Enfermedades de la Retina en nuestro entorno: Retinopatía diabética, edema macular diabético y degeneración macular relacionada a la edad.

La prevalencia de la diabetes está aumentando debido a la mayor sobrevida y el cambio en el estilo de vida de la población, llegando incluso a más del 10% en algunos países. Después de 20 años de evolución del padecimiento, 90% de los casos de diabetes tipo 1 y 60% del tipo 2, tendrán alguna forma de retinopatía y de ellas, 5% requerirá de tratamiento para evitar una ceguera irreversible.

La Organización Mundial de la Salud estima que la retinopatía diabética (RD) produce casi 5% de los 37 millones de ciegos del mundo. Aunque esta patología es la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, es la primera en personas de edad productiva (16 a 64 años) en países en vías de desarrollo, generando grandes pérdidas económicas. Por esto, es urgente la detección temprana de una retinopatía.

El riesgo de pérdida visual y ceguera se reduce con un control metabólico estable, una detección precoz y un tratamiento adecuado. La retinopatía diabética no mata, no duele y por mala información, muchos pacientes consultan tardíamente al oftalmólogo, acuden a su valoración únicamente al perder visión, y pueden quedar ciegos en forma irreversible. Es fundamental la educación, para promover al paciente y familiares al autocuidado. Un buen control metabólico retarda la aparición y retarda la progresión de las lesiones existentes.
Un examen periódico y el tratamiento de retinopatía no eliminan todos los casos de pérdida visual, pero reduce considerablemente el número de pacientes ciegos a causa de esta entidad nosológica.
La retinopatía diabética (RD) no afecta la visión hasta etapas muy tardías, por lo cual, es necesaria la educación temprana del paciente para no descuidar sus controles metabólicos, evitando con ello alteraciones irreversibles que llevan a la ceguera.

La ceguera por RD es prevenible en 80% de los casos con una detección y tratamiento temprano asociado a un manejo general. El 10% de los pacientes con diabetes tienen una limitación visual severa y 2% de ellos llega a la ceguera. El edema macular diabético (EMD) se puede presentar en cualquier etapa de una RD y es la causa más importante de limitación visual, estando relacionado con un mayor tiempo de evolución de la diabetes.

Lo esencial a saber en epidemiología de RD:
20 a 30% de la población diabética tendrá cierto grado de RD.
5% de la población con DM tendrá RD que amenaza su visión ya sea por Retinopatía Diabética Proliferativa o por EMD.

5-8% tendrá retinopatía que requiere de tratamiento con láser.
El 3-10% de pacientes, cursarán con EMD, de ellos, 30% tendrán discapacidad visual.
La primera causa de baja visión en pacientes diabéticos es el Edema Macular Diabético.
0.5% de la población con DM requerirá de cirugía ocular por complicaciones de la RD.

Tratamiento:
La retinopatía diabética es asintomática, aun en sus formas más graves, y debido a la necesidad de un tratamiento precoz, se debe considerar realizar una detección y tratamiento oportuno, lo cual debe incluir el tratamiento médico. Un control metabólico estricto con determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c< 7%); un control de la hipertensión arterial y de los lípidos (reducción LDL-C) retardan la progresión de la patología.

El tratamiento principal de la retinopatía diabética y sus consecuencias incluye:

1. Fotocoagulación con láser.
2. Terapia médica intravítrea.

1. La fotocoagulación con láser es el tratamiento para una retinopatía diabética principalmente en las fases avanzadas o que cursan con neovasos. Las indicaciones de una fotocoagulación son: retinopatía diabética no proliferativa severa, en una retinopatía diabética proliferativa (rubeosis del iris) y en un edema macular diabético de tipo focal. El 90% de los casos de retinopatía diabética proliferativa inicial tratados con fotocoagulación en forma oportuna y adecuada, logran detener o evitar su progresión. En pacientes con retinopatía proliferativa de alto riesgo, el tratamiento con láser reduce 50% la pérdida de visión severa (20/400 o peor). Sin embargo la mejoría visual no es el principal resultado observado con este tratamiento.

2. Los medicamentos intravítreos (antiangiogénicos)
Secundario a la hipoxia retiniana crónica se produce el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), además de este mediador químico, se produce factor de crecimiento placentario (FCPL). Estas sustancias son responsables de la fuga de líquido de los capilares intraretinianos y el acúmulo dentro de las capas de la retina (edema macular). **El edema macular es el principal responsable de la pérdida visual en los pacientes diabéticos.**
Existen diferentes fármacos que solo bloquean el FCVE, mientras que el nuevo fármaco Aflibercept bloquea los factores FCVE-A, FCVE-B y FCPL.
Al disminuir la cantidad de líquido en la retina, un gran porcentaje de pacientes tendrán una mejoría sustancial en la visión.

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), patología de la tercera edad con repercusiones para todos.

Actualmente la pirámide poblacional en nuestro país y en el resto del mundo en general tiene su base en la población menor de 30 años, sin embargo se espera que en el 2050 exista mayor población mayor de 60 años que menores a 14 años, este cambio ocurrirá por primera vez en la historia; ¿de qué manera afectará a los que ahora somos adultos al llegar a esta edad?

Esta situación ya la enfrentan los países desarrollados, la principal enfermedad visual es: Degeneración macular relacionada con la edad.

Una enfermedad que como su nombre lo indica, a mayor edad el riesgo de padecerla se incrementa de manera importante.

Esta enfermedad se caracteriza por el acúmulo de sustancias del metabolismo (lipofuscina y beta-amiloide) denominadas drusas por debajo de la retina, inicialmente producen una disminución de la visión lenta y progresiva. Sin embargo entre el 10 y 15% de los pacientes afectados desarrollará la variedad donde hay una pérdida visual acelerada y que actualmente es la única que tiene tratamiento: La degeneración macular relacionada con la edad variedad húmeda o neovascular.

El tratamiento para esta variedad de la enfermedad actualmente se basa en inyecciones intravítreas para detener su progresión; sin embargo afecta a cada uno de los implicados: al paciente al someterse a un procedimiento inclusive tan frecuente como cada mes, al familiar o cuidador quien debe acompañar al paciente quien en muchas ocasiones debe ausentarse de su trabajo.

Dada la magnitud de la población afectada es imperativo que los médicos de primer contacto refieran al oftalmólogo-retinólogo a pacientes con problemas visuales relacionados con estas enfermedades, ya que los tratamientos deben ser aplicados solo por especialistas con el entrenamiento adecuado.

Dr Francisco Javier Nava. drjaviernava@yahoo.com.mx
Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología.

Si requiere mayor información sobre Aflibercept puede llamar al contact center de Bayer en México 01 800 22 93772.

Bibliografía:

World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update.* Geneva, Switzerland; 2008

Resnikoff S et al. *Bulletin of the World Health Organization.* 2004;82(11):844-851.

Laser Treatment for Diabetic Macular Edema in the 21st Century. Aroca et al, *Current Diabetes Reviews*, 2014, *10*, 100-112.

International Diabetes Federation. Diabetes and Blindness due to DME. 2011

VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade PNAS November 20, 2007 vol. 104 no. 47 18363–18370

http://esa.un.org/unpd/popdev/AgingProfiles2013/default.aspx Reporte de población por edades ONU. consultado el 10 de Marzo 2015.

DENOMINACIÓN COMERCIAL WETLIA **DENOMINACIÓN GENÉRICA** Aflibercept **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** Solución Cada mL contiene: Aflibercept 40 mg Vehículo cbp 1 mL Solución para inyección intravítrea. Solución Iso-osmótica **INDICACIÓN (ES) TERAPÉUTICA (S)** WETLIA está indicado para el tratamiento de la degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (DMRE). **CONTRAINDICACIONES** • Infección ocular o periocular • Inflamación intraocular activa severa • Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes • Embarazo y lactancia **PRECAUCIONES GENERALES Endoftalmitis** Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de WETLIA, se han asociado a endoftalmitis (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Siempre que se administre WETLIA se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente. **Aumento de la presión intraocular** Se han observado incrementos de la presión intraocular en los 60 minutos posteriores a una inyección intravítrea, incluida WETLIA (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico. **Epitelio Pigmentario de la Retina** Como en otros tratamientos antiangiogénicos (anti-VEGF), un desprendimiento del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) de gran tamaño, es un factor de riesgo que puede ocasionar un desagarro del EPR después de la terapia anti-VEGF para el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad- Húmeda. Al iniciar el tratamiento con Aflibercept, se debe de tener precaución en pacientes con este tipo de factor de riesgo. **Desprendimiento de retina regmatógeno** y agujeros maculares El tratamiento debe suspenderse en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno y agujeros maculares grado 3 o 4. **Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria** Los pacientes pueden experimentar trastornos visuales temporales después de una inyección intravítrea con WETLIA y los exámenes oculares asociados, por lo tanto no deben conducir ni utilizar maquinaria hasta que se haya recuperado suficientemente la función visual. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA** Embarazo No se dispone de datos sobre el uso de aflibercept en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva después de la administración sistémica (ver sección Precauciones con relación a efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). WETLIA está contraindicado durante el embarazo **Mujeres en edad fértil** Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de WETLIA. **Lactancia** Se desconoce si aflibercept es excretado en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. WETLIA no se recomienda durante la lactancia. Debe tomarse la decisión sobre si interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con WETLIA. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Un total de 1824 pacientes constituyeron la población de seguridad en los dos estudios clínicos de Fase III con hasta 96 semanas de exposición a WETLIA, de los cuales 1223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg. Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 inyección intravítrea de cada 1000 con WETLIA e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular (ver sección Precauciones generales). Los eventos adversos más frecuentes (en al menos 5% de los pacientes tratados con WETLIA) fueron hemorragia conjuntival, dolor ocular, desprendimiento vítreo, cataratas, cuerpos flotantes en el vítreo y aumento de la presión intraocular. Estas reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con ranibizumab. ***Datos de seguridad integrados de la población DMRE húmeda*** Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los estudios de fase III de DMRE húmeda con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento durante las 96 semanas de duración del estudio. Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación por órganos y sistemas usando el siguiente criterio: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), muy poco frecuentes (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento informadas en estudios de fase III de DMRE húmeda

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desprendimiento de la retina, Desgarre del epitelio pigmentario retiniano, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Cataratas, Cataratas nucleares, Cataratas subcapsulares, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Cuerpos flotantes en el vítreo, Edema corneal, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de inyección, Hiperemia conjuntival Hiperemia ocular	Endoftalmitis*, Desgarre retiniano, Cataratas corticales, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Erosión de la córnea, Vitritis, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior	Hipopión

* Endoftalmitis de cultivo positivo y cultivo negativo **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Eventos tromboembólicos arteriales** Eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Hay un riesgo teórico de ETA después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. Inmunogenicidad Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un riesgo potencial de inmunogenicidad con WETLIA.**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** WETLIA no debe mezclarse con otros medicamentos. **PRECAUCIONES CON RELACIÓN A EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Efectos en los estudios preclínicos sobre la toxicidad a dosis repetidas sólo se observaron a exposiciones sistémicas consideradas muy superiores a la exposición máxima humana después de la administración intravítrea de la dosis clínica propuesta, lo que indica la poca relevancia en el uso clínico. No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de aflibercept. Se demostró un efecto de aflibercept en el desarrollo intrauterino en estudios de desarrollo embriofetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0.1 a 1 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1 mg/kg, respectivamente. No se identificó un NOAEL de desarrollo. A la dosis de 0.1 mg/kg, las exposiciones sistémicas basadas en la Cmáx y el ABC acumulada de aflibercept libre eran aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando se compararon con los valores correspondientes observados en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Vía de administración: intravítrea. WETLIA sólo debe ser administrado por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. **Dosis** El volumen de inyección de WETLIA es de 50 microlitros. El tratamiento con WETLIA se inicia con una inyección mensual durante tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses. **Información adicional sobre poblaciones especiales. Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:** No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con WETLIA. Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con WETLIA en estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada:** No es necesaria ninguna consideración especial. **Forma de administración** Las inyecciones intravítreas deben realizarse conforme a los estándares médicos y las directrices aplicables por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, tienen que garantizarse anestesia adecuada y asepsia, incluyendo antiséptico tópicos de amplio espectro (p. ej., povidona iodada). Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos estériles y un blefaróstato estéril (o equivalente). Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar en los pacientes una posible elevación de la presión intraocular. La monitorización adecuada puede basarse en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o por tonometría. En caso necesario, debe estar disponible la posibilidad de realizar una paracentesis estéril. Después de la inyección intravítrea se debe instruir a los pacientes para que informen, inmediatamente, sobre cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, fotofobia, visión borrosa). Cada jeringa precargada o frasco ámpula debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo. Después de la inyección, cualquier producto no utilizado debe desecharse. **Instrucciones de uso / manipulación.** La jeringa precargada y el frasco ámpula son de un solo uso. Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No use la jeringa precargada o el frasco ámpula si son visibles partículas, turbidez o decoloración. Antes de utilizar, el frasco ámpula o el envase blíster no abiertos de WETLIA pueden conservarse a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas. Después de abrir el frasco ámpula o el envase blíster, continuar bajo condiciones asépticas. Para la inyección intravítrea se debe usar una aguja hipodérmica de 30 G x 0.5 pulgadas. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg a intervalos mensuales en los estudios clínicos y de 8 mg en casos aislados de sobredosis. La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular. Por tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse tratamiento adecuado. **PRESENTACIÓN (ES)** Caja con un frasco ámpula y aguja. Caja con una jeringa precargada. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo y lactancia. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO** Hecho en EUA por: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 81 Columbia Turnpike Rensselaer 12144 EUA. Fabricante del Biofármaco por: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 81 Columbia Turnpike Rensselaer 12144 EUA. **Frasco ámpula** Acondicionado secundario por: Bayer Pharma AG Müllerstraβe 178 13353, Berlín, Alemania. **Jeringa precargada** Acondicionado secundario por: GP Grenzach Produktions GmbH Emil-Barell-Straβe 7 D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania. Representante Legal y Distribuido por: Bayer de México, S.A. de C.V. Carr. México-Toluca km 52.5 C.P. 52000, Lerma, México. **NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO** Reg. No. 106M2013 SSA IV NE. 133300415D0400

BAYER

WETLIA®
aflibercept solución inyectable