



Anti-VEGF therapy for retinal diseases treatment: Recommendations for its practice in Colombia.

Terapias anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: Recomendaciones para la práctica en Colombia

Autores: Juan Gonzalo Sánchez M., MD¹, Hugo H. Ocampo D., MD², Francisco J. Rodríguez, MD³, Mauricio A. Grisales E., MD⁴, Carlos Abdala Caballero, MD⁵, Álvaro J. Ruiz M., MD, FACP, MSc.⁶

- 1 Especialista Retina y Vítreo, Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología, Clínica CLOFAN, Profesor Adscrito, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia y Universidad CES, juangosa@inio.com.co, Medellín, Colombia.
- 2 Especialista Retina y Vítreo, o/Trauma Ocular, Coordinador Unidad de Diabetes y Salud Visual, Clínica de Oftalmología de Cali, S.A., Cali, Colombia.
- 3 Especialista Retina y Vítreo, Director Científico, Fundación Oftalmológica Nacional, Profesor Titular de Oftalmología, Jefe Departamento de Oftalmología, Escuela de Medicina y Ciencia de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia
- 4 Especialista Retina y Vítreo, Clínica de Oftalmología San Diego, Clínica de Oftalmología Santa Lucía. Medellín, Colombia
- 5 Especialista Retina y Vítreo, Clínica Unidad Láser del Atlántico, Jefe Departamento de Retina, Barranquilla Colombia,
- 6 Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Departamento de Medicina Interna, Profesor Titular, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana,

Conflictos de interés: Bayer: L,C, Novartis: L,C, Allergan: L,C.

REFERENCIA: Sánchez JG, Ocampo HH, Rodríguez FJ, Grisales MA, Abdala C, Ruiz AJ. Terapias anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: recomendaciones para la práctica en Colombia. Rev SCO. 2018; 51(1): 46-62

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 01/03/2018

Aceptado: 06/05/2018

Palabras clave:

inyecciones intraoculares, anti-VEGF, degeneración macular relacionada con la edad, neovascular, edema macular diabético, retinopatía diabética (RD), edema macular, oclusión venosa, neovascularización subretiniana, miopía patológica (MP).

RESUMEN

Objetivo: Exponer la experiencia local sobre el tratamiento de las enfermedades retinales con terapias anti factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) y crear conciencia en relación con la atención centrada en el paciente reconociendo el papel de los médicos especialistas en la determinación del tratamiento más apropiado basado principalmente en la evidencia científica,

pero también teniendo en cuenta la experiencia y práctica exitosas en el manejo de cada paciente, con base en sus características únicas e individuales.

Método: Revisión y comparación de la literatura científica con la experiencia de los autores, en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que involucran inyecciones intraoculares, haciendo especial énfasis en la degeneración macular relacionada con la edad neo vascular (DMRE-NV), el edema macular diabético (EMD), la retinopatía diabética (RD), edema macular por oclusión venosa de rama de vena central de la retina (ORVR), la oclusión de vena central de la retina (OVCR) y la neo vascularización sub retiniana asociada a miopía patológica (MP).

Resultados: la revisión realizada reafirma que tanto cuando hablamos de clases de medicamentos, de algoritmos de tratamiento o de perfiles de paciente, los diferentes agentes de una misma clase terapéutica pueden tener eficacias o perfiles de seguridad variables. Se debe considerar la importancia clínica que representa la valoración adecuada de los resultados pos tratamiento, pero sobre todo, la selección cuidadosa para determinar el agente y esquema más apropiado en la intención de tratar a un paciente. Si bien existen recomendaciones y guías de tratamiento para las patologías, los protocolos en el manejo individualizado y la exposición de estas experiencias de vida real se hacen necesarios, ya que no todos los pacientes ni todas las enfermedades de la retina responden de igual forma a cada agente terapéutico.

Conclusión: La eficacia y seguridad en el uso de las terapias anti-VEGF son aspectos de suma importancia cuando se trata de proporcionar una atención verdaderamente centrada en el paciente. No hay ninguna solución, intervención o alternativa terapéutica que se ajuste a todas las enfermedades oculares complejas, por lo que es importante hacer un balance que considere la evidencia disponible, la experiencia, y las expectativas de los pacientes y tratantes. Esto permitirá acceder a las alternativas terapéuticas adecuadas, en el momento adecuado siempre teniendo en mente los perfiles de eficacia, seguridad, farmacovigilancia activa y los costos asociados a las alternativas terapéuticas utilizadas en el país.

Keywords:

intraocular injections, anti-VEGF, Neovascular Age-related Macular Degeneration, Diabetic Macular Edema, Diabetic Retinopathy (DR), Macular Edema, Vein Occlusion, Sub-retinal Neovascularization, Pathological Myopia (PM).

A B S T R A C T

Purpose: To display local experience on treatment for retinal diseases with anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) therapies and to raise awareness regarding patient-centered care, recognizing the role of medical specialists in determining the most appropriate treatment mainly based on scientific evidence, but also considering the successful experience and practice handling each patient, based on their unique and individual characteristics.

Method: Review and comparison of scientific literature according to the authors experience to diagnose and treat diseases involving intraocular injections, focusing on Neovascular Age-related Macular Degeneration (NV-AMD), Diabetic Macular Edema (DME), Diabetic Retinopathy (DR), Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO), Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) and Sub-retinal Neovascularization associated with Pathological Myopia (PM).

Results: the review confirms that, when speaking of drug classes, treatment algorithms or patient profiles, different agents of the same therapeutic class can result in variable efficacies or safety profiles. The clinical relevance represented by the adequate assessment of post-treatment results must be considered, but specially, the careful screening to determine the most appropriate agent and regimen in the intention-to-treat a patient. Though recommendations and treatment guidelines for pathologies exist, protocols in individualized management and exposure of these real-life experiences are necessary, since not all patients or all retinal diseases respond in the same way to each therapeutic agent.

Conclusion: Efficacy and safety using anti-VEGF therapies are extremely important when it comes to providing truly patient-centered care. There is no therapeutic solution, intervention or alternative that fits all complex ocular diseases, so it is important to weigh the available evidence, the experience and the expectations of both patients and prescribers. This will allow to get access to the appropriate therapeutic alternatives, in a timely manner, always considering the efficacy and safety profiles, active pharmacovigilance and the costs associated with the therapeutic alternatives used locally.

INTRODUCCIÓN

La salud ocular representa una garantía de desarrollo individual familiar y social; por tanto, la discapacidad visual se convierte en un problema mundial de salud pública por sus implicaciones, no sólo en el aspecto humano, sino en el socioeconómico. Actualmente existen en el mundo 285 millones de personas con discapacidad visual, de las cuales 39 millones son ciegas y 246 millones presentan baja visión. Aproximadamente un 90 % de la carga mundial de discapacidad visual se concentra en los países en desarrollo y de bajos ingresos; debe enfatizarse que esta discapacidad se puede evitar o curar hasta en 80 % del total mundial.¹

El cuidado de la visión es un área de poca atención en relación con políticas de salud en nuestra región; por ello, es necesario promover conciencia para llevar a cabo revisiones de manera regular, establecer y exponer experiencias sobre tratamientos proactivos y continuos, aumentar la eficacia terapéutica y especialmente identificar y evaluar nuevas alternativas terapéuticas para enfermedades visuales no tratadas actualmente.²

Como especialistas de retina de diferentes centros académicos y de atención pública y privada en Colombia, reconocemos la necesidad de exponer nuestras recomendaciones basadas en la fisiopatología, en la farmacodinamia y en la experiencia de uso de las terapias disponibles para el manejo de enfermedades de la retina, claramente establecidas como un

importante problema de salud pública que afecta a un número cada vez mayor de colombianos.

Aproximaciones Terapéuticas disponibles: introducción al uso de anti-VEGF

Con el envejecimiento de la población se han hecho cada vez más frecuentes las alteraciones de la retina. Muchas de estas enfermedades están asociadas con el desbalance en la interacción de factores promotores e inhibidores del crecimiento, que generan un proceso de angiogénesis desequilibrado³. Los niveles elevados de VEGF intraocular están asociados con la neo vascularización intraocular, anormalidad vascular común en muchas condiciones de la retina, como la DMRE-NV, el EMD, la RD, las enfermedades oclusivas de la retina como la ORVR y la OVCR y las membranas neo vasculares maculares (MNVC) en miopes altos. Se ha demostrado que el bloqueo de la acción del VEGF, cuando se inyecta directamente en la cavidad vítrea del ojo, restaura y mejora la función visual en estas condiciones clínicas. El advenimiento de las terapias anti-VEGF ha cambiado drásticamente el paradigma del tratamiento de varias enfermedades comunes y graves de la retina, conduciendo a un pronóstico significativamente mejor y con mejores resultados sobre la capacidad visual.

Son varias las moléculas que se han desarrollado para actuar directamente sobre el VEGF o intervenir en su expresión genética; algunas de ellas se usan como

terapia en el tratamiento del cáncer^{4,5}. Las moléculas que se encuentran con uso aprobado como terapias oftálmicas son: ranibizumab (Lucentis; Novartis AG, Basilea, Suiza) y aflibercept (Eylea; VEGF-Trap Eye, Bayer AG, Alemania); otros, están bajo investigación o se usan fuera de indicación (offlabel) como el caso específico de bevacizumab (Avastin; F. Hoffman – La Roche LTD, Basilea, Suiza). La tabla 1 resume las características moleculares de las moléculas anti-VEGF⁶.

De las tres terapias anti-VEGF disponibles en Colombia (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab), sólo dos (aflibercept y ranibizumab) han sido aprobadas para uso en enfermedades de la retina por el Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), institución adscrita al Ministerio de Salud y de la Protección Social⁷. La tabla 2 describe los compuestos anti-VEGF usados en Colombia para tratar condiciones retinianas.

Tabla 1. Caracterización Molecular de las moléculas anti-VEGF

| PARAMETER | AFLIBERCEPT | BEVACIZUMAB | RANIBIZUMAB |
|---|--|---|---|
| Size: Molecular weight (kDa) | 115 | 149 | 48 |
| Binding affinity: target of action | VEGF-A VEGF-B PlGF | VEGF-A | VEGF-A |
| Binding affinity: Kd for VEGF ₁₆₅ (pM) | 0.5 | 58–1100 | 46–192 |
| PD: VEGF suppression time (days) | 71 | ND | 36 |
| Ocular PK: Intravitreal half-life (days) | 4.5–4.7 (rabbits) 11 (humans) | 4.32–6.61 (rabbits) 3.1 (monkeys) 6.7–10 (humans) | 2.6–2.88 (Conejos) 3–3.2 (mono) 7.1 (humanos) |
| Systemic PK: Serum half-life in human (days) | 5–7 | 21 | 0.25 |
| Composition: | Recombinant fusion protein comprising portions of human VEGFR-1 and VEGFR-2 extracellular domains, fused to the Fc portion of human IgG1 | Monoclonal Antibody | Antibody fragment |
| Immunogenic component: | Portion Fc of human IgG | Humanized IgG | NO |

KDa;Kilodalton, Fc: Fracción del complemento, VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular, PlGF: Factor de crecimiento placentario, Ig: Inmunoglobulina, pM : peso Molecular , PD: farmacodinámica, PK : farmacocinética, Kd: Constante de disociación

Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, Ramskold L, Pasu S. 2015. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. J Ophthalmol. 2015;627674.

Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei RH. 2015. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application. Drug Des Devel Ther. 9:3413-21.

Tabla 2. Terapias anti-VEGF usadas para el tratamiento de enfermedades retinianas en Colombia.

| Producto (Fabricante/Titular del Registro Sanitario) | Compuesto (Nombre Genérico) | Indicación aprobada por el INVIMA(*) | Fecha de la aprobación |
|---|--|---|-----------------------------------|
| Eylea (BAYER PHARMA A.G) | Aflibercept | * Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada con la Edad(DMAE Húmeda) *Tratamiento del Edema Macular (EM) Secundario a la Oclusión de la Vena Central de la Retina (OVCR) *Tratamiento del EM Secundario a la Oclusión de la Rama de La Vena Central de la Retina (OVCR) *Tratamiento del Edema Macular Diabético (EMD) *Tratamiento de la Neo vascularización Coroidea Miópica (NVC Miópica) *Tratamiento de la degeneración Macular asociada a la Edad (DMAE) de tipo Neovascular (Húmeda) *Tratamiento de la disfunción visual debido a Edema Macular Diabético (EMD) | 19/06/2012 |
| Lucentis (NOVARTIS PHARMA AG) | Ranibizumab | *Tratamiento de la disfunción visual debida a EM Secundario a Oclusión de vena retiniana (OVCR) (Oclusión de Rama Venosa retiniana-ORVR-u Oclusión de la vena central de la Ratina-OVCR) *Tratamiento de la Disfunción Visual a Neo vascularización Coroidea(NVC) Secundaria a Miopía Patológica(MP) | 6/07/2007 |
| Avastin (Hoffmann- La Roche) | Bevacizumab | NA | 20/09/2005 |

(*) Fuente de Información: RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DE PRODUCTO (RCP) EN MEDICAMENTOS – Registro Sanitario INVIMA (7)

EVIDENCIA, EXPERIENCIA Y RECOMENDACIONES DE USO DE TERAPIAS ANTI- VEGF EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LA RETINA EN COLOMBIA

Degeneración Macular Asociada con la Edad (DMRE)

La DMRE es la principal causa de ceguera irreversible en la población mayor de 55 años del mundo desarrollado y es una afección crónica que afecta la mácula, lo que resulta en una reducción o pérdida de la visión central. La DMRE-NV o húmeda se caracteriza por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos anormales bajo la retina, representa sólo el 10-20 % de todos los casos de DMRE, pero el 90 % de la ceguera asociada con esta condición⁸.

Prevalencia y factores de riesgo en la población colombiana

En el año 2009 se reportó un estudio de prevalencia y factores de riesgo en DMRE que se realizó en cuatro ciudades de Colombia (Bogotá, Cali, Bucaramanga y Barranquilla). La mayoría de los participantes fueron mujeres (70.8 %) y el promedio de edad 67.1 años (rango: 55-95; DE 8.7). La prevalencia de DMRE en el grupo general fue de 4.86 % (IC 95: 2.94-6.78). La prevalencia de DMRE avanzada por grupos de edad fue de 0.7 % para el grupo entre 55 y 59 años; 1.0 % para 60-69 años; 8.0 % para 70-79 años y 22.7 % para mayores de 80 años. La prevalencia de DMRE temprana fue 11.8 % (IC 95: 8.9-14.6). La prevalencia en fumadores fue de 6.4 % (IC 95: 2.5-10.4) y en no fumadores fue de 2.4 % (IC 95: 0.3-8.2). La prevalencia fue mayor en personas con baja escolaridad (9.3 %) que con mayor escolaridad (2.9 %)⁹. Estos resultados muestran estadísticas similares a los reportados en otros estudios epidemiológicos mundiales¹⁰.

En marzo de 2012 la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo y The Angiogenesis Foundation realizaron un panel de expertos en DMRE en Bogotá, y publicaron el reporte titulado “*Advocating for Improved Treatment and Outcomes for Wet Age-Related Macular Degeneration*”¹¹. En éste reporte, se planteó el reto de diagnosticar y tratar en forma oportuna y efectiva a los pacientes con la forma húmeda de la enfermedad. Se expusieron estrategias para afrontar el impacto social que genera la enfermedad, con el fin de aminorar la pérdida visual secundaria: Educación médica (en

todos sus niveles de atención) y a la población general (incluyendo al Estado); investigación y análisis epidemiológico relacionado con la enfermedad, diagnóstico oportuno y confiable (basado en tecnología de referencia), oportunidad en la atención inicial y seguimientos por médicos especializados, protocolos de tratamiento según el medicamento utilizado y garantía de la oportunidad en el suministro del medicamento en caso de ser necesitado.

Freun y colaboradores publicaron un artículo de revisión en el 2015, sobre los diferentes regímenes para tratar y extender el manejo de enfermedades retinianas.¹² Para el tratamiento de la degeneración macular de tipo húmedo hay en la actualidad dos regímenes de tratamiento médico: el esquema PRN (pro re nata o a necesidad), en el cual se aplica tres dosis de carga o secado del medicamento y posteriormente se hace seguimiento mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) y toma de agudeza visual, estableciendo la necesidad de aplicar terapia antiangiogénica intravítrea en caso de recurrencia de la enfermedad, con la limitante de no diagnosticar y tratar a tiempo los pacientes en quienes recurre, con lo cual se presenta pérdida de visión irreversible. Por este motivo, en los últimos años se ha establecido como terapia de elección en las diferentes guías de tratamiento a nivel occidental, el esquema de “tratar y extender”, con lo cual se ha encontrado mayor control respecto al seguimiento de los pacientes y la estabilidad en la agudeza visual, debido a diagnósticos más tempranos de recurrencia y mayor exposición al medicamento antiangiogénico.

El esquema de “tratar y extender” (Figura1) consiste en dosis de tratamiento fijas hasta que se presenta la remisión de la enfermedad. Este criterio se cumple cuando hay ausencia de líquido en la TCO, ausencia de nuevas hemorragias en el examen clínico o dos tomas de tomografía óptica sin cambios en el volumen retiniano, asociado con ausencia de variación en la agudeza visual. Estos hallazgos se consideran la respuesta máxima al tratamiento médico¹².

Posteriormente se extiende en dos semanas el intervalo de la terapia, hasta un máximo de diez a doce semanas, entre cada dosis, sin que se presente actividad neo vascular (Figura 2). Cabe anotar, que el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina no se consideró como un signo de actividad neo vascular.

Figura 1. Diagrama del régimen de tratamiento “tratar y extender”.

| Régimen de Tratamiento Tratar y Extender |
|---|
| Indicadores de respuesta máxima en las inyecciones mensuales iniciales |
| 1. Resolución completa del FSR y del FIR sin nueva hemorragia retiniana. |
| 2. Ninguna reducción adicional de FSR o FIR en el TCO por lo menos dos visitas consecutivas en ausencia de nueva hemorragia retiniana. |
| 3. Ningún aplanamiento adicional de los DER seroso o vascularizado |
| 4. Ninguna mejoría adicional en la AVMC, en su definición de respuesta máxima. |

FSR; Fluido subretinal, FIR: fluido intrarregional, TCO: Tomografía Óptica coherente, DEPR: Desprendimiento del Epitelio pigmentario retinal, AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida

Tomado y modificado de referencia:

Freund KB1, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Monés J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S. 2015. Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. Retina. 35(8):1489-506

Figura 2. Diagrama esquema tratar y extender (Continuación)

| FASE DE EXTENSIÓN | Régimen de Tratamiento Tratar y Extender |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Se basa en TCO y AVMC <input type="checkbox"/> AF o AVI: RAP o VCP <input type="checkbox"/> Extensión máxima 12 semanas. | Claves para ampliar fase de extension |
| | 1. Ausencia continúa FIR o FSR 2 inyecciones consecutivas. |
| | 2. Estabilización Del FIR y/o FSR 2 inyecciones consecutivas. |
| | 3. No hemorragia. |

FSR; Fluido subretinal , FIR: fluido intraretinal, TCO: Tomografía Óptica coherente, , AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida , RAP: Proliferación angiomatosa intraretinal , VCP: Vasculopatía Polipoidea.

Tomado y modificado de referencia:

Freund KB1, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Monés J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S. 2015. Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. Retina. 35(8):1489-506

En el esquema descrito, se realiza disminución o acortamiento del intervalo en una a dos semanas, en caso de recurrencia de la enfermedad neo vascular evidente, como leve acúmulo de líquido intra o subretiniano, o pérdida de agudeza visual menor de seis letras, o la presencia de hemorragias extrafoveales, incluso con agudeza visual estable. Si la recurrencia es severa, evidenciada como gran acúmulo de líquido a nivel retiniano o pérdida visual mayor de 6 letras, o hemorragias subfoveales, se debe individualizar el caso, buscar la causa y se sugiere retomar el régimen mensual de tratamiento (Figura3).

El estudio de elección para determinar si hay actividad neovascular, y usado en cada uno de los controles oftalmológicos, es la tomografía óptica coherente de mácula. Como segunda opción se encuentra la angiografía fluoresceínica, especialmente en caso de recurrencia de la enfermedad, dudas de escape a pesar de tener TCO en parámetros de normalidad o investigación de pérdida de visión inexplicable.

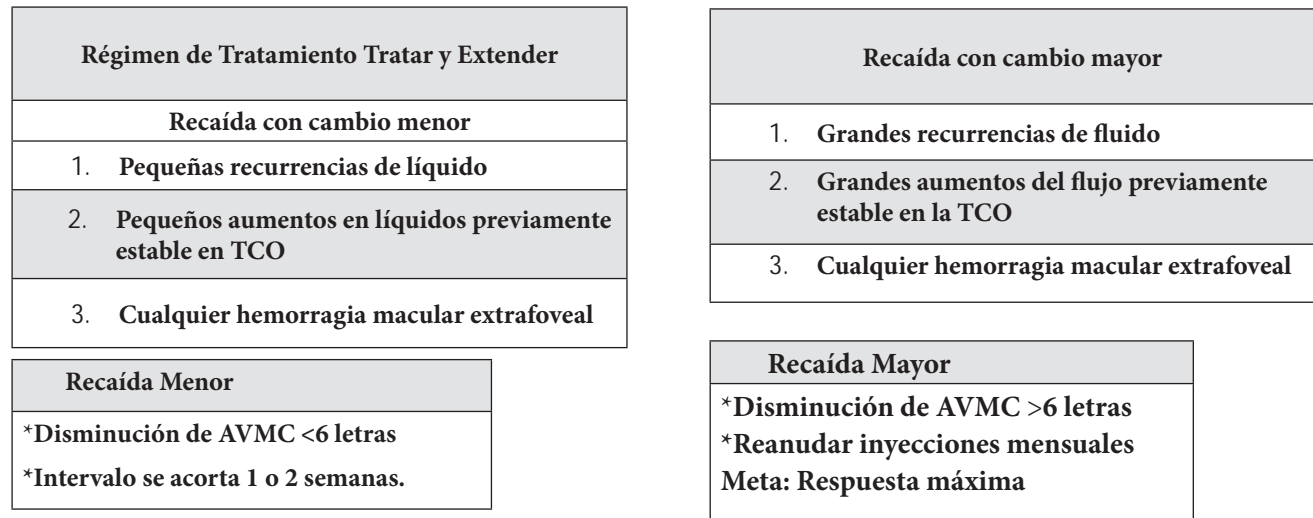
Actualmente en Colombia no existen datos de parte de las entidades gubernamentales en los que se referencie la situación del tratamiento de pacientes con DMRE húmeda y no se conoce si los esquemas de tratamiento

son llevados como lo sugiere la literatura. Con base en la actual limitación de acceso a terapias anti-VEGF en nuestro país puede pensarse que las posibles estadísticas sean muy similares a aquellas reportadas en los recientes estudios de vida real para el tratamiento de ésta enfermedad, en los que se demuestra que los pacientes están subtratados con menos dosis de las ideales para llegar a conservar la visión y prevenir la ceguera.¹³

Edema macular diabético

La Diabetes Mellitus (DM) se considera en la actualidad una epidemia mundial. La RD es una complicación microvascular que afecta a una de cada tres personas con DM (14). Es la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, pero la primera en personas en edad productiva en países en vías de desarrollo (15). Específicamente en Colombia, se ha determinado que la prevalencia de diabetes es de 7,2 %, estadísticas determinadas por la CEPAL (Comisión Económica para América Latina - OMS) y corroborada por la Encuesta Nacional de Salud 2017 (16). Conociendo que al menos el 12 % de los pacientes diabéticos van a tener EMD, se estima que hay una población de 425 879 personas con la enfermedad.

Figura 3. Diagrama esquema tratar y extender (Continuación).



FSR; Fluido subretinal, FIR: fluido intraretinal, TCO: Tomografía Óptica coherente, AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida,

Tomado y modificado de referencia:
 Freund KB1, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Monés J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S. 2015. Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. Retina. 35(8):1489-506

Estas estadísticas reafirman la importancia de los estudios epidemiológicos para orientar el manejo más adecuado en los pacientes con DM y compromiso retiniano.

Muchos estudios han demostrado que más allá del manejo del edema macular (EM) con medidas locales, es igual de importante el óptimo control de la glucemia, de la presión arterial (PA) y del manejo de lípidos, para evitar las complicaciones retinianas surgidas de esta descompensación sistémica. En regiones como EEUU, Australia, Europa y Asia, el 34,6 % de la población con DM tiene algún grado de RD y el 10,2 % tienen amenaza de pérdida visual por esta complicación^{14,17}. Es importante notar que no existen estudios epidemiológicos en Colombia que ilustren la realidad del problema en la población de nuestros pacientes; esto se constituye en una gran limitación para el desarrollo de programas costo-efectivos en el manejo de los pacientes diabéticos.

Sin embargo en el 2016 el ministerio de salud de Colombia reporto en el Análisis de la Situación visual en salud convenio 519 de 2015 el incremento de la retinopatía diabética de un año a otro, reportando una prevalencia de 12,86 por cada 100.000 habitantes en el 2009 y de 19,76 en 2014. Al desagregar la información por sexo, se tuvo una prevalencia estimada para las mujeres de 10,41/100.000 en el 2009 y 19,51 en 2014, presentando un aumento de 9,1/100.000 en los seis años analizados. Por otro lado, en los hombres se reporta una prevalencia de 9,20/100.000 en el 2009 y 16,06 en 2014, con un incremento de 6,86 por cada 100.000 habitantes en los seis años.¹⁸

El informe del último barómetro reporta 415 millones de personas con DM en el mundo, en 2015, que llegarán a 642 millones para el 2040.¹⁹ Para Sudamérica y América Central, esto representa 29,6 millones para el 2015, con proyección de 48,8 millones en el 2040. En Colombia se entrevistaron 134 pacientes con diabetes, de los cuales el 28 % tenían RD, y un 12 % tenían EMD. El 25 % de los pacientes (1 de cada 4) no cree que su enfermedad esté bien controlada.

Curiosamente, refirieron estar cinco veces más preocupados por la pérdida de la visión que por otras complicaciones de la diabetes. Sin embargo, el 10 % de los pacientes jamás consultaron con su médico sobre las implicaciones visuales de la diabetes. Se identificaron tres barreras importantes en el adecuado

control de la RD y del EMD: 1) Tiempo: el 53 % de los pacientes identificaron los largos tiempos de espera para obtener una cita como una barrera; 2) Ubicación geográfica: el 35% de los pacientes expresaron que los sitios de atención se encontraban muy lejos de su hogar; y 3) Costos: El 13 % de los pacientes expresaron que los exámenes oftalmológicos eran muy costosos.²⁰

Los datos anteriormente referidos son de importancia capital en el contexto del presente documento; la propuesta y consenso debe ir más allá de diseñar un protocolo de manejo farmacológico basado en hallazgos anatómicos (TCO y fondo de ojo) y resultados visuales.

En la actualidad, el manejo del paciente diabético en Colombia se puede definir como un manejo “fragmentado”; es decir, generalmente, los pacientes son remitidos por internistas, endocrinólogos, oftalmólogos generales u optómetras. Al retinólogo únicamente es remitidos por pérdida de visión importante porque amerita valoración especializada. Generalmente el cuadro clínico está muy avanzado y bien podría destinarse un mayor porcentaje de los recursos a educación y prevención, buscando mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes, que les permita acudir más tempranamente a consulta, antes de que se presente daño irreversible en la retina, así como usualmente se hace con el daño renal, cardíaco y de otros órganos blanco.²¹⁻²⁴

Evidencia del manejo actual del edema macular diabético

Cuando se revisan los artículos y las guías de manejo del EMD, los esquemas son similares a los mencionados, ratificando la importancia de la clasificación de la retinopatía diabética.

En este sentido, se toman como ejemplo las guías del International Council of Ophthalmology (ICO), (Tabla 3). Con base en esa clasificación, la decisión de referir el paciente al oftalmólogo puede definirse en situaciones de elevados recursos disponibles o en el caso de cursos intermedios o limitados.¹⁴

Varios esquemas terapéuticos se han generado según el estado de la retinopatía diabética, pero todos tienen en común un primer punto, la optimización del manejo sistémico. Se insiste mucho en el control de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como parámetro

Tabla 3. Clasificación Internacional de retinopatía diabética (RD) y edema macular diabético (EMD).

| Retinopatía Diabética Hallazgos observables en la Oftalmoscopia dilatada | |
|--|---|
| No aparente RD | Sin anormalidades |
| RD Leve no proliferativa | Solo microaneurismas |
| RD moderada no proliferativa | Microneurimas y otros signos(p.ej. Hemorragia en punto y en mancha, exudados duros, exudados algodonosos), pero menos severas que en RD severa no proliferativa |
| RD severa no proliferativa | RD moderada no proliferativa con cualquiera de los siguientes hallazgos: *Hemorragias intraretinales(≥ 20 en cada cuadrante) *Arrosamiento venoso (en 2 cuadrantes) *Anormalidades microvasculares intraretinales, y *Sin signos de retinopatía proliferativa |
| RD proliferativa | RD severa no proliferativa y uno o más de los siguientes hallazgos: Neovascularización Hemorragia vítrea/preretinal |
| Edema Macular Diabético Hallazgos observables en la oftalmoscopia dilatada | |
| sin EMD | sin engrosamiento de la retina ni exudados duros en la mácula |
| Edema Macular Difuso | Engrosamiento retinal de la mácula que compromete más allá de la zona central macular de 1mm de diámetro. |
| Edema Macular Focal | Engrosamiento retinal en la mácula que compromete la zona macular de 1mm de diámetro. |

Tomado y modificado de ICO International Council of Ophthalmology | Guidelines for Diabetic Eye Care. Copyright © ICO January 2017.

de un buen manejo de la glucemia. En efecto, el barómetro resalta la importancia del descenso de la HbA1c: Descender un 1% representa un 37 % menos de complicaciones micro vasculares, un 43 % menos de amputación o afección severa de los vasos, un 21% menos de muertes relacionadas con la DM, un 14% menos de infarto de miocardio y un 12% menos de ictus cerebrales.²⁵ En otras palabras, el control sistémico representa el pilar del manejo de los pacientes con daño retiniano por DM. En diabetes el factor que desencadena el VEGF es la isquemia, generada a su vez por el daño microvascular secundario a la hiperglucemia sostenida y factores asociados (HTA, dislipidemia, etc.).

Manejo de la RD/EMD en Colombia.

En el escenario ideal, el primer objetivo es mejorar las condiciones sistémicas: procurar tener una HbA1c con valores alrededor del 7 %, control adecuado de tensión arterial y lípidos. Si no hay RD, o si ésta es leve a moderada, se recomienda seguimiento clínico a intervalos definidos según guías del International Council of Ophthalmology (ICO). Cualquier paciente Diabético con o sin control adecuado de su enfermedad

puede coexistir con EMD, cuyo manejo se definirá más adelante. Si existe RD no proliferativa (RDNP) severa se recomienda seguimiento estrecho para vigilar el desarrollo de proliferación. Se debe considerar la panfotocoagulación (PFC) en pacientes con alto riesgo o pobre cumplimiento. Si hay RD proliferativa (RDP) se recomienda panfotocoagulación retiniana asociada con el uso de anti-VEGF^{26,27} El uso de la PFC es conocido desde los años 80, y desde 2006 los anti-VEGF entraron como parte del arsenal terapéutico.²⁸

En pacientes con EMD, la terapia de elección es el uso de anti-VEGF,²⁹⁻³³ como segunda alternativa se ha definido el uso de esteroides intravítreos, entre los que encuentra el implante intravítreo con liberación sostenida de dexametasona y la inyección de triamcinolona.³⁴ Cabe destacar que el láser no ha perdido su valor terapéutico y en nuestro medio sigue siendo una estrategia costo-efectiva muy útil. En este sentido se utiliza como coadyuvante láser en rejilla y láser focal.³⁵

En caso de retinopatía diabética proliferativa avanzada, hemorragia vítrea y desprendimiento traccional de retina, el paciente requerirá cirugía vitreoretiniana

En el manejo del paciente diabético, el éxito estriba en el manejo multidisciplinario. Si bien los anti-VEGF, los esteroides de depósito, el láser micropulsado y la cirugía se convierten en estrategias de control muchas veces efectivas, en tanto no se controle el proceso sistémico se seguirán presentando las alteraciones y las medidas locales perderán su efecto, haciendo de éste un tratamiento poco costo-efectivo, si se aborda desde la estrategia retiniana como manejo principal.

Oclusión venosa de la retina (OVR)

Tal y como se ha comentado en varios apartes en este documento, el VEGF tiene un papel muy importante en la patogénesis de varios trastornos retinianos con potencial riesgo de pérdida visual tal como las OVR, avalado por los resultados de los principales estudios clínicos.³⁷⁻⁴²

Rogers y col. reportan resultados muy globales en su estudio de prevalencia de OVR, que se presenta en aproximadamente 16.4 millones de personas y en los que la prevalencia estandarizada por edad y sexo fue de 5.2 por 1000 (IC95 % 4.40-5.99) para cualquier tipo de OVR, con mayor frecuencia entre hispanos;⁴³ por tanto, la RVO se considera una enfermedad crónica que requiere atención individualizada, centrada en las necesidades particulares del paciente y de la que debe hacerse un seguimiento riguroso para la adecuada valoración y evolución de la enfermedad.

En el EM secundario a las oclusiones venosas, el VEGF, al igual que otras citoquinas, también tiene un papel muy importante en su desarrollo con potencial riesgo de pérdida visual, avalado por los resultados de los principales estudios clínicos.³⁷⁻⁴² Sin embargo, los dos tipos de oclusiones venosas de la retina, de la vena central de la retina (OVCR) y venosa de rama (ORVR) son entidades diferentes en su patogénesis, curso natural y pronóstico visual y morfológico. El edema es mayor en la OVCR comparada con la ORVR.⁴⁴

Existen factores de riesgo, tanto locales como sistémicos, que deben tomarse en cuenta para mejorar su tratamiento por medicina interna. En caso de que no existan los factores de riesgo conocidos, de que se trate de pacientes jóvenes o de que la presentación sea bilateral, es ideal remitir a los pacientes para valoración por hematología y reumatología. Al momento del diagnóstico es importante realizar una angiografía fluoresceínica, siempre y cuando, las hemorragias

intrarretinianas lo permitan, para establecer el grado de isquemia, tanto macular como periférico, en las dos entidades. Es ideal continuar en el seguimiento con TCO para evaluar tanto el espesor retiniano como la presencia de la membrana limitante externa y de la zona elipsoide. Con estas dos últimas valoraciones, se puede establecer el pronóstico visual de los pacientes.

En la literatura se han propuesto diferentes algoritmos para el manejo adecuado de la OVR, en la intención de estandarizar el manejo de esta entidad con agentes anti-VEGF. Es bastante robusta la evidencia que sustenta que el uso de agentes anti-VEGF mejora sustancialmente los resultados en pacientes con esta enfermedad⁴⁵⁻⁴⁷ siempre y cuando iniciando el tratamiento con anti-VEGF lo más temprano posible. El retraso en recibir tratamiento por seis meses resultó en una pérdida de visión no recuperable.⁴⁵ Tanto ranibizumab como aflibercept han sido analizados en experimentos clínicos con pacientes con ORVR u OVCR, que fueron asignados al azar a una de dos dosis de cada medicamento.^{37, 38, 48} Después de seis meses, los que estaban en los brazos simulados de inyección fueron cruzados a un brazo de tratamiento con cada molécula. Si bien el tratamiento con cada anti-VEGF durante seis meses resultó en una reducción rápida del edema, este grupo tratado posteriormente no alcanzó las mismas ganancias visuales que los dos grupos tratados inicialmente con los medicamentos mencionados.

Otra opción para el manejo del EM asociado con OVR es el uso de esteroides intravítreos, bien con un implante intravítreo de liberación sostenida de dexametasona (cada 4 a 6 meses) o con la inyección intravítrea de triamcinolona^{49, 50} que modula la producción de citoquinas y factores de crecimiento. El motivo por el cual se consideran de segunda opción de tratamiento en algunos estudios clínicos es por los efectos secundarios locales como el glaucoma y la formación de cataratas.^{51, 52}

En nuestra experiencia, y con base en la disponibilidad y acceso de las terapias anti-VEGF, se considera la realización de tratamientos solos o combinados de anti-VEGF asociados con fotocoagulación láser, teniendo en cuenta los resultados de la angiografía fluoresceínica y TCO. El láser está indicado únicamente cuando el paciente presente neovascularización de la retina o glaucoma neovascular. Con las dificultades económicas actuales, no se desconocen los resultados

del estudio de Branch Vein Occlusion Study (BVOS) en el que se dispuso el láser para el tratamiento del EM OVR en pacientes con agudeza visual menor de 20/40, con resultados favorables en comparación con no hacer tratamiento;⁵³ el láser podría ser tomado como de rescate, en caso de no disponer de las terapias anteriormente mencionados (anti-VEGF y esteroides).

Usualmente utilizamos tanto la estrategia PRN como tratar y extender de acuerdo a la respuesta. Campochiaro y col concluyen que después de la resolución del edema con terapia intravítrea antiangiogénica mensual de ranibizumab, en sujetos con ORVR, se mantuvieron los resultados visuales a los 15 meses de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativa entre los sujetos tratados con PRN y aquellos a los que se les aplicaron inyecciones mensuales.⁵⁴

Miopía Patológica

La miopía patológica se define como la presencia de ojos con un error de refracción de más de -6 dioptrías o una longitud axial de más de 26,5 mm y con cambios típicos en el fondo de ojo.⁵⁵ La miopía patológica es la causa más frecuente de neovascularización coroidea (NVC) en los jóvenes y la segunda causa más frecuente de degeneración macular relacionada con la edad en la población general.⁵⁶ La NVC es una complicación que puede llevar a una pérdida de visión central y ocurre en aproximadamente en 5,2 % a 10,2 % de los ojos altamente miopes.^{57, 58} La formación de NVC produce pérdida visual, lo que tiene un profundo impacto en la productividad, calidad de vida y expectativas de desempeño profesional en los jóvenes.⁵⁹ En general, existe el acuerdo de que los fármacos antiangiogénicos intravítreos son el tratamiento de primera línea para la NVC miópica, con buenos resultados funcionales y anatómicos a largo plazo.⁶⁰ La evidencia inicial se basó principalmente en estudios retrospectivos y experiencia clínica y se han publicado un número creciente de experimentos clínicos aleatorizados y varios se están realizando actualmente. Uno de estos experimentos fue el RADIANCE⁶¹ en el que se comparaba el ranibizumab intravítreo con la terapia fotodinámica con veteporfina (vTFD) y demostrando mejoría de la agudeza visual a los 12 meses en el brazo de tratamiento con ranibizumab. Otro estudio importante fue el MYRROR,⁶² en el que se comparó aflibercept con placebo. También demostrando mejoría de la agudeza visual al final del seguimiento. Se ha demostrado que la edad, la agudeza visual basal

mejor corregida, la localización de la NVC miópica, cambios degenerativos coriorretinianos preexistentes (lacquer cracks y atrofia coriorretiniana) y la terapia fotodinámica previa se correlacionan con el resultado visual después del tratamiento anti-VEGF para la NVC miópica.⁶³

DISCUSIÓN

Previamente hemos mencionado que de los tres fármacos anti-VEGF disponibles en Colombia (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab) sólo dos (aflibercept y ranibizumab) están aprobados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), institución adscrita al Ministerio de Salud y de la Protección Social para su uso en enfermedades de la retina (Tabla 1).

Igualmente hemos expuesto nuestras recomendaciones y experiencias con base en guías de tratamiento publicadas y la evidencia de vida real sobre el uso de éstos agentes para el tratamiento de las enfermedades descritas. En las figuras 1-3 muestran el esquema reportado por Freund y colaboradores para degeneración macular relacionada a la edad húmeda que en nuestra opinión debe ser usado como base para el régimen de tratamiento de tratar y extender también en edema macular por retinopatía diabética y edema macular por oclusiones venosas.

Consideramos importante rescatar que tanto con cualquier clase de medicamentos o algoritmos de tratamiento como para cualquier paciente en particular, los diferentes agentes de una misma clase pueden tener una eficacia variable o perfiles de efectos secundarios. Esto nos invita a considerar la importancia clínica que representa la valoración adecuada de los resultados pos tratamiento, pero, sobre todo la selección cuidadosa para determinar el agente y esquema más apropiado en la intención de tratar a un paciente. Si bien existen recomendaciones y guías de tratamiento, los protocolos en el manejo individualizado y la exposición de estas experiencias de vida real se hacen necesarios, ya que no todos los pacientes ni todas las enfermedades de la retina responden de igual forma a cada agente.

En los apartes anteriores se ha expuesto la evidencia reportada y en algunos casos, la evidencia de uso local en el manejo de pacientes y subgrupos de pacientes con aspectos y características clínicas particulares;

cualquier recomendación sobre tratar a subgrupos de pacientes de la misma manera, no tiene fundamento en la evidencia reportada y publicada.^{33, 64}

En los estudios cabeza a cabeza en los que se han comparado los tres agentes anti-VEGF para el manejo del EMD, se demostró que después de uno y dos años de tratamiento hubo respuestas diferenciales a los diferentes fármacos. Los factores diferenciales entre los 3 Anti-VEGF se observan en la respuesta terapéutica (AV y CRT) además del uso concomitante de láser: Aunque a los dos años de seguimiento el resultado en espesor retiniano central es similar en los tres fármacos, también es claro que en el primer año, y especialmente en los 6 primeros meses, bevacizumab tuvo menor efecto que los otros dos fármacos, y requirió de mayor uso de láser. En el grupo de pacientes de peor agudeza visual basal, y que no recibieron láser, la respuesta en disminución del espesor retinal central fue más evidente con aflibercept (-209 micras) que con bevacizumab (-144 micras) y ranibizumab (-153 micras).⁶⁵ En EMD se busca alcanzar la máxima respuesta en el menor tiempo posible. Para efectos de mejorar el pronóstico visual al exponer por menor tiempo a los fotorreceptores a los factores oxidativos generados en el edema macular, los AntiVEGF que generan respuesta terapéuticas adecuada durante el primer año y se mantienen en el segundo año, deberán ser considerados por el efecto costo efectivo que esto genera a largo plazo.

No existe un tratamiento único para todas las enfermedades de la retina. Los diversos paradigmas de tratamiento para diferentes enfermedades son complejos y variables en el tiempo que se obtienen resultados satisfactorios.

Es por ello que el objetivo de exposición de éste documento va en la línea de compartir la evaluación de esta literatura sobre el tratamiento para cada condición clínica en particular y en la intención de proporcionar orientación sobre los criterios de elegibilidad de los pacientes, las pautas para iniciar el tratamiento, las directrices para la realización del tratamiento, por ejemplo los intervalos y dosis del anti-VEGF, el seguimiento y la vigilancia farmacológica necesarios para guiar la terapia y establecer criterios para la continuación y la interrupción de la terapia; pues es importante modificar o interrumpir el tratamiento si no se está obteniendo la respuesta esperada.

En algunos estudios y experiencia clínica reportada se han identificado problemas significativos en relación con la composición y el almacenamiento de bevacizumab, lo que plantea serias preocupaciones acerca de su seguridad en caso de uso generalizado. El riesgo de un evento adverso o de una complicación devastadora, como la inflamación ocular aguda o la endoftalmítis se incrementa cuando un fármaco se vuelve a utilizar y se usa de una manera no indicada por el fabricante.^{66, 67}

Son varios los reportes en los que se evidencian y comparan la tasa de eventos adversos oculares graves como inflamación intraocular severa en pacientes en tratamiento fuera de indicación con bevacizumab⁶⁷ u otras complicaciones vasculares, tanto oculares como sistémicas y que deben ser consideradas al seleccionar esta modalidad de tratamiento, con el fin de reducir la rara posibilidad de eventos devastadores que puedan llevar a la ceguera e incluso a la muerte, situación que potencialmente puede presentarse con cualquiera de los tres Anti-VEGF, pero que tendría una connotación más compleja si llegara a ocurrir con el uso de un medicamento considerado off-label.

La comunidad de oftalmólogos debe estar consciente de las posibles complicaciones vasculares sistémicas que involucran el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, los riñones y los pulmones.^{66, 67} En este mismo sentido, diferentes sociedades oftalmológicas internacionales y diferentes Instituciones regulatorias han alertado sobre brotes de eventos adversos oculares graves en pacientes tratados con bevacizumab^{65, 70-74} y advierten que la tasa de notificación y reporte de eventos adversos espontáneos subestiman el riesgo del uso de un agente que no se ha formulado con este fin. Los episodios de inflamación severa y eventos adversos descritos pueden ocurrir debido a impurezas que pueden tolerarse por vía intravenosa, pero no en el ojo.^{73,74} Es muy importante resaltar que la administración de bevacizumab en los principales estudios clínicos se realizó mediante el uso de un solo vial para cada inyección y en condiciones estrictas de preparación y protocolo de ensayo. Cada lote de bevacizumab re envasado se sometió a pruebas de esterilidad, pureza y potencia⁶⁶ limitando la capacidad para generalizar conclusiones de seguridad de estos experimentos a las prácticas de preparar diluciones y alícuotas de cada vial en la práctica de vida real.

La legislación Colombiana no es clara en este sentido: Después de los estudios realizados por IETS (Instituto de Estudios Tecnológicos en Salud) en torno al bevacizumab, el Ministerio de Salud consideró la autorización de uso del bevacizumab para DMRE tipo húmeda solamente. Sin embargo, cuando se lee el documento del radicado # 201624002244491, con fecha 01-12-2016, tiene un párrafo que debe tener nuestra atención: “Cabe recalcar que toda prescripción por fuera del uso aprobado por registro sanitario es responsabilidad del Médico tratante, y cómo tal los establecen los artículos 12 y 13 de la ley 23 de 1981, los cuales rezan...”. En otras palabras, si decidimos tratar otras patologías diferentes a MNVC con bevacizumab, debemos tener consentimientos informados exclusivos que aclaren al paciente que el uso sigue siendo off-Label en todas las entidades, incluyendo MNVC húmeda, además de EMD y OVCR/ORV. El hecho de que el Ministerio haya incluido este medicamento en el listado UNIRS (usos no incluidos es registro sanitario), no le confiere el carácter de un medicamento aprobado para DMRE húmedo, simplemente sigue siendo off-label, pero “reconocido” por el ministerio para esta indicación. Aún queda pendiente que INVIMA aclare cómo se va a manejar el fraccionamiento del medicamento, y si al llenar el MIPRES (aplicativo de MIN Salud sobre Mi prescripción), al escoger la opción “ampolla”, despacharán una ampolla entera del medicamento sin fraccionar, o “ampolla”, se refiere a una dosis fraccionada en un sitio autorizado y avalado por INVIMA. Como se puede entender, existen aún vacíos jurídicos muy grandes que exponen a los retinólogos cuando deciden utilizar bevacizumab como terapia, vacíos que deben aclararse en conjunto con el INVIMA y el Ministerio de Salud a fin de ofrecer seguridad tanto a los retinólogos en el ejercicio de su profesión, como a los pacientes cuando se les garantice una sistema de fraccionamiento que cumpla las Buenas Prácticas de Manufactura.

Esta situación amerita un estudio más profundo de la realidad actual en lo que concierne a la -hasta ahora- llamada autonomía médica, y que esperamos trabajar y publicar a la mayor brevedad desde la Asociación Colombiana de Retina y Vítreo - ACOREV.

Es necesario entonces presentar y apoyar la necesidad de un programa para asegurar el manejo, almacenamiento y distribución apropiados de bevacizumab para disminuir el riesgo de contaminación. Los especialistas clínicos y los pacientes requieren

transparencia y responsabilidad en cuanto al manejo adecuado y uso fuera de indicación, que debe ser supervisado y monitorizado según las consideraciones del sistema y políticas de salud en Colombia. El aseguramiento de la calidad y los procedimientos de vigilancia farmacológica tendrían que incluir la biodisponibilidad, la potencia, la esterilidad y las pruebas de pureza. Este programa también debe incluir la capacidad de medir y monitorear los resultados de los pacientes y los eventos adversos.

Es oportuno mencionar que las limitaciones rígidas que necesariamente son utilizadas en los experimentos clínicos no necesariamente son aplicables en la práctica clínica del mundo real, pues no siempre es posible adherirse a los tiempos y esquemas rigurosos de las guías y algoritmos de tratamiento. Muchos factores influyen en la capacidad de los pacientes para programar y asistir a las citas, acceso a la terapia anti-VEGF indicada y acceso a los tratamientos para las comorbilidades. Los oftalmólogos necesitan la flexibilidad para ofrecer regímenes de tratamiento que considere las características individuales del paciente y sus circunstancias particulares y que reflejen una base de evidencia en constante evolución. Es por tanto una invitación a exponer y compartir la experiencia local sobre los protocolos manejados en nuestra práctica clínica como evidencia de vida real en el tratamiento de enfermedades de la retina.

CONCLUSIÓN

Los autores de este documento reconocen que para las diferentes opciones terapéuticas anti-VEGF actualmente disponibles en Colombia existe evidencia suficientemente robusta en lo que se refiere a su uso en el tratamiento de las enfermedades de la retina. Las características de nuestra población, así como las características de atención médica y manejo interdisciplinario de los pacientes, unido a las características particulares de nuestro sistema de salud y acceso a terapias anti-VEGF, hacen que sea necesario entablar un diálogo sostenido para el desarrollo de un marco científico y clínicamente sólido para el uso de estas terapias en nuestro país.

Es fundamental reconocer que la eficacia y la seguridad en el uso de las terapias anti-VEGF son de suma importancia cuando se trata de proporcionar una atención verdaderamente centrada en el paciente.

El trabajo conjunto planteado desde una plataforma en la que se aproveche el trabajo en colaboración y poder exponer y compartir la experiencia de vida real, tal y como se ha abordado en el presente documento, permitirá atender necesidades insatisfechas y cubrir brechas que apunten hacia garantizar el acceso a la terapia adecuada, en el momento adecuado, con la necesidad de farmacovigilancia de las terapias disponibles y ajustados a la realidad de las consideraciones de costo para el paciente y las instituciones.

Es importante destacar que al presente, y con base en los objetivos de los programas de salud establecidos y en curso en nuestro país, las recomendaciones presentadas en este documento, que reúnen evidencia sólida disponible y la mejor experiencia colectiva de los especialistas, contribuyen como argumento para la valoración y evolución de guías y algoritmos de tratamiento, específicamente en las enfermedades de la retina en la que las terapias anti- VEGF están indicadas y recomendadas.

REFERENCIAS

- Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. septiembre de 2017;5(9):e888-97.
- Bayer Innovación. Pérdida de la visión, principal causa de discapacidad en edad avanzada. 2015;4:15 <https://bayerinnovacion.wordpress.com/2015/04/13/perdida-de-la-vision-principal-causa-de-discapacidad-en-edad-avanzada/>
- Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new? *Pharmacological Research*. enero de 2016;103:253-69.
- Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Retinal Disease. *Ophthalmology*. octubre de 2016;123(10):S78-88.
- Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, et al. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015:1-13.
- Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei R. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application. *Drug Design, Development and Therapy*. julio de 2015;3413.
- Consultas registros sanitarios INVIMA. 2016;4:14 Available: <https://www.invima.gov.co/consultas-registros-sanitarios.html>
- Han F, Chen, Han F. Profile of ranibizumab: efficacy and safety for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. julio de 2012;343.
- Rodríguez JR, Posso H, Abdala CA, Vergara O, Varón C. Prevalencia y Factores de riesgo en degeneración macular relacionada con la edad en Colombia. *Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología*. 2009, 42:117-127.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. febrero de 2014;2(2):e106-16.
- The Angiogenesis Foundation 2012. Advocating for Improved Treatment and Outcomes for Wet Age-Related Macular Degeneration. One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142 USA 617.401.2779. Available: https://www.angio.org/wp-content/uploads/2013/10/AMD_Final_Report_2012.pdf
- Freund KB, Korobelnik J-F, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. agosto de 2015;35(8):1489-506.
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. febrero de 2015;99(2):220-6.
- ICO International Council of Ophthalmology | Guidelines for Diabetic Eye Care. Copyright © ICO January 2017. Available: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. marzo de 2017;40(3):412-8.
- Colombia, editor. Encuesta nacional de salud 2007: resultados nacionales. 1ra. edición. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, República de Colombia; 2009. 342 p.
- Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups: A Worldwide Perspective. *Survey of Ophthalmology*. julio de 2012;57(4):347-70.
- Gaviria A, Ruiz F, Davila C, Burgos G, Osorio E, Watson G, Silva JC, Suanca A, Arciniegas L. Análisis de la Situación visual en salud convenio 519 de 2015. Available: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/asis-salud-visual-colombia-2016.pdf>
- DR Barometer. 2017. The Diabetic Retinopathy Barometer Report: Global Findings. International Federation on Ageing. Toronto, ON, Canada.
- DR Barometer. 2017. The Diabetic Retinopathy Barometer Report: Colombia. International Federation on Ageing. Toronto, ON, Canadá.
- Riccardi G, Vaccaro O, Rivellesse A, Romano G, Cambri V, Rubba P, et al. Association between retinopathy and impaired peripheral arterial circulation in insulin-dependent diabetic patients. *Arteriosclerosis*. octubre de 1988;8(5):509-14.
- El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol*. 2001;24(1):1-11.

23. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic Retinopathy Predicts All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Both Type 1 and 2 Diabetes: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2011;34(5):1238-44.
24. Nguyen-Khoa B-A, Goehring EL, Werther W, Fung AE, Do DV, Apte RS, et al. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmology* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 16 de mayo de 2018];12(1). Disponible en: <http://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-12-11>
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):405-12.
26. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. julio de 1981;88(7):583-600.
27. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: relationship of adverse treatment effects to retinopathy severity. *Diabetic retinopathy study report no. 5. Dev Ophthalmol*. 1981;2:248-61.
28. Stewart MW. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports* [Internet]. agosto de 2014 [citado 16 de mayo de 2018];14(8). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0510-4>
29. 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*. 1 de noviembre de 2010;33(11):2399-405.
30. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study. *Ophthalmology*. abril de 2011;118(4):615-25.
31. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. abril de 2012;119(4):789-801.
32. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. noviembre de 2014;121(11):2247-54.
33. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. junio de 2016;123(6):1351-9.
34. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. junio de 2010;117(6):1064-1077.e35.
35. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. diciembre de 1985;103(12):1796-806.
36. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye*. junio de 2015;29(6):721
37. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. junio de 2010;117(6):1102-1112.e1.
38. 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*. junio de 2010;117(6):1124-1133.e1.
39. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. febrero de 2016;123(2):330-6.
40. Ogura Y, Roider J, Korobelnik J-F, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. *American Journal of Ophthalmology*. noviembre de 2014;158(5):1032-1038.e2.
41. 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. *Ophthalmology*. julio de 2014;121(7):1414-1420.e1.
42. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, Rubio RG. Predictive Value in Retinal Vein Occlusions of Early Versus Late or Incomplete Ranibizumab Response Defined by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. mayo de 2013;120(5):1057-63.
43. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. febrero de 2010;117(2):313-319.e1.
44. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Implication of VEGF as a Critical Stimulator. *Molecular Therapy*. abril de 2008;16(4):791-9.
45. Berger AR, Cruess AF, Altomare F, Chaudhary V, Colleaux K, Greve M, et al. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica*. 12 de junio de 2015;234(1):6-25.
46. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. octubre de 2011;118(10):2041-9.
47. 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*. agosto de 2011;118(8):1594-602.
48. 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. *Ophthalmology*. mayo de 2012;119(5):1024-32.

49. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *British Journal of Ophthalmology*. julio de 2015;99(7):954-
50. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Hartnett ME, et al. Baseline Predictors of Visual Acuity and Retinal Thickness Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion: Standard Care versus COrticosteroid for REtinal Vein Occlusion Study Report 10. *Ophthalmology*. febrero de 2011;118(2):345-52.
51. 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. *Ophthalmology*. diciembre de 2011;118(12):2453-60.
52. 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*. junio de 2010;117(6):1134-1146.e3.
53. Iacat-Bernard AG, Coscas G, Zourani A, Soubrane G, Souied EH. Steroids and Macular Edema from Retinal Vein Occlusion. *European Journal of Ophthalmology*. noviembre de 2011;21(6_suppl):37-44.
54. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 15 de septiembre de 1984;98(3):271-82.
55. 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. *Ophthalmology*. diciembre de 2014;121(12):2432-42.
56. Neelam K, Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Lai TYY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Progress in Retinal and Eye Research*. septiembre de 2012;31(5):495-525.
57. Yetik H, Guzel H, Ozkan S. Structural features of attached retina in rhegmatogenous retinal detachments. *Retina (Philadelphia, Pa)*. febrero de 2004;24(1):63-8.
58. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1992;12(2):127-33.
59. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and Disease Burden of Pathologic Myopia and Myopic Choroidal Neovascularization: An Evidence-Based Systematic Review. *American Journal of Ophthalmology*. enero de 2014;157(1):9-25.e12.
60. Yoon JU, Kim YM, Lee SJ, Byun YJ, Koh HJ. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal anti-VEGF injection for naive myopic choroidal neovascularization. *Retina (Philadelphia, Pa)*. mayo de 2012;32(5):949-55.
61. Lai TYY, Luk FOJ, Lee GKY, Lam DSC. Long-term outcome of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with bevacizumab or ranibizumab as primary treatment for subfoveal myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. julio de 2012;26(7):1004-11.
62. 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*. marzo de 2014;121(3):682-692.e2.
63. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik J-F, Vittori R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. junio de 2015;122(6):1220-7.
64. Qureshi F, Saeed MU, Kamal A. Primary intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularisation. *Semin Ophthalmol*. marzo de 2011;26(2):52-4.
65. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1 de diciembre de 2016;134(12).
66. 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*. 26 de marzo de 2015;372(13):1193-203.
67. Berger A, Sharma S. Severe intraocular inflammation/endophthalmitis Following off-label treatment with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology Scientific Update*. Toronto 2009. Available: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.631.4913&rep=rep1&type=pdf>
68. Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol*. junio de 2012;47(3):275-9.
69. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)*. julio de 2013;27(7):787-94.
70. Azmeah AM. Ocular and Systemic Vascular Adverse Events Following Intravitreal Bevacizumab Injection. *J Ophthalmol & Vis Sci*. 2016; 1(1): 1004.69.
71. Fielden M, Nelson B, Kherani A. Acute intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab - a large cluster of cases. *Acta Ophthalmol*. diciembre de 2011;89(8):e664-665.
72. Hall R, et al. Incidence of ocular complications following intravitreal Bevacizumab (Avastin®) injections. Paper presented at: 72nd Annual Meeting of the Canadian Ophthalmological Society; June 22, 2009; Toronto, Ontario. Abstract 1434.
73. Holland S, et al. Outbreak of acute intraocular inflammation after Bevacizumab intravitreal injection: An epidemiological investigation. Paper Presented at: 72nd Annual Meeting of the Canadian Ophthalmological Society; June 22, 2009; Toronto, Ontario. Abstract 1444.
74. Orozco-Hernández A, Ortega-Larrocea X, Sánchez-Bermúdez G, García-Aguirre G, Cantón VM, Velez-Montoya R. Acute sterile endophthalmitis following intravitreal bevacizumab: case series. *Clin*