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.