cuyos principales efectos adversos fueron la aparición de cataratas y la elevación de la PIO. Los estudios de vida real, como PALADIN, Medisoft e IRISS, han confirmado estos resultados al demostrar que la respuesta tensional previa a corticoides es el principal predictor de seguridad, permitiendo identificar a los pacientes con bajo riesgo de hipertensión ocular (HTO) sostenida y reduciendo la necesidad de cirugía filtrante. En conjunto, la evidencia disponible indica que los resultados observados en los ensayos clínicos se reproducen de forma consistente en la práctica clínica diaria y que la selección individualizada del paciente es el factor más importante para optimizar el balance beneficio-riesgo de ambos implantes.

Palabras clave: Implante de dexametasona. Ozurdex. Implante de fluocinolona. Iluvien. Seguridad. Cataratas. Hipertensión ocular. Perfil de riesgo.

Resum

Els implants intravítris de dexametasona (Ozurdex®) i d'acetònid de fluocinolona (FAc) de 0,19 mg (Iluvien®) són tractaments eficaços i segurs per a l'edema macular diabètic (EMD) i la uveïtis no infecciosa del segment posterior. A més, l'implant de dexametasona (iDEX) forma part de l'algoritme terapèutic de l'edema macular secundari a les oclusions venoses retinals (OVR). Els assaigs clínics de fase III i els estudis de vida real coincideixen a identificar com a principals esdeveniments adversos l'elevació de la pressió intraocular (PIO) i la formació de cataractes. En el cas de l'implant de dexametasona, els estudis pivotals mostren que l'augment de la PIO és habitualment transitori, assoleix el seu màxim entre les 6-8 setmanes després de la injecció i rarament requereix cirurgia; unes troballes que han estat confirmades en registres i estudis observacionals. L'evidència procedent de la pràctica clínica real ha permès, a més, definir factors de risc específics, com ara el glaucoma previ tractat amb múltiples fàrmacs i les alteracions capsulars associades a la migració de l'implant a la cambra anterior. Pel que fa a l'implant de fluocinolona, els assaigs de fase III van demostrar un perfil de seguretat dependent de la dosi, caracteritzat principalment per la formació de cataractes i l'elevació de la PIO. Els estudis de vida real, com PALADIN, Medisoft i IRISS, han refinat aquests resultats en demostrar que la resposta tensional prèvia als corticoides és el principal predictor de seguretat, fet que permet identificar els pacients amb baix risc d'hipertensió ocular (HTO) sostinguda i reduir la necessitat de cirurgia filtrant. En conjunt, l'evidència disponible indica que els resultats observats en els assaigs clínics es reprodueixen de manera consistent en la pràctica clínica diària i que la selecció individualitzada del pacient és el factor més important per optimitzar el balanç benefici-risc d'ambdós implants.

Paraules clau: Implant de dexametasona. Ozurdex. Implant de fluocinolona. Iluvien. Seguretat. Cataractes. Hipertensió ocular. Perfil de risc.

Abstract

Intravitreal dexamethasone (Ozurdex®) and 0.19 mg fluocinolone acetonide (FAc) (Iluvien®) implants are effective and safe treatment options for diabetic macular edema and non-infectious posterior segment uveitis. In addition, the dexamethasone implant is included in the treatment algorithm for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Phase III clinical trials and real-world studies consistently identify intraocular pressure (IOP) elevation and cataract formation as the most common adverse events. For the dexamethasone implant, pivotal trials have shown that IOP elevation is generally transient, peaks between 6-8 weeks after injection, and rarely requires surgical intervention. These findings have been consistently confirmed by registries and observational studies. Furthermore, real-world evidence has helped identify specific risk factors, including pre-existing glaucoma requiring multiple medications and capsular abnormalities associated with anterior chamber migration of the implant. For the fluocinolone acetonide implant, Phase III trials demonstrated a dose-dependent safety profile characterized primarily by cataract formation and IOP elevation. Real-world studies, including PALADIN, Medisoft, and IRISS, have further refined these findings by showing that prior corticosteroid-induced IOP response is the main predictor of safety, enabling the identification of patients at low risk of sustained ocular hypertension and reducing the need for filtering surgery.
Overall, the available evidence indicates that the safety outcomes observed in clinical trials are consistently reproduced in routine clinical practice and that careful patient selection is the most important factor in optimizing the benefit–risk profile of both intravitreal implants.

Keywords: Dexamethasone implant. Ozurdex. Fluocinolone implant. Iluvien. Safety. Cataract. Ocular hypertension. Risk profile.

8.5. Implante de dexametasona y fluocinolona
Dexamethasone and fluocinolone implants

L. Gutiérrez, G. Biarge, B. Delàs
Hospital Universitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona.

Correspondencia:
Bàrbara Delàs
E-mail: barbaradelasalos@gmail.com

Introducción

El EMD, el edema secundario a OVR y la uveítis no infecciosa del segmento posterior representan causas de pérdida visual irreversible en la población activa. Aunque la introducción de las terapias inhibidoras del factor de crecimiento endotelial vascular ha cambiado el pronóstico de estas patologías, un porcentaje significativo de pacientes presenta una respuesta subóptima, debido a la naturaleza multifactorial de estas entidades, donde la inflamación crónica desempeña un papel patogénico fundamental. Adicionalmente, la alta carga asistencial derivada de las inyecciones frecuentes compromete la adherencia al tratamiento y, en global, el pronóstico visual a largo plazo.

En este escenario, los corticosteroides intravítreos surgen como una alternativa esencial gracias a su capacidad para inhibir múltiples vías proinflamatorias. El implante de microdosis de FAc de 0,19 mg, Iluvien®, fue diseñado para proporcionar una liberación sostenida y constante de fármaco (0,2 µg/día) durante un periodo de hasta 36 meses tras una única inyección de un implante de aproximadamente 3,5 mm de longitud y 0,37 mm de diámetro. Esta tecnología de microliberación busca maximizar el efecto terapéutico local mientras minimiza los efectos adversos clásicos asociados a los esteroides o inmunosupresores sistémicos. El iDEX intravítreo, Ozurdex®, es un dispositivo biodegradable de 70 µg de dexametasona compuesto por una matriz de polímero, de 0,46 mm de diámetro y 6 mm de largo, también de liberación sostenida, con una duración de entre 3-6 meses y ampliamente utilizado en nuestro medio. Ambos dispositivos son administrados en la cavidad vítrea mediante un aplicador especializado y desechable.

El objetivo del presente capítulo es el de realizar una revisión del perfil de seguridad de ambos dispositivos, estableciendo una comparativa entre el rigor de los ensayos clínicos aleatorizados y la evidencia que aportan los estudios de vida real. A través de este análisis, se pretende esclarecer cómo la práctica clínica diaria, apoyada en la selección precisa de pacientes, ha logrado identificar el perfil de seguridad de los dispositivos, ofreciendo un balance riesgo-beneficio favorable en el manejo de estas patologías retinianas crónicas.

Resultados de ensayos clínicos

Implante de dexametasona

La seguridad y perfil de riesgo del implante de iDEX se basa fundamentalmente en los resultados de los ensayos clínicos pivotales realizados para EMD[1], edema macular por OVR[2] y uveítis posterior no infecciosa[3]. De acuerdo con estos estudios, los acontecimientos adversos más frecuentes son: la PIO elevada, la formación de cataratas y la hemorragia conjuntival o vítrea. Otras reacciones adversas menos frecuentes, pero más graves, incluyen endoftalmitis, retinitis necrotizante, desprendimiento de retina y desgarro de la retina.

Respecto al incremento de la PIO, de los pacientes que presentaron un incremento igual o mayor a 10 mmHg con respecto a la PIO inicial, la mayor parte la presentó entre 45 y 60 días después de la inyección intravítrea, volviendo al valor inicial a los seis meses aproximadamente tras cada inyección. La frecuencia y la magnitud del aumento de la PIO no aumentó con la repetición de inyecciones a lo largo de los tres años de tratamiento. En pacientes con EMD, el 28% de los pacientes presentó un aumento de la PIO ≥10 mmHg con respecto a la inicial. En general, el 42% de los pacientes necesitó medicación para la reducción de la PIO en el ojo de estudio en algún momento durante los tres años del estudio, requiriéndose en la mayoría de los casos más de una medicación. El 1% de los pacientes se sometió a algún tipo de intervención quirúrgica en el ojo de estudio para tratar la HTO, pero ningún paciente necesitó la eliminación del implante por vitrectomía para controlarla. Los pacientes menores de 45 años con edema macular tras OVR o uveítis no infecciosa presentaron más probabilidades de sufrir un aumento de la PIO.

Respecto a la formación de cataratas, su incidencia a lo largo de tres años fue del 68% entre los pacientes con EMD. De los pacientes fáquicos, el 59% requirió cirugía de cataratas antes de la visita final a los tres años, realizándose la mayor parte de las intervenciones en el segundo y tercer año. En cambio, entre los pacientes con uveítis y OVR la incidencia fue menor, dado que la duración de los estudios fue de un año o menos. Se observó que después de la primera inyección, la incidencia de cataratas parecía más elevada en pacientes con uveítis no infecciosa que en los pacientes con OVR.

La prevalencia de hemorragia conjuntival en pacientes con uveítis no infecciosa fue más elevada (30,3%) en comparación con OVR (14,7%) y EMD, lo que puede atribuirse al procedimiento de inyección intravítrea o al uso concomitante de corticosteroides tópicos y/o sistémicos o de antiinflamatorios no esteroideos.

Si tenemos en cuenta el uso de medicación sistémica concomitante, se detectaron más casos de hemorragia vítrea en los pacientes en tratamiento anticoagulante (11%) que en aquellos que no recibían anticoagulación (6%). Asimismo, en pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios, se notificaron acontecimientos adversos hemorrágicos en un porcentaje ligeramente más elevado en los pacientes que recibieron inyección intravítrea de iDEX (hasta el 29%), en comparación con el grupo con inyección simulada (hasta el 23%), siendo la hemorragia conjuntival el acontecimiento adverso hemorrágico notificado más frecuentemente (hasta el 24%).

El implante de iDEX está contraindicado si el paciente presenta hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, glaucoma avanzado no controlado, infección ocular o periocular activa; también en ojos afáquicos, con lentes intraoculares de cámara anterior, de fijación al iris o fijación escleral y cápsula posterior del cristalino dañada por riesgo de desplazamiento del implante a cámara anterior, con riesgo secundario de edema corneal. Este riesgo también existe en pacientes con iridectomía amplia.

No existen datos suficientes relativos al uso de iDEX intravítreo en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

Implante de fluocinolona

Respecto al dispositivo de FAc, uno de los estudios más relevantes son los ensayos pivotales FAME[4], donde se incluyeron 956 pacientes con EMD que se aleatorizaron en un grupo control, un grupo con dosis baja de FAc y un tercer grupo de dosis alta. Los dispositivos de FAc de 0,2 y 0,5 µg/día no mostraron diferencias significativas en cuanto a resultados de eficacia, pero sí un patrón diferencial de seguridad. En ojos fáquicos el hallazgo más frecuente fue la formación de cataratas, con una incidencia mayor en el grupo de mayor dosis. El aumento de PIO fue muy similar entre ambos grupos, aunque el grupo de mayor dosis presentó una mayor necesidad de cirugía filtrante de glaucoma. Estos resultados muestran que definir la dosis de liberación de FAc es un factor determinante para minimizar la toxicidad y mantener el beneficio. En consecuencia, la formulación que finalmente se desarrolló y comercializó por su perfil de riesgo-beneficio para la práctica clínica fue la de liberación de 0,2 µg/día (implante de 190 µg de FAc), actualmente disponible como Iluvien®.

Por otro lado, el ensayo clínico fase III MUST[5], realizado en pacientes con uveítis no infecciosa con un seguimiento de 54 meses, realizó una comparativa exhaustiva entre el implante intravítreo de alta dosis (0,59 mg) y la terapia sistémica convencional (corticoides sistémicos e inmunosupresores). El desarrollo de cataratas fue prácticamente universal en el grupo del implante de FAc. A lo largo del estudio, el 77,9% de ojos del primer grupo recibieron tratamiento hipotensor, frente al 34,0% en el segundo grupo. La necesidad de cirugía para controlar la PIO fue superior en el grupo que recibió el implante. Finalmente, el riesgo de desarrollar glaucoma fue casi tres veces mayor con el uso del dispositivo local.

Estos hallazgos son consistentes con la evidencia sintetizada en la revisión Cochrane[6], que señalaba un riesgo significativamente superior de intervenciones oculares (tanto para catarata como para PIO) en pacientes tratados con implantes de FAc, especialmente en dosis altas. Otros efectos adversos que se observaron de forma poco habitual incluyeron la migración del implante, hipotonía transitoria tras la administración y opacidad de cápsula posterior en ojos pseudofáquicos.

El estudio de Jaffe y Pavesio (2020)[7] constituye uno de los ensayos clínicos de fase III más relevantes para entender el comportamiento del implante de FAc de 0,2 µg/24 h en la uveítis no infecciosa del segmento posterior. Este ensayo prospectivo y multicéntrico aleatorizó a 129 pacientes para recibir el implante de FAc frente a inyección simulada (que podía recibir el tratamiento estándar sistémico y terapias de rescate con corticoides o inmunosupresores). Un 42,5% de los pacientes del grupo de tratamiento requirió medicación hipotensora, frente al 33,3% del grupo de inyección simulada. Sin embargo, la incidencia de cirugía filtrante de glaucoma fue notablemente menor en el primer grupo. Los autores sugieren que el control sostenido de la inflamación que proporciona el dispositivo protege las estructuras oculares del daño derivado de las recurrencias uveíticas. Estos datos refuerzan la idea de que la microdosis constante de FAc no solo es eficaz para evitar brotes, sino que en determinados pacientes puede presentar un perfil de seguridad superior al manejo episódico con esteroides de rescate o altas dosis de terapia sistémica convencional, los cuales exponen al ojo a fluctuaciones inflamatorias y tensionales de mayor riesgo.

Resultados en vida real

Implante de dexametasona

Los estudios de vida real para iDEX coinciden con los ensayos clínicos pivotales, donde los acontecimientos adversos más frecuentemente descritos son la elevación de la PIO, formación de cataratas y hemorragia conjuntival o vítrea. Raramente se observan complicaciones graves, como endoftalmitis, retinitis necrotizante o necesidad de cirugía de glaucoma[8,9].

Se ha observado que la edad joven, el sexo masculino, la presencia de uveítis, OVR y el glaucoma tratado con dos o tres fármacos hipotensores son factores de riesgo para HTO secundaria[10]. Asimismo, se ha descrito que el incremento de PIO en ojos con glaucoma o HTO se puede controlar con tratamiento médico adicional[11].

La incidencia de HTO no cambia con el aumento del número de inyecciones intravítreas, por lo que no se ha observado efecto acumulativo[10].

Respecto a los pacientes con afaquia, lente de cámara anterior, lente de soporte iridiano o escleral, existen casos en la literatura médica donde el iDEX ha migrado a cámara anterior produciendo edema corneal. Se han descrito la ausencia de cápsula posterior y la vitrectomía previa como factores de riesgo para la migración del implante. Entre los pacientes que requirieron extracción quirúrgica del implante de cámara anterior, la intervención temprana redujo la probabilidad de edema corneal permanente. Además, algunos de ellos requirieron trasplante corneal[12,13].

Existen pocos casos reportados en la literatura de retinitis necrotizante tras la inyección intravítrea del iDEX. El mecanismo propuesto es que la inmunosupresión intraocular local podría favorecer la reactivación viral[14].

La evidencia científica en las pacientes embarazadas es muy escasa y de nivel de evidencia muy bajo. Sin embargo, los casos publicados no reportan complicaciones fetales[15].

Implante de fluocinolona

Un aspecto diferencial que ha contribuido a minimizar el riesgo de HTO asociado al implante de FAc es la selección previa de los pacientes, estrategia evaluada en el estudio PALADIN[16]. Este estudio en vida real destaca el valor predictivo de la respuesta previa a corticoides: el 96,92 % de los ojos que se mantuvo con PIO estable (<25 mmHg) ante administraciones previas de corticoides intraoculares (Ozurdex®/triamcinolona) mantuvo cifras similares con Iluvien®.

El estudio Medisoft[17] aportó evidencia complementaria a la del estudio PALADIN al evaluar el perfil de seguridad del implante de FAc en una población más heterogénea y representativa de la práctica clínica habitual. A diferencia de PALADIN, no se limitó a pacientes con buena tolerancia previa a los corticoides, lo que permitió comparar los resultados entre ojos con y sin antecedentes de HTO inducida por esteroides. Los resultados revelaron una diferencia significativa: aquellos sujetos identificados como corticorrespondedores presentaron tasas notablemente superiores de picos tensionales severos (35,1%) en comparación con el grupo sin antecedentes (8%). Asimismo, la necesidad de cirugía filtrante fue sustancialmente menor en los pacientes sin historial

de HTO, lo que ratifica que la estratificación del riesgo basada en la respuesta previa a esteroides es el factor determinante para predecir el pronóstico tensional tras el implante.

El estudio IRISS (*Iluvien Registry Safety Study*)[18] aportó evidencia robusta sobre la seguridad a largo plazo del implante de FAc en una cohorte amplia de pacientes. Con un seguimiento medio de tres años, los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes fáquicos requieren cirugía de catarata tras la administración del dispositivo en un tiempo medio de 13,6 meses. La incidencia de HTO severa (mayor de 30 mmHg) y la necesidad de cirugía filtrante se mantuvieron en niveles reducidos (14,4 y 4,3%, respectivamente), demostrando una consistencia notable con los datos obtenidos en los ensayos clínicos de fase III de Jaffe y Pavesio[7].

El estudio retrospectivo de Dobler *et al.*[19], cuyo periodo de seguimiento coincidió con la pandemia de COVID-19, proporcionó una perspectiva crítica sobre el perfil de seguridad del implante de FAc en condiciones de práctica clínica real a cinco años. A diferencia de los ensayos pivotales, esta cohorte presentaba una mayor susceptibilidad basal, con un 16% de los ojos bajo terapia hipotensora previa a la intervención. Al concluir el estudio, la proporción de pacientes medicados ascendió al 70%, una cifra superior a la reportada en otros registros. Los autores asocian este incremento a una gestión clínica conservadora derivada de las restricciones sanitarias, las cuales imposibilitaron un seguimiento presencial riguroso. Esta situación favoreció el tratamiento preventivo e indefinido de fármacos hipotensores ante la dificultad de realizar ajustes terapéuticos. No obstante, el manejo tensional global se demostró eficaz, dado que la necesidad de intervenciones quirúrgicas mayores se mantuvo en niveles reducidos y alineados con la evidencia científica precedente.

Discusión

El iDEX presenta un perfil de seguridad similar en los ensayos clínicos y los estudios de vida real. En ambos se observa que los acontecimientos adversos más frecuentes son: la PIO elevada, la formación de cataratas y la hemorragia conjuntival o vítrea.

Además, en los estudios de vida real, se corrobora que este tratamiento no está contraindicado en pacientes con glaucoma, aunque se ha observado que los pacientes en tratamiento con dos o tres fármacos presentan mayor riesgo de aumento de PIO. Por otro lado, los pacientes con lentes de soporte iridiano o escleral, incluso las que poseen una óptica grande[13], presentan riesgo de migración del iDEX a cámara anterior, con el riesgo de edema corneal secundario.

El desarrollo de catarata es un efecto intrínseco de los corticosteroides intraoculares. Se estima que entre el 74 y el 80% de los pacientes fáquicos requerirán cirugía tras el implante de FAc, con una aparición media de 11 a 14 meses[4,7]. Al ser un evento previsible, el facultativo debe evaluar el balance beneficio-riesgo, priorizando la ganancia visual y la cronicidad de la patología. El perfil de seguridad ocular en cuanto a la PIO en el uso del implante de FAc de 0,19 mg requiere una interpretación clínica que trascienda la mera observación de las tasas de complicaciones.

En primer lugar, la elevación de la PIO no solo se debe al fármaco; a menudo es consecuencia de una inflamación basal mal controlada. Datos de Jaffe y Pavesio[7] confirman que la liberación sostenida de FAc que ofrece el implante Iluvien® puede reducir la necesidad de cirugía de glaucoma frente al tratamiento con terapias sistémicas en casos de uveítis posterior no infecciosa. Así, el uso precoz de implantes intravítreos resulta más protector que el manejo sistémico prolongado. Este fenómeno sugiere que el control sostenido de la inflamación intraocular podría proteger las estructuras de drenaje del humor acuoso frente al daño inflamatorio crónico.

Por otro lado, es fundamental distinguir el perfil del implante de microdosis frente a dispositivos de mayor carga. La evidencia de los estudios FAME[4] y PALADIN[16] indica que aumentar la dosis de fluocinolona no mejora la eficacia, pero sí eleva el riesgo: mientras el estudio MUST[6] (implante de 0,59 mg de FAc) reportó un 30% de cirugías de glaucoma, Iluvien® mostró solo un 4,8% en FAME[4] y un 1,2% en vida real[16]. Por tanto, la seguridad del implante debe contextualizarse según la dosis empleada.

Finalmente, la capacidad de predecir el curso evolutivo mediante la selección adecuada del paciente no corticorrespondedor ha mostrado ser un factor determinante para la seguridad a largo plazo. Los datos de PALADIN[16] y Medisoft[17] confirman que la respuesta tensional previa es el mejor predictor de seguridad a largo plazo. Dada la farmacocinética de Iluvien®, la presencia de HTO previa obliga a una reflexión rigurosa: el facultativo debe decidir si el beneficio terapéutico compensa el riesgo de una HTO sostenida y su posible resolución quirúrgica.

Conclusión

Los implantes intravítreos de corticosteroides son fármacos seguros y eficaces para el tratamiento del edema macular de predominio inflamatorio.

El iDEX es un fármaco seguro, pero hay que conocer su perfil de seguridad para un correcto seguimiento del paciente y el manejo de sus posibles acontecimientos adversos.

La evidencia analizada permite concluir que el implante de FAc de 0,19 mg constituye una herramienta terapéutica de alta eficacia y sostenibilidad para el manejo de patologías crónicas de etiología inflamatoria. Su perfil de seguridad, especialmente en cuanto a la PIO, debe evaluarse en el contexto de la patología de base y la carga farmacológica del dispositivo. Los datos demuestran que el control sostenido de la inflamación mediante este dispositivo es eficaz y puede proteger al nervio óptico de la morbilidad asociada a los brotes recurrentes y a la toxicidad observada en implantes de mayor dosis.

Asimismo, los resultados que muestran los ensayos clínicos y estudios en fase IV sugieren que el manejo requiere una selección precisa del paciente, pues los pacientes no corticorrespondedores tendrán una evolución de la PIO más predecible y cifras tensionales más estables[6]. No obstante, la naturaleza prolongada del implante exige una vigilancia continua y una valoración íntegra, especialmente ante el paciente corticorrespondedor. La trazabilidad de la respuesta previa a esteroides es un factor determinante en el manejo clínico, permitiendo maximizar la seguridad del dispositivo de FAc sin comprometer el pronóstico funcional del paciente.

Puntos clave

- Tanto en ensayos clínicos como en estudios de vida real, los implantes de corticosteroides intravítreos iDEX y FAc muestran un perfil de seguridad globalmente consistente, sin aparición de nuevas señales relevantes en práctica clínica.
- La elevación de la PIO y la formación de catarata constituyen los principales eventos adversos en ambos entornos, con frecuencias y características similares entre estudios pivotales y registros observacionales.
- En iDEX, la HTO suele ser precoz, transitoria y controlable con tratamiento médico, con baja tasa de progresión a cirugía filtrante, hallazgo reproducido en vida real.
- En FAc, la seguridad a largo plazo está fuertemente modulada por la selección del paciente, especialmente por la respuesta tensional previa a corticoides, confirmada como principal predictor en estudios observacionales.
- La evidencia en vida real refuerza los hallazgos de los ensayos clínicos y permite refinar la estratificación del riesgo, optimizando la indicación terapéutica y mejorando la seguridad en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

1. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
2. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.
3. Lowder C, Belfort R, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545-53.
4. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, *et al.* Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-35.e2.
5. Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group; Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, *et al.* Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1916-26.
6. Reddy A, Liu SH, Brady CJ, Sieving PC, Palestine AG. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;8:CD010469.
7. Jaffe GJ, Pavesio CE. Effect of a fluocinolone acetonide insert on recurrence rates in noninfectious intermediate, posterior, or panuveitis: three-year results. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1395-404.
8. Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, Sivaprasad S, Bandello F, Lanzetta P, *et al.* A collaborative retrospective study on the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with diabetic macular edema: the European DME Registry Study. *Ophthalmology*. 2020;127(3):377-93.
9. Zhao CF, Lan L, Shi XY, Li J, Fan S. Assessment of the real-world safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex): novel insights from a comprehensive pharmacovigilance analysis utilizing the FAERS database. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2025;26(1):29.
10. Rezkallah A, Mathis T, Abukhashabah A, Voirin N, Malclès A, Agard É, *et al.* Long-term incidence and risk factors of ocular hypertension

following dexamethasone-implant injections: the SAFODEX-2 study. *Retina*. 2021;41(7):1438-45.

11. Soliman MK, Zarranz-Ventura J, Chakravarthy U, McKibbin M, Brand C, Menon G, *et al.* United Kingdom database study of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for macular edema related to retinal vein occlusion. *Retina*. 2023;43(4):679-87.
12. Khurana RN, Appa SN, McCannel CA, Elman MJ, Wittenberg SE, Parks DJ, *et al.* Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):67-71.
13. Sejournet L, Bontemps J, Mathis T, Kodjikian L. Anterior chamber migration of dexamethasone implant in a patient implanted with Carlevale sutureless scleral fixation intraocular lens: a case report. *Case Rep Ophthalmol.* 2026;17(1):105-10.
14. Zhang ZY, Liu XY, Jiang T. Acute retinal necrosis following dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) administration in an immunocompetent adult with a history of HSV encephalitis: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):247.
15. Capuano V, Serra R, Oubraham H, Zambrowski O, Amana D, Zerbib J, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for choroidal neovascularization during pregnancy. *Retin Cases Brief Rep*. 2019;13(4):300-7.
16. Singer MA, Sheth V, Mansour SE, Coughlin B, Gonzalez VH. Three-year safety and efficacy of the 0.19-mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: the PALADIN study. *Ophthalmology*. 2022;129(6):605-13.
17. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, Menon G, Talks J; Medisoft Audit Group. Extended real-world experience with the ILUVIEN® (fluocinolone acetonide) implant in the United Kingdom: 3-year results from the Medisoft® audit study. *Eye*. 2022;36(5):1012-8.
18. Khoramnia R, Peto T, Koch F, Taylor SR, Castro de Sousa JP, Hill L, *et al.* Safety and effectiveness of the fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN): 3-year results from the European IRISS registry study. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(10):1502-8.
19. Dobler E, Mohammed BR, Chavan R, Lip PL, Mitra A, Mushtaq B. Clinical efficacy and safety of intravitreal fluocinolone acetonide implant for the treatment of chronic diabetic macular oedema: five-year real-world results. *Eye*. 2023;37(11):2310-5.

9. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

9.1. *Port delivery platform*
R. Dolz-Marco, R. Gallego-Pinazo 415

9.2. Tratamientos para la atrofia geográfica
JF. Santamaría, J. Monés 423

9.3. Terapia génica
E. Cobos, M. Prat, M. Yustes 429

9.4. Nuevas moléculas
RP. Casaroli-Marano 437

Port delivery platform
Port delivery platform

R. Dolz-Marco, R. Gallego-Pinazo

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):415-422
doi: 10.18176/annalsoftal.0098

Resumen

El PDS (*port delivery system*) con ranibizumab, comercializado en algunos países como Contivue® con Susvimo®, representa una estrategia innovadora para la administración continua de terapia antiangiogénica en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), edema macular diabético (EMD) y retinopatía diabética (RD). Este sistema intraocular implantable y recargable ha sido diseñado para reducir la carga terapéutica asociada a las inyecciones intravítreas repetidas, manteniendo niveles intraoculares sostenidos de un fármaco, actualmente ranibizumab. Los ensayos clínicos pivotales en DMAEn (Ladder y Archway), demostraron que el PDS con recarga cada 24 semanas ofrece una eficacia visual no inferior a las inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab, con una disminución significativa del número de tratamientos requeridos. En patología diabética, el ensayo clínico Pagoda confirmó la no inferioridad del PDS rellenado cada 24 semanas frente a ranibizumab mensual en EMD, mientras que Pavilion demostró mejoría significativa de la escala de severidad de RD y reducción de eventos de progresión en RD no proliferativa sin EMD frente a observación. Los estudios de extensión a largo plazo y los datos iniciales de práctica clínica real apoyan la durabilidad del abordaje, aunque la experiencia de vida real en EMD y RD continúa siendo incipiente por la aprobación regulatoria reciente. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico y la integridad de la conjuntiva a medio y largo plazo han mejorado progresivamente gracias a las actualizaciones y la precisión de los pasos quirúrgicos, así como el control estrecho en el proceso de rellenado. En conjunto, el PDS constituye una alternativa prometedora para pacientes con enfermedades retinianas crónicas dependientes de los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), especialmente aquellos con una elevada carga terapéutica.

Palabras clave: *Port delivery system*. Ranibizumab. Degeneración macular asociada a la edad neovascular. Edema macular diabético. Liberación sostenida. Anti-VEGF.

Resum

El *port delivery system* (PDS) amb ranibizumab, comercialitzat a alguns països com Contivue® amb Susvimo®, representa una estratègia innovadora per a l'administració contínua de teràpia antiangiogènica en pacients amb degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn), edema macular diabètic (EMD) i retinopatia diabètica (RD). Aquest sistema intraocular implantable i recarregable ha estat dissenyat per reduir la càrrega terapèutica associada a les injeccions intravítries repetides, mantenint nivells intraoculars sostinguts d'un fàrmac, actualment ranibizumab. Els assaigs clínics pivotals a DMAEn (Ladder i Archway), van demostrar que el PDS amb recàrrega cada 24 setmanes ofereix una eficàcia visual no inferior a les injeccions intravítries mensuals de ranibizumab, amb una disminució significativa del nombre de tractaments requerits. En patologia diabètica, l'assaig clínic Pagoda va confirmar la no inferioritat del PDS emplenat cada 24 setmanes davant de ranibizumab mensual a EMD, mentre que Pavilion va demostrar millora significativa de l'escala de severitat de RD i reducció d'esdeveniments de progressió en RD no proliferativa sense EMD davant d'observació. Els estudis d'extensió a llarg termini i les dades inicials de pràctica clínica real donen suport a la durabilitat de l'abordatge, encara que l'experiència de vida real en EMD i RD continua sent incipient per l'aprovació reguladora recent. Les complicacions relacionades amb el procediment quirúrgic i la integritat de la conjuntiva a mitjà i llarg termini han millorat progressivament gràcies a les actualitzacions i la precisió dels passos quirúrgics, així com el control estret en el procés d'emplenament. En conjunt, el PDS constitueix una alternativa prometedora per a pacients amb malalties retinianes cròniques dependents dels inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF), especialment aquells amb una elevada càrrega terapèutica.

Paraules clau: *Port delivery system*. Ranibizumab. Degeneració macular associada a l'edat neovascular. Edema macular diabètic. Aliberament sostingut. Anti-VEGF.

Abstract

The port delivery system (PDS) with ranibizumab, marketed in some countries as Contivue® or Susvimo®, represents an innovative strategy for the continuous delivery of anti-angiogenic therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD), diabetic macular edema (DME), and diabetic retinopathy (DR). This implantable, refillable intraocular system was designed to reduce the treatment burden associated with repeated intravitreal injections while maintaining sustained intraocular levels of the drug (currently ranibizumab). Pivotal clinical trials in nAMD (Ladder and Archway) demonstrated that the PDS, with refills every 24 weeks, offers visual efficacy non-inferior to monthly intravitreal ranibizumab injections, while significantly reducing the number of treatments required. In diabetic eye disease, the Pagoda trial confirmed the non-inferiority of the PDS (refilled every 24 weeks) versus monthly ranibizumab for DME, while the Pavilion trial demonstrated significant improvement in DR severity scores and a reduction in progression events in non-proliferative DR without DME compared to observation. Long-term extension studies and initial real-world clinical data support the durability of this approach, although real-world experience with DME and DR remains limited due to the recent regulatory approval. Complications related to the surgical procedure and medium- to long-term conjunctival integrity have progressively improved thanks to refinements and increased precision in surgical steps, as well as strict control during the refill process. Overall, the PDS represents a promising alternative for patients with chronic retinal diseases requiring anti-VEGF therapy, particularly those facing a high treatment burden.

Keywords: Port delivery system. Ranibizumab. Neovascular age-related macular degeneration. Diabetic macular edema. Sustained release. Anti-VEGF.

9.1. *Port delivery platform*
Port delivery platform

R. Dolz-Marco, R. Gallego-Pinazo
Unidad de Mácula. Clínicas Oftalvist. Valencia.

Correspondencia:
Rosa Dolz-Marco
E-mail: rosadolzmarco@gmail.com

Introducción

Las enfermedades retinianas crónicas mediadas por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), incluyendo la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), el edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética (RD), entre otras, constituyen la causa principal de pérdida irreversible de visión y generan una elevada carga asistencial. La introducción de la terapia anti-VEGF modificó radicalmente el pronóstico funcional de estos pacientes, permitiendo su estabilización e incluso una mejoría visual significativa[1,2].

Sin embargo, los regímenes convencionales requieren visitas frecuentes y múltiples inyecciones intravítreas. Esta necesidad resulta especialmente relevante en pacientes con diabetes, en quienes la edad laboral, la coexistencia de comorbilidades sistémicas, la bilateralidad y las dificultades de adherencia pueden comprometer los resultados visuales obtenidos en la práctica clínica real[3-5].

Diversos estudios observacionales han demostrado que los resultados obtenidos fuera de los ensayos clínicos suelen ser inferiores a los observados en protocolos controlados, principalmente debido a infrautilización terapéutica, retrasos en el seguimiento y dificultades logísticas. En este contexto, el desarrollo de sistemas de liberación sostenida constituye una prioridad estratégica en retina médica[3-5].

El PDS con ranibizumab fue desarrollado como una estrategia para proporcionar una liberación sostenida de anti-VEGF mediante un implante localizado en la *pars plana*. Este dispositivo recargable permite mantener concentraciones intraoculares terapéuticas durante periodos prolongados, reduciendo potencialmente la necesidad de inyecciones repetidas y la carga asistencial para pacientes y sistemas sanitarios[6-8].

El sistema consiste en un reservorio implantable relleno con ranibizumab a alta concentración (100 mg/mL), capaz de liberar el fármaco de forma continua hacia la cavidad vítrea. El implante se coloca mediante un procedimiento quirúrgico bajo anestesia

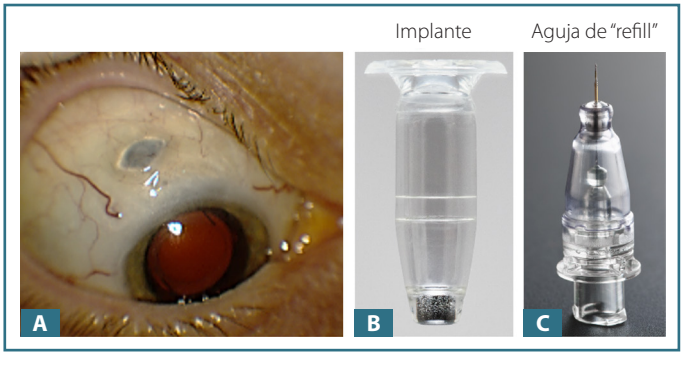


Figura 1. (A) Imagen del implante PDS en un ojo derecho (imagen izquierda), véase el cuadrante temporal superior donde se encuentra implantado. **(B)** El implante consta de una pestaña extrascleral, un tabique autosellante, un depósito de fármaco rellenable (volumen de 0,02 mL) y un elemento de control de liberación. **(C)** Para el relleno del implante, se utiliza una aguja especial con una doble vía por la que se inyecta el fármaco nuevo, siendo a la vez recogido el fluido presente en el reservorio. Imágenes utilizadas con autorización. Copyright © 2023 F. Hoffmann-La Roche Ltd. Todos los derechos reservados.

local y puede recargarse periódicamente mediante una técnica de rellenado (*refill-exchange*) realizada en consulta[6-8]. En la Figura 1 puede observarse el punto de implante, la estructura del implante, así como la aguja para la recarga en consulta.

Aunque el desarrollo clínico inicial se centró en DMAEn, el programa pivotal posterior amplió el concepto a EMD y RD. Esta expansión es relevante porque ambas indicaciones comparten la necesidad de control crónico de la actividad vascular y porque la durabilidad terapéutica puede tener un impacto particularmente alto en pacientes con diabetes, en quienes la adherencia a visitas e inyecciones repetidas representa un reto clínico frecuente[9,10].

Técnica quirúrgica y procedimiento de recarga

El implante del PDS requiere experiencia quirúrgica vitreorretiniana y una técnica estandarizada. Se recomienda iniciar la cirugía marcando el punto anatómico de las XII para posicionar correctamente el implante en el cuadrante temporal superior. Se coloca una vía de infusión a cámara vítrea como procedimiento de seguridad ante casos de hipotonía, y una sutura de tracción corneal para conseguir una mejor visualización del cuadrante temporal superior (Figura 2). El procedimiento incluye siete pasos:

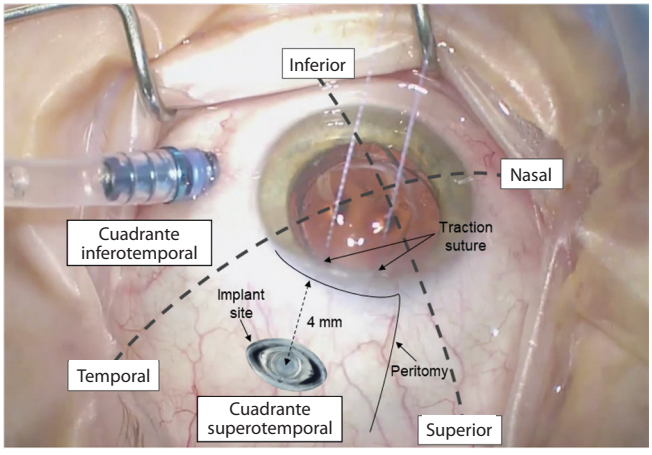


Figura 2. Vista del cirujano del ojo izquierdo. Diagrama del ojo que muestra los cuadrantes, el sitio de implante, la ubicación de la peritomía, la sutura de tracción colocada y la colocación de la línea de infusión.
Imágenes utilizadas con autorización. Copyright © 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. todos los derechos reservados.

1) peritomía de al menos 6 × 6 mm con disección conjuntival y de la cápsula de Tenon; 2) preparación del implante con el relleno inicial de fármaco; 3) incisión escleral de 3,5 mm; 4) tratamiento láser en pars plana; 5) incisión coroidea penetrante de 3,2 mm; 6) inserción perpendicular del implante; y 7) sutura de la conjuntiva y cápsula de Tenon[7,8] (Figura 3).

Posteriormente, el dispositivo puede recargarse mediante el procedimiento de *refill-exchange*, pensado para ser realizado en consulta, pero con posibilidad de hacerse igualmente en sala blanca o quirófano, según disponibilidad. Esta técnica se basa en tres principios fundamentales de entorno, visualización y perpendicularidad. Crear el espacio propicio para el procedimiento, junto a una correcta visualización del *septum* del implante (ayudado con telelupas y luz, o mediante el uso de microscopio quirúrgico) y la introducción perpendicular de la aguja, son esenciales para minimizar las complicaciones[7,8].

En 2016 se introdujo la aplicación de tratamiento láser en *pars plana* a la técnica quirúrgica para minimizar el riesgo de hemorragia vítrea. En junio de 2020 se implementaron otras modificaciones relevantes, tanto en la técnica quirúrgica como en el procedimiento de recarga. Entre ellas, destacan la optimización de la disección escleral para evitar dislocaciones (previamente se permitían incisiones de hasta 3,7 mm); un manejo más atraumático de la conjuntiva y Tenon y una sutura final con anclaje escleral y solapamiento en el limbo para minimizar el riesgo de endoftalmitis y retracción de la conjuntiva; y la eliminación de movimientos de rotación durante la punción del *septum* en los procedimientos de relleno para minimizar el daño estructural. Estas modificaciones se asociaron posteriormente a una reducción significativa de eventos adversos graves, especialmente endoftalmitis. Finalmente en 2022, se introdujo el concepto de entorno, visualización y perpendicularidad para aumentar el éxito en los procedimientos de rellenado[7,8,11].

Resultados de ensayos clínicos

Estudio Ladder

El ensayo clínico de fase II Ladder constituyó el primer ensayo clave en el desarrollo clínico del PDS con ranibizumab para DMAEn. Es un estudio multicéntrico, aleatorizado y de escalado de dosis que comparó tres concentraciones diferentes de ranibizumab administradas mediante el PDS (10 mg/mL, 40 mg/mL y 100 mg/mL)

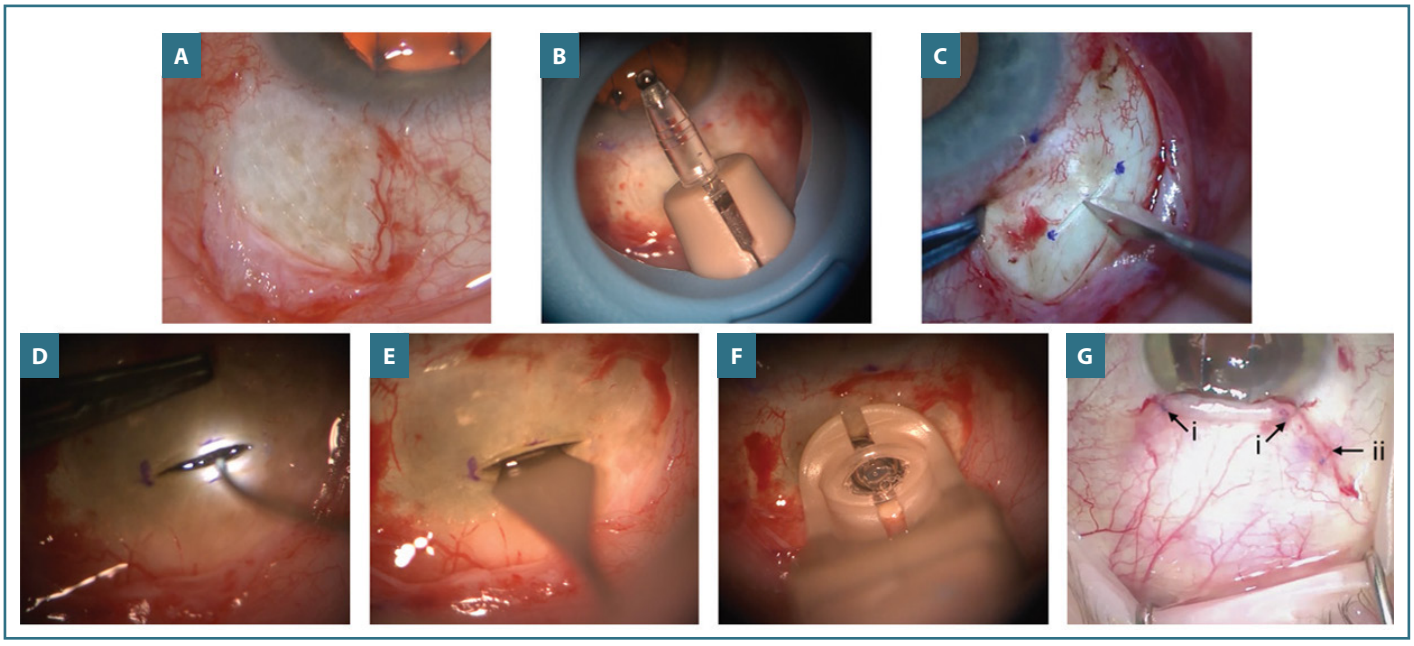


Figura 3. Procedimiento de inserción del implante del PDS. **(A)** Peritomía (disección de ≥ 6 × 6 mm con cauterio para lograr la hemostasia). **(B)** Preparación del implante (llenado lento del implante con ranibizumab durante aproximadamente 5-10 segundos). **(C)** Disección escleral (disección de espesor total de la esclera de 3,5 mm hasta que la *pars plana* sea totalmente visible). **(D)** Ablación con láser de la *pars plana* (sonda láser de 532 nm [iniciando con una potencia de 300 mW y una duración de 1.000 ms] para aplicar cuidadosamente puntos de láser contiguos y superpuestos a lo largo de toda la extensión de la *pars plana* expuesta hasta lograr la ablación completa). **(E)** Incisión en la *pars plana* (bisturí de incisión lineal de 3,2 mm introducido perpendicularmente a través del centro de la disección escleral). **(F)** Inserción del implante (colocación del implante en la incisión mediante la herramienta de inserción). **(G)** Cierre: tanto la conjuntiva como la cápsula de Tenon se cierran mediante anclaje escleral en el vértice de la peritomía; se colocan suturas para la incisión radial alejadas del implante; (i) colocación ideal de la sutura con un ligero exceso de tejido en el limbo; (ii) colocación ideal de la sutura de la incisión radial alejada del implante.
Imágenes utilizadas con autorización. Copyright © 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. Todos los derechos reservados.

frente a inyecciones intravítreas mensuales convencionales de ranibizumab 0,5 mg. El objetivo principal fue evaluar la seguridad, la tolerabilidad y el tiempo hasta la necesidad de recarga del implante. Los resultados demostraron una clara relación dosis-respuesta, siendo la concentración de 100 mg/mL la que proporcionó mayor durabilidad terapéutica. Aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con PDS 100 mg/mL no requirió recarga antes de las 24 semanas, manteniendo resultados funcionales y anatómicos comparables al tratamiento mensual convencional. Además, el estudio confirmó la viabilidad del concepto de liberación continua intraocular de anti-VEGF y estableció las bases para el posterior desarrollo del ensayo pivotal de fase III Archway[2,12].

Estudio Archway

El ensayo clínico de fase III Archway comparó el PDS cargado con ranibizumab 100 mg/mL y recargas programadas cada 24 semanas frente a inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab 0,5 mg en pacientes con DMAEn previamente respondedores a tratamiento anti-VEGF. Los resultados demostraron la no inferioridad del PDS respecto al tratamiento mensual en términos de agudeza visual, con ganancias visuales mantenidas de forma comparable durante el seguimiento. Un hallazgo especialmente relevante fue la elevada durabilidad del sistema: el 98,4% de los pacientes asignados al grupo PDS no requirió tratamiento suplementario durante los primeros seis meses antes de la primera recarga programada, y aproximadamente el 95% permaneció sin necesidad de inyecciones intravítreas adicionales hasta la semana 40. Estos datos confirmaron que la mayoría de los pacientes podían mantener el control de la enfermedad con únicamente dos procedimientos de recarga al año[12].

Además de los resultados anatómicos y funcionales, Archway evaluó la experiencia del paciente mediante cuestionarios validados de satisfacción y preferencia terapéutica. Los pacientes

tratados con PDS mostraron una reducción significativa de la carga asociada al tratamiento y a las visitas frecuentes. En los análisis de preferencias, alrededor del 93% de los pacientes que recibieron el implante manifestaron preferir el PDS frente a las inyecciones intravítreas periódicas, destacando la menor frecuencia de tratamientos y la percepción de una mayor comodidad. Estos resultados pusieron de manifiesto que, además de mantener la eficacia anatómica y funcional, el PDS podía mejorar de forma sustancial la satisfacción del paciente y reducir la carga asistencial asociada al tratamiento crónico de la DMAEn[12].

Estudio Portal

El estudio Portal, que constituye la fase de extensión a largo plazo de los ensayos Ladder, Archway y Velodrome, proporciona la evidencia más sólida sobre la seguridad y eficacia mantenidas del PDS en condiciones de seguimiento prolongado. Este estudio multicéntrico y abierto incluye pacientes previamente tratados con el implante en los ensayos clínicos, permitiendo evaluar resultados más allá de los cuatro años de exposición continuada al dispositivo. Los datos mostraron que la agudeza visual se mantuvo estable durante todo el seguimiento, con cambios mínimos respecto a los valores basales de Archway y sin evidencia de pérdida progresiva de eficacia. Asimismo, los parámetros anatómicos evaluados mediante tomografía de coherencia óptica permanecieron controlados con recargas semestrales programadas. Desde el punto de vista de la durabilidad, la gran mayoría de los pacientes continuó siendo manejada exclusivamente con las recargas previstas cada 24 semanas, sin necesidad de tratamientos suplementarios a cinco y siete años de seguimiento. En cuanto a la seguridad, Portal permitió caracterizar mejor las complicaciones asociadas al implante a largo plazo. Tras la introducción de modificaciones en la técnica quirúrgica y en el diseño de algunos componentes del procedimiento, se observó una reducción significativa de los casos de endoftalmitis y de otras complicaciones relacionadas con la conjuntiva, confirmando la importancia de la correcta cobertura conjuntival del implante. Los resultados de Portal demostraron que el PDS puede proporcionar un control sostenido de la DMAEn durante varios años con una carga terapéutica muy reducida, reforzando el concepto de liberación continua de anti-VEGF como una alternativa viable a las inyecciones intravítreas repetidas en la práctica clínica habitual[11,13].

Estudio Pagoda

Pagoda fue un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento del evaluador visual y comparador activo, diseñado para evaluar el PDS con ranibizumab 100 mg/mL con recargas cada 24 semanas frente a ranibizumab intravítreo mensual en pacientes con EMD con afectación central[9].

El estudio incluyó 634 pacientes aleatorizados en proporción 3:2 a PDS cada 24 semanas o ranibizumab mensual. Tras cuatro dosis mensuales iniciales de ranibizumab en el brazo PDS y posterior implante del dispositivo, la variable principal fue el cambio de la mejor agudeza visual corregida desde el basal, promediado en las semanas 60 y 64[9].

Pagoda alcanzó su objetivo principal de no inferioridad. La ganancia media ajustada de agudeza visual fue de +9,6 letras con PDS cada 24 semanas y +9,4 letras con ranibizumab mensual, con una diferencia de 0,2 letras y un intervalo de confianza del 95% de –1,2 a 1,6. El tratamiento continuo consiguió, por tanto, resultados visuales comparables al régimen mensual, con una pauta de recarga semestral[9].

Desde el punto de vista anatómico, el PDS mantuvo el control del edema macular y mostró reducciones del grosor central comparables al comparador mensual. Como en otros estudios del programa, se observó una disminución transitoria de agudeza visual tras un mes de la cirugía, que se recuperó posteriormente. Los eventos adversos oculares de especial interés fueron más frecuentes con PDS que con ranibizumab mensual, pero no se notificaron casos de endoftalmitis ni desprendimiento de retina en el grupo PDS durante el análisis primario[9].

Estudio Pavilion

Pavilion fue un ensayo de fase III multicéntrico y aleatorizado que evaluó el PDS con ranibizumab 100 mg/mL con recargas cada 36 semanas frente a observación en pacientes con RD no proliferativa moderadamente severa o severa, sin EMD central al inicio. Ambos grupos fueron monitorizados periódicamente y podían recibir tratamiento de rescate si desarrollaban EMD con afectación central, RD proliferativa o neovascularización del segmento anterior[10].

El estudio incluyó 174 pacientes aleatorizados a PDS cada 36 semanas o control. La variable principal fue la proporción de pacientes con mejoría de al menos dos niveles en la escala del estudio sobre

el tratamiento precoz de la RD (ETDRS, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)-escala de gravedad de la RD (DRSS, *Diabetic Retinopathy Severity Scale*) a la semana 52[10].

Pavilion demostró un efecto modificador de la enfermedad. A la semana 52, el 80,1% de los pacientes tratados con PDS alcanzó una mejoría de al menos dos niveles en la escala DRSS frente al 9,0% del grupo control. Además, el desarrollo de EMD con afectación central, RD proliferativa o neovascularización del segmento anterior, fue menor con PDS (7,1%) que en el grupo de observación (47,0%), con una razón de riesgos de 0,12[10].

La agudeza visual se mantuvo globalmente estable, con una disminución transitoria tras la cirugía del implante que se resolvió posteriormente. Los eventos adversos oculares de especial interés ocurrieron en el 16,2% de los pacientes tratados con PDS; no se notificó ningún caso de endoftalmitis en el primer año. Estos resultados apoyan el potencial del PDS no solo como tratamiento de edema, sino también como estrategia de control sostenido de la progresión de la RD en pacientes seleccionados[10].

Resultados en vida real

Aunque la evidencia de vida real todavía es relativamente limitada en comparación con los ensayos clínicos pivotales, las experiencias publicadas hasta la fecha aportan información relevante sobre selección de pacientes, curva de aprendizaje y aplicabilidad clínica del sistema[3,14].

Las primeras series multicéntricas estadounidenses sugieren que el PDS puede reproducir en la práctica clínica habitual gran parte de los beneficios observados en Archway, especialmente en pacientes con elevada carga terapéutica previa y buena respuesta histórica a anti-VEGF. El estudio SUMMIT y otras series retrospectivas multicéntricas demostraron estabilidad funcional y anatómica durante aproximadamente un año de seguimiento[13]. Asimismo, la mayoría de los pacientes mantuvo intervalos prolongados entre recargas, confirmando parcialmente la durabilidad observada en los ensayos clínicos[3].

En el caso específico de EMD y RD, la evidencia de vida real con PDS es todavía muy limitada, ya que la aprobación para EMD y RD es reciente y la mayor parte de la experiencia poscomercialización procede de DMAEn. La necesidad clínica en enfermedad diabética es especialmente clara. En la práctica habitual, los pacientes con EMD reciben con frecuencia menos inyecciones y controles que en los ensayos clínicos, con peor recuperación visual y mayor riesgo de recurrencia anatómica. Un sistema de liberación continua podría mitigar parte de esta brecha al desacoplar el control farmacológico de la frecuencia mensual de inyección, aunque no elimina la necesidad de revisiones periódicas ni de una adecuada selección quirúrgica. Por tanto, en 2026, los resultados de Pagoda y Pavilion deben interpretarse como la principal base de evidencia para estas indicaciones, mientras se acumulan registros prospectivos y series observacionales independientes[4,5,9].

En RD sin EMD central, la extrapolación a vida real debe ser prudente. Aunque Pavilion demostró reducción de progresión hacia EMD con afectación central, retinopatía proliferativa o neovascularización anterior, la indicación preventiva exige ponderar cuidadosamente el balance entre el beneficio de durabilidad y los riesgos quirúrgicos en pacientes que pueden conservar buena agudeza visual basal[10].

Algunas publicaciones preliminares también sugieren una reducción significativa del número anual de visitas y procedimientos intravítreos, aspecto especialmente relevante en pacientes ancianos con dificultades de movilidad o dependencia de cuidadores[4,5].

Sin embargo, la experiencia real también subraya la importancia de la curva de aprendizaje quirúrgica y del seguimiento especializado. La incidencia de complicaciones parece disminuir significativamente en centros con mayor experiencia[11,13].

Seguridad y efectos adversos

El perfil de seguridad del PDS difiere del asociado a las inyecciones intravítreas convencionales debido al componente quirúrgico del tratamiento. Los principales eventos adversos observados en los ensayos clínicos incluyeron erosión conjuntival, retracción conjuntival, hemorragia vítrea, catarata, dislocación del implante y endoftalmitis[6-8].

En Archway, los eventos adversos oculares de especial interés fueron más frecuentes en el grupo PDS en comparación con el grupo tratado con ranibizumab mensual, aunque la mayoría fueron manejables y ocurrieron durante el periodo perioperatorio[12].

La endoftalmitis constituye la complicación más relevante por su potencial gravedad. La mayoría de los casos se asociaron a alteraciones conjuntivales previas o concurrentes. Las modifi-

caciones técnicas introducidas tras 2020 permitieron reducir la incidencia de endoftalmitis aproximadamente desde el 2,6 hasta el 1,1%, además de mejorar los resultados visuales posteriores al evento, consiguiendo una agudeza visual estable en la mayoría de los casos, así como manteniendo el implante sin necesidad de cirugías adicionales de explante[15].

Los datos de Portal sugieren que el perfil de seguridad permanece relativamente estable a largo plazo, sin evidencia de toxicidad intraocular acumulativa relacionada con la exposición continua a ranibizumab[13].

PDS frente a PDP y perspectivas futuras

En la literatura científica se encuentran dos términos similares: el PDS y la PDP (*port delivery platform*) con diferencias conceptuales relevantes[6,7].

El término PDS hace referencia específicamente al dispositivo implantable comercializado como Contivue®, utilizado para la administración sostenida de ranibizumab 100 mg/mL, comercializado como Susvimo®. Por el contrario, el concepto PDP engloba una visión tecnológica más amplia, basada en una plataforma adaptable de liberación sostenida capaz de incorporar diferentes moléculas terapéuticas y potencialmente múltiples indicaciones oftalmológicas[6,7,15].

Desde una perspectiva regulatoria y clínica, el PDS constituye actualmente la aplicación más desarrollada y validada de esta plataforma tecnológica. Los ensayos Ladder, Archway y Portal consolidaron su utilidad en DMAEn, mientras que Pagoda y Pavilion ampliaron la evidencia pivotal a EMD y RD, demostrando que la liberación sostenida de ranibizumab puede reducir significativamente la carga terapéutica sin comprometer la eficacia visual y, en RD, puede modificar parámetros de severidad de la enfermedad[9,10,12,13].

Sin embargo, el interés futuro de la PDP va más allá de ranibizumab. La posibilidad de adaptar el sistema a nuevas moléculas anti-VEGF de mayor durabilidad, terapias combinadas o incluso agentes biológicos diferentes abre potenciales líneas de investigación relevantes. Además, el concepto de plataforma podría extenderse a patologías como EMD, edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas e incluso enfermedades con otras dianas terapéuticas, como fibrosis retiniana, enfermedades inflamatorias o hereditarias de la retina[15].

A pesar de estas perspectivas prometedoras, el futuro de la PDP dependerá de varios factores críticos. Entre ellos, destacan la optimización continua de la seguridad quirúrgica, la reducción de complicaciones conjuntivales, la simplificación del procedimiento de implantación y la demostración de coste-efectividad frente a nuevas generaciones de anti-VEGF de larga duración. Asimismo, el rápido desarrollo de terapias alternativas, incluyendo faricimab, altas dosis de aflibercept, terapias génicas subretinianas y sistemas de administración supracoroidea, obliga a posicionar estratégicamente el papel del PDS/PDP dentro del futuro ecosistema terapéutico de retina médica. Los futuros datos del estudio Velodrome serán de gran utilidad para este posicionamiento (es un ensayo clínico de fase III actualmente en marcha diseñado para evaluar la eficacia, seguridad y durabilidad del PDS con ranibizumab fuera de Estados Unidos utilizando intervalos de recarga de 24 y 36 semanas en pacientes con DMAEn)[15].

En conjunto, el PDS representa actualmente una solución terapéutica consolidada para determinados pacientes con DMAEn, mientras que la PDP simboliza una plataforma tecnológica con potencial de expansión futura hacia nuevos fármacos, indicaciones y estrategias de liberación sostenida.

Conclusión

El PDS con ranibizumab constituye una de las innovaciones más relevantes en el tratamiento de enfermedades retinianas crónicas dependientes de anti-VEGF, incluyendo DMAEn, EMD y RD[6,15].

Los ensayos clínicos pivotales han demostrado una eficacia visual no inferior respecto a las inyecciones mensuales de ranibizumab en DMAEn y EMD, junto con una reducción significativa de la carga terapéutica. En RD, Pavilion demostró una mejoría significativa de la severidad retiniana y una reducción de eventos de progresión frente a monitorización[9,10,12].

Sin embargo, el perfil de seguridad continúa condicionado por complicaciones quirúrgicas y conjuntivales, lo que hace imprescindible una adecuada selección de pacientes y experiencia quirúrgica especializada[11,13].

En pacientes cuidadosamente seleccionados, el PDS representa una estrategia prometedora para combinar eficacia sostenida, menor frecuencia de tratamiento y potencial mejora de la adherencia terapéutica en varias indicaciones retinianas crónicas[15].

Puntos clave

- El PDS con ranibizumab proporciona una liberación continua de anti-VEGF, disminuyendo la necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes y reduciendo visitas en pacientes con DMAEn y EMD.
- Los estudios Ladder, Archway y Pagoda mostraron que el PDS mantiene resultados visuales y anatómicos no inferiores a ranibizumab intravítreo mensual, con recargas semestrales o incluso más espaciadas.
- En RD, el estudio Pavilion demostró una mejoría significativa de la severidad retiniana y una reducción de eventos de progresión frente a la monitorización.
- Aunque el PDS presenta riesgos específicos asociados al implante, como endoftalmitis o complicaciones conjuntivales, la optimización de la técnica quirúrgica ha reducido significativamente estos eventos adversos.
- El PDS representa la primera aplicación clínica de una plataforma con potencial futuro (PDP).

Bibliografía

1. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, *et al*; TENAYA and LUCERNE Investigators. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
2. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(11):1640-2.
3. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, *et al*. Multi-country real-life experience of anti-VEGF therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220-6.
4. Best AL, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Grenet T, Quentel G, Delahaye-Mazza C, *et al*. Treatment efficacy and compliance in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab in a real-life setting. *J Ophthalmol*. 2018;2018:4610129.
5. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, *et al*. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-VEGF therapy in daily practice. *Retina*. 2018;38(12):2293-300.
6. Wykoff CC, Campochiaro PA, Pieramici DJ, Khanani AM, Gune S, Maia M, *et al*. Pharmacokinetics of the Port Delivery System with Ranibizumab in the Ladder Phase 2 Trial for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(5):1705-17. doi: 10.1007/s40123-022-00532-9.
7. Eichenbaum DA, Ahmed A, Hiya F. Ranibizumab port delivery system: a clinical perspective. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022;7(1):e001104.
8. Pieramici DJ, Wieland MR, Stewart JM, Chang RT, Gune SA, Malhotra VK, *et al*. Implant Insertion Procedure of the Port Delivery System With Ranibizumab: Overview and Clinical Pearls. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2022;53(5):249-56.
9. Khanani AM, Campochiaro PA, Graff JM, Marcus DM, Miller D, Mittra RA, *et al*. Continuous ranibizumab via Port Delivery System vs monthly ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: the Pagoda randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143(4):326-35.
10. Pieramici DJ, Awh CC, Chang M, Emanuelli A, Holekamp NM, Hu AY, *et al*. Port Delivery System with ranibizumab vs monitoring in nonproliferative diabetic retinopathy without macular edema: the Pavilion randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143(4):317-25.
11. Eichenbaum DA, Freeman WR, Chang MA, Brooks L, Chaudhry N, Dadgostar H, *et al*. Endophthalmitis in Eyes Treated with the Port Delivery System with Ranibizumab: Summary of Cases during Clinical Trial Development. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(2):127-43.
12. Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang MA, Miller D, Pieramici D, Adamis AP, *et al*; all Archway Investigators. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022;129(3):295-307. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.09.016.
13. Campochiaro PA, Eichenbaum D, Chang MA, Clark WL, Graff JM, Le Pogam S, *et al*. Interim Results of the Phase III Portal Extension Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(2):144-55.
14. Quarta A, Sivaprasad S, Wong TY, Lanzetta P, Wykoff CC, Mastropasqua R, *et al*. Ranibizumab port delivery system for neovascular age-related macular degeneration: Current evidence and surgical considerations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2026. doi: 10.1007/s00417-026-07519-3.
15. Eichenbaum DA, Freeman WR, Chang MA, Brooks L, Chaudhry N, Dadgostar H, *et al*. Endophthalmitis in Eyes Treated with the Port Delivery System with Ranibizumab: Summary of Cases during Clinical Trial Development. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(2):127-43. doi: 10.1016/j.oret.2024.08.005.

Tratamientos para la atrofia geográfica
Treatments for geographic atrophy

JF. Santamaría, J. Monés

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):423-428
doi: 10.18176/annalsoftal.0099

Resumen

La atrofia geográfica (AG) secundaria a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) constituye una de las principales causas de pérdida visual progresiva en la población mayor de 70 años, sin que exista actualmente un tratamiento curativo consolidado. La identificación del papel central del sistema del complemento en su fisiopatología ha permitido el desarrollo de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad. Pegcetacoplan, inhibidor del componente C3, y avacincaptad pegol, inhibidor del componente C5, han demostrado reducir de forma modesta pero consistente la velocidad de crecimiento del área de AG en ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, su beneficio funcional es limitado a corto plazo y requieren tratamiento intravítreo crónico.

Los estudios en vida real han aportado información clave sobre seguridad, particularmente en relación con la inflamación intraocular, la vasculitis retiniana y la neovascularización secundaria asociadas principalmente a pegcetacoplan. Dada la heterogeneidad en la presentación clínica y en la progresión de la enfermedad, la valoración de factores como el fenotipo de la atrofia, la velocidad de progresión, el compromiso foveal y el estado funcional del ojo contralateral, resulta fundamental para estimar el potencial beneficio del tratamiento en cada paciente.

Palabras clave: Atrofia geográfica. Degeneración macular asociada a la edad. Inhibición del complemento. Pegcetacoplan. Avacincaptad pegol.

Resum

L'atròfia geogràfica (AG) secundària a la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) constitueix una de les principals causes de pèrdua visual progressiva en la població major de 70 anys, sense que existeixi actualment un tractament curatiu consolidat. La identificació del paper central del sistema del complement en la seva fisiopatologia ha permès el desenvolupament de les primeres teràpies modificadores de la malaltia. Pegcetacoplan, inhibidor del component C3, i avacincaptad pegol, inhibidor del component C5, han demostrat reduir de manera modesta però consistent la velocitat de creixement de l'àrea d'AG en assaigs clínics fase III. No obstant això, el benefici funcional és limitat a curt plaç i requereixen un tractament intravítri crònic.

Els estudis en vida real han aportat informació clau sobre seguretat, especialment en relació amb la inflamació intraocular, la vasculitis retiniana i la neovascularització secundària associades principalment a pegcetacoplan. Atès l'elevat grau d'heterogeneïtat en la presentació clínica i en la progressió de la malaltia, l'avaluació de factors com el fenotip de l'atròfia, la velocitat de progressió, el compromís foveal i l'estat funcional de l'ull contralateral és fonamental per estimar el benefici potencial del tractament en cada pacient.

Paraules clau: Atròfia geogràfica. Degeneració macular associada a l'edat. Inhibició del complement. Pegcetacoplan. Avacincaptad pegol.

Abstract

Geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration represents one of the leading causes of progressive visual loss in individuals over 70 years of age, and no curative treatment is currently available. Identification of the central role of the complement system in its pathophysiology has led to the development of the first disease-modifying therapies. Pegcetacoplan, a C3 inhibitor, and avacincaptad pegol, a C5 inhibitor, have demonstrated modest but consistent reductions in the rate of GA lesion growth in phase III clinical trials. However, functional benefit remains limited short-term and treatment requires chronic intravitreal administration.

Real-world studies have provided important safety information, particularly regarding intraocular inflammation, retinal vasculitis and secondary neovascularization, mainly associated with pegcetacoplan. Given the heterogeneity in clinical presentation and disease progression, assessment of factors such as GA phenotype, progression rate, foveal involvement and functional status of the fellow eye is essential to estimate the potential benefit of treatment for each individual patient.

Keywords: Geographic atrophy. Age-related macular degeneration. Complement inhibition. Pegcetacoplan. Avacincaptad pegol.

9.2. Tratamientos para la atrofia geográfica
Treatments for geographic atrophy

JF. Santamaría, J. Monés
Institut de la Màcula. Barcelona Macula Foundation. Barcelona.

Correspondencia:
Juan Francisco Santamaría
E-mail: jsantamaria@institutmacula.com

Introducción

La AG representa la fase avanzada de la DMAE no neovascular y se caracteriza por la pérdida progresiva del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores, con preservación inicial de la membrana de Bruch. La progresión de la enfermedad conduce a un deterioro visual gradual que se vuelve grave cuando la fóvea se ve comprometida[1].

Estudios genéticos han demostrado la asociación entre polimorfismos en genes reguladores del complemento, como CFH, CFI, C3 y C5, y el desarrollo de DMAE y AG. Asimismo, análisis histopatológicos han mostrado depósitos de componentes del complemento en drusas y regiones atróficas, lo que respalda su implicación en la fisiopatología de la enfermedad[2].

Durante décadas, el manejo de la AG se ha limitado a la suplementación antioxidante, la modificación de factores de riesgo y la rehabilitación visual. La ausencia de tratamientos modificadores de la progresión estructural subrayaba la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, la inhibición del complemento ha emergido como una de las aproximaciones más prometedoras.

Pegcetacoplan actúa bloqueando el componente C3, interfiriendo tempranamente en la cascada del complemento, mientras que avacincaptad pegol inhibe específicamente el componente C5, evitando la formación del complejo de ataque a membrana. Ambos tratamientos buscan ralentizar la progresión de la atrofia y retrasar la afectación foveal.

Resultados de ensayos clínicos

Pegcetacoplan

Los ensayos OAKS y DERBY fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con procedimiento simulado que evaluaron la eficacia y seguridad de pegcetacoplan administrado mensualmente o cada dos meses en pacientes con AG secundaria a DMAE[1].

A los 24 meses, el ensayo OAKS mostró una reducción del crecimiento del área de AG del 22% en el grupo tratado mensualmente y del 18% en el grupo tratado cada dos meses en comparación con el grupo control. En el ensayo DERBY, las reducciones fueron del 19 y 16%, respectivamente. Estos resultados demostraron una eficacia consistente, con un efecto acumulativo a lo largo del tiempo. A los 48 meses las curvas de los beneficios anatómicos siguieron separándose con una preservación de tejido retiniano de 3,16 y de 2,7 mm^2 en los grupos de tratamiento mensual y cada dos meses respectivamente con respecto al grupo control, lo que a nivel macular supone una preservación de tejido muy relevante.

Por otra parte, estudios retrospectivos sobre los efectos del fármaco sobre los fotorreceptores alrededor de la AG mostraron reducciones de pérdida de área del 77 y 66% al año en los grupos

de tratamiento mensual y cada dos meses con respecto al grupo control[3].

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la agudeza visual mejor corregida entre los grupos tratados y el grupo placebo a los dos años. Sin embargo, un análisis *post hoc* demostró una reducción del 38 y del 12% del riesgo de pérdida de visión a 20/200 o peor en los grupos de tratamiento mensual y cada dos meses, respectivamente. Por otra parte, el riesgo de escotoma absoluto de los cuatro puntos centrales en la microperimetría se redujo a los dos años en un 34 y 36% en los grupos de tratamiento mensual y cada dos meses con respecto al grupo control, y en un 43 y 48% de escotoma absoluto de los 16 puntos centrales de la microperimetría[4]. Este hallazgo subraya que el beneficio funcional si bien no se aprecia a corto plazo, sí se observa a medio plazo.

Un aspecto relevante fue el aumento de la incidencia de conversión a DMAE neovascular en los grupos tratados, que alcanzó aproximadamente el 10-12%, frente al 3-4% en el grupo control. Este fenómeno se ha interpretado como un posible efecto de clase de la inhibición del complemento[4].

Avacincaptad pegol

El ensayo GATHER evaluó la eficacia de avacincaptad pegol 2 mg administrado mensualmente frente a placebo durante 12 meses[5]. El tratamiento redujo la tasa de crecimiento del área de AG en un 18% respecto al grupo control.

El seguimiento a 24 meses confirmó la persistencia del efecto terapéutico sin la aparición de nuevas señales relevantes de seguridad[6]. Al igual que con pegcetacoplan, no se evidenciaron mejoras significativas en agudeza visual.

La incidencia de conversión a DMAE neovascular fue menor que la observada con pegcetacoplan, aunque superior a la del grupo control, lo que respalda la existencia de un riesgo compartido entre los inhibidores del complemento.

Resultados en vida real

Pegcetacoplan fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en febrero de 2023, convirtiéndose en la primera terapia disponible para la AG secundaria a DMAE. Posteriormente, avacincaptad pegol recibió la aprobación regulatoria en agosto de 2023. Sin embargo, ninguno de los dos fármacos ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) hasta la fecha. Los datos en vida real sobre la tasa de reducción del crecimiento de la AG (no solo seguridad) son todavía escasos, preliminares y con seguimiento corto, pero empiezan a aparecer. La mayoría de los estudios en vida real (*real-world*) publicados hasta ahora se han centrado en seguridad (vasculitis y DMAE neovascular), más que en eficacia estructural. Aun así, sí existen algunos datos iniciales sobre progresión de área.

Pegcetacoplan

Tras su aprobación, se publicaron diversas series clínicas y estudios observacionales que identificaron casos de inflamación intraocular y vasculitis retiniana no detectados de forma significativa en los ensayos pivotales[7,8].

En una cohorte retrospectiva multicéntrica se documentaron casos de uveítis anterior, panuveítis y vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica. Algunos pacientes desarrollaron una pérdida visual severa e irreversible. La angiografía fluoresceínica mostró oclusión vascular y hemorragias extensas, con un patrón perivascular característico.

Los síntomas incluyeron dolor ocular, disminución visual aguda y fotofobia, generalmente tras las primeras inyecciones. Aunque la incidencia absoluta fue muy baja, la gravedad potencial de estos eventos motivó una revisión de las recomendaciones de seguimiento clínico y del consentimiento informado. Apellis reportó una incidencia de 0,01% por inyección, y al tratarse de un evento tras la primera inyección, la incidencia podría ser uno de cada 4.000 pacientes nuevos[9]. En uso real, se estima que la incidencia puede ser de 0,03% por inyección (aproximadamente tres casos por 10.000 inyecciones)[9].

Avacincaptad pegol

Los primeros estudios en vida real sobre avacincaptad pegol muestran un perfil de seguridad favorable. En cohortes retrospectivas publicadas en 2025, no se observaron casos de vasculitis retiniana ni inflamación intraocular grave.

La conversión a DMAE neovascular se situó en torno al 2-3%. Registros clínicos han señalado una buena tolerabilidad y tasas bajas de discontinuación durante los primeros meses de tratamiento[10].

Discusión

Los inhibidores del complemento constituyen un avance relevante al ser las primeras terapias capaces de modificar la progresión estructural de la AG. Sin embargo, la magnitud del beneficio es modesta, lo que obliga a una adecuada selección de pacientes.

Dado que los inhibidores del complemento constituyen un tratamiento crónico cuyo objetivo es enlentecer la progresión estructural de la AG y retrasar la pérdida funcional, la correcta selección del paciente resulta un aspecto fundamental para optimizar el balance beneficio-riesgo.

La indicación terapéutica debe basarse en una evaluación individualizada que contemple tanto las características de la enfermedad como la situación clínica del paciente.

Selección del candidato ideal para tratamiento con inhibidores del complemento

En primer lugar, es esencial considerar la velocidad de progresión de la AG, determinada mediante estudios longitudinales con autofluorescencia o tomografía de coherencia óptica. Los pacientes con una tasa de crecimiento rápida podrían beneficiarse en mayor medida de una intervención destinada a ralentizar dicha progresión, mientras que aquellos con lesiones estables o de crecimiento lento pueden obtener un beneficio limitado frente a la carga asistencial del tratamiento (Figura 1).

En segundo lugar, el fenotipo de la atrofia representa un criterio relevante. La presencia de lesiones multifocales, márgenes irregulares o patrones de progresión centrífuga rápida se asocia a una evolución más agresiva, en comparación con placas atróficas únicas y bien delimitadas. Estos fenotipos podrían constituir candidatos preferentes a tratamiento.

Otro factor clave es el grado de compromiso foveal. Los pacientes con atrofia extrafoveal o parafoveal y preservación funcional central constituyen el grupo con mayor potencial de beneficio, al permitir retrasar la afectación de la fóvea y, por tanto, la pérdida visual central. Por el contrario, en estadios avanzados con compromiso foveal completo, el impacto funcional del tratamiento es previsiblemente limitado.

Asimismo, deben considerarse situaciones clínicas particulares, como el ojo único funcional o la presencia de enfermedad bilateral asimétrica, en las que preservar la función visual del mejor ojo adquiere una relevancia especial. En estos casos, incluso reducciones modestas en la velocidad de progresión pueden traducirse en un beneficio clínicamente significativo para el paciente.

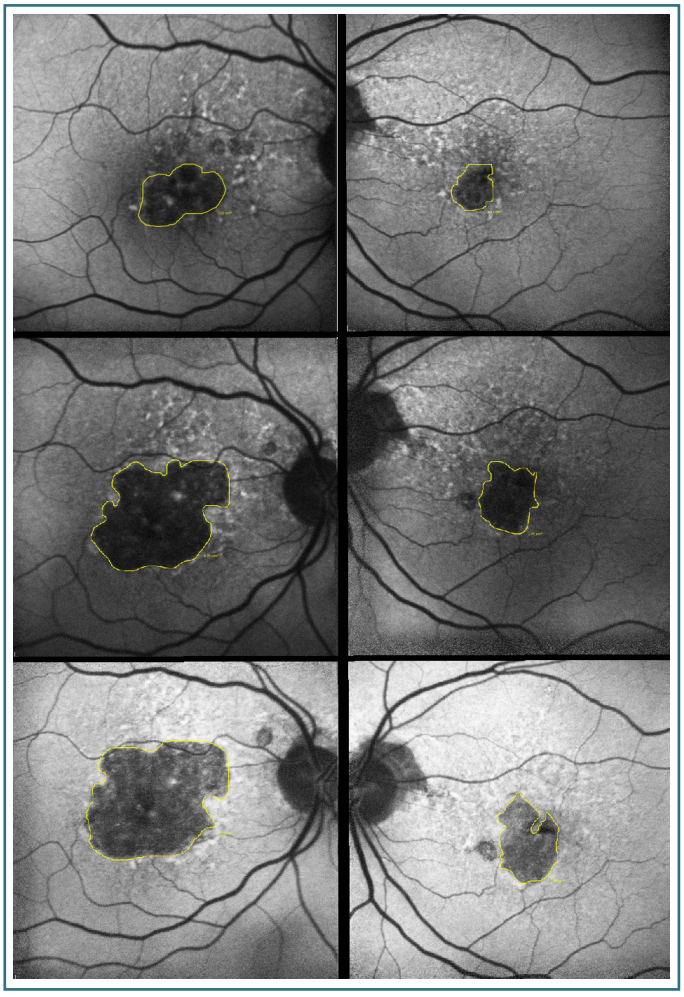


Figura 1. Evolución temporal del área de atrofia geográfica en ambos ojos en dos intervalos consecutivos. En la lesión 1, la velocidad de crecimiento disminuyó de 0,83 mm^2/año en el primer intervalo (27/06/2023-28/01/2025) a 0,47 mm^2/año en el segundo (28/01/2025-14/01/2026). En la lesión 2, la progresión se redujo de 3,31 mm^2/año a 2,00 mm^2/año tras la introducción de pegcetacoplan (Syfovre®) en el ojo izquierdo, lo que supone una reducción relativa del 40% en la velocidad de crecimiento. La disminución de la tasa de progresión en el ojo derecho es debida a que la mayor parte del crecimiento lesional transcurrió durante el primer intervalo de seguimiento, esto pone de manifiesto que, en lesiones grandes y confluentes, el crecimiento no es lineal, dado que ya no se dispone de "área de progresión".

Finalmente, es imprescindible valorar aspectos relacionados con la cronicidad del tratamiento, incluyendo la capacidad del paciente para mantener un régimen de inyecciones intravítreas periódicas, la comprensión realista de los objetivos terapéuticos (ralentizar la progresión, no recuperar visión) y la aceptación de

los riesgos potenciales, como la conversión a DMAE neovascular o los eventos inflamatorios intraoculares.

Consideraciones de seguridad y estrategias de mitigación del riesgo

La seguridad constituye un aspecto central en la implementación clínica de los inhibidores del complemento, especialmente tras la descripción de casos de inflamación intraocular y vasculitis retiniana asociados principalmente al bloqueo de C3. Estos eventos, aunque muy infrecuentes, pueden tener consecuencias visuales graves y han modificado la percepción inicial del perfil de riesgo observado en los ensayos clínicos.

La aparición de vasculitis retiniana parece presentar un carácter idiosincrático, sin una relación dosis-dependiente clara ni factores de riesgo clínicos bien establecidos. Este patrón sugiere un posible mecanismo inmunomediado individual, más que un efecto farmacológico predecible. En este contexto, resulta razonable adoptar estrategias clínicas orientadas a minimizar el impacto funcional potencial de estos eventos adversos.

Una de las aproximaciones propuestas en la práctica clínica consiste en iniciar el tratamiento en el ojo con menor potencial visual, especialmente en pacientes con afectación bilateral asimétrica. Esta estrategia permite evaluar la tolerabilidad individual al fármaco antes de exponer el ojo dominante o con mejor función visual, reduciendo así el riesgo de consecuencias visuales graves en caso de presentarse un evento inflamatorio severo.

Por otra parte, la conversión a DMAE neovascular constituye un efecto de clase compartido por los inhibidores del complemento. Sin embargo, los datos disponibles indican que las membranas neovasculares de nueva aparición asociadas a estos tratamientos presentan características clínicas diferenciadas respecto a la DMAE neovascular clásica. Habitualmente se localizan en el borde de la zona atrófica, son de pequeño tamaño y muestran una buena respuesta al tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial. En muchos casos, estas neovascularizaciones pueden controlarse con un número limitado de inyecciones en pauta *pro re nata* (cuando sea necesario), sin necesidad de esquemas intensivos tipo *treat and extend* empleados habitualmente en la DMAE neovascular típica.

En conjunto, la indicación de inhibidores del complemento debe apoyarse en un enfoque personalizado que integre la velocidad de progresión, el fenotipo de la atrofia, la afectación foveal y el contexto clínico del paciente, con el fin de maximizar el beneficio potencial y minimizar una exposición innecesaria al tratamiento.

Conclusión

Pegcetacoplan y avacincaptad pegol representan la primera generación de terapias modificadoras de la enfermedad para la AG. Ambos reducen la velocidad de crecimiento de la lesión, con un beneficio clínico moderado y sin impacto visual significativo a corto plazo. Los datos en vida real han sido fundamentales para caracterizar su perfil de seguridad, especialmente en relación con la inflamación intraocular.

Los candidatos ideales serían aquellos con lesiones extrafoveales o parafoveales, con preservación visual central, velocidad de crecimiento alta documentada y capacidad de adherencia a un régimen de inyecciones crónicas.

Puntos clave

- La AG es una manifestación avanzada de la DMAE con pérdida progresiva e irreversible del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores.
- La inhibición del complemento representa la primera estrategia terapéutica capaz de modificar la progresión estructural de la enfermedad.
- Pegcetacoplan (inhibidor de C3) y avacincaptad pegol (inhibidor de C5) reducen de forma modesta, pero consistente, la velocidad de crecimiento del área de atrofia.
- El beneficio clínico es principalmente estructural, sin mejoría significativa de la agudeza visual a corto plazo.
- Existe un riesgo aumentado de conversión a DMAE neovascular con ambos tratamientos, que requiere seguimiento estrecho mediante tomografía de coherencia óptica.
- Los estudios en vida real han identificado casos de inflamación intraocular y vasculitis retiniana asociados a pegcetacoplan, lo que subraya la importancia de la farmacovigilancia.
- Es fundamental realizar una selección adecuada del paciente y una correcta información sobre expectativas y riesgos para optimizar el balance beneficio-riesgo.

Bibliografía

1. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, *et al.* Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2023;402(10411):1434-48. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01520-9.
2. Desai D, Dugel PU. Complement cascade inhibition in geographic atrophy: a review. *Eye* (Lond). 2022;36(2):294-302. doi: 10.1038/s41433-021-01765-x.
3. Riedl S, Vogl WD, Mai J, Reiter GS, Lachinov D, Grechenig C, *et al.* The effect of pegcetacoplan treatment on photoreceptor maintenance in geographic atrophy monitored by artificial intelligence–based OCT analysis. *Ophtalmol Retina*. 2022;6:1009-18. doi: 10.1016/j.oret.2022.05.030.
4. Apellis Pharmaceuticals. 36-month efficacy and safety of continuous pegcetacoplan treatment for subfoveal geographic atrophy: GALE open-label extension study. Presented at: American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; 2024; Chicago, IL.
5. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, Monés J, Pearlman JA, Patel SS, *et al*. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*. 2021;128(4):576-86. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.027.
6. Khanani AM, Danzig CJ, Heier JS, Jaffe GJ, Kaiser PK, Lally DR, *et al*. Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Efficacy and Safety Results from the GATHER2 Phase 3 Trial. *Ophthalmology*. 2026;133(4):451-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.12.011.
7. Witkin AJ, Jaffe GJ, Srivastava SK, Davis JL, Kim JE. Retinal Vasculitis After Intravitreal Pegcetacoplan: Report From the ASRS Research and Safety in Therapeutics (ReST) Committee. *J Vitreoretin Dis*. 2023;8(1):9-20. doi: 10.1177/24741264231220224. Erratum in: *J Vitreoretin Dis*. 2024;8(3):363. doi: 10.1177/24741264241238212.
8. Abbas A, Singaravelu J, Fein JG. Real-World Clinical Usage and Safety Profile of Intravitreal Pegcetacoplan in Age-Related Macular Degeneration-Associated Geographic Atrophy. *J Vitreoretin Dis*. 2025:24741264251387554. doi: 10.1177/24741264251387554. Epub ahead of print.
9. Monés J. Big controversies in retina in 2025. Presented at: 16th Annual Congress on Controversies in Ophthalmology (COPHy); April 4-5, 2025; Seville, Spain.
10. Abou-Samra A, Barazi MD, Abbas A, Sabbagh O, Bade Y, Do BK, *et al*. Real-World Experience of Geographic Atrophy Treatment With Avacincaptad Pegol. *J Vitreoretin Dis*. 2025;9(6):784-7. doi: 10.1177/24741264251367100.

Terapia génica
Gene therapy

E. Cobos, M. Prat, M. Yustes

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):429-436
doi: 10.18176/annalsoftal.0100

Resumen

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinopatía diabética (RD) son las principales causas de pérdida visual severa, y aunque el tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) es eficaz, su elevada carga terapéutica debido a las inyecciones recurrentes limita los resultados en la vida real. La terapia génica ocular se presenta como una solución disruptiva capaz de transformar el ojo en una "biofactoría" de proteínas terapéuticas, permitiendo una liberación sostenida mediante una única administración.
A través de vectores virales (principalmente virus adenoasociados [AAV]) y diversas vías de administración (subretiniana, intravítrea y supracoroidea), los ensayos clínicos actuales muestran una reducción drástica en la frecuencia de inyecciones y una estabilización visual prometedora. No obstante, el éxito definitivo de estas terapias a largo plazo dependerá de superar retos críticos, como la respuesta inmunológica, la estandarización de las técnicas de administración y la garantía de una accesibilidad económica sostenible para el sistema sanitario.

Palabras clave: Terapia génica. Vector. Edición genética. Virus adenoasociado.

Resum

La degeneració macular associada a l'edat (DMAE) i la retinopatia diabètica (RD) són les principals causes de pèrdua visual greu, i encara que el tractament amb inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) és eficaç, la seva elevada càrrega terapèutica a causa de les injeccions recurrents limita els resultats en la vida real. La teràpia gènica ocular es presenta com una solució disruptiva capaç de transformar l'ull en una "biofactoria" de proteïnes terapèutiques, permetent una alliberació sostinguda mitjançant una única administració.
A través de vectors virals (principalment virus adenoassociats [AAV]) i diverses vies d'administració (subretiniana, intravítria i supracoroidea), els assajos clínics actuals mostren una reducció dràstica en la freqüència d'injeccions i una estabilització visual prometedora. No obstant això, l'èxit definitiu d'aquestes teràpies a llarg termini dependrà de superar reptes crítics com la resposta immunològica, l'estandardització de les tècniques d'administració i la garantia d'una accessibilitat econòmica sostenible per al sistema sanitari.

Paraules clau: Teràpia gènica. Vector. Edició genètica. Virus adenoassociat.

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) and diabetic retinopathy (DR) are the leading causes of severe vision loss; while vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) treatment is effective, its high therapeutic burden due to recurring injections limits real-world outcomes. Ocular gene therapy emerges as a disruptive solution capable of transforming the eye into a "biofactory" for therapeutic proteins, enabling sustained release through a single administration.
Utilizing viral vectors (primarily adeno-associated viruses [AAV]) and various delivery routes (subretinal, intravitreal, and suprachoroidal) current clinical trials demonstrate a drastic reduction in injection frequency and promising visual stabilization. However, the long-term success of these therapies will depend on overcoming critical challenges such as the immune response, the standardization of delivery techniques, and ensuring sustainable economic accessibility for the healthcare system.

Keywords: Gene therapy. Vector. Gene editing. Adeno-associated virus.

9.3. Terapia génica
Gene therapy

E. Cobos, M. Prat, M. Yustes
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Correspondencia:
Estefanía Cobos
E-mail: ecobos@bellvitgehospital.cat

Introducción

La DMAE es la causa principal de ceguera irreversible en individuos mayores de 55 años en países occidentales, afectando a aproximadamente el 8-10% de la población global. Por su parte, la RD y su complicación, el edema macular diabético (EMD), son la principal causa de pérdida visual en la población en edad laboral.

Ambas enfermedades comparten un eje fisiopatológico centrado en el VEGF, aunque sus desencadenantes difieren: en la DMAE, la inflamación vascular y el estrés oxidativo son clave, mientras que en el EMD, la hiperglucemia crónica genera hipoxia tisular que activa el factor inducible por hipoxia 1α. El VEGF induce una neovascularización anómala y un aumento de la permeabilidad vascular que conduce a edema, hemorragias subretinianas y, eventualmente, fibrosis macular[1,2].

Aunque los fármacos anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, brolucizumab, faricimab) han revolucionado el tratamiento para estas patologías, su eficacia en la vida real se ve comprometida por la necesidad de inyecciones crónicas cada 4 a 24 semanas. Esta carga terapéutica extrema genera fatiga en el paciente y el cuidador, costes elevados para los sistemas de salud, un cumplimiento deficiente e infratratamiento, que puede derivar en una pérdida progresiva de la agudeza visual (AV) a largo plazo.

La terapia génica se define como el conjunto de técnicas biomédicas que utilizan la transferencia de material genético (ácido desoxirribonucleico [ADN] o ácido ribonucleico [ARN]) hacia el interior de las células de un paciente con el fin de prevenir o tratar enfermedades. Este proceso se realiza mediante el uso de vectores que transportan genes terapéuticos para reemplazar, silenciar o editar el material genético del paciente[3].

Para que la terapia génica resulte eficaz, es imprescindible la selección de vectores que permitan la expresión génica sostenida en el tiempo, minimizando simultáneamente los riesgos de toxicidad y de inducción de reacciones inmunitarias. Con este propósito, se han desarrollado y empleado diversas clases de vectores[4]:

- Vectores virales: son virus modificados que actúan como vehículos de transferencia. Los más comúnmente utilizados en el contexto de la terapia génica para enfermedades retinianas son los vectores AAV. Entre sus principales ventajas destacan la capacidad de inducir una expresión prolongada del transgén, el bajo riesgo de mutagénesis insercional, la inducción de respuestas inflamatorias limitadas y la reducida probabilidad de transmisión a la línea germinal. Un ejemplo de fármaco aprobado para el tratamiento de las distrofias retinianas asociadas a la mutación *RPE65* es el Luxturna® (voretigene neparvovec), que utiliza AAV como vehículo para transducir una copia funcional del gen *RPE65* en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Otros virus que se han utilizado en terapia génica para enfermedades retinianas son los retrovirus y los lentivirus, aun-

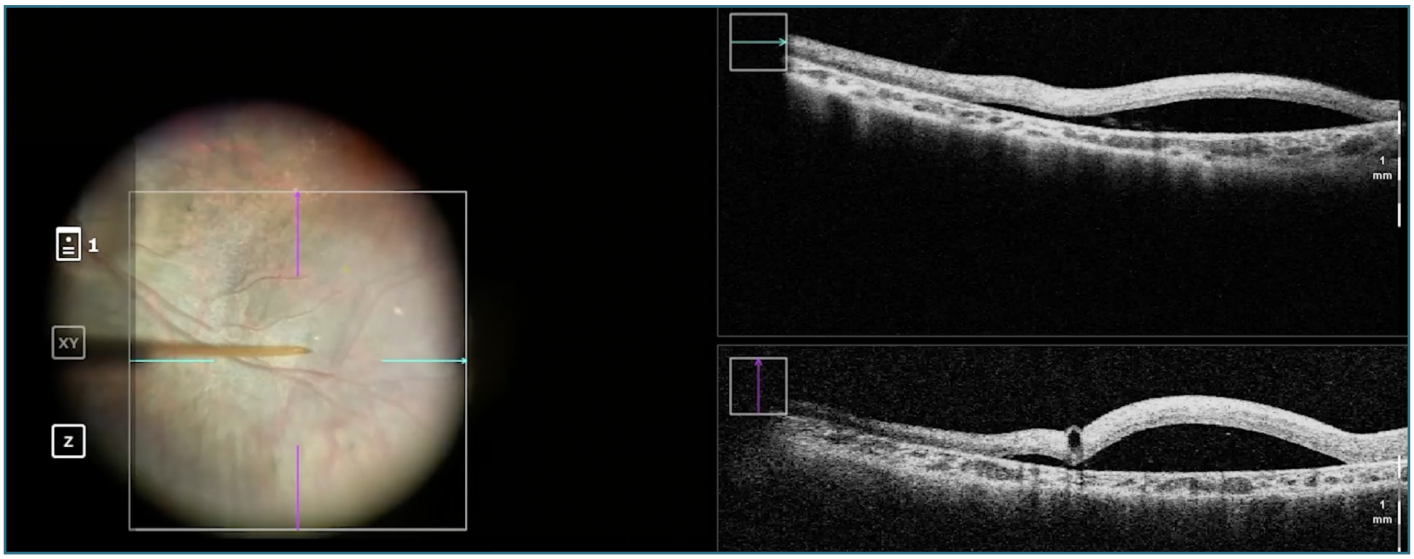


Figura 1. Imagen intraquirúrgica que muestra el momento de la inyección subretiniana de voretigene neparvovec mediante una cánula de punta 42 unidades Gauge en un paciente con retinosis pigmentaria. El control mediante cortes tomográficos intraoperatorios permite confirmar que la inyección se realiza correctamente en el espacio subretiniano, así como visualizar el desprendimiento foveal y monitorizar la posible aparición de un agujero macular.

que presentan mayor riesgo de mutagénesis insercional, transmisión a la línea germinal y mayor inmunogenicidad.

— Vectores no virales: consiste en la administración física de plásmidos desnudos con ADN, ARN de interferencia pequeño, ARN mensajero (mARN) o microARN (miARN). Sin embargo, estos vectores presentan una eficacia limitada debido a su rápida degeneración y mínima absorción.

La justificación fundamental de la terapia génica radica en abordar la necesidad no cubierta derivada de la sobrecarga de las unidades de terapia intravítrea, así como en optimizar los resultados a largo plazo en pacientes con DMAE o EMD. En este contexto, la terapia génica puede ofrecer un efecto clínico duradero y potencialmente curativo mediante una única administración, ya que la liberación sostenida de un agente anti-VEGF podría reducir la carga terapéutica, mejorar la farmacocinética y disminuir las complicaciones asociadas a las inyecciones intravítreas, contribuyendo de este modo a la mejora de los resultados visuales en los pacientes[5].

El ojo es un objetivo ideal para la terapia génica por diversos motivos: goza de un privilegio inmunológico, es fácilmente accesible, es fácil de monitorizar por sus medios transparentes, se puede comparar con el ojo contralateral, tiene un tamaño pequeño, es un espacio confinado y la retina está formada por células posmitóticas que no se dividen[6].

A nivel ocular se han estudiado tres vías de administración de la terapia génica[7]:

— *Subretiniana:* es el estándar para la transducción directa del EPR y fotorreceptores, permitiendo dosis más bajas y menor respuesta inmune sistémica (Figura 1). No obstante, requiere vitrectomía y conlleva riesgos de desprendimiento de retina, agujeros maculares y atrofia retinal yatrogénica.

— *Intravítrea:* es la más sencilla y es posible realizarla en la misma consulta, pero enfrenta la barrera de la membrana limitante interna, y una mayor probabilidad de inducir anticuerpos neutralizantes, mayor respuesta inflamatoria y mayor distribución sistémica a través de la malla trabecular.

— *Supracoroidea:* se trata de una inyección que es posible realizar en una consulta. Utiliza el espacio entre la esclera y la coroides, ofreciendo una entrega compartimentalizada con menor exposición al vítreo y potencialmente menos inflamación, evitando la cirugía invasiva, pero en un área más vascularizada, pudiendo aumentar el riesgo de respuesta inmune sistémica.

Resultados de ensayos clínicos

El objetivo fundamental de la terapia génica en la DMAE, en RD y EMD es el de introducir en las células, de manera permanente,

material genético capaz de producir proteínas con actividad anti-VEGF con una tasa constante y con una sola inyección. Se trata de crear una biofactoría de factores anti-VEGF.

Ensayos clínicos en degeneración macular asociada a la edad neovascular

RGX-314 es una terapia génica que combina un virus AAV serotipo 8 como vector (AAV8) que contiene un fragmento de ADN que codifica por un fragmento de anticuerpo monoclonal que simula la molécula de ranibizumab. El tratamiento se realiza a través de una inyección subretiniana tras una vitrectomía vía *pars plana*. El ensayo clínico en fase I/IIa demostró dosis de proteína RGX-314 de manera sostenida en humor acuoso a lo largo de los dos años de duración del estudio con una buena tolerancia. En dos de las cohortes de tratamiento, más del 50% de los pacientes ganaron 15 letras. En el momento actual se están llevando a cabo los estudios fase IIb/III ATMOSPHERE y ASCENT comparando los resultados de RGX-314 subretiniano frente a ranibizumab mensual y aflibercept cada dos meses, respectivamente. La misma molécula está siendo testada mediante inyección supracoroidea en el estudio AAVIATE, demostrando un potencial prometedor con una sola inyección realizada en la consulta y un buen perfil de seguridad.

Ixoberogene soroparvovec (Ixo-vec) es una terapia génica intravítrea que usa como vector AAV2, que contiene un fragmento de ADN que codifica una proteína completa de aflibercept. Los resultados de los estudios en fase I y II (OPTIC y LUNA) demuestran niveles sostenidos de aflibercept en humor acuoso a lo largo de los dos años de seguimiento sin efectos adversos graves. En el grupo de pacientes con mayor dosis, el 80% no necesitaron rescate con inyecciones intravítreas. El estudio en fase III (ARTEMIS) que compara Ixo-vec con aflibercept bimensual está en desarrollo.

4D-150 es una terapia génica intravítrea que usa un vector sintético R100 que contiene un ADN dual que codifica tanto por una proteína similar a aflibercept, como un miARN que bloquea el mARN del VEGF-C, por lo que antagoniza VEGF-A, B, C y el factor de crecimiento placentario. Los estudios en fase I y II demostraron seguridad, estabilidad de la AV y la respuesta anatómica, con una reducción del 89% de la tasa de inyecciones intravítreas y un 63% de casos libres de inyecciones de rescate. El estudio en fase III (4FRONT-1) se encuentra en fase activa y pretende incluir a 800 pacientes.

RetinoStat es una terapia génica para DMAE neovascular que utiliza como vector un lentivirus para expresar endostatina y angiotensina, inhibidores potentes de la angiogénesis. Se administra mediante una inyección subretiniana única y está siendo evaluada en un ensayo de fase I en pacientes con DMAE neovascular avanzada resistente a tratamientos anti-VEGF intravítreos. Representa una alternativa innovadora a las terapias basadas en AAV, ampliando el abanico de estrategias en desarrollo para tratar la DMAE exudativa[8].

Existen otras moléculas en estudio en fases I y II que resultan prometedoras: EXG102-032, FT-003, OLX10212, JNJ1887, LX112, NG101, KH658 y KH631. Mención especial merece una molécula que usa una de las más innovadoras y eficientes herramientas de bioingeniería, la edición genética mediante CRISPR-CAS13: HG212. La enzima que se produce degrada el mARN del VEGF-A, previniendo su expresión. Se han iniciado actualmente estudios en fase 1[2,9].

Otras estrategias avanzadas en terapia génica son: terapias duales combinando anti-VEGF + inhibición del complemento, promotores específicos del EPR/Müller para mayor precisión, cápsides virales optimizadas (AAV7m8, R100, AAV8BP2), sistemas de *trans-splicing* para genes de gran tamaño y la ya antes mencionada edición génica CRISPR8.

Ensayos clínicos en degeneración macular asociada a la edad atrófica

En DMAE atrófica se han desarrollado también terapias génicas para su tratamiento.

GT-005 se trata de una terapia génica mediante inyección subretiniana del AAV2 con un fragmento de ADN que codifica para el factor del complemento I, un inhibidor natural del complemento. A pesar de que los resultados del ensayo clínico resultaron prometedores, el ensayo fase II HORIZON no demostró una mejora clínica sustancial y junto con la dificultad para mantener la inhibición del complemento a largo plazo en una patología crónica, el estudio de esta terapia finalmente se discontinuó.

JNJ-81201887 es una terapia génica que persigue aumentar la expresión del CD59, una proteína antiinflamatoria clave en la vía del complemento e infraexpresada en las células del EPR de los pacientes con DMAE. Se administra mediante inyección intravítrea y además de ser bien tolerada, ha demostrado enlentecer la progresión del área de atrofia geográfica en el estudio en fase I[10].

Ensayos clínicos en edema macular diabético y retinopatía diabética

Las distintas estrategias de terapia génica estudiadas en ensayos clínicos para EMD y RD han sido las siguientes[5,11]:

RGX-314, terapia mencionada anteriormente en DMAE neovascular, ha sido estudiada en RD mediante un ensayo clínico en fase II (ALTITUDE). La administración del tratamiento se realizó por vía supracoroidea, evaluándose tres niveles de dosis. Los resultados a los 12 meses de seguimiento mostraron que el nivel de dosis 2 previno la progresión de la RD no proliferativa en el 100% de los casos y se redujeron en un 89% los eventos amenazantes para la visión (EMD y RD proliferativa) respecto al grupo control. En cuanto a la seguridad, se observó episcleritis leve-moderada en el 6,7-14,3% de los ojos e inflamación intraocular leve en el 8,6% de los ojos del nivel de dosis 2, revolviéndose todos los casos con corticosteroides tópicos.

4D-150, terapia génica estudiada también en DMAE neovascular, ha sido evaluada mediante el ensayo clínico SPECTRA de fase II para ojos con EMD. Se aleatorizaron los ojos en tres niveles de dosis, y la administración fue mediante una única inyección intravítrea. Previamente a la administración de 4D-150, todos los ojos recibieron tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas de aflibercept 2 mg como acondicionamiento. Los resultados a 32 semanas demostraron una mejoría sostenida y dependiente de la dosis, tanto en AV como en el grosor macular central. El nivel de dosis más alto estudiado, seleccionado para la fase III, obtuvo una ganancia media de 8,4 letras en la AV y una reducción media del grosor macular central de 194 µm, con una disminución del 86% en la carga de tratamiento respecto al aflibercept 2 mg administrado cada ocho semanas según ficha técnica. El perfil de seguridad fue favorable.

Ixo-vec también ha sido evaluada en EMD mediante un ensayo clínico de fase II (INFINITY). Fue diseñado para comparar el estándar de atención con aflibercept intravítreo 2 mg frente a una única inyección intravítrea de Ixo-vec a dosis baja o alta en ojos con EMD de diagnóstico reciente. Todos los pacientes recibieron aflibercept 2 mg en el momento basal, administrándose Ixo-vec al día 8. A partir de la semana 8, se indicaron inyecciones suplementarias de aflibercept ante un aumento de grosor macular central ≥50 µm o pérdida >5 letras de AV. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera inyección suplementaria de aflibercept. Tras una mediana de seguimiento de 30 semanas, el 89% del grupo control requirió aflibercept suplementario, frente al 39% y el 25% de los grupos de dosis baja y alta de Ixo-vec, respectivamente. La AV se mantuvo en todos los grupos hasta la semana 24, momento a partir del cual el grupo de dosis alta experimentó pérdida visual secundaria a eventos adversos. Prácticamente la totalidad de los pacientes tratados con Ixo-vec desarrollaron inflamación intraocular, predominantemente en el segmento anterior. Debido a la aparición de tres casos de hipotonía ocular en el grupo de dosis alta, se discontinuó el estudio para EMD, centrándose únicamente en el tratamiento de la neovascularización asociada a la DMAE (Tabla 1).

Discusión

En los últimos años se ha producido una revolución en cuanto a investigación relacionada con la terapia génica y patologías adquiridas como la DMAE y la RD. Este hecho pone en evidencia que la situación actual del tratamiento de estas patologías dista mucho de estar resuelta, con varias necesidades no cubiertas que buscan aún respuesta. Los resultados de los ensayos clínicos son prometedores y hacen pensar que estas terapias avanzadas han venido para quedarse. Sin embargo, son aún muchos los retos y las incógnitas que se precisan aclarar.

A pesar de que se conocen ya resultados en cuanto a seguridad y eficacia, no precisamos de información sobre los resultados a largo plazo o sobre el impacto de los efectos secundarios con el tiempo. Por otro lado, aun con los avances significativos en el perfeccionamiento de las técnicas de administración intraocular, todavía no se ha establecido un método universalmente eficaz y consistente para dirigirse a las células retinianas en todos los pacientes. Otros desafíos son la respuesta inmune a los vectores virales y la presencia de anticuerpos neutralizantes, que pueden estar influenciados por la dosis, la vía de administración, el tipo de vector viral, el promotor o el propio virus introducido.

Otro de los puntos críticos es la generalización de un tratamiento que comporta unos costes tan elevados en su desarrollo, lo que podría limitar su accesibilidad y condicionar problemas éticos[8]. Garantizar que estas terapias sean seguras, eficaces y accesibles resultará fundamental para que se consoliden como una solución duradera frente a patologías tan frecuentes a nivel poblacional como la DMAE o la RD.

Tabla 1. Comparativa de los distintos tipos de terapia génica en el tratamiento de degeneración macular asociada a la edad y edema macular diabético.

Programa	Vector	Transgén	Diana molecular	Mecanismo de acción	Vía de administración	Indicación	Fase clínica
Grupo 1-anti-VEGF·DMAE neovascular							
RGX-314	AAV8	FLT1 → sFLT-1 (receptor VEGF soluble)	VEGF-A·PlGF	EPR produce sFLT-1 soluble. Captura y neutraliza VEGF libre en espacio subretiniano	Subretiniana Supracoroidea	DMAE neovascular	Fase II/III
Ixoberogenesoroparvovec (ADVM-022)	AAV8	FLT1 → sFLT-1 (idéntico a RGX-314)	VEGF-A·PlGF	Igual transgén que RGX-314 pero vía IVT Transduce GCL/Müller; sFLT-1 difunde hacia EPR	IVT Ambulatorio, sin cirugía	DMAE neovascular	Fase II/III
4D-150	AAV R100 (cápside diseñada)	Mini-aflibercept+ siARN-VEGF-C	VEGF-A/B·PlGF+ VEGF-C (ARNi)	DUAL: produce aflibercept y silencia VEGF-C simultáneamente. Primer AAV con doble carga (proteína + ARNi)	IVT	DMAE neovascular/ EMD	Fase III
ADVM-022 (AAV.7m8-aflibercept)	AAV.7m8	Aflibercept (VEGFR1-D2+VEGFR2-D3+Fc)	VEGF-A·VEGF-B·PlGF	Retina interna produce aflibercept (misma proteína que Eylea®) de forma continua → Inhibe NVC	IVT	DMAE neovascular	Fase II
Grupo 2-angiostatinas/no-VEGF·DMAE neovascular							
RetinoStat	Lentivirus EIAV	Endostatina + angiostatina	Células endoteliales NVC	Endostatina inhibe proliferación EC; angiostatina induce apoptosis de EC neovasculares Independiente de VEGF	Subretiniana	DMAE neovascular	Fase I/II
AAV2-sFLT01	AAV2	sFLT-1 (+ dominio PDGF-B)	VEGF-A·PlGF·PDGF-B	sFLT-1 fusionado a PDGF-B; bloquea VEGF y pericitos simultáneamente (doble antiangiogénico)	Subretiniana/IVT	DMAE neovascular	Fase I/II
Grupo 3 -terapia génica en EMD							
JNJ-81201887	AAV8	Aflibercept	VEGF-A·VEGF-B·PlGF	EPR y coroides producen aflibercept localmente	Supracoroidea Microcatéter	EMD DMAE neovascular	Fase I/II
ADVM-022	AAV.7m8	Aflibercept	VEGF-A·VEGF-B·PlGF	Expresión continua de aflibercept en retina interna; reduce permeabilidad vascular	IVT	EMD	Fase II
4D-150	AAV R100	Mini-aflibercept + siARN-VEGF-C	VEGF-A/B/C·PlGF	Doble bloqueo VEGF-A y VEGF-C; especialmente útil en EMD con linfangiogénesis coexistente	IVT	EMD	Fase I/II
RGX-314	AAV8	sFLT-1	VEGF-A·PlGF	Mismo mecanismo que en DMAE; EPR produce sFLT-1 que reduce edema macular diabético	Supracoroidea (SCS)	EMD	Fase II
Grupo 4-modulación del complemento·DMAE seca (GA)							
GT-005	AAV2	CFI	C3b / C4b (vía alternativa)	EPR secreta CFI → Inactiva C3b→iC3b → Reduce MAC (C5b-9) → Menor daño inflamatorio crónico en EPR. Selección por variantes CFI de riesgo	Subretiniana	DMAE seca (GA)	Fase II
Luxturna® (voretigene neparvovec)	AAV2	RPE65 (isomerohidrolasa retinol)	RPE65 mutado	EPR produce RPE65 funcional → Restaura el ciclo visual → Recupera la función de conos y bastones en amaurosis de Leber	Subretiniana	Distrofia retiniana RPE65 (LCA/ RP)	Aprobado FDA 2017·EMA 2018
CPCB-RPE1	Células EPR hESC	EPR humano	Soporte trófico EPR	Trasplante de células EPR derivadas de hESC; no terapia génica en sentido estricto, pero paradigma terapéutico comparable	Subretiniana	DMAE seca avanzada	Fase I/II

AAV: virus adenoasociado; ARNi: ácido ribonucleico de interferencia; CFI: factor I de crecimiento; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EC: células endoteliales; EMA: Agencia Europea del Medicamento; EMD: edema macular diabético; EPR: epitelio pigmentario de la retina; FDA: Food and Drug Administration; GA: atrofia geográfica; GCL: célula ganglionar; hESC: células madre embrionarias; IVT: intravítrea; LCA: amaurosis congénita de Leber; MAC: complejo de ataque a membrana C5b-9; NVC: neovascularizacion coroidea; PDGF B: factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad B; PlGF: factor de crecimiento plaquetario; RP: retinosis pigmentaria; SCS: espacio supracoroideo; sFLT-1: receptor VEGF-1 soluble; siARN: ácido ribonucleico de interferencia pequeño; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VEGFR: receptor del VEGF.

El futuro cercano se basa en conseguir vectores más eficientes y menos inmunogénicos que puedan producirse a gran escala y con menores costes, terapias agnósticas para un gen concreto, terapias dirigidas a vías comunes (complemento, inflamación), combinación entre fármacos complementarios y técnicas de optogenética y, finalmente, la democratización y reducción de costes.

Conclusión

El tratamiento anti-VEGF revolucionó la terapia de la DMAE exudativa y el EMD, ya que detiene la progresión de la enfermedad y evita la pérdida visual. Sin embargo, requiere inyecciones intravítreas frecuentes durante largos periodos, lo que supone una carga importante para los pacientes y para el sistema sanitario.

Por ello, existe un gran interés en las terapias génicas capaces de reducir la carga terapéutica al proporcionar efectos sostenidos y duraderos mediante una sola administración (*one-and-done*). Aunque estas estrategias son prometedoras, actualmente solo se ha demostrado que pueden mantener niveles terapéuticos de anti-VEGF durante aproximadamente tres años, y aún se desconoce cuánto durará realmente su efecto a largo plazo. También se necesitan más estudios para entender qué resultados se obtendrán en la práctica clínica real, que suele mostrar peores resultados que los ensayos clínicos.

Otras preguntas abiertas incluyen mejorar la eficacia (ya que el VEGF-A no es el único regulador de la neovascularización), explorar el potencial de la edición genética para actuar sobre múltiples vías angiogénicas y optimizar los vectores virales utilizados, especialmente los AAV, que presentan limitaciones, como tropismo restringido, barreras anatómicas, capacidad de empaquetamiento reducida o la activación de la respuesta inmune en el paciente. La vía de administración supone aún un reto, dado que las utilizadas hasta el momento presentan algunas limitaciones.

Además, estas terapias tratan las consecuencias de la enfermedad (la neovascularización) pero no abordan los cambios subyacentes en el EPR, pieza clave en la fisiopatología tanto de la DMAE húmeda como seca. Por otro lado, se trata de terapias complejas y costosas, por lo que no queda claro su sostenibilidad en el tratamiento de pacientes a gran escala[10].

En conjunto, las nuevas generaciones de terapias génicas, incluida la edición genética, ofrecen una vía prometedora para mejorar la calidad de vida de los pacientes con DMAE y RD, con la posibilidad de reemplazar múltiples inyecciones por un único tratamiento[12].

Puntos clave

- La terapia génica ocular puede reducir drásticamente la carga de inyecciones anti-VEGF, al permitir una producción sostenida intraocular con una sola administración.
- Los ensayos clínicos muestran resultados prometedores en eficacia y reducción de tratamientos, con potencial cambio de paradigma (*one-and-done*).
- Su implementación definitiva dependerá de resolver retos clave: seguridad inmunológica, optimización de la administración y sostenibilidad económica.

Bibliografía

1. Corydon TJ, Bek T. Multiple gene therapy as a tool for regulating the expression of molecules involved in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2025;104:101323. doi: 10.1016/j.preteyeres.
2. Rowe LW, Ciulla TA. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes*. 2024;15(6):720. doi: 10.3390/genes15060720.
3. Wang Z, Zhang Y, Xu C, Peng A, Qin H, Yao K. Advancements in age-related macular degeneration treatment: From traditional anti-VEGF to emerging therapies in gene, stem cell, and nanotechnology. *Biochem Pharmacol*. 2025;236:116902. doi: 10.1016/j.bcp.2025.116902.
4. Finocchio L, Zeppieri M, Gabai A, Toneatto G, Spadea L, Salati C. Recent Developments in Gene Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Biomedicines*. 2023;11(12):3221. doi: 10.3390/biomedicines11123221.
5. Odio-Herrera M, Orozco-Loaiza G, Wu L. Gene Therapy in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: An Update. *J Clin Med*. 2025;14(9):3205. doi: 10.3390/jcm14093205.
6. Bainbridge JWB, Tan MH, Ali RR. Gene therapy progress and prospects: The eye. *Gene Ther*. 2006;13(16):1191-7. doi: 10.1038/sj.gt.3302812.
7. Berkowitz ST, Finn AP. Gene therapy for age-related macular degeneration: potential, feasibility, and pitfalls. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024;35(3):170-7. doi: 10.1097/ICU.0000000000001043.
8. Hushmandi K, Lam HY, Wong WM, Tan W, Daryabari SH, Reiter RJ, *et al*. Gene therapy for age-related macular degeneration: a promising frontier in vision preservation. *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):233. doi: 10.1186/s12964-025-02246-4.
9. Barthelemy N, Sridhar J, Sengillo JD. Gene Therapy for Wet Age-Related Macular Degeneration. *Bioengineering*. 2025;12(10):1072. doi: 10.3390/bioengineering12101072.

10. Trincão-Marques J, Ayton LN, Hickey DG, Marques-Neves C, Guymer RH, Edwards TL, *et al.* Gene and cell therapy for age-related macular degeneration: A review. *Surv Ophthalmol*. 2024;69(5):665-76. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.05.002.

11. Antal R, Benyó Z, Nagy ZZ, Kovács I, Fekete JT, Győrffy B, *et al.* Recent advances in treating age-related macular degeneration and diabetic retinopathy: Current therapies and emerging novel approaches. *Geroscience*. 2025. [Online antes de impresión]. doi: 10.1007/s11357-025-01921-1.

12. Blasiak J, Pawlowska E, Ciupińska J, Derwich M, Szczepanska J, Kaarniranta K. A New Generation of Gene Therapies as the Future of Wet AMD Treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2386. doi: 10.3390/ijms25042386.

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.

10. NUEVAS HERRAMIENTAS, TECNOLOGÍA Y DIGITALIZACIÓN

10.1. Telemedicina
T. Pablos Jiménez, MÁ. Zapata Victori 445

10.2. Inteligencia artificial y herramientas de individualización de tratamiento
A. Tohà-Dalmau, J. Zarranz-Ventura 452

Telemedicina
Telemedicine

T. Pablos Jiménez, MÁ. Zapata Victori

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):445-451
doi: 10.18176/annalsoftal.0102

Resumen

La creciente prevalencia de patologías retinianas tratadas con inyecciones intravítreas, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular, el edema macular diabético y las oclusiones venosas retinianas, ha incrementado de forma significativa la presión asistencial en oftalmología. En este contexto, la telemedicina emerge como una herramienta capaz de transformar el circuito asistencial completo, desde el cribado y la estratificación inicial del riesgo hasta el seguimiento crónico y la toma de decisiones terapéuticas.
Los programas de cribado telemático permiten identificar pacientes de bajo riesgo y optimizar recursos, mientras que las clínicas virtuales hospitalarias mejoran la eficiencia y reducen los tiempos hasta la inyección sin comprometer los resultados visuales. Además, la monitorización domiciliaria facilita la detección precoz de actividad exudativa y la preservación funcional a largo plazo. La telemedicina redefine el paradigma asistencial hacia un modelo más estratificado, eficiente y centrado en el riesgo individual.

Palabras clave: Telemedicina. Inyecciones intravítreas. Cribado. Clínicas virtuales. Monitorización domiciliaria.

Resum

La creixent prevalença de patologies retinianes tractades amb injeccions intravítries, com la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) neovascular, l'edema macular diabètic i les oclusions venoses retinianes, ha incrementat de manera significativa la pressió assistencial en oftalmologia. En aquest context, la telemedicina emergeix com una eina capaç de transformar el circuit assistencial complet, des del cribratge i l'estratificació inicial del risc fins al seguiment crònic i la presa de decisions terapèutiques.
Els programes de cribratge telemàtic permeten identificar pacients de baix risc i optimitzar recursos, mentre que les clíniques virtuals hospitalàries milloren l'eficiència i redueixen els temps fins a la injecció sense comprometre els resultats visuals. A més, la monitorització domiciliària facilita la detecció precoç d'activitat exudativa i la preservació funcional a llarg termini. La telemedicina redefineix el paradigma assistencial cap a un model més estratificat, eficient i centrat en el risc individual.

Paraules clau: Telemedicina. Injeccions intravítries. Cribratge. Clíniques virtuals. Monitorització domiciliària.

Abstract

The increasing prevalence of retinal diseases treated with intravitreal injections, such as neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusions, has significantly increased the healthcare burden in ophthalmology. In this context, telemedicine emerges as a tool capable of transforming the entire care pathway, from screening and initial risk stratification to chronic follow-up and therapeutic decision-making.
Tele-screening programs allow identification of low-risk patients and optimization of resources, while hospital-based virtual clinics improve efficiency and reduce time to injection without compromising visual outcomes. In addition, home monitoring facilitates early detection of exudative activity and long-term functional preservation. Telemedicine redefines the care paradigm toward a more stratified, efficient, and risk-centered model.

Keywords: Telemedicine. Intravitreal injections. Screening. Virtual clinics. Home monitoring.

10.1. Telemedicina

Telemedicine

T. Pablos Jiménez, MÁ. Zapata Victori
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:
Miguel Ángel Zapata Victori
E-mail: miguelangel.zapata@vallhebron.cat

Introducción

Las patologías retinianas que requieren tratamiento con inyecciones intravítreas constituyen uno de los principales retos organizativos de la oftalmología moderna. La necesidad de seguimiento frecuente, evaluación estructural mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y ajustes terapéuticos individualizados, genera una elevada carga asistencial.

La telemedicina introduce un cambio estructural en este paradigma. Su aplicación no se limita al seguimiento remoto, sino que abarca todo el recorrido del paciente: cribado poblacional, estratificación de riesgo, monitorización domiciliaria y toma de decisiones terapéuticas virtuales (Figura 1). La evidencia disponible permite analizar cómo estos distintos niveles de intervención pueden modificar de forma sustancial el manejo de patologías que implican inyecciones intravítreas[1,2].

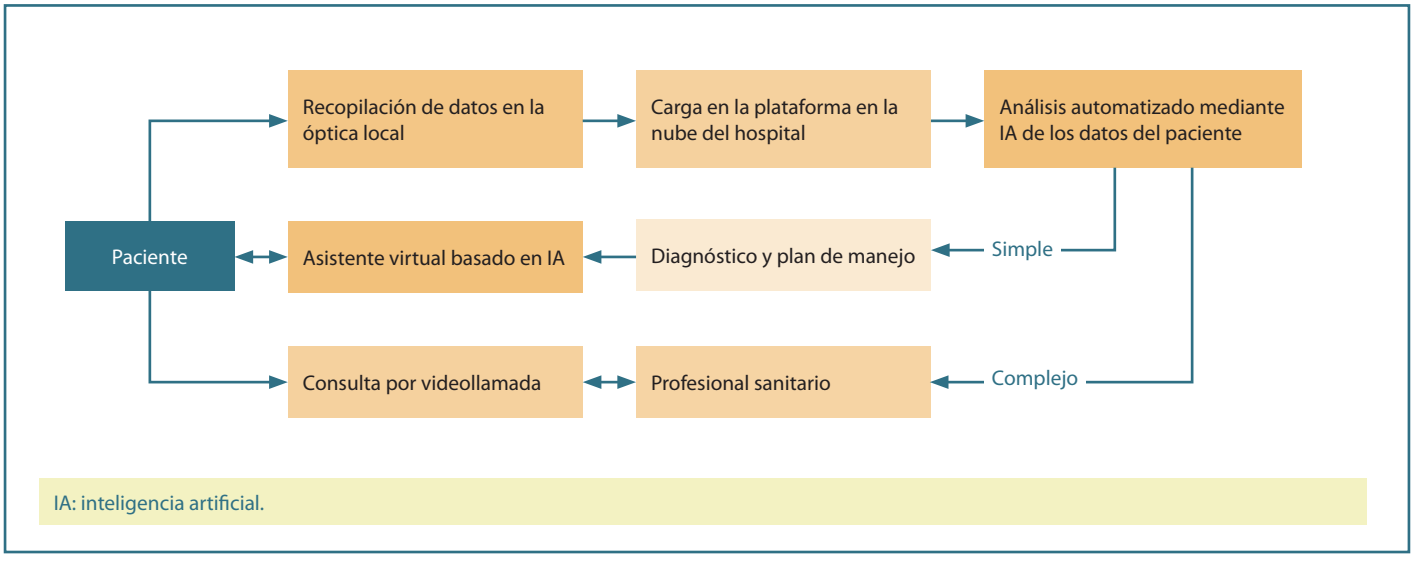


Figura 1. Modelo de circuito telemático híbrido. El recuadro de línea discontinua hace referencia al circuito automatizado, que podría realizarse sin necesidad de intervención por parte del oftalmólogo. (Basado en el artículo de Li *et al.*[2]).

Telemedicina en diagnóstico y cribaje

Los programas de cribado telemático constituyen la primera barrera organizativa en el manejo de enfermedades retinianas. El cribado de retinopatía diabética mediante telemedicina representa uno de los ejemplos más consolidados y exitosos de implementación de modelos teleoftalmológicos a gran escala.

En España, al igual que en Reino Unido y otros países europeos, los programas poblacionales basados en retinografía digital no midriática en atención primaria llevan más de una década funcionando de forma estructurada. Estos sistemas permiten la adquisición de imágenes (habitualmente retinografías, aunque ya se están incorporando otras imágenes, como la OCT), con evaluación diferida por médicos de familia, endocrinólogos u oftalmólogos a través de plataformas digitales. En caso de hallazgos patológicos o de imágenes no valorables por calidad insuficiente, el paciente es derivado para exploración presencial especializada. Este modelo garantiza una amplia cobertura poblacional y favorece la detección precoz de casos tratables.

Además, el cribado dirigido a población diabética permite identificar otras patologías, como la DMAE, realizando así un cribado oportunista que optimiza el rendimiento diagnóstico del circuito asistencial. La experiencia acumulada demuestra que estos programas no solo son factibles y coste-efectivos, sino que mejoran progresivamente su rendimiento diagnóstico, reducen la proporción de imágenes no evaluables y permiten identificar la mayoría de los casos en estadios leves o muy leves.

El estudio de Modjtahedi *et al.*[3] analizó, dentro de un programa de cribado telemático de retinopatía diabética, la incidencia de intervenciones retinianas en los dos años posteriores en pacientes con mínima o nula retinopatía basal. De los más de 116.000 pacientes evaluados, la necesidad de tratamiento en el seguimiento fue excepcionalmente baja (<0,1% anual), lo que confirma que los pacientes clasificados como de bajo riesgo presentan una probabilidad muy reducida de requerir intervención a corto y medio plazo. Estos resultados refuerzan que el cribado remoto no solo permite detectar la enfermedad, sino también estratificar de forma segura el riesgo poblacional, respaldando la posibilidad de espaciar controles sin incrementar eventos adversos.

En los últimos años, la incorporación de inteligencia artificial ha supuesto un paso adicional en este modelo ya consolidado. Estudios en condiciones clínicas reales han validado algoritmos automatizados con sensibilidad comparable a la evaluación humana entrenada para la detección de retinopatía diabética. En nuestro entorno, proyectos como DORIA (diagnóstico oftalmológico robotizado por inteligencia artificial) representan una evolución del concepto clásico de cribado, al integrar en un único dispositivo múltiples pruebas objetivas y algoritmos de inteligencia artificial que permiten realizar una estratificación estructural y funcional en pocos minutos. De forma complementaria, iniciativas como el Proyecto Quixote de Topcon han desarrollado plataformas digitales que conectan atención primaria y especializada, estructurando el flujo asistencial mediante cribado masivo, interpretación remota y derivación protocolizada. Este enfoque resulta especialmente relevante en patologías con potencial evolución hacia estadios que requieran inyecciones intravítreas, ya que optimiza la asignación de recursos especializados hacia pacientes con mayor probabilidad de progresión[1,2].

En conjunto, la evidencia disponible y la experiencia acumulada indican que el cribado y diagnóstico mediante telemedicina no solo es técnicamente viable, sino clínicamente seguro y organizativamente estratégico: permite identificar precozmente a los pacientes que requieren atención especializada y libera capacidad asistencial al evitar la sobrecarga en pacientes de bajo riesgo.

Monitorización domiciliaria

La detección precoz de la conversión a formas exudativas en la DMAE neovascular es determinante para preservar la agudeza visual. Existen estudios que han demostrado que la monitorización domiciliaria (*home monitoring*), tanto mediante herramientas funcionales como mediante sistemas estructurales basados en OCT con apoyo de inteligencia artificial, permite identificar signos de actividad neovascular en fases más tempranas que el modelo convencional basado exclusivamente en visitas periódicas.

En el estudio ALOFT[4], realizaron monitorización domiciliaria mediante un sistema de autoseguimiento (prueba de agudeza de Vernier [*Vernier acuity test*] para cambios en agudeza visual). Los resultados se enviaban automáticamente a un centro de monitorización que mediante un algoritmo detectaba los cambios significativos respecto al patrón basal y, en caso de sospecha de conversión a DMAE neovascular, se generaba una alerta para la evaluación presencial.

Esta monitorización permitió detectar la conversión neovascular con mejor preservación funcional. En el seguimiento a largo plazo

(hasta cinco años), los pacientes que iniciaron tratamiento tras la detección mediante monitorización domiciliaria mantuvieron mejores niveles de agudeza visual comparados con cohortes históricas. Este beneficio se relaciona con el diagnóstico en fases más precoces y con menor deterioro funcional acumulado.

Por otro lado, en el estudio de Leng *et al.*[5], se validó longitudinalmente un algoritmo de inteligencia artificial aplicado a OCT domiciliaria en pacientes con DMAE neovascular. En este caso, los autores se centraron en un modelo de OCT estructural autooperada por el propio paciente en su domicilio, integrada con un algoritmo capaz de detectar y cuantificar automáticamente biomarcadores de actividad exudativa, como el fluido intrarretiniano y subretiniano, así como variaciones dinámicas del grosor macular central. En este modelo, el paciente realizó las exploraciones en casa mediante un dispositivo compacto diseñado para autoadquisición, sin necesidad de acudir al hospital para cada evaluación estructural. Las imágenes fueron transmitidas y analizadas de forma automatizada, generando alertas ante la detección de recurrencia neovascular.

Este enfoque supuso un cambio sustancial respecto a la monitorización funcional, al permitir la evaluación directa de la anatomía retiniana y el seguimiento longitudinal individualizado de los cambios estructurales. El algoritmo mostró capacidad consistente para detectar actividad exudativa y cambios estructurales relevantes a lo largo del tiempo, reforzando la fiabilidad del modelo remoto.

La monitorización domiciliaria reduce la dependencia exclusiva de las visitas presenciales periódicas y permite una vigilancia continua, centrada en el riesgo dinámico del paciente. Este modelo es particularmente relevante en enfermedades crónicas tratadas con inyecciones intravítreas, donde el intervalo entre visitas puede condicionar el pronóstico visual.

A la luz de esta evidencia, la monitorización domiciliaria no debe considerarse una herramienta complementaria opcional, sino una estrategia emergente que progresivamente debería integrarse en los modelos asistenciales de pacientes con riesgo de progresión a formas exudativas.

Modelos híbridos de seguimiento

La transición hacia modelos de atención virtual en patología retiniana no ha sido abrupta, sino el resultado de una evolución progresiva en soluciones digitales aplicadas a la DMAE. La revisión de Busquets *et al.*[6] describió más de 25 años de desarrollo tecnológico en monitorización domiciliaria, evidenciando el paso desde herramientas funcionales simples hasta sistemas estructurales avanzados basados en OCT con análisis automatizado mediante inteligencia artificial. Esta evolución tecnológica sentó las bases para replantear no solo la monitorización en el domicilio, sino también la organización del seguimiento hospitalario.

En este contexto, el modelo de clínicas virtuales implementado en Leicester representó un punto de inflexión organizativo[7]. La transición desde un modelo presencial convencional hacia clínicas virtuales para pacientes en tratamiento inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular permitió reducir significativamente el intervalo medio entre visitas (de 6,9 a 5,3 semanas), aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría superior a 15 letras y disminuir el tiempo total de permanencia en el hospital (Figura 2). Todo ello se logró sin incremento de complicaciones relevantes, manteniendo la seguridad clínica. El modelo se basó en la adquisición protocolizada de agudeza visual y OCT por personal entrenado, con revisión diferida por un especialista en retina, separando así la recogida de datos de la decisión terapéutica.

Posteriormente, en el contexto de la pandemia por COVID-19, Aweidah *et al.*[8] describieron un modelo híbrido que combinaba adquisición de OCT y revisión remota, permitiendo mantener la continuidad asistencial durante periodos de cuarentena sin comprometer la seguridad ni la eficacia terapéutica. Este escenario aceleró la adopción de modelos que minimizan el contacto físico sin abandonar el control estructural de la enfermedad.

En paralelo, se evaluó la robustez clínica de la toma de decisiones basada predominantemente en OCT. El estudio de Zvi *et al.*[9] analizó la concordancia entre decisiones presenciales completas y decisiones virtuales fundamentadas en OCT en pacientes con DMAE neovascular (Figura 3). La concordancia alcanzó el 74,6% antes de revelar la agudeza visual y el 71,6% tras incorporarla al modelo virtual. Solo el 2,95% de los casos modificó la decisión terapéutica tras conocer la agudeza visual, y la mayoría de las discrepancias no implicaron cambios clínicamente relevantes en la conducta terapéutica. Estos resultados sugirieron que la OCT constituye el pilar central en la toma de decisiones en muchos escenarios clínicos, especialmente en regímenes *treat and extend*.

De forma complementaria, Islam *et al.*[10] demostraron que la monitorización visual mediante aplicaciones basadas en el teléfono

inteligente o *smartphone* permitió detectar de manera precoz empeoramientos funcionales asociados a actividad estructural que requería inyección intravítrea, facilitando una intervención anticipada. Este enfoque reforzó la idea de que la telemedicina puede actuar tanto a nivel estructural como funcional en el seguimiento de enfermedades maculares.

En conjunto, la evidencia acumulada muestra que la integración progresiva de herramientas digitales permite optimizar recursos.

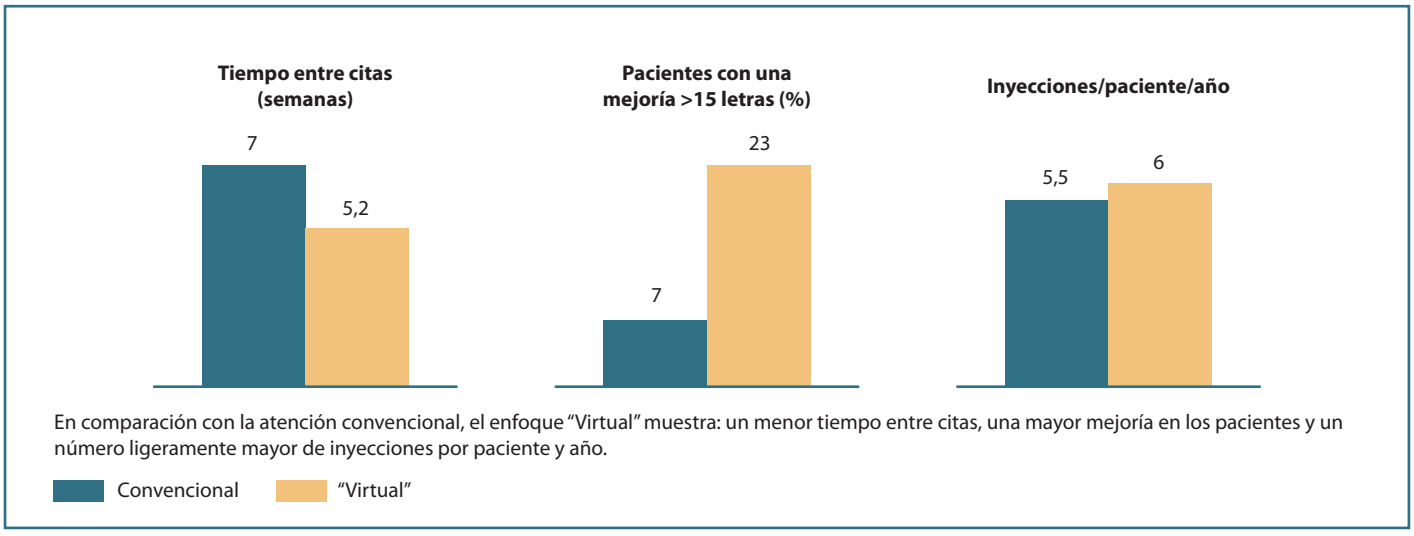


Figura 2. Gráfico de las diferencias antes y después de la implementación de la "clínica virtual" basándonos en los resultados de Tsaousis *et al.*[7].

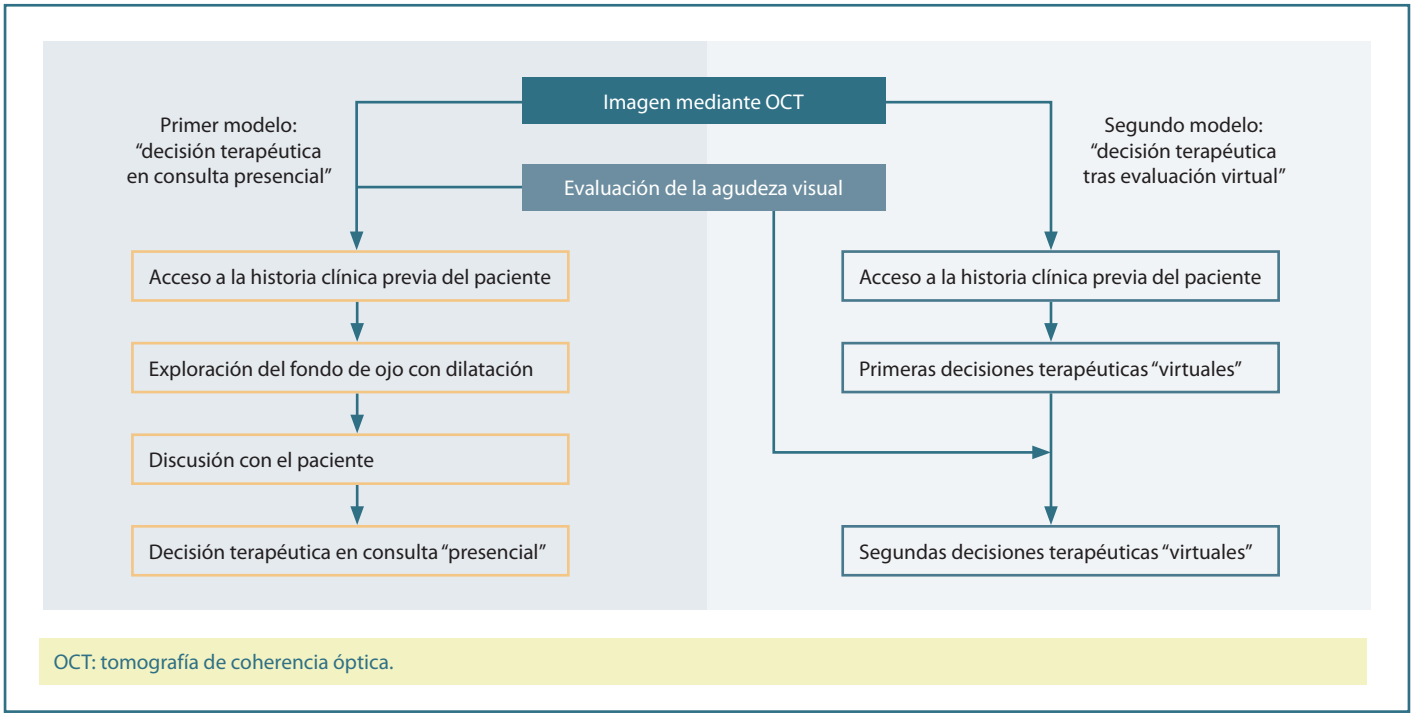


Figura 3. Modelo presencial frente a modelo de consulta a distancia (evaluación virtual de tomografía de coherencia óptica).

Discusión

La telemedicina no constituye únicamente una herramienta tecnológica adicional en el manejo de enfermedades retinianas tratadas con inyecciones intravítreas, sino que introduce una transformación estructural en múltiples niveles del proceso asistencial.

En primer lugar, impacta en la estratificación inicial del riesgo poblacional. La evidencia disponible demuestra que los pacientes con afectación retiniana mínima o ausente presentan una probabilidad extremadamente baja de requerir intervención en los dos años siguientes[3]. Este hallazgo permite replantear los intervalos de seguimiento y redistribuir recursos hacia pacientes con mayor riesgo de progresión, optimizando la capacidad asistencial sin comprometer la seguridad clínica.

En segundo lugar, la telemedicina facilita el diagnóstico precoz mediante monitorización domiciliaria continua. Los sistemas de seguimiento remoto, tanto funcionales como estructurales, permiten detectar actividad exudativa en fases más tempranas, reduciendo el deterioro funcional acumulado y favoreciendo mejores resultados visuales a largo plazo. Este modelo desplaza el enfoque tradicional basado en visitas periódicas hacia una vigilancia dinámica centrada en la actividad biológica real de la enfermedad.

En tercer lugar, la evidencia sugiere que la decisión terapéutica basada en OCT presenta una alta concordancia con la evaluación presencial completa, especialmente en pacientes en regímenes de mantenimiento o *treat and extend*. La elevada concordancia observada entre decisiones presenciales y virtuales indica que la OCT constituye el eje central en la toma de decisiones clínicas en muchos escenarios, lo que permite racionalizar la necesidad de exploraciones completas en todas las visitas sin menoscabo de la calidad asistencial.

Finalmente, la implementación de clínicas virtuales hospitalarias ha demostrado mejorar la eficiencia organizativa, reduciendo tiempos hasta el tratamiento, acortando la duración de las visitas y manteniendo los resultados visuales. La separación entre adquisición de datos y revisión especializada permite optimizar el uso del tiempo médico y adaptar el sistema a una demanda creciente.

La incorporación de inteligencia artificial añade una capa adicional de automatización que mejora la reproducibilidad diagnóstica y reduce la variabilidad interobservador[1,2,5], consolidando un modelo asistencial más eficiente, escalable y centrado en el riesgo individual del paciente.

En los próximos años, la telemedicina probablemente evolucionará hacia modelos aún más descentralizados y accesibles. Es previsible la extensión de herramientas automatizadas para el cribado y el diagnóstico a entornos fuera de la consulta tradicional, como farmacias, ópticas, medicina laboral o unidades móviles, ampliando así la capacidad de detección precoz más allá de la atención primaria convencional. Paralelamente, se está trabajando en el desarrollo de dispositivos autooperados más compactos y asequibles, lo que podría generalizar la monitorización domiciliaria y favorecer un seguimiento estructural continuo, especialmente en áreas densamente pobladas o con elevada carga asistencial. Asimismo, la tendencia en el seguimiento oftalmológico apunta hacia modelos híbridos con mayor integración de visitas telemáticas, plataformas seguras de comunicación médico-paciente y revisión remota de pruebas, consolidando un sistema más flexible, conectado y adaptado a las necesidades reales de cada perfil de riesgo.

Conclusión

La telemedicina ha emergido como un elemento transformador en el manejo de patologías retinianas que requieren inyecciones intravítreas. La combinación de cribado inteligente, monitorización domiciliaria apoyada en la inteligencia artificial y las clínicas virtuales configura un modelo híbrido más eficiente y sostenible para afrontar la creciente carga asistencial, con resultados clínicos comparables, e incluso superiores, al modelo tradicional.

El futuro del manejo de las enfermedades retinianas tratadas con inyecciones intravítreas probablemente se sustentará en esta combinación de tecnología y supervisión especializada, consolidando un modelo más eficiente, escalable y sostenible, para afrontar la creciente carga asistencial.

Puntos clave

- La telemedicina podría reducir la sobrecarga asistencial en las patologías retinianas tratadas con inyecciones intravítreas mediante cribado remoto y estratificación segura del riesgo, permitiendo espaciar controles en pacientes de bajo riesgo.

- La monitorización domiciliaria (funcional y estructural, con inteligencia artificial) posibilita la detección precoz de actividad exudativa, lo que se traduce en mejores resultados visuales y preservación funcional a largo plazo.
- Las clínicas virtuales y los modelos híbridos mejoran la eficiencia del sistema sanitario, reducen el tiempo hasta el tratamiento y mantienen resultados clínicos comparables al modelo presencial, con la OCT como eje central de la toma de decisiones.

Bibliografía

1. Ramessur R, Raja L, Kilduff CLS, Kang S, Li JPO, Thomas PBM, *et al.* Impact and Challenges of Integrating Artificial Intelligence and Telemedicine into Clinical Ophthalmology. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2021;10(3):317-27.
2. Olivia Li JP, Liu H, Ting DSJ, Jeon S, Chan RVP, Kim JE, *et al.* Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82(1):100900.
3. Modjtahedi BS, Theophanous C, Chiu S, Luong TQ, Nguyen N, Fong DS. Two-Year Incidence of Retinal Intervention in Patients With Minimal or No Diabetic Retinopathy on Telemedicine Screening. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):445-8.
4. Mathai M, Reddy S, Elman MJ, Garfinkel RA, Ladd B, Wagner AL, *et al.* Analysis of the Long-term Visual Outcomes of ForeseeHome Remote Telemonitoring: The ALOFT Study. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(10):922-9.
5. Leng T, Leung EH, Mukkamala SK, Taban MR, Havilio M, Nahen K, *et al.* Longitudinal Validation of the Artificial Intelligence Algorithm in Home OCT for Age-Related Macular Degeneration— Report 3. *Ophthalmol Sci*. 2026;6(2):100907.
6. Busquets MA, Garfinkel RA, Sambhara D, Mohan N, Nahen K, Benyamini G, *et al.* Home Monitoring for the Management of Age-Related Macular Degeneration: A Review of the Development and Implementation of Digital Health Solutions over a 25-Year Scientific Journey. *Medicina*. 2025;61(12):2193.
7. Tsaousis KT, Empeslidis T, Konidaris VE, Kapoor B, Deane J. The concept of virtual clinics in monitoring patients with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2015;94(5):e353-5.
8. Aweidah H, Safadi K, Jotkowitz A, Chowers I, Levy J. Hybrid Telehealth Medical Retina Clinic Due to Provider Exposure and Quarantine During COVID-19 Pandemic. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3421-6.
9. Zvi D, Zur D, Schwartz S, Cohen S, Saranga A, Loewenstein A, *et al.* Additive Value of a Face-to-Face Visit to Virtual Remote Decision in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2022;245(4):385-92.
10. Islam M, Stafford Sansome, Das R, Marko Lukić, Yi K, Gavin Sw Tan, *et al.* Smartphone- based remote monitoring of vision in macular disease enables early detection of worsening pathology and need for intravitreal therapy. *BMJ Health Care Inform*. 2021;28(1):e100310.

Inteligencia artificial y herramientas de individualización de tratamiento
Artificial intelligence and individualizing treatment tools

A. Tohà-Dalmau, J. Zarranz-Ventura

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):452-459
doi: 10.18176/annalsoftal.0103

Resumen

La inteligencia artificial (IA) se presenta como una herramienta de gran interés en el ámbito de la terapia intravítrea, buscando poder personalizar el tratamiento en base a las características específicas de cada paciente. Su aplicación ha evolucionado desde el diagnóstico hacia el análisis de biomarcadores, la predicción de respuesta terapéutica y la optimización de los regímenes de tratamiento en patologías como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y el edema macular diabético (EMD).
Los modelos desarrollados hasta el momento permiten integrar información clínica y de imagen para generar predicciones sobre la evolución funcional y anatómica, identificar patrones de respuesta y estimar la carga terapéutica. Entre los distintos enfoques, los modelos multimodales han mostrado un mayor rendimiento, reflejando la complejidad en el tratamiento de estas enfermedades.
Más allá de su capacidad predictiva, la principal aportación de la IA reside en su potencial para avanzar hacia una individualización del tratamiento, facilitando una toma de decisiones más precisa y consistente. No obstante, su implementación clínica requiere superar limitaciones relacionadas principalmente con la falta de un gran volumen de datos en los estudios realizados, la necesidad de validación externa y la integración en los sistemas asistenciales.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Terapia intravítrea. OCT. Medicina personalizada.

Resum

La intel·ligència artificial (IA) es presenta com una eina de gran interès en l'àmbit de la teràpia intravítria, amb l'objectiu de poder personalitzar el tractament en funció de les característiques específiques de cada pacient. La seva aplicació ha evolucionat des del diagnòstic cap a l'anàlisi de biomarcadors, la predicció de la resposta terapèutica i l'optimització dels règims de tractament en patologies com la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) i l'edema macular diabètic (EMD).
Els models desenvolupats fins al moment permeten integrar informació clínica i d'imatge per generar prediccions sobre l'evolució funcional i anatòmica, identificar patrons de resposta i estimar la càrrega terapèutica. Entre els diferents enfocaments, els models multimodals han mostrat un millor rendiment, reflectint la complexitat en el tractament d'aquestes malalties.
Més enllà de la seva capacitat predictiva, la principal aportació de la IA rau en el seu potencial per avançar cap a una individualització del tractament, facilitant una presa de decisions més precisa i consistent. No obstant això, la seva implementació clínica requereix superar limitacions relacionades principalment amb la manca d'un gran volum de dades en els estudis realitzats, la necessitat de validació externa i la integració en els sistemes assistencials.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Teràpia intravítria. OCT. Medicina personalitzada.

Abstract

Artificial intelligence is emerging as a highly valuable tool in the field of intravitreal therapy, with the aim of enabling treatment personalization based on the specific characteristics of each patient. Its application has evolved from diagnosis to the analysis of biomarkers, the prediction of therapeutic response, and the optimization of treatment regimens in diseases such as age-related macular degeneration and diabetic macular edema.
The models developed allow the integration of clinical and imaging data to generate predictions about functional and anatomical outcomes, identify response patterns, and estimate treatment burden. Among the different approaches, multimodal models have demonstrated superior performance, reflecting the complexity involved in the management of these conditions.
Beyond their predictive capabilities, the main contribution of artificial intelligence lies in its potential to advance toward treatment individualization, facilitating more precise and consistent decision-making. However, its clinical implementation requires overcoming limitations mainly related to the lack of large-scale datasets in existing studies, the need for external validation, and integration into healthcare systems.

Keywords: Artificial intelligence. Intravitreal therapy. OCT. Personalized medicine.

10.2. Inteligencia artificial y herramientas de individualización de tratamiento

Artificial intelligence and individualizing treatment tools

A. Tohà-Dalmau[1,2], J. Zarranz-Ventura[1,3,4]

[1]Fundació de Recerca Biomèdica Clínic-Institut d´Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). Barcelona. [2]Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). Barcelona. [3]Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. [4]Departament de Especialitats Medicoquirúrgiques. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Javier Zarranz-Ventura
E-mail: zarranz@clinic.cat

Introducción

La IA se basa en algoritmos capaces de aprender a partir de datos y realizar tareas complejas, principalmente mediante las técnicas de aprendizaje automático (*machine learning*) y aprendizaje profundo (*deep learning*). El aprendizaje automático se basa en desarrollar modelos de predicción a partir de variables previamente definidas, mientras que el aprendizaje profundo permite analizar directamente datos complejos, como serían las imágenes, e identificar patrones no detectables a simple vista.

El desarrollo de la IA en oftalmología, al igual que en otros campos, va muy ligado a la disponibilidad de datos para entrenar los modelos[1]. En el contexto de la terapia intravítrea, los datos de mayor interés han sido tanto datos clínicos y sistémicos como los relacionados con imágenes de retina, trabajando especialmente con la tomografía de coherencia óptica (OCT), que permite caracterizar con gran detalle la estructura de la retina[2]. Otro punto a tener en cuenta al trabajar con herramientas de IA para la individualización del tratamiento es que debe tenerse un conjunto de datos suficientemente extenso, a los que se le haya realizado un seguimiento adecuado, ya que para poder aprender los patrones que dan lugar a una mejor evolución del tratamiento, hace falta conocer las condiciones y resultados de pacientes ya tratados.

Inicialmente, la IA se aplicó al diagnóstico y clasificación de enfermedades, pero progresivamente su uso se ha extendido hacia aplicaciones más complejas, como la predicción de progresión y de respuesta terapéutica en patologías que requieren tratamiento intravítreo[3]. Este cambio es especialmente relevante en enfermedades como la DMAE y el EMD, donde la respuesta al tratamiento inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) presenta una elevada variabilidad entre pacientes. En este contexto, la IA se ha utilizado para predecir resultados funcionales y anatómicos, estimar la carga terapéutica e identificar patrones de respuesta a partir de datos basales.

Desde el punto de vista metodológico, los estudios combinan diferentes tipos de datos. Algunos modelos se basan en variables clínicas estructuradas, mientras que otros utilizan directamente imágenes, principalmente de OCT, o emplean biomarcadores cuantificados derivados de estas. Más recientemente, los enfoques multimodales integran varias fuentes de información para mejorar la capacidad predictiva y aproximarse a la toma de decisiones en clínica real.

Aplicaciones de la inteligencia artificial

La aplicación de la IA en la terapia intravítrea no responde a un único enfoque, sino a diferentes estrategias que varían según los datos disponibles y el objetivo clínico. En términos generales, los modelos han evolucionado desde aproximaciones basadas en variables clínicas hacia enfoques más complejos que integran imagen médica, biomarcadores cuantitativos y datos longitudinales, con el objetivo de aproximarse a la toma de decisiones real. Todos estos enfoques pueden dar lugar a distintas predicciones clínicas, trabajando con distintos datos y tipos de modelos. Las opciones más trabajadas en investigaciones recientes se muestran en la Figura 1.

Enfoques metodológicos

Los modelos basados en datos clínicos estructurados utilizan variables básicas como la edad o la agudeza visual basal. Su principal ventaja es la simplicidad y facilidad de implementación. En este contexto, se ha demostrado que modelos no lineales permiten predecir la respuesta al tratamiento anti-VEGF con buen rendimiento[4], y que a partir de estas variables es posible estimar la evolución visual a largo plazo[5]. Sin embargo, su principal limitación es la incapacidad para capturar la complejidad anatómica de la enfermedad.

Para superar esta limitación, los modelos de aprendizaje profundo trabajan directamente a partir de las imágenes de OCT, habiendo también estudios que trabajan con angiografía por OCT[6], aunque en este caso el conjunto de datos disponible es más limitado y esto limita su aplicación para predecir la respuesta al tratamiento. Trabajando con imágenes de OCT, se ha visto que los modelos pueden extraer información pronóstica referente al tratamiento directamente de la imagen[7], con la desventaja de que estos modelos suelen requerir grandes volúmenes de datos y presentan menor interpretabilidad.

Un enfoque intermedio, cada vez más relevante, es el basado en biomarcadores cuantitativos derivados de las imágenes[8], donde la IA se utiliza para segmentar estructuras y generar variables anatómicas avanzadas. La cuantificación de fluidos permite relacionar distintos compartimentos con los resultados visuales, y gracias a este enfoque se ha demostrado que la fluctuación del fluido tiene valor pronóstico[9]. Las herramientas de IA también han permitido analizar la evolución de múltiples biomarcadores a lo largo del tratamiento, algo de gran valor a nivel de interpretabilidad[10].

Finalmente, los modelos multimodales combinan información clínica y de imagen, ofreciendo en general el mejor rendimiento[4,11]. Aunque estos modelos son más complejos, reflejan mejor la realidad clínica, ya que incorporan múltiples fuentes de información que intervienen en la evolución de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

Aplicaciones clínicas

Una de las aplicaciones más consolidadas es el análisis automatizado de biomarcadores, que permite cuantificar de forma objetiva la actividad de la enfermedad a lo largo del tratamiento. La segmentación automatizada ha demostrado que distintos biomarcadores tienen diferente valor pronóstico y que su evolución en el tiempo, especialmente la fluctuación del fluido, es clínicamente relevante[9,10].

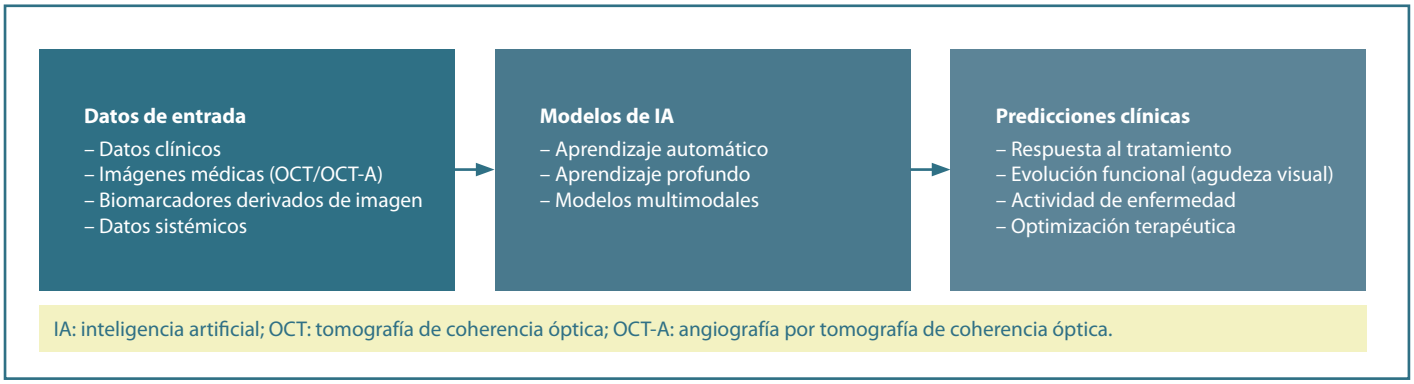


Figura 1. Esquema de los principales enfoques de inteligencia artificial aplicados a la terapia intravítrea.

Otra aplicación clave es la predicción de la respuesta terapéutica, donde los modelos han demostrado ser capaces de determinar si el tratamiento va a ser favorable, prediciendo generalmente el cambio en la agudeza visual pasado un cierto tiempo desde la primera inyección[4,5].

La aplicación de la IA de mayor interés para la individualización del tratamiento se enfoca en la optimización de regímenes terapéuticos, especialmente en estrategias *treat and extend*. En este contexto, a partir de biomarcadores basales, es posible anticipar la carga terapéutica y predecir la frecuencia de reinyecciones, para poder ajustar el seguimiento de forma personalizada.

Resultados

La evidencia disponible sobre el uso de IA en la terapia intravítrea ha aumentado de forma notable en los últimos años, con un predominio de estudios centrados en la DMAE y el EMD. Estos trabajos abordan distintos desenlaces, desde la predicción de respuesta terapéutica hasta la identificación de biomarcadores pronósticos o el análisis de la evolución anatómica.

La Tabla 1 resume los estudios más relevantes, utilizando como métrica de evaluación el área bajo la curva (AUC, del inglés *area under the curve*) característica operativa del receptor , que mide la capacidad del modelo para discriminar entre diferentes resultados clínicos. Un valor de AUC cercano a 1 indica un alto poder predictivo, mientras que valores próximos a 0,5 reflejan una capacidad de discriminación similar al azar.

En conjunto, los resultados muestran que la IA permite estratificar pacientes, identificar patrones pronósticos y analizar la dinámica de la enfermedad, aunque con mayor robustez en la predicción de respuesta o persistencia del fluido que en la predicción de pérdida visual, que corresponde a los casos en que el tratamiento no da los resultados deseados.

Resultados en degeneración macular asociada a la edad

Los modelos desarrollados para pacientes con degeneración macular asociada a la edad han demostrado utilidad tanto en la predicción de respuesta al tratamiento como en la identificación de biomarcadores relevantes.

El modelo descrito por Zhang *et al.*[4] permitió diferenciar quién responde correctamente y quién no al tratamiento anti-VEGF, con un AUC de 0,91. En el estudio de Chandra *et al.*[5] se observó un rendimiento dependiente del desenlace, con AUC de 0,85-0,87 para la predicción de ganancia visual (≥15 letras) y de 0,67-0,79 para pérdida visual. Zhao *et al.*[12] desarrollaron un modelo de aprendizaje profundo para predecir cambios en la agudeza visual, alcanzando un AUC de 0,94.

Tabla 1. Resumen de estudios basados en inteligencia artificial para la predicción de respuesta al tratamiento anti-VEGF en DMAE y EMD.

Estudio	Patología	Datos	Objetivo	Resultados (AUC)
Zhang *et al.*[4]	DMAE	Clínicos + atributos OCT/OCT-A	Respuesta al tratamiento anti-VEGF	0,91
Chandra *et al.*[5]	DMAE	Clínicos + atributos OCT	Ganancia o pérdida visual dos años tras anti-VEGF	0,85-0,87 (ganancia) 0,67-0,79 (pérdida)
Zhao *et al.*[12]	DMAE	Clínicos + OCT	Cambio en agudeza visual tras iniciar anti-VEGF	0,94
Lu *et al.*[7]	EMD	OCT + variables sistémicas	Respuesta anatómica al anti-VEGF	0,90
Fang *et al.*[11]	EMD	Clínicos + OCT 3D	Respuesta visual después de tres inyecciones anti-VEGF	0,976
Arslan *et al.*[13]	EMD	Clínicos + demográficos + estilo de vida + OCT	Predicción de la agudeza visual durante 24 meses de tratamiento anti-VEGF y *ranking* de predictores	0,92-0,95
Meng *et al.*[14]	EMD	Radiómicos OCT	Persistencia de EMD tras tratamiento anti-VEGF	0,982

3D: tridimensional; anti-VEGF: inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; AUC: área bajo la curva (*area under the curve*); DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EMD: edema macular diabético.

Otros estudios han aportado información relevante sobre biomarcadores. En el estudio de Liu *et al.*[6], parámetros vasculares derivados de angiografía por OCT, como la dispersión vascular en el área de la membrana neovascular, se asociaron positivamente con la respuesta terapéutica, mientras que el área de la superficie neovascular o el volumen de desprendimiento del epitelio pigmentario mostraron asociaciones negativas. Arslan *et al.*[13] identificaron como predictores clave variables como la agudeza visual basal, el tiempo hasta el tratamiento, el número de inyecciones y los biomarcadores derivados de OCT.

Por último, Martin-Pinardel *et al.*[15] describieron perfiles de respuesta funcional a 12 meses a partir de la cuantificación de fluido basal en los distintos compartimentos retinianos mediante algoritmos de IA. Así, el volumen de líquido subretiniano foveal, parafoveal y perifoveal y el intrarretiniano parafoveal predijeron ganancias visuales, mientras que el líquido subepitial del epitelio pigmentario de la retina fue un predictor de no respuesta.

En el análisis anatómico longitudinal, Moraes *et al.*[10] mostraron una reducción significativa del volumen de fluido tras el tratamiento, especialmente en fases iniciales, mientras que estructuras como el desprendimiento del epitelio pigmentario presentaron menor respuesta. En el estudio de Martin-Pinardel *et al.*[9] la fluctuación del fluido se asoció con peores resultados visuales, destacando la relevancia de la estabilidad anatómica.

En conjunto, estos resultados indican que la IA permite no solo predecir la respuesta terapéutica, sino también caracterizar la evolución anatómica e identificar biomarcadores con valor pronóstico.

El proyecto ALMA

El proyecto ALMA, acrónimo de *Artificial Intelligence-based Management Assistant tool*, que consiste en la creación de una herramienta híbrida para estimar las necesidades de tratamiento en DMAE

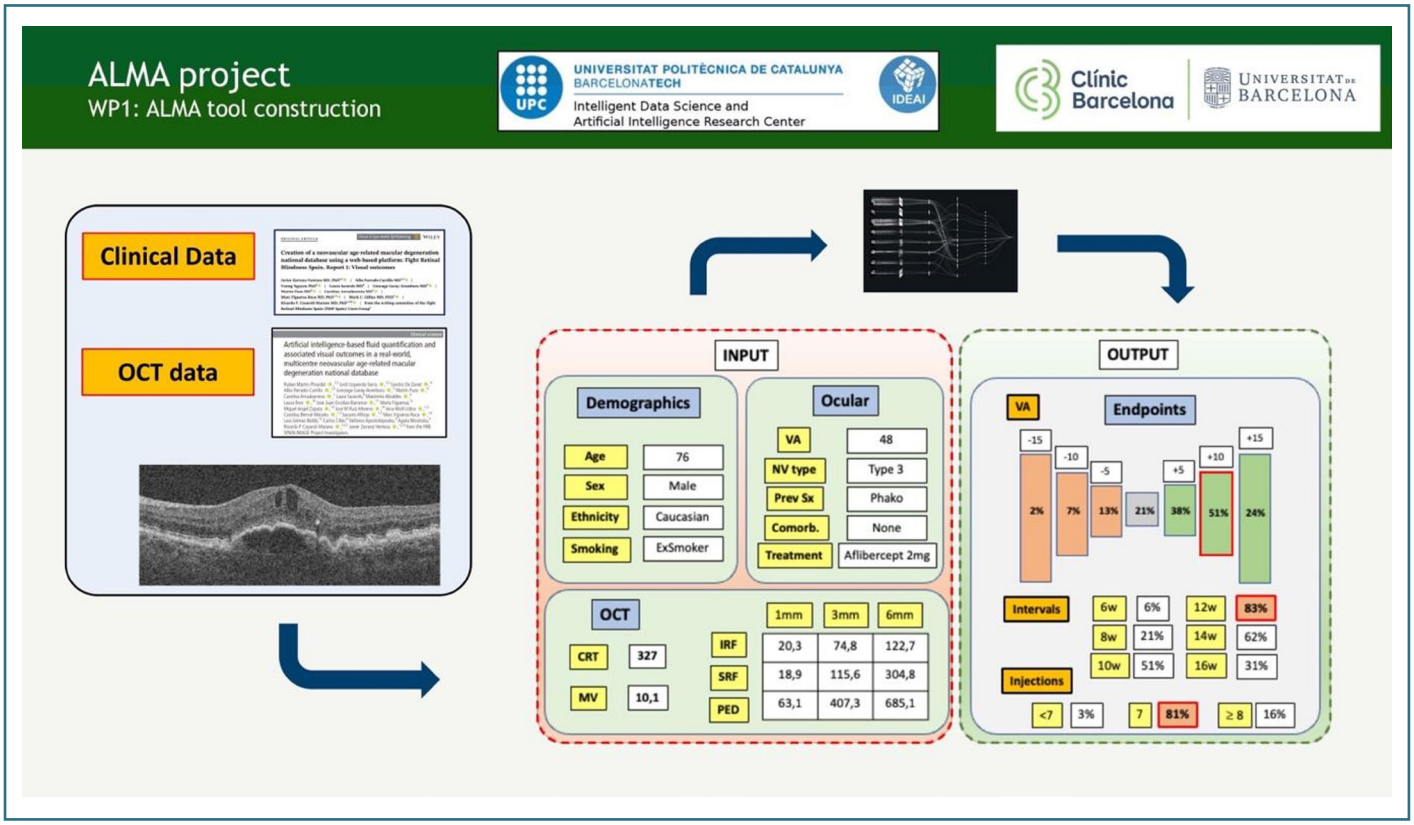


Figura 2. Esquema de funcionamiento de la herramienta ALMA. Se introducen los datos basales de los pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular *naïve* (datos clínicos + tomografía de coherencia óptica) y se obtienen predicciones de resultados clínicos relativos a la agudeza visual, el número de inyecciones y los intervalos entre tratamientos. La herramienta ha sido entrenada en datos del registro nacional FRB Spain y el estudio asociado de imagen FRB Spain IMAGE.

neovascular basándose en datos clínicos de los registros nacionales Fight Retinal Blindness Spain (FRB Spain)[16-20] y de imagen FRB Spain IMAGE[9,15]. Este proyecto, financiado por el EURETINA *Retinal Medicine Clinical Research Award* de 2024, consta de una primera fase de creación de la calculadora ALMA y una segunda fase de validación en una cohorte multicéntrica nacional. La calculadora de resultados ha sido desarrollada y presentada en ARVO 2026[21], demostrando que los modelos que integran características radiómicas con datos derivados de OCT y datos clínicos muestran el mejor rendimiento, permitiendo identificar perfiles basales de pacientes y proporcionando estimaciones de probabilidad fiables para los distintos desenlaces (Figura 2). La segunda fase de validación de la herramienta está actualmente en curso, y se esperan los primeros resultados para el segundo trimestre de 2027.

Resultados en edema macular diabético

En los estudios centrados en el EMD, los modelos han mostrado en general un rendimiento elevado, especialmente en la predicción de respuesta terapéutica.

Lu *et al.*[7] desarrollaron un modelo basado en OCT y variables sistémicas, que predijo la respuesta anatómica al anti-VEGF con un AUC de 0,90. En el estudio de Fang *et al.*[11], un modelo multimodal basado en OCT en tres dimensiones y datos clínicos, también alcanzó valores elevados con AUC de 0,976. De forma similar, Meng *et al.*[14] utilizaron datos radiómicos de OCT para predecir la persistencia del edema, con AUC de 0,982.

Otros enfoques han explorado la estratificación de pacientes. En el estudio de Pang *et al.*[22], el uso de datos radiómicos de OCT permitió identificar subgrupos con distinta respuesta terapéutica, con valores elevados del coeficiente de determinación (R^2) en calibración y validación. Por su parte, Leng *et al.*[23] mostraron que la integración de datos clínicos e imagen mejora la capacidad predictiva, reforzando el papel de los modelos multimodales.

En conjunto, los resultados en EMD reflejan una alta capacidad de los modelos para predecir respuesta y persistencia del edema, especialmente cuando se combinan distintas fuentes de información.

Discusión

La aplicación de la IA en la terapia intravítrea refleja un cambio hacia modelos de medicina más cuantitativos y personalizados. Frente a la evaluación tradicional, basada en la interpretación clínica, la IA permite integrar datos clínicos y de imagen para generar predicciones objetivas sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los resultados analizados muestran tanto el potencial de estas herramientas como la necesidad de interpretarlas en su contexto clínico.

En términos clínicos, la IA aporta valor principalmente en tres aspectos. Por un lado, permite mejorar la estratificación pronóstica, identificando pacientes con mayor probabilidad de tener una buena o mala respuesta terapéutica a partir de datos basales. Por otro, facilita la cuantificación objetiva de biomarcadores retinianos, mejorando la evaluación cualitativa habitual sujeta a variabilidad interobservador no deseada. En este sentido, la segmentación automatizada ha demostrado que la cuantificación de fluido en distintos compartimentos retinianos tiene diferente valor pronóstico y que su evolución en el tiempo, especialmente su fluctuación, se asocia con los resultados visuales finales. Por último, los modelos actuales permiten avanzar hacia la predicción de desenlaces clínicos más complejos, como la evolución visual o la persistencia del edema, especialmente cuando integran múltiples fuentes de información.

Desde el punto de vista metodológico, los distintos enfoques presentan ventajas y limitaciones. Los modelos basados en datos clínicos son sencillos e interpretables, pero limitados para capturar la complejidad anatómica que ofrecen las imágenes retinianas. El aprendizaje profundo aplicado directamente a imagen permite detectar patrones complejos, aunque con menor interpretabilidad y mayor dependencia de grandes volúmenes de datos. En este contexto, los modelos basados en biomarcadores cuantificados a partir de OCT representan una aproximación intermedia especialmente relevante, al combinar automatización e interpretabilidad. Los modelos multimodales, por su parte, parecen ofrecer el mejor rendimiento global, reflejando la complejidad de estas enfermedades. Un ejemplo de este tipo de abordaje es el proyecto ALMA.

Más allá de la predicción de respuesta, algunos estudios sugieren que la IA puede contribuir a la optimización de regímenes terapéuticos, permitiendo anticipar la carga de tratamiento y ajustar el seguimiento en estrategias *treat and extend*. Este aspecto resulta especialmente relevante en las patologías tratadas con terapia intravítrea, donde la carga asistencial es elevada y la toma de decisiones en cuanto a la frecuencia de las inyecciones es de gran relevancia.

No obstante, la implementación de estas herramientas presenta limitaciones importantes. Muchos estudios se basan en cohortes monocéntricas o bases de datos limitadas, lo que puede comprometer la generalización de los modelos. También se debe tener en cuenta la heterogeneidad en los desenlaces y en los protocolos de tratamiento, que dificulta la comparación entre estudios y su aplicación clínica. La interpretabilidad sigue siendo un reto, especialmente en modelos complejos, lo que puede limitar su aceptación. Por otro lado, la integración en la práctica clínica requiere realizar una validación prospectiva de los modelos para demostrar un impacto real en los resultados clínicos y en la eficiencia asistencial.

En conjunto, la IA tiene el potencial de transformar el manejo de las enfermedades tratadas mediante terapia intravítrea, facilitando la transición hacia un modelo de medicina más individualizado. Sin embargo, su implementación efectiva dependerá de la estandarización de los modelos, su validación en entornos multicéntricos y su integración en los procedimientos de toma de decisión de los hospitales.

Conclusiones

La IA está permitiendo avanzar hacia un modelo más preciso e individualizado en la terapia intravítrea. Su capacidad para integrar información clínica y de imagen para realizar predicciones hace de estas herramientas un elemento clave en la evolución del manejo de las patologías tratadas con terapia intravítrea.

Más allá de su capacidad de predicción, el principal valor de estos métodos es su potencial para permitir adaptar el tratamiento a las características de cada paciente, anticipando la respuesta terapéutica y facilitando una planificación más ajustada del seguimiento necesario. Este cambio supone una transición desde estrategias estandarizadas hacia un enfoque adaptado al contexto de cada paciente. No obstante, para que este potencial se traduzca en una aplicación real, será necesario avanzar en la validación de los modelos, con el objetivo de poder integrarlos en la práctica clínica.

Finalmente, es muy importante tener en cuenta que la finalidad de la IA en este contexto no es sustituir la toma de decisiones médicas, sino poder ser usada como una herramienta de soporte que permite tener en cuenta patrones e información que no serían interpretables sin el uso de estas tecnologías.

Puntos clave

- La IA ha evolucionado desde el diagnóstico hacia la predicción de respuesta terapéutica, el análisis de biomarcadores y la optimización de regímenes en la terapia intravítrea.
- Los modelos actuales integran datos clínicos y de imagen (especialmente OCT), destacando los enfoques multimodales por su mayor capacidad predictiva y mejor aproximación a la complejidad clínica.
- Su aplicación permite estratificar pacientes, anticipar resultados funcionales y anatómicos y estimar la carga terapéutica, facilitando una medicina más personalizada.
- En conjunto, la IA representa una herramienta clave para la individualización del tratamiento intravítreo, aunque su implementación clínica dependerá de la estandarización de los modelos, validación en entornos multicéntricos y su integración en la práctica asistencial.

Bibliografía

1. Hashemian H, Peto T, Ambrósio R, Lengyel I, Kafieh R, Muhammed Noori A, *et al.* Application of Artificial Intelligence in Ophthalmology: An Updated Comprehensive Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2024;19(3):354-67.
2. Lee E, Hunt D, Cakir Y, Kuo D, Zhou Z, Pajic M, *et al.* Artificial intelligence in age-related macular degeneration: Advancing diagnosis, prognosis, and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2025;71(2):560-71.
3. Luo WT, Wang TW. Artificial intelligence for predicting treatment response in neovascular age-related macular degeneration with anti-VEGF: A systematic review and meta-analysis. *Mach Learn Knowl Extr*. 2026;8(1):23.
4. Zhang P, Duan J, Wang C, Li X, Su J, Shang Q. Predicting response to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration using random forest and SHAP algorithms. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;53:104635.
5. Chandra RS, Ying GS. Predicting visual acuity responses to anti-VEGF treatment in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials using machine learning. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(5):419-30.
6. Liu S, Liu Y, Wu X, Wang H, Jin Z, Wang P, *et al.* Efficacy and prognostic factors of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration: An OCTA imaging-based deep learning analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;55:104701.
7. Lu W, Xiao K, Zhang X, Wang Y, Chen W, Wang X, *et al.* A machine learning model for predicting anatomical response to anti-VEGF therapy in diabetic macular edema. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1603958.
8. Mares V, Nehemy MB, Bogunovic H, Frank S, Reiter GS, Schmidt-Erfurth U. AI-based support for optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous*. 2024;10(1):31.

9. Martin-Pinardel R, Izquierdo-Serra J, Bernal-Morales C, De Zanet S, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al.* Fluid fluctuations assessed with artificial intelligence during the maintenance phase impact anti-vascular endothelial growth factor visual outcomes in a multicentre, routine clinical care national age-related macular degeneration database. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(10):1161-70.
10. Moraes G, Struyven R, Wagner SK, Liu T, Chong D, Abbas A, *et al.* Quantifying changes on OCT in eyes receiving treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2024;4(6):100570.
11. Fang Y, Lin J, Xie P, Zhu H, Ng TK, Zhang G. Ensemble machine learning algorithm for anti-VEGF treatment efficacy prediction in diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2025;25(1):352.
12. Zhao X, Wen Y, Yang Z, Gu X, Zeng Y, Lai A, *et al.* Development and validation of a deep learning model to predict visual and anatomical prognosis of anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration (KongMing Study): a prospective, nationwide, multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2026;8(4):100971.
13. Arslan J, Benke KK. Application of machine learning to ranking predictors of anti-VEGF response. *Life*. 2022;12(11):1926.
14. Meng Z, Chen Y, Li H, Zhang Y, Yao X, Meng Y, *et al.* Machine learning and optical coherence tomography-derived radiomics analysis to predict persistent diabetic macular edema in patients undergoing anti-VEGF intravitreal therapy. *J Transl Med*. 2024;22(1):358.
15. Martin-Pinardel R, Izquierdo-Serra J, De Zanet S, Parrado-Carrillo A, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al.* Artificial intelligence-based fluid quantification and associated visual outcomes in a real-world, multicentre neovascular age-related macular degeneration national database. *Br J Ophthalmol*. 2024;108(2):253-62.
16. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al.* Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-24.
17. Puzo M, Calvo-Pérez P, Bartol-Puyal F, Sánchez-Monroy J, Martín-Pinardel R, Parrado-Carrillo A, *et al.* Fight Retinal Blindness SPAIN. Report 3: Clinical outcomes of vascular endothelial growth factor inhibitors in low vision eyes with neovascular age-related macular degeneration: a national database study. *Eye*. 2024;38:3450-8.
18. Sánchez-Vela L, Brosa H, Martin-Pinardel R, Bernal-Morales C, Parrado-Carrillo A, Moll-Udina A, *et al.* Vascular endothelial growth factor inhibitors outcomes in good vision eyes with neovascular age-related macular degeneration. Fight Retinal Blindness SPAIN Report 4. *Can J Ophthalmol*. 2026. [Online antes de impresión].
19. Izquierdo-Serra J, Martin-Pinardel R, Moll-Udina A, Bernal-Morales C, Garay-Aramburu G, Sanchez-Monroy J, Arrubarrena C, *et al.* Macular neovascularization type influence on anti-VEGF intravitreal therapy outcomes in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(4):350-9.
20. Zarranz-Ventura J, Marías-Pérez S, Martin-Pinardel R, Fernández-Bonet M, Pina-Marin B, Cobos E, *et al.* Brolucizumab clinical and safety outcomes in a neovascular age-related macular degeneration national database: Fight Retinal Blindness Spain (FRB Spain). *Eye*. 2025;39(12):2407-14.
21. Tohà-Dalmau A, Martin-Pinardel R, Garay-Aramburu G, Calvo P, Arruabarrena C, Sarasols L, *et al.* Prediction of treatment needs using a hybrid Artificial InteLligence-based Management Assistant tool in neovascular Age-related Macular Degeneration: Development of the ALMA tool. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2026;67:7.
22. Pang Y, Luo C, Zhang Q, Zhang X, Liao N, Ji Y, *et al.* Multi-omics integration with machine learning identified early diabetic retinopathy, diabetic macular edema and anti-VEGF treatment response. *Transl Vis Sci Technol*. 2024;13(12):23.
23. Leng X, Shi R, Xu Z, Zhang H, Xu W, Zhu K, *et al.* Development and validation of CNN-MLP models for predicting anti-VEGF therapy outcomes in diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2024;14(1):30270.

11. ÍNDICE DE AUTORES

Abengoechea S. 204
Acero C. 249
Adán A. 348
Alarcón-Valero I. 197
Alegre-Ituarte V. 355
Alforja S. 158, 322
Anduaga A. 289
Angrill Valls J. 243
Ayats Vidal S. 393
Baldaquí-Baeza A. 197
Barnés C. 257
Batlle Ferrando S. 181
Bernal-Morales C. 136, 139, 144, 150, 189, 220, 317
Bertolani Fournier Y. 276
Betancort de la Torre P. 243
Biarge G. 407
Bilbao-Malavé V. 220
Bosa López ME. 243
Bouchikh-El Jarroudi R. 305
Broc Iturralde L. 276
Bruix A. 204
Caballero Muñoz C. 378
Caminal Caramés M. 271
Canut Jordana MI. 134
Caral Vanaclocha I. 393
Carasa Helguera C. 384
Carreras Díaz R. 393
Carreras-Castañer X. 213
Carrillo Cristancho S. 282
Casaroli-Marano RP. 437
Català-Mora J. 371
Catalán Coronado S. 322
Cilveti Gómez E. 263
Clopés Estela AM. 167
Cobos E. 429
Collet Montes LC. 234
Coma Fusté A. 167
Corbella I. 204
Cotaina Recio M. 167
de Faria Morales AM. 378
de Pando Navarro T. 167
de Pouplana Sardà MA. 276
Delàs B. 407
Díaz-Cascajosa J. 371
Dolz-Marco R. 415
Escalada Gutiérrez F. 393
Fernández Engroba J. 312
Figueras-Roca M. 158
Gallego-Pinazo R. 415
Garcia Bru P. 226

García Valentín P. 341
Garrell Salat X. 289
Garrido Marin M. 341
Gasol Boncompte M. 167
Giménez Mendoza A. 393
Giralt J. 322
Giralt Peret L. 220
Gómez Sánchez S. 276
Gómez-Benlloch A. 136, 139, 144, 150, 189, 317
Goncharova-Simon T. 355
Goñi Guarro A. 289
Gorostiza Ormaeche A. 384
Grau J. 220
Gutiérrez L. 407
Gutuleac L. 197
Ismael Trías I. 329
Jordá-Cardona T. 348
Juanes Borrego A. 175
Khaouly-Alonso S. 197
Latasiewicz M. 257
Latorre Garicano A. 384
Liroz López I. 384
Martí Quesada C. 243
Mateos Olivares M. 329
Molina Nadal A. 167
Moll-Udina A. 348
Monés J. 423
Navarro Angulo MJ. 322
Ortiz Salvador M. 364
Ortiz Vaquerizas D. 364
Pablos Jiménez T. 312, 445
Parrado-Carrillo A. 136, 139, 144, 150, 189, 197, 317
Pedemonte-Sarrias E. 371
Pelegrín-Colas L. 220
Piquer Pérez P. 234
Poposky V. 197
Prat M. 429
Rius Tornés C. 298
Romero Núñez B. 181
Roquet Puigneró E. 249
Ruíz-Bilbao S. 305
Sala Puigdollers A. 181
Salvador Miras I. 234
Sánchez Aparicio F. 399
Sánchez Vela E. 263
Sánchez-Fortún Sánchez A. 276
Santamaría JF. 423
Sararols Ramsay L. 289
Serrano Peluffo A. 181
Solé Forteza E. 364
Tarrús Montaner J. 393
Tohà-Dalmau A. 452
Torrecilla Vall-Ilosera B. 175
Vela JI. 271
Vives Vilagut R. 167
Widmer-Pintos J. 305
Yustes M. 429
Zapata Victori MÁ. 445
Zarranz-Ventura J. 452