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.