Uso de aflibercept 8 mg en práctica clínica real: resultados anatómicos y funcionales, patrones de uso y análisis de decisión clínica

Real-world use of aflibercept 8 mg: anatomical and functional outcomes, utilization patterns, and clinical decision analysis

ANGUÍS AYLLÓN B[1], POSA KN[1], GIL HERNÁNDEZ MA[2], ABREU GONZÁLEZ R[2]

RESUMEN

Objetivo: Analizar la respuesta funcional y anatómica inicial al uso de aflibercept 8 mg en práctica clínica real y explorar los patrones de utilización mediante análisis de clustering y árbol de decisión clínico.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes tratados con ≥2 inyecciones de aflibercept 8 mg entre marzo y agosto de 2025 en un hospital terciario. Se recogieron variables demográficas, diagnóstico, tipo de paciente (naïve/switch), número e intervalo de inyecciones, agudeza visual (AV, logMAR), grosor macular central (CT) y volumen macular (Vol). Se realizaron análisis descriptivos y comparativos por subgrupos. Se aplicó un análisis no supervisado (K-means clustering) para identificar perfiles de uso y un modelo de árbol de decisión (CART) para explicar los patrones clínicos de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes (56 % DMAE, 44 % EMD; 19 % naïve, 81 % switch). La AV mejoró –0,11 logMAR (≈+1 línea ETDRS), con reducción significativa del CT (–122 µm, p<0,001) y del Vol (–42 mm³, p=0,004). La respuesta anatómica fue mayor en pacientes naïve (–221 µm) frente a switch (–97 µm), y en DMAE frente a EMD (–142 µm vs –97 µm). El análisis de clustering identificó tres perfiles: naïve-DMAE con esquema denso, switch jóvenes-EMD con pauta intensiva y switch mayores-DMAE con pauta más espaciada. El árbol de decisión mostró que la condición naïve/switch fue el principal factor determinante, seguido del diagnóstico y la edad.

[1]Grado en Medicina. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.
[2]Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.
Institución responsable: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España.

Correspondencia:
Belén Anguís Ayllón
Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
Ctra. Del Rosario, 145. 38010-S/C de Tenerife. España
belenanguis2@gmail.com

Conclusiones: En práctica clínica real, aflibercept 8 mg muestra un potente efecto anatómico acompañado de una mejoría funcional modesta. La estrategia terapéutica se adapta principalmente al perfil clínico del paciente más que a un esquema rígido. El análisis de clustering y el árbol de decisión permiten identificar y visualizar los patrones de utilización del tratamiento en condiciones reales.

Palabras clave: aflibercept 8 mg, degeneración macular asociada a la edad neovascular, edema macular diabético, inyecciones intravítreas, práctica clínica real.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the initial functional and anatomical response to aflibercept 8 mg in real-world clinical practice and to explore treatment utilization patterns using clustering analysis and a clinical decision tree model.

Methods: A retrospective observational study was conducted in patients treated with ≥2 intravitreal injections of aflibercept 8 mg between March and August 2025 at a tertiary referral center. Demographic variables, diagnosis, patient status (naïve/switch), number and interval of injections, best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR), central macular thickness (CMT), and macular volume were collected. Descriptive and subgroup comparative analyses were performed. Unsupervised analysis (K-means clustering) was applied to identify utilization profiles, and a clinical decision tree model (CART) was used to explain treatment patterns.

Results: A total of 52 patients were included (56% nAMD, 44% DME; 19% naïve, 81% switch). BCVA improved by –0.11 logMAR (≈+1 ETDRS line), with a significant reduction in CMT (–122 µm, $p<0.001$) and macular volume (–42 mm^3, $p=0.004$). Anatomical response was greater in naïve compared to switch patients (–221 µm vs –97 µm), and in nAMD compared to DME (–142 µm vs –97 µm). Clustering analysis identified three profiles: naïve-nAMD with intensive treatment, switch-younger DME with intensive regimen, and switch-older nAMD with more extended intervals. The decision tree model showed that naïve/switch status was the primary determinant, followed by diagnosis and age.

Conclusions: In real-world clinical practice, aflibercept 8 mg demonstrates a strong anatomical effect with modest functional improvement. Treatment strategies are primarily adapted to the patient's clinical profile rather than a fixed dosing regimen. Clustering and decision tree analysis allow identification and visualization of treatment utilization patterns in routine clinical practice.

Keywords: aflibercept 8 mg, neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, intravitreal injections, real-world study.

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAE-n) y el edema macular diabético constituyen dos de las principales causas de pérdida de visión en los países desarrollados. Ambas se caracterizan por un aumento de la permeabilidad vascular mediado por el factor de crecimiento endotelial (VEGF), lo que conduce a una acumulación del fluido macular y deterioro progresivo de la visión central (1).

La introducción de la terapia anti-VEGF ha conseguido mejorar tanto los resultados anatómicos como la visión en un elevado porcentaje de pacientes (1). No obstante, hasta ahora los regímenes han requerido un elevado número de inyecciones frecuentes y un seguimiento estrecho, lo que supone una carga asistencial importante y un impacto psicológico para el paciente que puede limitar la adherencia al tratamiento en la práctica clínica real (2).

En este contexto, conseguir espaciar la frecuencia del tratamiento sin afectar a la eficacia ni seguridad se ha convertido en una prioridad. Aflibercept 8 mg es una formulación de mayor concentración diseñada para permitir intervalos de tratamiento más prolongados en comparación con la dosis de 2 mg. Los ensayos clínicos han demostrado que aflibercept 8 mg administrado cada 12-16 semanas alcanza resultados anatómicos y visuales no inferiores a aflibercept 2 mg cada 8 semana tanto para DMAE-n como para EMD, con similares perfiles de seguridad (3,4).

A pesar de la evidencia en ensayos clínicos los datos en práctica clínica real siguen siendo limitados, especialmente en poblaciones heterogéneas con pacientes naïve y previamente tratados con aflibercept 2 mg u otro fármaco anti-VEGF.

Por ello, el propósito de este estudio es evaluar al respuesta anatómica y funcional inicial del aflibercept en práctica clínica real y explorar patrones de utilización mediante análisis de clustering y árbol de decisión clínico.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel incluyendo pacientes con DMAE-n o EMD tratados con aflibercept 8 mg en práctica clínica habitual.

El proceso de selección se detalla en la Figura 1. De un total de 63 pacientes (70 ojos; 252 inyecciones), tras aplicar filtro temporal comprendido entre marzo y agosto de 2025 se incluyeron 57 pacientes (63 ojos). Tras filtrar aquellos con 2 o más inyecciones de aflibercept 8mg para garantizar la respuesta inicial, la cohorte definitiva estuvo compuesta por 52 pacientes (55 ojos), analizándose un total de 190 inyecciones.

Variables analizadas

Se recogieron variables demográficas (edad), diagnóstico (DMAE-n o EMD), condición terapéutica (naïve o swicht), número de inyecciónes e intervalo medio entre inyecciónes.

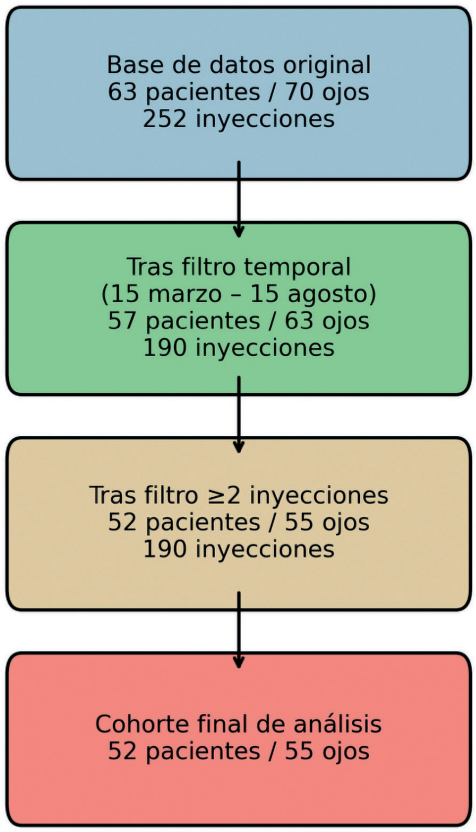

Fig. 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes tratados con aflibercept 8 mg en práctica clínica real.

Las variables de resultado incluyeron agudeza visual corregida (logMAR), grosor macular central (µm) y volumen macular ($mm^{3)}$.

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se describieron mediante media y desviación estándar. Se evaluaron los cambios anatómicos y funcionales tras el tratamiento respecto a los valores basales mediante la comparación de medias, con una significacion estadística de $p < 0,05$.

Para analizar los patrones de utilización en práctica clínica habitual se aplicó un análisis de clustering no supervisado (K-means) con el objetivo de identificar perfiles clínicos similares. Posteriormente, se construyó un árbol de decisión clínico (CART) para determinar las variables que condicionaban cada patrón terapéutico.

RESULTADOS

Se incluyeron 52 pacientes (55 ojos). El 56 % correspondían a DMAE-n y el 44 % a EMD. El 19% eran naïve y el 81 % habían sido previamente tratados (switch).

En el análisis global se observó una mejoría de la agudeza visual de –0.11 logMAR (aproximadamente +1 línea ETDRS). A nivel anatómico se evidencio una reduccion significativa del grosor macular central de –122 µm ($p < 0,001$) y del volumen macular de –42 mm^3 ($p = 0,004$) (fig. 2).

El análisis por subgrupos (fig. 3) mostró una mayor respuesta anatómica en pacientes naïve en comparacion con los previamente tratados (–221 µm frente a –97 µm, respectivamente). Asimismo, los pacientes con DMAE-n presentaron una reduccion mayor del grosor macular central respecto a aquellos con EMD (–142 µm frente a –97 µm).

El análisis de clustering (Fig. 4) permitió identificar tres perfiles clínicos diferenciados: (1) pacientes naïve con DMAE-n con un régimen más denso; (2) pacientes switch con EMD con una pauta intensiva; y (3) pacientes switch de edad avanzada con DMAE-n con una pauta de tratamiento más laxa (fig. 4)

El modelo de árbol de decisión mostró que la variable inicial determinante fue la condicion terapéutica (naïve frente a switch), seguida del diagnóstico y la edad, lo que permitió identificar los principales factores asociados a la selección de la pauta terapéutica en la práctica clínica real (fig. 5).

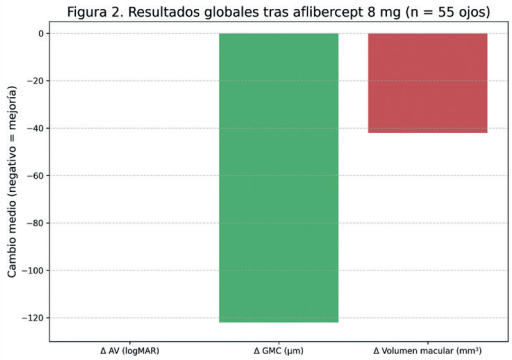

Fig. 2: Representación gráfica de los cambios medios en agudeza visual, grosor macular central y volumen macular tras el tratamiento con aflibercept 8 mg.

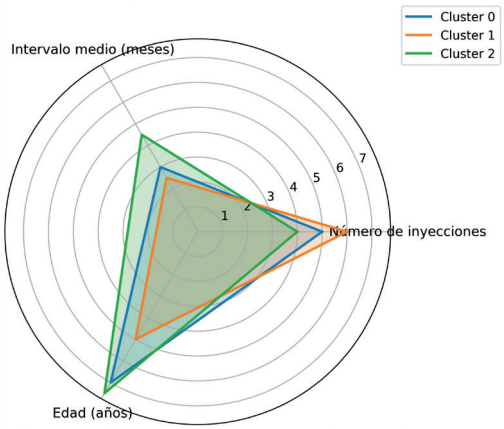

Fig. 4: Gráfico radar que representa los perfiles clínicos identificados mediante análisis de clustering según número de inyecciones, intervalo medio y edad.

DISCUSIÓN

El presente estudio evalúa el comportamiento de aflibercept 8 mg en la práctica clínica real en pacientes con DMAE neovascular y edema macular diabético. Los resultados muestran un efecto anatómico relevante

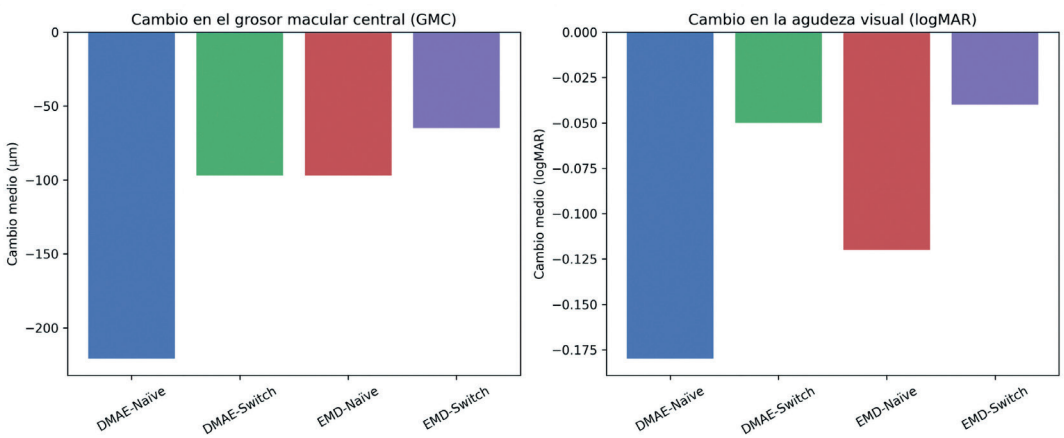

Fig. 3: Representación gráfica de los cambios en grosor macular central y agudeza visual según diagnóstico (DMAE vs EMD) y tipo de paciente (naïve vs switch).

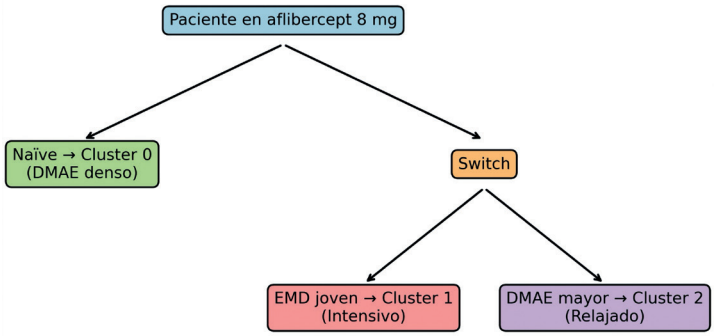

Fig. 5: Árbol de decisión que representa los patrones clínicos de tratamiento con aflibercept 8 mg según tipo de paciente, diagnóstico y edad.

acompañado de una mejoría funcional más limitada, y destacan la importancia de individualizar la estrategia terapéutica según el perfil clínico del paciente.

En el ensayo fase 3 PULSAR se compararon tres regímenes: aflibercept 8 mg cada 12 semanas, aflibercept 8 mg cada 16 semanas y aflibercept 2 mg cada 8 semanas. A las 48 semanas, las ganancias visuales fueron de +6,7, +6,2 y +7,6 letras, respectivamente, demostrando eficacia comparable entre ambas dosis, con la ventaja de intervalos más prolongados para 8 mg (3). De forma similar, el ensayo PHOTON en EMD mostró ganancias de +8,8, +7,9 y +9,2 letras con los mismos tres regímenes, confirmando eficacia y seguridad comparables entre dosis (4).

La ganancia funcional observada en nuestra cohorte fue inferior a la descrita en los ensayos pivotales. Esta diferencia puede explicarse por la elevada proporción de pacientes previamente tratados (81% switch), la heterogeneidad basal y la ausencia de un protocolo estricto de carga. No obstante, la magnitud de la reducción anatómica (–122 µm) fue clínicamente relevante y coherente con el potente efecto estructural descrito en los estudios fase 3 (3,4).

El análisis por subgrupos mostró una mayor respuesta anatómica en pacientes naïve frente a switch, así como en DMAE frente a EMD. Estos resultados sugieren que la cronicidad y la exposición previa a tratamientos pueden limitar la capacidad de recuperación estructural y funcional. Este patrón ya ha sido descrito en estudios de práctica clínica real con aflibercept 2 mg, donde los pacientes naïve presentan mayores reducciones de grosor macular y mejores ganancias funcionales iniciales que los previamente tratados (5-7).

En DMAE y EMD tratados con aflibercept 2 mg en vida real, estudios como RAINBOW han mostrado que la regularidad del tratamiento influye en el mantenimiento de la ganancia visual a largo plazo (5), mientras que seguimientos prolongados evidencian estabilización o ligera pérdida funcional cuando disminuye la intensidad terapéutica (5,6). En EMD, el estudio AURIGA mostró en pacientes naïve ganancias de aproximadamente +6–7 letras y reducciones anatómicas cercanas a −110 µm a 12 meses (8). De forma similar, el estudio DRAKO evidenció mejores resultados en pacientes naïve que en previamente tratados, tanto a nivel funcional (+6,4 vs +1,8 letras ETDRS) como anatómico (−123 µm vs −91,6 µm), reflejando el menor potencial de recuperación en enfermedad crónica (9). Este mismo patrón se observó en nuestra cohorte.

Los estudios de práctica clínica real con aflibercept 8 mg también confirman esta tendencia. En pacientes naïve, el estudio del Swiss Retina Research Network mostró una reducción significativa del grosor macular (≈−110 µm) con mejoría funcional moderada al año de seguimiento (10). En pacientes previamente tratados, el cambio a aflibercept 8 mg se ha asociado a una reducción significativa del grosor macular con estabilización de la agudeza visual y extensión del intervalo terapéutico (11). Resultados similares fueron comunicados por Momenaei et al. y Bala et al., quienes describieron mejoría anatómica consistente con ganancias funcionales limitadas, especialmente en pacientes previamente tratados (12,13). Estos hallazgos son concordantes con nuestros resultados, donde los pacientes naïve mostraron mayor recuperación estructural y funcional, mientras que en los previamente tratados predominó un efecto estabilizador.

Respecto a la durabilidad, aunque los ensayos pivotales demostraron que una alta proporción de pacientes puede mantener intervalos de 12–16 semanas (3,4), los datos real-world sugieren que la extensión del intervalo depende del perfil clínico y de la recurrencia de fluido, siendo más limitada en pacientes crónicos (9). Esto indica que la durabilidad observada en ensayos clínicos puede atenuarse en práctica asistencial habitual.

En términos de seguridad, los ensayos pivotales no mostraron diferencias relevantes

entre 8 mg y 2 mg (3,4). En nuestra cohorte no se identificaron eventos adversos inesperados, en línea con la evidencia disponible.

Un aspecto diferencial de nuestro estudio es la incorporación de análisis de clustering y un modelo de árbol de decisión (CART). El clustering permitió identificar tres perfiles: (1) pacientes naïve con DMAE-n tratados con esquema más denso; (2) pacientes switch jóvenes con EMD con terapia más intensiva; y (3) pacientes switch de mayor edad con DMAE-n tratados con pautas más espaciadas. Además, el árbol de decisión mostró que la variable inicial determinante fue la condición naïve/switch, seguida del diagnóstico y la edad. Estos resultados indican que la estrategia terapéutica en práctica real se adapta principalmente al perfil clínico del paciente más que a un algoritmo rígido derivado de ficha técnica, lo que permite mostrar de forma objetiva cómo se toman las decisiones terapéuticas en la práctica clínica habitual.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral relativamente reducido, la extrapolación de los resultados puede ser limitada. Además, el seguimiento centrado en la respuesta inicial no permite evaluar la durabilidad del tratamiento a largo plazo.

Por otro lado, la principal fortaleza de este estudio radica en que refleja el comportamiento de aflibercept 8 mg en condiciones reales de práctica clínica, incluyendo pacientes con distintos perfiles clínicos. Asimismo, el uso de técnicas como el clustering y el árbol de decisión permite identificar patrones de utilización y aporta información relevante sobre la toma de decisiones terapéuticas en retina médica.

CONCLUSIÓN

En práctica clínica real, aflibercept 8 mg demuestra un potente efecto anatómico acompañado de una mejoría funcional modesta, especialmente marcada en pacientes naïve y predominantemente estabilizadora en previamente tratados. Más allá de los resultados estructurales y funcionales, nuestros datos evidencian que la estrategia terapéutica en la vida real se adapta principalmente al perfil clínico del paciente –condición naïve/switch, diagnóstico y edad– más que a un esquema rígido derivado de ficha técnica. La incorporación de análisis de clustering y modelización mediante árbol de decisión aporta una aproximación innovadora, permitiendo visualizar y objetivar los patrones de decisión que guían la práctica clínica en retina médica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penha FM, Masud M, Khanani ZA, Thomas M, Fong RD, Smith K, Chand A, Khan M, Gahn G, Melo GB, Khanani AM. Review of real-world evidence of dual inhibition of VEGF-A and ANG-2 with faricimab in NAMD and DME. Int J Retina Vitreous. 2024;10(1):5. doi:10.1186/s40942-024-00525-9.
2. Brunner P, Havanur P, Papukchieva S, Friedrich B, Ziemssen F. Tracking real-world persistence and adherence to anti-VEGF intravitreal therapy with prefilled syringes: a German prescription sales analysis. BMJ Open Ophthalmol. 2025 Nov 2;10(1):e002334. doi: 10.1136/bmjophth-2025-002334.
3. Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10430):1141–1152. doi:10.1016/S0140-6736(23)02732-1
4. Brown DM, Boyer DS, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. Lancet. 2024;403(10430):1153–1163. doi:10.1016/S0140-6736(23)02731-X
5. Cohen SY, Dominguez M, Coscas F, et al. Final 4-year results of the RAINBOW real-world study: intravitreal aflibercept dosing regimens in France in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023;261(4):959–969. doi:10.1007/s00417-022-05976-0
6. Eleftheriadou M, Gemenetzi MK, Lukic M, Sivaprasad S, Hykin P, Hamilton R, et al. Three-year outcomes of aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration: evidence from a clinical setting. Ophthalmol Ther. 2018;7(2):361–368. doi:10.1007/s40123-018-0156-6
7. Gayadine-Harricham Y, Rufin V, Law-Koune S, Tran THC. Four-year outcome of aflibercept treatment-naïve patients for neovascular age-related macular degeneration: evidence from a clinical setting. J Ophthalmol. 2020;2020:7465270. doi:10.1155/2020/7465270
8. Donati S, Yang CH, Xu X, Mura M, Giocanti-Auregan A, Hoerauf H, et al. Intravitreal afli-

bercept for the treatment of diabetic macular edema in routine clinical practice: results from the 24-month AURIGA observational study. Ophthalmol Ther. 2023;12(3):1721–1736. doi:10.1007/s40123-023-00829-3

9. Sivaprasad S, Ghanchi F, Kelly SP, Kotagiri A, Talks JS, Scanlon PH, et al. Evaluation of care with intravitreal aflibercept treatment for diabetic macular oedema: DRAKO study 24-month real-world outcomes. Eye (Lond). 2023;37(10):2060–2068. doi:10.1038/s41433-023-02409-y
10. Grimaldi G, Garweg JG, Pfister IB, Schild C, Peyla A, Tillmann F, et al. One-year real-world outcomes of aflibercept 8 mg in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: a Swiss Retina Research Network report. Ophthalmol Ther. 2026;15(2):831–842. doi:10.1007/s40123-025-01305-w
11. Bartolomeo N, Kalyvianakis KK, Schuetz YP, Nascimbeni AC, Castro DG, Crozat B, Barry MP, Ambresin A. Early Outcomes of Intravitreal Aflibercept 8 mg in Eyes Previously Treated with Aflibercept 2 mg for Neovascular Age-Related Macular Degeneration with AI-Based Biomarker Quantification. Ophthalmol Ther. 2026 Feb;15(2):831-842. doi: 10.1007/s40123-026-01320-5. Epub 2026 Jan 29. PMID: 41612003; PMCID: PMC12901791.
12. Momenaei B, Yonekawa Y, Abril P, McCullough R, Abbey AM. Outcomes of intravitreal aflibercept 8 mg in eyes with neovascular age-related macular degeneration previously treated with faricimab. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2025;56(1):1–6. doi:10.3928/23258160-20241205-01
13. Bala S, et al. Initial functional and anatomical outcomes of high-dose aflibercept 8 mg in exudative neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol Retina. 2025. doi:10.1016/j.oret.2025.02.002