

FÁRMACOS ANTIANGIOGENICOS EN ENFERMEDADES NEOVASCULARES DE LA RETINA

ANTIANGIOGENIC DRUGS IN NEOVASCULAR RETINAL DISEASES

Dr. Guillermo Vinicio Arellano Barriga¹, Jorge Leonardo Peralvo Alulema², Cristian Alonso Moncayo Yauripoma², Gabriela Belén Maldonado Montoya³, Sami Imasumak Mendoza Pilco⁴

RESUMEN

El incremento del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en procesos degenerativos, obstructivos e incluso neoplásicos promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos aberrantes y perjudiciales para la agudeza visual. En los últimos años, la creación de fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF) y su uso intravítreo han revolucionado la terapéutica de las enfermedades neovasculares de la retina incrementando la calidad de vida de las personas que la padecen. El siguiente artículo de revisión narrativa busca analizar la seguridad, eficacia, posología, vía de administración y esquemas internacionales de tratamiento anti-VEGF en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa, Edema Macular Diabético (EMA), Oclusión de la Vena Central de la Retina (OVCR), Oclusión de Rama Venosa de la Retina (ORVR) y en el Retinoblastoma. En la actualidad, el uso de fármacos anti-VEGF representa una elección segura y eficaz en el tratamiento de patologías neovasculares de retina.

ABSTRACT

An Increased vascular endothelial growth factor in degenerative, obstructive and even neoplastic processes is the main pathophysiological mechanism for the formation of aberrant blood vessels, which are detrimental and put at risk the visual acuity of the individual. In recent years, the creation of antiangiogenic (anti-VEGF) drugs and their intravitreal use have revolutionized the therapy of retinal neovascular diseases and have provided an increase in the quality of life of people suffering from it. The following narrative review article seeks to analyze the safety, efficacy, posology, route of administration and international regimens of anti-VEGF treatment in Exudative Age-Associated Macular Degeneration (AMD), Diabetic Macular Oedema (DME), Occlusion of the Central Retina Vein (CRVO), Retinal Venous Branch Occlusion (BRVO) and Retinoblastoma. The anti-VEGF intraocular therapy represents a safe and effective choice in the treatment of retinal neovascular pathologies.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como angiogénesis al proceso mediante el cual se originan nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes a través de la migración de células endoteliales¹. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una glucoproteína dimérica secretada por los pericitos al producirse hipoxia a nivel celular, esto desencadena la neoformación de vasos sanguíneos anómalos incapaces de corregir la falta de oxígeno, afectando severamente a la retina y comprometiendo la agudeza visual del individuo². En la última década, el uso de fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF) intraoculares ha revolucionado el abordaje de patologías proliferativas vasculares, su alta eficacia y seguridad los han convertido en un tratamiento alternativo prometedor. En enfermedades tumorales oculares como el Retinoblastoma, es evidente la necesidad de investigaciones expe-

imentales que permitan establecer evidencia clara sobre sus beneficios.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

El siguiente artículo de revisión narrativa busca analizar la seguridad, eficacia, posología, vía de administración y esquemas internacionales de tratamiento anti-VEGF en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) tipo Exudativa, Edema Macular Diabético (EMA), Oclusión de la Vena Central de la Retina (OVCR), Oclusión de Rama Venosa de la Retina (ORVR) y Retinoblastoma; en investigaciones experimentales, revisiones sistemáticas, meta-Análisis, Guías de Práctica Clínica de la American Academic of Ophthalmology, The Royal College of Ophthalmologist y la International Council of Ophthalmology, además de fuentes relacionadas al

¹ Cirujano Oftalmólogo – Clínica Metropolitana - Docente de la Cátedra de Oftalmología en la Escuela de Medicina de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

² Interno Rotativo, Hospital José María Velasco Ibarra, Napo – Ecuador

³ Estudiante de Octavo Semestre – Escuela de Medicina – Facultad de Salud Pública – Escuela Superior Politécnica de Chimborazo – Riobamba – Ecuador.

⁴ Interna Rotativa, Hospital José María Velasco Ibarra, Napo – Ecuador

Correspondencia a:

Jorge Leonardo Peralvo Alulema
Correo electrónico:
jperalvoa@gmail.com

Palabras clave: Antiangiogénicos; Retinoblastoma; Neovascular.

Keywords: AntiVEGF; Retinoblastoma; Neovascular

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 15 de Abril del 2017
Aceptado para publicación: 20 de Junio del 2017

Citar como:
Rev Cient Cienc Med
2017;20(1): 31 - 37

tema recolectadas a través de PubMed, The Lancet y Cochrane, estableciendo recomendaciones en base a la mejor evidencia científica, las cuales sostienen que en la actualidad, la terapia intraocular anti-VEGF representa una elección segura y eficaz en el tratamiento de gran parte de las patologías neovasculares de retina.

DESARROLLO

ANGIOGÉNESIS

El proceso de vascularización a nivel de la retina se da alrededor de la semana 14 de gestación, a través de 2 fases. La primera de ellas se caracteriza por el ingreso de células mesenquimatosas a través del nervio óptico, éstas células son las encargadas de la formación de los vasos en la retina (vasculogénesis), las mismas se distribuyen en dirección centripeta desde el nervio hasta la periferia, llegando a la parte nasal entre la semana 32-36 de gestación. En la segunda fase se observa la formación de capilares desde los vasos preexistentes (angiogénesis), en esta fase los capilares se replican y aumentan de tamaño, formando así la vasculatura de la retina.¹

La vasculatura de la retina se encuentra en una capa específica del tejido (nuclear, plexiforme y capa de fibras nerviosas). No se distribuyen uniformemente, la vascularización es más extensas en las zonas internas que llegan hasta la ora serrata y menos extensa en las zonas externas que llegan a la mitad de la periferia de la retina y cubren apenas una parte de la superficie que debe irrigar, dándose así zonas avasculares.¹

Las células productoras de factores de crecimiento promueven la formación de vasos a nivel de la retina, estas células funcionan de manera paracrina, autocrina y endocrina que actúan como reguladores en el proceso de neovascularización. Los factores que favorecen la formación de vasos sanguíneos son: factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico, angiogenina, interferón, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento endotelial vascular. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una glucoproteína dimérica secretada al momento de la hipoxia gracias a los pericitos, células del epitelio pigmentado de la retina y células gliales (células de Müller). Este factor de crecimiento endotelial vascular estimula de

manera directa la neovascularización interna y externa del ojo. Los factores que no favorecen la formación de vasos sanguíneos son: el factor de crecimiento transformador beta, el interferón alfa, la trombospondina, la angiostatina, la endostatina y el factor derivado del epitelio pigmentado de la retina.¹

Las endostatinas derivadas de la matriz interfieren el proceso de transducción de la señal del factor de crecimiento de fibroblastos II, bloquea la movilidad de las células endoteliales, induce apoptosis, bloquean la vía de señalización mediada por VEGF y la activación inducida por el factor de necrosis tumoral. La fotocoagulación con láser de la retina es un tratamiento efectivo en procesos neovasculares, no obstante, los fármacos Anti-VEGF han demostrado ser superiores en eficacia y seguridad.¹

En procesos neoplásicos, se ha demostrado que los anti-VEGF inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, por lo que constituyen una alternativa de terapia oncológica.³

FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS GENERALIDADES

Los fármacos Anti-VEGF afectan directamente al receptor de señalización, evitando de esta manera la migración, duplicación o permeabilización endotelial.⁴ En la búsqueda de una molécula antiangiogénica, una de las filiales de la farmacéutica Roche creó el primer anti-VEGF denominado Bevacizumab, su gran eficacia en el tratamiento del cáncer de colon alentó el uso clínico experimental de este fármaco en una gran cantidad de enfermedades neovasculares. La administración intravítrea de Bevacizumab en Degeneración Macular asociada a la Edad de tipo Exudativa demostró ser segura y eficaz, por lo que las nuevas investigaciones estuvieron dirigidas a la obtención del primer Anti-VEGF intravítreo, el Pegaptanib. Un hecho importante en el uso de los anti-VEGF es la vía de administración, puesto que estos se empezaron a usar por vía intraocular y de esta manera evitando los efectos sistémicos que provocan los mismos. Para reducir la dosis del fármaco y mejorar la eficacia, el Aflibercept fue introducido como primera línea en el tratamiento oftalmológico para las patologías neo-vasculares de la retina por sus propiedades farmacodinámicas.⁵ Los fármacos antiangiogénicos intravítreos em

pleados con más frecuencia son Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab y Aflibercept, cuyas fichas técnicas se encuentra resumidas en la Tabla 1.

En Ecuador, los fármacos anti-VEGF disponibles en el mercado son: Aflibercept (Eylia) y Bevacizumab (Avastin),⁶ cuyos precios por dosis intravítrea oscila entre 600 y 2200 dólares.

USO DE FÁRMACOS ANTI-VEGF

El uso de fármacos anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades neovasculares de la retina han demostrado una eficacia superior en comparación a las terapias convencionales, todos los tratamientos anti-VEGF pueden llevar a riesgos teóricos de aumento de la presión intraocular y de episodios tromboembólicos arteriales sistémicos, aunque los resultados de los ensayos clínicos que estudian estos riesgos no son concluyentes, es evidente la necesidad imperiosa de protocolizar esta práctica en base a las últimas evidencias científicas. En la actualidad, Ecuador no dispone de protocolos estandarizados sobre el uso de estos fármacos

DMAE HÚMEDA O EXUDATIVA (DMAE)

Conocida también como Maculopatía Asociada a con Edad (MAE), es un trastorno degenerativo que afecta a la mácula caracterizada por la presencia de drusas y cambios en el epitelio retiniano en estadios iniciales, la pérdida de la agudeza visual es una manifestación clínica en estadios avanzados. Es la causa más frecuente de pérdida visual irreversible en países industrializados. Se clasifica en DMAE seca (no exudativa) y DMAE húmeda (exudativa). El 90% de los casos corresponden a DMAE seca, la DMAE húmeda es mucho menos frecuente, pero se asocia a una pérdida grave de la visión debida a un proceso acelerado de neovascularización coroidea y desprendimiento del epitelio pigmentario. En algunos casos, la forma seca puede pasar a la forma húmeda⁷.

La DMAE de tipo exudativa es responsable de la pérdida severa de la agudeza visual central en el 90% de las personas que padecen dicha patología⁸.

The Royal College Of Ophthalmologist siguiendo las guías establecidas del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha declarado a Aflibercept y Ranibizumab como

fármacos antiangiogénicos eficaces y seguros para el tratamiento de DMAE y desaconseja el uso de Pegaptanib. Recomienda que todos los pacientes con DMAE Exudativa y una agudeza visual >6/96 son candidatos al tratamiento con Anti-VEGF, el tratamiento previo no es un criterio de exclusión.⁹

Se debe evitar el tratamiento antiangiogénico en lesiones foveales con pérdida irreversible de la agudeza visual y en reacciones alérgicas a los anti-VEGF.¹⁰

No existe evidencia suficiente del uso de interferón alfa para prevenir la pérdida de la visión en pacientes con degeneración macular asociada a la edad, por lo cual no se justifica su uso en asociación con fármacos antiangiogénicos.¹¹

La American Academic of Ophthalmology aprueba el uso de Bevacizumab, Aflibercept o Ranibizumab en monoterapia como el tratamiento de primera línea para DMAE Exudativa bajo el siguiente esquema: Aflibercept intravítrea 2 mg cada 4 u 8 semanas, Bevacizumab intravítrea 1.25 mg cada 4 semanas, o Ranibizumab intravítrea 0.5 mg cada 4 semanas.⁸

Se ha demostrado que la tasa de seguridad y eficacia es similar en los tres fármacos antiangiogénicos, un régimen de tratamiento con Aflibercept cada 8 semanas ha demostrado tener ser igual de eficaz al régimen de cada 4 semanas en el primer año de tratamiento. Bevacizumab no está aprobado por la FDA como un fármaco seguro para la administración intravítrea, por esta razón es necesario obtener el consentimiento informado del paciente antes de iniciar el tratamiento.

Se debe evaluar periódicamente el impacto del tratamiento en el paciente, el tiempo de tratamiento y seguimiento varía en dependencia de la mejoría clínica y el criterio del especialista, debe informarse al paciente que debe acudir de inmediato al servicio médico especializado si presenta signos de alarma (endofalmitis) posteriores a cada administración intravítrea, por último no se recomienda el uso combinado con corticoides intravítreaos.⁸

RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD)

La retinopatía diabética es una microangiopatía con vasos pequeños vulnerables al daño causado por la hiperglucemia, la misma que

afecta también a las células de la retina. Es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con una incidencia superior al 60% en cuadros superiores a 30 años de evolución. Los mecanismos de daño celular son la acumulación intracelular de sorbitol, muerte y pérdida de pericitos (capilaropatía) y la neovascularización en zonas prerretinianas e intrarretinianas debida a la ausencia de perfusión capilar, esto produce un desequilibrio en la elaboración de factores angiogénicos y antiangiogénicos en un intento de revascularizar la retina hipóxica. Se clasifica en: Retinopatía diabética de Base (RDB), Edema Macular Diabético o Maculopatía Diabética, Retinopatía Diabética Preproliferativa (RDPP), Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP) y Oftalmopatía Diabética Avanzada. La maculopatía diabética es la causa más frecuente del deterioro visual en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. La fuga capilar extensa y el edema localizado por extravasación focal de microaneurismas y segmentos capilares dilatados dan lugar a un edema foveal o incluso a un edema difuso de retina. El líquido se encuentra inicialmente entre la capa nuclear interna y plexiforme externa, posteriormente afecta a las capas plexiforme interna y capa de fibras nerviosas hasta edematizar todo el grosor de la retina.⁷

En la actualidad existe evidencia de alta calidad sobre la eficacia y seguridad que proporciona la terapia anti-VEGF en comparación a otras terapias como la fotocoagulación con láser en rejilla en el edema macular diabético.¹² El tratamiento Anti-VEGF está recomendado en todos los pacientes diabéticos con alto riesgo de retinopatía diabética proliferativa con o sin edema macular clínicamente significativo, los criterios de exclusión son cuadros de hipertensión o retención de líquidos asociados con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, embarazo o cualquier otra causa que pueda agravar el edema macular.¹³

El uso de Bevacizumab, Aflibercept o Ranibizumab ha demostrado resultados positivos en el tratamiento del edema macular clínicamente significativo mediante el siguiente esquema recomendado por la American Academic of Ophthalmology y la International Council of Ophthalmology: Aflibercept intravítreo 2 mg cada mes, Bevacizumab intravítreo 1.25 mg cada mes o Ranibizumab intravítreo 0.3 mg cada mes.^{13,14}

Estudios han demostrado que el tratamiento con Ranibizumab y láser combinado requiere un menor número de inyecciones que los pacientes que recibieron Ranibizumab a dosis de 0.3 – 0.5 mg en monoterapia. Los resultados del “Protocolo T” de la Red de Investigación Clínica de Retinopatía Diabética sobre el uso de Bevacizumab, Aflibercept y Ranibizumab mensuales por dos años en edema macular diabético, declara a Aflibercept como el fármaco más eficaz con una mejora de agudeza visual de + 13 letras en comparación con 11 letras para Ranibizumab y 10 letras para Bevacizumab, sin embargo, no se observó ninguna diferencia en los eventos adversos sistémicos u oculares.¹⁵

OCCLUSIÓN DE LA VENA CENTRAL (OVCR) Y RAMA VENOSA DE LA RETINA (ORVR)

La obstrucción venosa causa el aumento de la presión venosa y capilar, lo que produce un estancamiento del flujo venoso, hipoxia de la retina, lesión de las células endoteliales capilares y extravasación de los componentes sanguíneos. Factores como la edad, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, anticonceptivos orales, presión intraocular elevada y el tabaquismo aumentan el riesgo de padecer una enfermedad obstructiva venosa retiniana.⁷ La obstrucción de la vena central de la retina su dividen en dos tipos, isquémica y no isquémica.

La OVCR isquémica se caracteriza por una obstrucción venosa súbita que produce un descenso de la perfusión de la retina, cierre capilar e hipoxia retiniana, lo que da lugar a una extravasación capilar profunda, rubeosis iridis y elevación de la presión intraocular, cuya principal manifestación clínica es la pérdida grave y brusca de la agudeza visual; el tratamiento de elección es la fotocoagulación panretiniana, los fármacos anti-VEGF desempeñan un papel coadyuvante en rubeosis que no remiten o que continúan progresando.⁷

La OVCR no isquémica representa aproximadamente el 75% de las OVCR, se caracteriza por una visión borrosa brusca y unilateral, la afección visual puede ser moderada o grave, el edema macular cistoide crónico es la principal causa de la disminución de la agudeza visual, la mayoría de los signos agudos se resuelven en 6 a 12 meses, cerca del 15% de los casos pueden convertirse en OVCR isquémica en 4 meses, y el 34% de los casos en 3 años. La fotocoagulación

con láser para el edema macular no es beneficiosa, a diferencia de los fármacos anti-VEGF que han demostrado ser superiores en eficacia y seguridad⁷

La arterioesclerosis es un factor causal importante de la ORVR, el engrosamiento de las arteriolas retinianas comprimen las venas cuando éstas se sitúan por delante de ellas, esto causa pérdida endotelial venosa, formación de trombos y oclusiones de las mismas. El edema macular crónico es la causa más frecuente de mala agudeza visual persistente, la neovascularización se produce en más del 60% de los ojos con más de 5 áreas papilares no perfundidas durante los primeros 6 a 12 meses con consecuencias graves como hemorragia vítrea, hemorragia prerretiniana persistente y en algunos casos desprendimiento de retina traccional (no regmatógeno). La ORVR se clasifica en: Oclusión de una Rama de la Vena Mayor de la Retina, ORVR Macular y Obstrucción de Rama Periférica.⁷

La oclusión venosa central de la retina se asocia a un aumento de los niveles de VEGF que varían en dependencia de la oclusión, en casos severos, aumenta el proceso de neovascularización aumentando el daño a la retina. Un paciente con una agudeza visual menor a 20/200 es incapaz de conseguir mejoría sustancial independientemente del tratamiento a utilizarse¹⁶

El uso de Ranibizumab en la terapia de edema macular secundario a oclusión de la vena retiniana no isquémica puede mejorar los resultados tanto clínicos como visuales en un plazo de 6 a 12 meses. Sin embargo no se evidencian mejores resultados del tratamiento con Ranibizumab en combinación con fotocoagulación con láser, cuestionando la seguridad de dicho tratamiento por falta de datos.¹⁷

Los fármacos anti-VEGF representan en la actualidad, la terapéutica más popular en el tratamiento de edema macular secundario a OVCR. La evidencia de cinco ensayos clínicos sugirió que el tratamiento anti-VEGF se asoció con una reducción del 80% de riesgo de perder al menos 15 letras de agudeza visual en los primeros seis meses.¹⁸

The Royal College Of Ophthalmologist bajo los parámetros establecidos por NICE en 2013, para el tratamiento de discapacidad visual por edema macular secundario a oclusión venosa de la retina, sostiene que existen resultados beneficiosos en monoterapia con Ranibizumab

intravítreo 0.5 mg cada mes, Aflibercept intravítreo 2 mg cada mes o Bevacizumab intravítreo 1.25 mg, de dos a tres inyecciones dentro de los primeros cinco o seis meses.¹⁸

La diferencia en el tratamiento entre OVCR y ORVR radica en el seguimiento, la OVCR precisa de un tratamiento y seguimiento mucho más largo, con un aumento del número de inyecciones intravítreas del fármaco anti-VEGF que en la ORVR. En determinado momento, cuando la clínica lo amerite, la administración del anti-VEGF deberá ser reducido a demanda. Ensayos clínicos reconocen la superioridad de Aflibercept en cuanto a la respuesta terapéutica obtenida en pacientes con ORVR.¹⁸ y se ha evidenciado que la inhibición del VEGF con Bevacizumab a corto plazo puede ser beneficioso en pacientes con OVCR.¹⁹

RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma es el cáncer maligno con peor pronóstico en la infancia y su incidencia promedio a nivel mundial es de 14000 a 20000 nacidos vivos al año.²⁰

Se caracteriza por ser una enfermedad hereditaria y su riesgo de transmisión incrementa en dependencia del genotipo de los progenitores. Deriva del tejido neuroectodérmico y ocurre entre la etapa embrionaria hasta los 6 meses de vida. Al ser un tumor intraocular, impide el desarrollo normal de la visión y el diagnóstico está orientado por las principales manifestaciones clínicas como estrabismo y leucocoria.²¹

Las opciones terapéuticas actuales están orientadas a frenar el crecimiento del tumor, y en los casos avanzados a la enucleación del ojo afectado, para prevenir las metástasis a estructuras vecinas.²² En la angiogénesis tumoral se involucran las isoformas VEGFA121 (soluble) Y VEGFA 165 (extracelular) que interactúan con el receptor tipo 2 VEGF (señalización)⁴

El tratamiento de primera línea consiste en la quimiorradicación de la arteria oftálmica o inyecciones intravítreas de cisplatino. Otras opciones terapéuticas antineoplásicas son Melfalán y Topotecán, puesto que han tenido mejores resultados en estudios experimentales; el mecanismo de acción de estos quimioterapéuticos alquilantes es actuar sobre las enzimas y sustratos que intervienen en la síntesis del ADN, actuando sobre todo tipo de células sin distinguir las células normales de las células cancerígenas.

nas, lo que provoca gran toxicidad sistémica. El Melfalán al actuar sobre las células endoteliales, provoca apoptosis y necrosis, razón por la cual se considera como antiangiogénico a nivel ocular.²³

Un estudio experimental publicado en la *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, mediante xenotransplantes de retinoblastoma en ratones, demostró una reducción de la angiogénesis mediante el uso del aflibercept y concluyó que su uso es eficaz como coadyuvante para el tratamiento del retinoblastoma.²⁴

Se ha demostrado que la terapia única de antiangiogénicos en el retinoblastoma carece de eficacia total. La aplicación aislada de dichas terapias no reduce la angiogénesis; por otro lado se consiguió una eficacia del 86% en la reducción de la neovascularización al utilizar Bevacizumab y Carboplatino de manera combinada.²⁵

PRECAUCIONES EN EL TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS INTRAVITREOS

Se debe informar al paciente acerca de los beneficios y los riesgos especialmente de teratogenicidad mientras se lleva a cabo el tratamiento y también los efectos secundarios del mismo. Se debe realizar a la par examen visual periférico antes y después de la inyección intravítrea para descartar y abordar oportunamente desgarros retinianos. Se debe desinfectar el globo ocular y los sacos conjuntivales con el uso de antibiótico tópico y lavados con yodopovidona al 5% respectivamente; antes y después de la inyección nunca olvidar el correcto lavado de manos y el uso de guantes e instrumentos estériles en el procedimiento. Una vez administrada la inyección intravítrea, verificar de inmediato la

permeabilidad de la arteria central de la retina, la capacidad de percibir luz y monitorizar su tensión ocular. En caso de oclusión de la arteria central de la retina se debe realizar paracentesis intraocular.²⁶

Se debe realizar controles cada 24 – 48 horas posteriores a la inyección intravítrea e indicar al paciente que acuda de inmediato al servicio de urgencias si presenta dolor o pérdida de visión horas después del procedimiento.²⁶

CONCLUSIÓN

El uso intravítreo de fármacos anti-VEGF representan el avance más importante de la década en el tratamiento de enfermedades neovasculares de la retina, ha demostrado ser superior en eficacia y seguridad a los tratamientos convencionales en enfermedades proliferativas de la retina, por lo que representan una alternativa brillante pero limitada por su elevado costo para el tratamiento de estas patologías. lo que dificulta incluir éstos fármacos al cuadro básico de medicamentos en muchos países de América del Sur.

Los estudios sobre la eficacia de fármacos anti-VEGF en el tratamiento del retinoblastoma no son concluyentes, la elevada mortalidad que esta enfermedad produce en los niños que la padecen limita la experimentación in vivo en seres humanos, los escasos estudios disponibles son realizados in vivo o in vitro en ratas. Se necesitan más estudios para conocer el verdadero impacto de esta terapia. Hasta el momento, los fármacos anti-VEGF en el retinoblastoma han demostrado ser coadyuvantes de las terapias convencionales, mas no son un tratamiento efectivo cuando son utilizado en monoterapia.

REFERENCIAS

1. Roa I. **Conceptos Básicos en Angiogénesis Tumoral.** *Int. J. Med. Surg. Sci.* [Internet]. 2014 [citado 1 Febrero 2017];1(2):129-135. Disponible en: http://www.ijmss.org/wp-content/uploads/2015/05/art_4_12.pdf
2. Quiroz H et al. **Terapia antiangiogénica ocular: Experiencia clínica en México.** *Gac Méd Méx.* [Internet]. 2008 [citado 14 Febrero 2017];144(3):245-246. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n3/54_vol_144_n3.pdf
3. De Oliveira Dias et al. **Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept.** *Int J Retina Vitreous* [Internet]. 2016 [citado 14 Febrero 2017];2(3) Disponible en: <http://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-016-0026-y>
4. Jayson, Gordon C et al. **Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions.** *Lancet Planet Health.* [Internet]. 2016 [citado 1 Marzo 2017];388(10043):518-526. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)01088-0.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)01088-0.pdf)
5. Tah V et al. **Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update.** *J Ophthalmol* [Internet]. 2015 [citado 28 Febrero 2017];15(2015):1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2015/627674/>

6. Durán C, Marchand B, Jaramillo P, Herteleer J. **Vademécum Farmacoterapéutico del Ecuador** 2015. 2a ed. Quito: Yachay EP; 2015.
7. Kanski J, Bowling B. **Oftalmología Clínica**. 1a ed. Barcelona: Elsevier Editora Ltda; 2012.
8. American Academy of Ophthalmology Retinal/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. **Age-Related Macular Degeneration**. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015. Disponible en: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
9. The Royal College of for Ophthalmologists' **Choice of anti VEGF agents wet AMD treatments** [Internet]. 1st ed. 2014 [citado 15 Febrero 2017]; 1(3): 1-3. Disponible en: https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2014_PROF_268_College-statement-on-choice-of-anti-VEGF.pdf
10. The Royal College of Ophthalmologists. **Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management** [Internet]. London 2013. Disponible en: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-318-RCOphth-AMD-Guidelines-Sept-2013-FINAL-2.pdf>
11. Reddy U, Krzystolik M. **Antiangiogenic therapy with interferon alfa for neovascular age-related macular degeneration**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005138. DOI: [10.1002/14651858.CD005138.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005138.pub2).
12. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans J R. **Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD007419. DOI: [10.1002/14651858.CD007419.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007419.pub4).
13. American Academy of Ophthalmology Retinal/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. **Diabetic Retinopathy**. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016. Disponible en: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016#HIGHLIGHTEDFINDINGSANDRECOMMENDATIONSFORCARE>
14. International Council of Ophthalmology. **ICO Guidelines For Diabetic Eye Care**. [Internet]. Icop.org. 2017 [citado 15 Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.icoph.org/resources/309/ICO-Guidelines-for-Diabetic-Eye-Care.html>
15. Karmel M. **3 Anti-VEGF Drugs vs. DME**. *Eye net* [Internet]. 2015 [citado 1 Febrero 2017]; 19(7):38-41. Disponible en: <http://www.nextbook.com/aao/eyenet/july2015/index.php#38>
16. Lingmin Lblumenkram M. **Retinal Vein Occlusion** - American Academy of Ophthalmology [Internet]. Aao.org. 2013 [citado 15 Febrero 2017]. Disponible en: <https://www.aao.org/munnerlyn-laser-surgery-center/retinal-vein-occlusion>
17. Mity D, Bunce C, Char teris D. **Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema se condary to branch retinalvein occlusion**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD009510. DOI: [10.1002/14651858.CD009510](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009510).
18. The Royal College of Ophthalmologists. **Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines** [Internet]. 2015 [citado 15 Febrero 2017]; 15-23. Disponible en: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-RVO-Guidelines-July-2015.pdf>
19. Retinal Vein Occlusions: Update on Diagnostic and Therapeutic Advances: Central Retinal Vein Occlusion [Internet]. Aao.org. [citado 15 Febrero 2017]. Disponible en: <https://www.aao.org/focalpointssnipdetail.aspx?id=cb1fb19b-f9f9-4557-b165-f4104677a5dd>
20. Mendoza P. Grossniklaus H. **Therapeutic Options for Retinoblastoma** *Medscape J Med* [Internet]. 2016 [citado 1 Marzo 2017]; 23(2):99-108. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/869936>
21. Instituto Mexicano de Seguridad Social. **Diagnóstico y Manejo de Retinoblastoma** [Internet]. 1st ed. MÉXICO. 2013 [citado 1 Marzo 2017]; 2-3. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/270GRR.pdf>
22. Singh AD, Seregard S. **Retinoblastoma: Therapeutic Options**. *Karger* [Internet]. 2016 [citado 1 Marzo 2017]; 7(1):100-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000442229>
23. Winter U et al. **Schedule-Dependent Antiangiogenic and Cytotoxic Effects of Chemotherapy on Vascular Endothelial and Retinoblastoma Cells** *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 16 Febrero 2017]; 11(7):1-17 Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0160094>
24. Kim D et al. **Efficacy and safety of aflibercept in in vitro and in vivo models of retinoblastoma**. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 [citado 15 Febrero 2017]; 35(1):1-8. Disponible en: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-016-0451-7>
25. Assayag F et al. **Combination of Carboplatin and Bevacizumab Is an Efficient Therapeutic Approach in Retinoblastoma Patient-Derived Xenografts**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2016 [citado 15 Febrero 2017]; 57(11):4916. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2555868>
26. Montero J, Ruiz J, Fernandez M, De La Vega, Claramonte. **Empleo de fármacos antiangiogénicos en Oftalmología en patología no relacionada con la degeneración macular asociada a la edad** [Internet]. Oftalmo.com. 2007 [citado 15 Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2007/stud07-3/07c-03.htm>