TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



RESULTADOS DE EFICACIA ANATOMICA Y FUNCIONAL Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO EN LA ATROFIA GEOGRÁFICA SECUNDARIA A DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Nombre de la alumna: Marta Nicieza Fernández-Vega

Nombre del Tutor Metodológico: Dr. Gonzalo Saco Ledo

Villaviciosa de Odón, mayo 2026

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a Héctor González-Iglesias, investigador científico del CSIC e Investigador Principal del Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, y a Maria Isabel López Gálvez, investigadora del CIBER, de la Fundación de Investigación Oftalmológica (FIO) y retinóloga en el Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, su tiempo, disposición y cercanía durante la realización de este trabajo. Haber podido aprender de profesionales con tanta experiencia en un campo que siempre me ha llamado la atención ha hecho que este proyecto fuese todavía más especial para mí.

También me gustaría agradecer a mi tutor metodológico, Gonzalo Saco-Ledo, toda la dedicación y el tiempo invertido en este trabajo, especialmente en las correcciones, la planificación y cada uno de los cambios realizados durante el proceso. Su implicación ha sido clave para poder sacar adelante este proyecto.

Y, sobre todo, a mis padres, por estar siempre ahí. Por apoyarme en cada etapa de la carrera, por confiar en mí incluso cuando yo dudaba y por haberme transmitido desde pequeña la pasión por la oftalmología. Crecer viendo cómo viven su profesión es una de las razones por las que hoy me gustaría dedicarme a ella en el futuro. Todo lo que soy y todo lo que he conseguido hasta ahora también es gracias a ellos.

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE i

ABSTRACT AND KEYWORDS ii

1. INTRODUCCIÓN 1

1.1. Definición y epidemiología de la Degeneración Macular Asociada a la Edad 1

1.2. Etiología y factores de riesgo 1

1.3. Base anatómica y fisiopatológica de la DMAE 1

1.3.1. Importancia de la retina y de la mácula 1

1.3.2. Epitelio pigmentario de la retina 2

1.3.3. Membrana de Bruch y coriocapilar 2

1.4. Formas clínicas de la DMAE 2

1.4.1. DMAE seca o atrófica 2

1.4.2. DMAE húmeda o exudativa 3

1.5. Dianas terapéuticas en la atrofia geográfica y papel del sistema del complemento 3

1.6. Tratamientos actuales y controversia clínica 4

1.7. Justificación del estudio 5

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 5

2.1. Hipótesis 5

2.2. Objetivo principal 6

2.3. Objetivos secundarios 6

3. MATERIAL Y MÉTODOS 6

3.1. Diseño del estudio 6

3.2. Pregunta de investigación (PICO) 6

3.3. Criterios de elegibilidad 7

3.4. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y selección de estudios 7

3.5. Definición de las variables del estudio 9

3.6. Síntesis de datos 11

3.7. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo 11

3.8. Financiación 13

3.9. Registro del protocolo 14

4. RESULTADOS 14

4.1. Selección de estudios 14

4.2. Características de los estudios incluidos 15

4.3. Eficacia anatómica 19

4.4. Eficacia funcional 20

4.5. Seguridad 20

4.6. Estudios observacionales y práctica clínica real 21

4.7. Síntesis global de los resultados 21

5. DISCUSIÓN 22

5.1. Resumen de los Hallazgos Principales 22
5.2. Comparación con la Evidencia Existente y Análisis de Discrepancias 22
5.3. Fortalezas y Limitaciones del Estudio 23
5.4. Implicaciones para la Práctica Clínica y la Investigación Futura 25
5.5. Conexión con el Desarrollo Sostenible (ODS) 25
6. CONCLUSIONES 26
7. BIBLIOGRAFÍA 26
8. ANEXOS 32

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La atrofia geográfica (AG) secundaria a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) constituye una de las principales causas de pérdida visual irreversible en población envejecida. En los últimos años, los inhibidores del complemento han surgido como nuevas opciones terapéuticas dirigidas a frenar la progresión de la enfermedad.

Objetivo: Sintetizar la evidencia científica disponible sobre los resultados clínicos y la seguridad de los inhibidores del complemento en la AG secundaria a DMAE.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática cualitativa de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020. Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed, incluyendo estudios publicados entre 2015 y 2025. Asimismo, se consultaron revisiones sistemáticas de la base de datos Cochrane para contextualizar la certeza de la evidencia disponible. Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales que evaluaran pegcetacoplan o avacincaptad pegol en pacientes con AG.

Resultados: Se incluyeron 21 publicaciones en la síntesis cualitativa, principalmente ensayos clínicos en fase II-III, En general, ambos fármacos mostraron una reducción en la progresión anatómica de la AG en comparación con placebo. Sin embargo, los resultados en términos de agudeza visual fueron variables y no mostraron una mejoría consistente. En cuanto a la seguridad, se observó un perfil globalmente aceptable, aunque con un aumento en la incidencia de DMAE neovascular en algunos estudios.

Conclusiones: Los inhibidores del complemento representan una estrategia terapéutica prometedora en la AG, presentando cierto beneficio anatómico, aunque su beneficio funcional sigue siendo limitado. Se requieren estudios a largo plazo para definir mejor su impacto clínico y optimizar la selección de pacientes.

Palabras clave: Degeneración macular asociada a la edad; atrofia geográfica; sistema del complemento; pegcetacoplan; avacincaptad pegol.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction: Geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of irreversible visual loss in the aging population. In recent years, complement inhibitors have emerged as new therapeutic options aimed at slowing disease progression.

Objective: To synthesize the available scientific evidence regarding the clinical outcomes and safety of complement inhibitors in GA secondary to AMD.

Methods: A qualitative systematic review of the literature was conducted following the PRISMA 2020 recommendations. A search was performed in PubMed, including studies published between 2015 and 2025. In addition, systematic reviews from the Cochrane database were consulted to contextualize the certainty of the available evidence. Clinical trials and observational studies evaluating pegcetacoplan or avacincaptad pegol in patients with GA were included.

Results: A total of 21 studies were included in the qualitative synthesis, mainly phase II–III clinical trials. Overall, both drugs demonstrated a reduction in the anatomical progression of GA compared with placebo. However, visual acuity outcomes were variable and did not show consistent improvement. Regarding safety, an overall acceptable profile was observed, although an increased incidence of neovascular AMD was reported in some studies.

Conclusions: Complement inhibitors represent a promising therapeutic strategy for GA, showing some anatomical benefit, although their functional benefit remains limited. Long-term studies are needed to better define their clinical impact and optimize patient selection.

Keywords: Age-related macular degeneration; geographic atrophy; complement system; pegcetacoplan; avacincaptad pegol.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y epidemiología de la Degeneración Macular Asociada a la Edad

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa de la retina que afecta principalmente a la mácula, la región responsable de la visión central de alta resolución. En la práctica clínica, esto se traduce en una dificultad progresiva para realizar actividades cotidianas como la lectura, la conducción o el reconocimiento de rostros. Actualmente, la DMAE constituye una de las principales causas de pérdida visual irreversible en personas mayores de 65 años en los países desarrollados (1). Además, su prevalencia continúa en aumento, en gran parte debido al envejecimiento progresivo de la población. Se estima que cientos de millones de personas en todo el mundo presentan algún grado de esta enfermedad, lo que pone de manifiesto su relevancia como problema de salud pública (2). De hecho, en la actualidad la DMAE es la primera causa de discapacidad visual y está considerada como la responsable del 50% de los casos de ceguera legal (3).

1.2. Etiología y factores de riesgo

Desde el punto de vista de la etiología, la DMAE es una enfermedad de etiopatogenia multifactorial y compleja en la que intervienen tanto factores genéticos como ambientales, además de los propios cambios asociados al envejecimiento. Entre los factores de riesgo más relevantes destacan la edad avanzada, el tabaquismo, el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios crónicos (4). Además, en los últimos años se ha demostrado la implicación de determinadas variantes genéticas relacionadas, por un lado con el aumento de la síntesis y secreción del factor vascular endotelial y por otro con la activación del sistema del complemento, como factor H del complemento (CFH) o complemento C3 (5). Este hecho sugiere que los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

1.3. Base anatómica y fisiopatológica de la DMAE

Para comprender la base de esta enfermedad, es importante describir brevemente la anatomía de la retina y, en especial, de aquellas estructuras que desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la DMAE.

1.3.1. Importancia de la retina y de la mácula

La retina es una estructura neurosensorial encargada de transformar los estímulos luminosos en señales nerviosas que posteriormente son interpretadas por el cerebro. Dentro de ella, la mácula presenta una elevada densidad de fotorreceptores, especialmente en la fóvea, lo que permite la visión central y la percepción de detalles finos (6,7). En este sentido, cualquier alteración en esta región tiene un impacto directo sobre la agudeza visual y, en consecuencia, sobre la calidad de vida del paciente.

1.3.2. Epitelio pigmentario de la retina

El epitelio pigmentario de la retina (EPR) desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis retiniana. Entre sus funciones destacan el soporte metabólico de los fotorreceptores, la eliminación de productos de desecho y la absorción de la luz (8). Sin embargo, cuando se produce una disfunción progresiva del EPR, se desencadenan una serie de alteraciones que favorecen el daño de los fotorreceptores y contribuyen a la progresión de la enfermedad (8).

1.3.3. Membrana de Bruch y coriocapilar

La membrana de Bruch actúa como una interfaz entre el EPR y la coriocapilar, facilitando el intercambio de nutrientes y productos metabólicos. No obstante, con el envejecimiento, esta estructura experimenta cambios degenerativos que dificultan dicho intercambio. Como consecuencia, se produce la acumulación de depósitos extracelulares, conocidos como drusas, que constituyen uno de los signos característicos de la DMAE y que se asocian a procesos de inflamación y estrés oxidativo implicados en la progresión de la enfermedad (9).

La DMAE se caracteriza por la disfunción del complejo epitelio pigmentario, membrana de Bruch y coriocapilar. Con la edad y debido a la existencia de unos niveles bajos de estrés oxidativo, el sistema inmune de la retina, la microglía y el sistema de complemento experimentan niveles bajos de activación (fenómeno conocido como para-inflamación). Para-inflamación que es la responsable de mantener la homeostasis en los ojos envejecidos sanos y que se sabe que está alterada en pacientes con DMAE.

Las drusas son el primer signo oftalmoscópico y traducen la incapacidad del EPR y de la coriocapilar para eliminar los productos de desecho. Están formadas por lípidos, vitronectina, y proteínas inflamatorias y sustancia amiloide. Las drusas no aparecen como un signo aislado, sino que con el tiempo progresan, coalescen y a ellas se unen las alteraciones del EPR con áreas de hipere hipopigmentación y la pérdida de fotoreceptores, con todo lo que esto supone para el deterioro de la función visual (10).

1.4. Formas clínicas de la DMAE

1.4.1. DMAE seca o atrófica

La DMAE seca es la forma más prevalente y supone el 85% de las DMAEs. Se produce una alteración progresiva en la eliminación de productos de desecho procedentes del metabolismo de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario. Esto favorece la acumulación de material extracelular entre el EPR y la membrana de Bruch, dando lugar a la formación de drusas, depósitos amarillentos característicos de la DMAE (10). Las drusas constituyen, como ya se ha mencionado, uno de los signos clínicos más tempranos de la enfermedad y reflejan el deterioro progresivo del complejo formado por el EPR, la membrana de Bruch y la coriocapilar. Además, su presencia se ha relacionado con fenómenos de estrés oxidativo, inflamación local y activación

de mecanismos inmunitarios, lo que favorece la progresión de la enfermedad (11).

La evolución de la DMAE seca suele ser más lenta que la forma neovascular que se caracteriza por su debut brusco y rápidamente progresivo (12). Esta forma de la enfermedad, en estadios avanzados puede progresar hacia atrofia geográfica (AG), una forma grave de la enfermedad caracterizada por la pérdida progresiva del epitelio pigmentario de la retina, los fotorreceptores y la capa coriocapilar. Desde el punto de vista funcional la AG provoca una pérdida visual significativa y permanente, especialmente cuando afecta a la región foveal (11). Se calcula que el tiempo medio de progresión a la ceguera en la AG es de 6.2 años (rango intercuartil [IQR] = 3.3-8.5 años).

1.4.2. DMAE húmeda o exudativa

La DMAE húmeda o neovascular que, aunque es menos frecuente, es responsable de una gran parte de los casos de pérdida visual severa. Se caracteriza por la aparición de neovascularización coroidea, es decir, la formación de neovasos que crecen de forma anómala hacia la retina como consecuencia de la alteración de la membrana de Bruch y del aumento de factores pro-angiogénicos, especialmente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos vasos presentan una elevada fragilidad y permeabilidad, lo que favorece la extravasación de líquido, la aparición de hemorragias y, en fases avanzadas, la formación de fibrosis subretiniana (13).

1.5. Dianas terapéuticas en la atrofia geográfica y papel del sistema del complemento

A pesar de los avances en el tratamiento de la DMAE, solo existen opciones en la práctica clínica, hoy en día, para las formas húmedas con los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial administrados por vía intravítrea (12). Por el contrario, la DMAE seca y muy especialmente la forma más avanzada, la atrofia geográfica, supone un reto y un problema aún no resuelto desde el punto de vista terapéutico, aunque ya se han empezado a dar los primeros pasos gracias al mejor conocimiento de su patogenia.

Hasta hace poco tiempo , las únicas medidas disponibles se basaban fundamentalmente en recomendaciones nutricionales y en el uso de suplementos antioxidantes, como las formulaciones AREDS (Age-Related Eye Disease Study) y AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study 2) (14). Aunque estos preparados han demostrado ser útiles para reducir el riesgo de progresión desde estadios intermedios hacia formas avanzadas de la enfermedad, su efecto sobre la atrofia geográfica una vez establecida es muy limitado (15).

La falta de opciones terapéuticas ha impulsado la investigación de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la DMAE seca. Entre ellos, el sistema del complemento ha cobrado especial importancia en los últimos años. Este sistema forma parte de la inmunidad innata y puede activarse a través de tres vías diferentes): la vía clásica, la vía alternativa y la vía

de las lectinas, todas ellas convergentes en la activación de la proteína C3 (16).

En condiciones normales, el sistema del complemento participa en la defensa frente a patógenos y en la eliminación de restos celulares. Sin embargo, cuando su activación es excesiva o está mal regulada, puede contribuir al desarrollo de inflamación crónica, daño tisular y progresión de la atrofia geográfica. Además, distintos estudios genéticos han demostrado que determinadas variantes en genes relacionados con la regulación del complemento, como CFH, CFI y C3, se asocian a un mayor riesgo de desarrollar DMAE (4,15). Todo ello ha reforzado la hipótesis de que este sistema desempeña un papel relevante en la progresión de la enfermedad y ha servido de base para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas (17).

1.6. Tratamientos actuales y controversia clínica

En los últimos años se han desarrollado dos tratamientos intravítreos dirigidos frente al sistema del complemento para la atrofia geográfica secundaria a DMAE seca. Por un lado, pegcetacoplan (Syfovre), un inhibidor de C3 que bloquea la activación central del complemento; y por otro, avacincaptad pegol (Izervay), un inhibidor de C5 que impide la formación del complejo de ataque a membrana (18,19). Ambos fármacos han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorizados de fase avanzada.

En el caso de pegcetacoplan, destacan los estudios FILLY, DERBY y OAKS mientras que avacincaptad pegol ha sido estudiado principalmente en los ensayos GATHER1 y GATHER2. Los resultados obtenidos hasta el momento muestran que estas terapias son capaces de reducir la velocidad de expansión de la atrofia geográfica en comparación con placebo (18,19). Sin embargo, esta reducción en la progresión anatómica no se ha traducido de forma clara y consistente en una mejoría funcional significativa, especialmente en términos de agudeza visual. Esto ha generado un debate clínico relevante, ya que plantea la duda de hasta qué punto una ralentización anatómica de la lesión implica un beneficio real para el paciente en su vida diaria (20).

El 17 de febrero de 2023, la Food and Drug Administration (FDA) anunció la aprobación de la indicación **de atrofia geográfica** para el inhibidor del factor 3 del complemento (C3) el péptido pegilado, pegcetacoplan (Syfovre, Apellis Pharmaceuticals). La aprobación se hizo en base a los resultados de los ensayos de fase III previamente mencionados OAKS y DERBY. Los datos a dos años mostraron una reducción del crecimiento del 22% y del 19% desde la basal. El ensayo GALE puso de manifiesto un mayor efecto a más largo plazo.

En otoño de 2023, la FDA anunció la aprobación aptámero pegilado el avacincaptad pegol (Izervay, Astellas Pharma), que inhibe al factor 5 (C5). La aprobación se hizo en base a los resultados de los ensayos de fase III, GATHER 1 y 2 (reducción del 27% y 14% en el crecimiento de la atrofia a 12 meses). La FDA no tuvo en cuenta el beneficio funcional en los brazos de tratamiento (agudeza visual, tamaño del escotoma o velocidad de lectura). Debido a la ausencia de mejoría funcional, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no ha considerado la

aprobación de ninguno de estos dos fármacos por el momento. A esto se suma que algunos estudios han descrito un aumento en la incidencia de la forma neovascular de la DMAE como posible efecto adverso, además de otros riesgos relacionados con la inflamación intraocular y con la necesidad de mantener un tratamiento intravítreo periódico. También debe tenerse en cuenta el impacto económico asociado a estas terapias, especialmente si se considera su administración a largo plazo (20). Por todo ello, siguen existiendo varias cuestiones clínicas relevantes: si la reducción del crecimiento de la lesión justifica por sí sola el uso del tratamiento, cuál es su verdadero impacto funcional a medio y largo plazo, cuál es su perfil de seguridad real fuera del contexto de los ensayos clínicos y qué pacientes podrían beneficiarse más de estas nuevas opciones terapéuticas.

1.7. Justificación del estudio

Las discrepancias observadas entre los distintos ensayos clínicos, FILLY, OAKS y DERBY con pegcetacoplan, así como GATHER1 y GATHER2 con avacincaptad pegol (18,19,21,22), especialmente en relación con la magnitud del beneficio anatómico y la ausencia de una mejoría funcional consistente, hacen especialmente relevante la realización de esta revisión sistemática. Además, existen diferencias metodológicas entre los estudios publicados, como la duración del seguimiento, las pautas de administración, las características basales de las lesiones o los criterios de evaluación funcional, lo que dificulta una interpretación global de la evidencia disponible. Por ello, resulta necesario sintetizar de forma crítica los resultados actualmente publicados sobre pegcetacoplan y avacincaptad pegol, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la seguridad, con el fin de comprender mejor cuál puede ser el verdadero papel de estas terapias en la práctica clínica y qué aspectos continúan generando controversia o requieren investigación futura. Además, cabe destacar que este trabajo se relaciona con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (Salud y Bienestar) de la Agenda 2030, ya que aborda una patología altamente prevalente en la población envejecida y analiza estrategias terapéuticas orientadas a preservar la función visual y, con ello, la calidad de vida de los pacientes (23). Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio es sintetizar la evidencia científica disponible sobre los resultados funcionales de las terapias dirigidas frente al sistema del complemento en la atrofia geográfica secundaria a degeneración macular asociada a la edad.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La hipótesis de este trabajo plantea que, dadas las variables analizadas en los ensayos de los inhibidores del complemento, como pegcetacoplan y avacincaptad pegol, estos solo pueden demostrar un beneficio anatómico y una reducción relevante en la progresión de la atrofia geográfica, pero no un beneficio funcional.

Esta hipótesis se plantea desde una perspectiva teórica y descriptiva, ya que el presente estudio

se basa en una revisión cualitativa de la literatura y no incluye la realización de un metaanálisis.

2.2. Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo consiste en sintetizar la evidencia científica disponible sobre si el pegcetacoplan y el avacincaptad pegol tienen beneficios funcionales en términos de agudeza visual en la atrofia geográfica secundaria a DMAE.

2.3. Objetivos secundarios

- Evaluar la capacidad de estas terapias para ralentizar la progresión anatómica de la atrofia geográfica.
- Examinar si esta reducción de la progresión anatómica se acompaña de un beneficio funcional, especialmente en términos de agudeza visual.
- Identificar y describir los principales efectos adversos asociados al tratamiento.
- Explorar los resultados clínicos y seguridad descritos para pegcetacoplan y avacincaptad pegol.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo las recomendaciones establecidas por la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (24), para garantizar una metodología rigurosa, transparente y reproducible.

3.2. Pregunta de investigación (PICO)

La pregunta de investigación se ha formulado siguiendo el modelo PICO para identificar los ensayos clínicos, con el fin de definir de forma clara la población de estudio, la intervención analizada, el comparador y los desenlaces de interés.

- **Población (P):** Pacientes mayores de 50 años diagnosticadosde atrofia geográfica secundaria a la DMAE seca.
- **Intervención (I):** Tratamientos dirigidos frente al sistema del complemento, concretamente pegcetacoplan y avacincaptad pegol.
- **Comparador (C):** Placebo, sham o comparador clínico según diseño.
- **Desenlaces (O):** Los principales desenlaces analizados serán: la progresión de la atrofia geográfica, medida habitualmente en mm²/año,la agudeza visual, evaluada mediante la escala ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), y la aparición de efectos adversos, incluyendo el desarrollo de DMAE neovascular.

Para los estudios observacionales se empleó el modelo PECO:

- **Población (P):** Pacientes mayores de 50 años diagnosticados de atrofia geográfica

secundaria a degeneración macular asociada a la edad (DMAE seca).

- **Exposición (E):** Exposición a tratamientos dirigidos frente al sistema del complemento, concretamente pegcetacoplan y avacincaptad pegol.
- **Comparador (C):** Pacientes no expuestos al tratamiento, grupos comparadores o comparaciones entre distintas pautas terapéuticas según el diseño del estudio.
- **Desenlaces (O):** Los principales desenlaces analizados fueron la progresión de la atrofia geográfica, la agudeza visual y la aparición de efectos adversos, incluyendo el desarrollo de DMAE neovascular.

3.3. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Para esta revisión se incluirán aquellos estudios que cumplan los siguientes criterios:

- Ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el uso de inhibidores del complemento en pacientes con atrofia geográfica.
- Estudios observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos (incluyendo estudios de cohortes y series de casos), que analizan la eficacia y/o seguridad de pegcetacoplan o avacincaptad pegol en condiciones de práctica clínica real.Estudios realizados en pacientes de 50 años o más con diagnóstico de atrofia geográfica secundaria a DMAE seca.
- Estudios en los que la intervención evaluada sea pegcetacoplan o avacincaptad pegol.
- Estudios que evalúen al menos uno de estos outcomes: progresión de AG, agudeza visual, seguridad / eventos adversos
- Trabajos que informen al menos de uno de los desenlaces principales del estudio, como la progresión de la lesión, la agudeza visual o la aparición de efectos adversos.
- Artículos publicados desde el comienzo de la investigación (2015) hasta 2025.
- Publicaciones en inglés o español.
- Disponibilidad de texto completo.

Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas, metaanálisis, cartas al editor o resúmenes de congresos.
- Estudios en DMAE neovascular sin AG.
- Estudios sin resultados originales, duplicados o publicaciones redundantes del mismo ensayo sin datos nuevos relevantes.
- Estudios preclínicos / animales / in vitro.
- Estudios que no informen de los desenlaces principales.
- Artículos publicados en idiomas distintos del inglés o español.

3.4. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y selección de estudios

Para identificar la evidencia científica más relevante sobre el uso de inhibidores del complemento

en la atrofia geográfica secundaria a DMAE, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, seleccionada por ser una de las principales bases de datos biomédicas utilizadas en el ámbito de las ciencias de la salud y por incluir estudios clínicos de alta calidad. Adicionalmente, se consultó la base de datos Cochrane Library con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas relevantes y contextualizar la certeza global de la evidencia. La búsqueda se llevó a cabo entre enero y abril de 2026 e incluyó artículos publicados entre 2015 y 2025, con el objetivo de recoger tanto los ensayos clínicos pivotales como la evidencia más reciente relacionada con estos tratamientos.

Para diseñar la estrategia de búsqueda se combinaron términos relacionados con la enfermedad, los inhibidores del complemento y los principales fármacos evaluados en esta revisión. Se utilizaron palabras clave en inglés y operadores booleanos (AND y OR) con el fin de aumentar la sensibilidad de la búsqueda manteniendo una adecuada especificidad. Cuando fue posible, se aplicaron filtros para limitar los resultados a estudios realizados en humanos, publicados en inglés o español y con acceso a texto completo. Tras obtener los resultados de la búsqueda, se eliminaron los artículos duplicados y posteriormente se realizó un cribado inicial mediante la revisión de títulos y resúmenes. En esta fase se excluyeron aquellos estudios que no respondían a la pregunta de investigación o que no cumplían los criterios de inclusión previamente establecidos. Posteriormente, los artículos potencialmente relevantes fueron evaluados a texto completo para confirmar su inclusión definitiva en la revisión. Además, se realizó una búsqueda manual adicional mediante la revisión de las referencias bibliográficas de algunos artículos seleccionados, con el objetivo de identificar posibles estudios de interés no localizados en la búsqueda inicial.

La selección de los estudios y la extracción de los datos se realizó de forma independiente por dos revisores (M.N.F-V. y H.G.I.). Ambos revisaron de manera separada los títulos, resúmenes y textos completos de los artículos potencialmente elegibles, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. El proceso de selección de estudios se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020, con el fin de garantizar la transparencia y reproducibilidad de la revisión. Todo el procedimiento se representa mediante un diagrama de flujo PRISMA, en el que se muestra el número de estudios identificados, excluidos y finalmente incluidos en la síntesis cualitativa (24). Se incluyeron un total de 21 publicaciones en la síntesis cualitativa final. Varias de estas publicaciones corresponden a extensiones, subanálisis o análisis post hoc derivados de los ensayos clínicos principales, por lo que no se consideraron estudios independientes a efectos de población ni de evaluación del riesgo de sesgo.

Registro de las Búsquedas

En la Tabla 1 se indica la estrategia de búsqueda y los resultados obtenidos con las bases de datos consultadas.

Tabla 1. Registro de búsqueda en las bases de datos consultadas.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Nº de resultados	Fecha
PubMed	*(pegcetacoplan [Title/Abstract] OR "avacincaptad pegol"[Title/Abstract] OR "complement inhibitor" [Title/Abstract] OR "complement C3" [Title/Abstract] OR "complement C5" [Title/Abstract] OR* Syfovre *[Title/Abstract] OR Izervay [Title/Abstract]) AND ("geographic atrophy" [Title/Abstract] OR "dry AMD" [Title/Abstract] OR "dry Age-Related Macular Degeneration")*	138	Desde 8 de octubre de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2025
Cochrane Library	*(pegcetacoplan OR avacincaptad pegol) AND (geographic atrophy)*	75	Desde 8 de octubre de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2025

3.5. Definición de las variables del estudio

Para poder comparar de forma ordenada los estudios incluidos en esta revisión, se definieron previamente una serie de variables consideradas relevantes en relación con la eficacia y la seguridad de los inhibidores del complemento en la atrofia geográfica secundaria a DMAE seca. Se distinguieron, por un lado, las variables principales, es decir, aquellas directamente relacionadas con la pregunta de investigación y con los desenlaces más importantes del estudio; y por otro, una serie de variables secundarias o descriptivas, útiles para contextualizar mejor los resultados y entender posibles diferencias entre los trabajos analizados.

Variables principales

- **Progresión de la atrofia geográfica**

Se consideró como principal variable de eficacia anatómica. Hace referencia al crecimiento o expansión de la lesión de atrofia geográfica a lo largo del seguimiento. En los estudios incluidos, esta variable suele expresarse como: cambio en el área de la lesión desde el inicio del estudio, tasa de crecimiento anual (habitualmente en mm²/año) o reducción porcentual de la progresión respecto al grupo comparador (18). Cuando estuvo disponible, también se recogió el método de imagen empleado para evaluar la progresión, como por ejemplo la autofluorescencia del fondo de ojo o la tomografía de coherencia óptica (OCT).

- **Agudeza visual**

Se incluyó como principal variable de eficacia funcional, ya que uno de los puntos clave de esta revisión es valorar si la reducción de la progresión anatómica se traduce o no en un beneficio visual real para el paciente. Se recogieron, siempre que los estudios lo aportaban: cambios en

la agudeza visual mejor corregida (BCVA), variación en letras ETDRS (es decir, la escala que permite medir la agudeza visual de forma fiable y reproducible) o equivalentes expresados en otras escalas como logMAR.

- **Seguridad**

La seguridad se consideró una de las variables principales del estudio, dada la relevancia clínica de los posibles efectos adversos asociados a estos tratamientos. Se registraron especialmente los siguientes eventos: desarrollo de DMAE neovascular o conversión a forma húmeda, aparición de inflamación intraocular, casos de endoftalmitis, interrupción o suspensión del tratamiento por efectos adversos, otros eventos oculares descritos en los estudios incluidos.

Variables secundarias y moderadoras (para describir y explorar heterogeneidad)

Además de los desenlaces principales, se recogieron otras variables que permiten describir mejor las características de los estudios y de la población incluida: edad media de los participantes, sexo, número de pacientes u ojos incluidos, tipo de fármaco utilizado (pegcetacoplan o avacincaptad pegol), dosis y pauta de administración (mensual o bimestral), duración del seguimiento, tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado, extensión, estudio observacional, etc.), tipo de comparador (sham, placebo o ausencia de comparador) y características basales de la lesión cuando estaban disponibles. La recogida de estas variables ha permitido realizar una síntesis más completa de la evidencia y valorar de forma más crítica la posible heterogeneidad entre estudios, mostrándose en la Tabla 2 un resumen de las mismas.

Tabla 2. Recogida de variables.

Variable	Tipo	Definición operativa	Medida esperada
Progresión de la AG	Principal (eficacia anatómica)	Crecimiento del área de AG durante el seguimiento	mm²/año o Δmm²
Agudeza visual	Principal (eficacia funcional)	Cambio de AV respecto al basal	Letras ETDRS (o logMAR, si aplica)
DMAE neovascular	Principal (seguridad)	Conversión a DMAE húmeda durante el seguimiento	n/N por brazo, RR/HR si reportado
Inflamación intraocular	Principal (seguridad)	Eventos inflamatorios oculares reportados	n/N por brazo
Endoftalmitis	Principal (seguridad)	Infección intraocular reportada	n/N por brazo
Suspensión por EA	Secundaria (seguridad)	Abandono por efectos adversos	n/N por brazo
Edad/sexo	Moderadora	Descripción basal	media, %
Pauta/dosis	Moderadora	Régimen de administración	mensual/bimensual; dosis
Seguimiento	Moderadora	Duración del estudio	meses

AG: atrofia geográfica; EA: Evento adverso

3.6. Síntesis de datos

Una vez seleccionados los artículos y extraídas las variables de interés, se llevó a cabo una **síntesis cualitativa o narrativa** de los resultados.

No se realizó un metaanálisis, ya que los estudios incluidos presentaban diferencias relevantes en varios aspectos metodológicos y clínicos, como el diseño del estudio, el tipo de intervención y la pauta de administración, la duración del seguimiento, los desenlaces evaluados y la forma de reportar los resultados. Esta decisión es coherente con revisiones sistemáticas previas, incluidas las de Cochrane, que tampoco recomiendan la realización de metaanálisis debido a la heterogeneidad clínica y metodológica existente.

Además, en esta revisión se incluyeron no solo ensayos clínicos pivotales, sino también estudios de extensión, análisis secundarios y estudios observacionales de práctica clínica real, lo que incrementa todavía más la heterogeneidad entre los trabajos analizados. Por este motivo, se consideró más adecuado realizar una síntesis descriptiva de la evidencia disponible, agrupando los estudios según:

- el fármaco evaluado (pegcetacoplan o avacincaptad pegol)
- el tipo de estudio
- y los principales desenlaces de eficacia anatómica, eficacia funcional y seguridad

Este enfoque permitió comparar de forma ordenada los hallazgos más relevantes de cada estudio e identificar patrones comunes, diferencias entre ensayos y posibles aspectos controvertidos desde el punto de vista clínico. Los resultados se presentan de forma estructurada mediante:

- tablas resumen de los estudios incluidos
- descripción narrativa de los principales hallazgos
- organización por apartados según los desenlaces analizados

3.7. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó de forma independiente por dos revisores (M.N.F-V. y H.G.I.), en función del diseño de cada estudio. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, que constituyen la mayor parte de la evidencia analizada, se consideró en general un bajo riesgo de sesgo, dado su diseño controlado, la adecuada asignación aleatoria y el uso de grupos comparadores. No obstante, algunos estudios presentaron limitaciones relacionadas con la duración del seguimiento o con la variabilidad en la respuesta entre subgrupos. Por otro lado, los estudios observacionales incluidos, principalmente de práctica clínica real, presentan un mayor riesgo de sesgo inherente a su diseño, especialmente en relación con la ausencia de aleatorización, la posible presencia de factores de confusión y la falta de grupos comparadores en algunos casos. Aunque la calidad global de la evidencia puede considerarse moderada-alta, estos aspectos deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de la revisión. La evaluación de la calidad

metodológica de los estudios incluidos se realizó según el diseño de cada estudio. Los ensayos clínicos aleatorizados se analizaron mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2) (25) (Figuras 1 y 2), mientras que los estudios observacionales se evaluaron utilizando la escala Newcastle-Ottawa (NOS) (26) (Tabla 3).

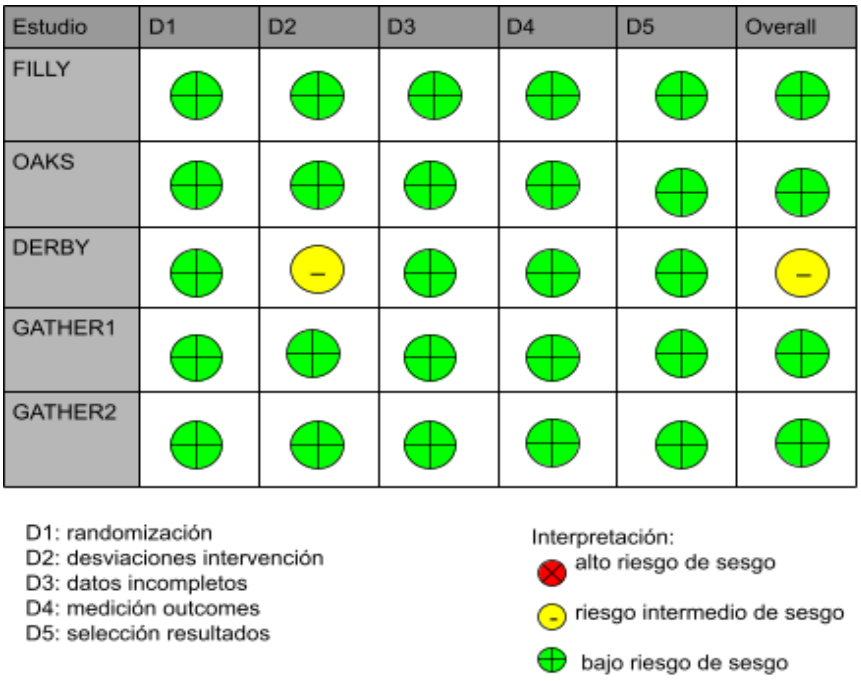

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta RoB 2.

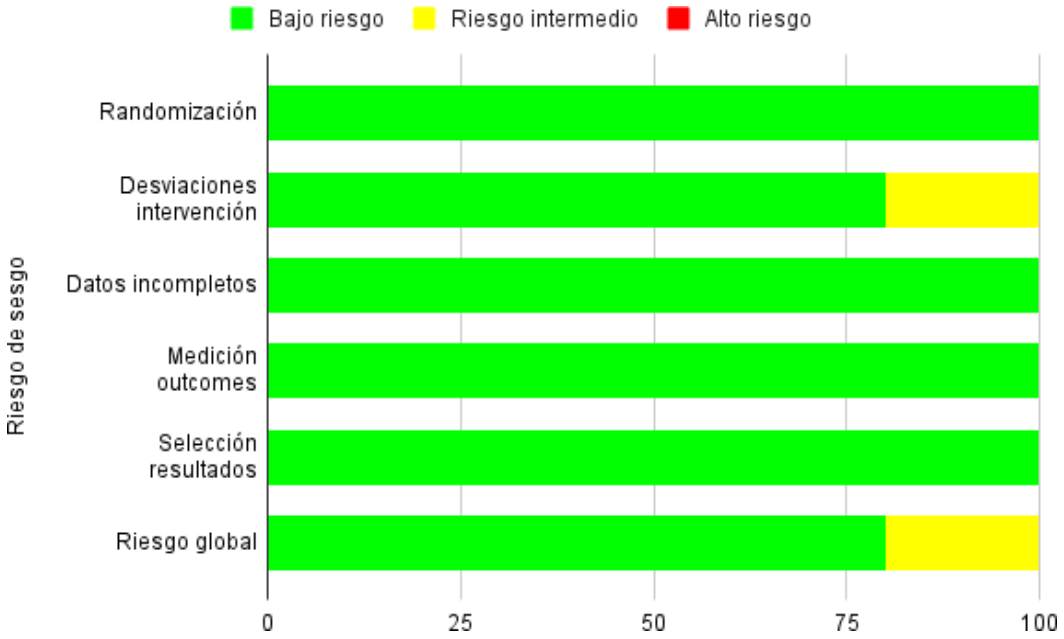

Figura 2. Distribución porcentual del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados evaluados mediante la herramienta RoB 2

En general, los ensayos clínicos incluidos presentaron un riesgo de sesgo bajo. No obstante, el

estudio DERBY mostró algunas dudas metodológicas relacionadas con la consistencia de los resultados observados respecto a otros ensayos fase III. Por otra parte, los estudios observacionales incluidos en la revisión fueron evaluados mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS) (26), herramienta utilizada para valorar la calidad metodológica de estudios no aleatorizados a través de criterios relacionados con la selección de los participantes, la comparabilidad entre grupos y la evaluación de los desenlaces (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS).

Estudio	Tipo	Repres cohorte	No expuestos	Exposición	Outcome inicial ausente	Comparabilidad	Evaluación outcome	Seguimiento suficiente	Adecuación seguimiento	Score
Estudio seguridad práctica real	Observacional	★	★	★	★	★	★	★	★	6/9
Perfil uso clínico y seguridad	Observacional	★	★	★	★	★	★	★	★	6/9
Análisis comparativo seguridad	Observacional comparativo	★	★	★	★	★★	★	★	★	9/9
Desarrollo MNV pegcetacoplan	Caso-control	★	★	★	★	★★	★	★	★	7/9

*Una mayor puntuación en la escala NOS indica una mejor calidad metodológica y un menor riesgo de sesgo.

Puede afirmarse que los estudios observacionales incluidos presentaron una calidad metodológica moderada-alta según la escala Newcastle-Ottawa. Las principales limitaciones identificadas estuvieron relacionadas con la ausencia de aleatorización, el posible efecto de factores de confusión y la limitada comparabilidad entre grupos en algunos estudios retrospectivos. Al tratarse de una revisión sistemática basada en literatura científica ya publicada, este trabajo no implicó la participación directa de pacientes ni el acceso a datos personales o confidenciales. Por ello, no ha sido necesario solicitar consentimiento informado ni autorización por parte de un comité de ética. Todas las fuentes empleadas para la elaboración del trabajo han sido citadas de forma adecuada, respetando en todo momento la autoría y la propiedad intelectual de los estudios consultados. Este trabajo ha sido realizado con fines exclusivamente académicos y no existen conflictos de interés relacionados con el tema objeto de estudio.

3.8. Financiación

Este trabajo no ha contado con financiación externa ni con ayudas económicas específicas para su desarrollo. La realización de esta revisión sistemática se ha llevado a cabo en el contexto de la realización del Trabajo de Fin de Grado, utilizando recursos bibliográficos y académicos disponibles a través de la universidad, así como herramientas de apoyo para la organización y análisis de la información.

3.9. Registro del protocolo

No se realizó un registro previo del protocolo de la revisión en plataformas como PROSPERO. Sin embargo, el proceso metodológico se definió de forma estructurada antes del inicio de la búsqueda bibliográfica.

4. RESULTADOS

4.1. Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica realizada en PubMed y la Cochrane Library permitió identificar un total de **213 artículos** potencialmente relevantes sobre el uso de inhibidores del complemento en la atrofia geográfica secundaria a DMAE seca. Tras la revisión inicial de los registros recuperados, se identificaron y eliminaron **77 duplicados**, por lo que **136 artículos** pasaron a la fase de cribado por título y resumen.

En esta primera fase se excluyeron aquellos trabajos que no se ajustaban al objetivo del estudio, ya fuera por no centrarse en la población de interés, por evaluar otras estrategias terapéuticas distintas a los inhibidores del complemento o por no aportar resultados clínicos originales. También se descartaron revisiones narrativas, comentarios, resúmenes de congresos, correcciones y otros artículos que no cumplían los criterios de elegibilidad establecidos. Posteriormente, se seleccionaron **32 artículos** para su revisión a texto completo, por considerarse potencialmente relevantes para responder a la pregunta de investigación. Tras la lectura completa y la aplicación final de los criterios de inclusión, se incluyeron **21 publicaciones** en la síntesis cualitativa final.

La selección final incluyó ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y trabajos de seguimiento o extensión, así como algunos sub-análisis relevantes derivados de ensayos clínicos, siempre que aportaran información original sobre eficacia anatómica, eficacia funcional o seguridad de los tratamientos analizados.

El diagrama de flujo PRISMA se elaboró siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 y su documento de explicación y desarrollo (24), y representa exclusivamente el proceso de selección correspondiente a la búsqueda bibliográfica final y definitiva, realizada dentro del periodo establecido para el desarrollo del trabajo (Figura 3). Tras el proceso de selección se incluyeron 21 publicaciones en la síntesis cualitativa. Estas incluyen ensayos clínicos aleatorizados, extensiones y seguimientos de dichos ensayos, estudios observacionales de práctica clínica real y subanálisis derivados de los estudios principales.

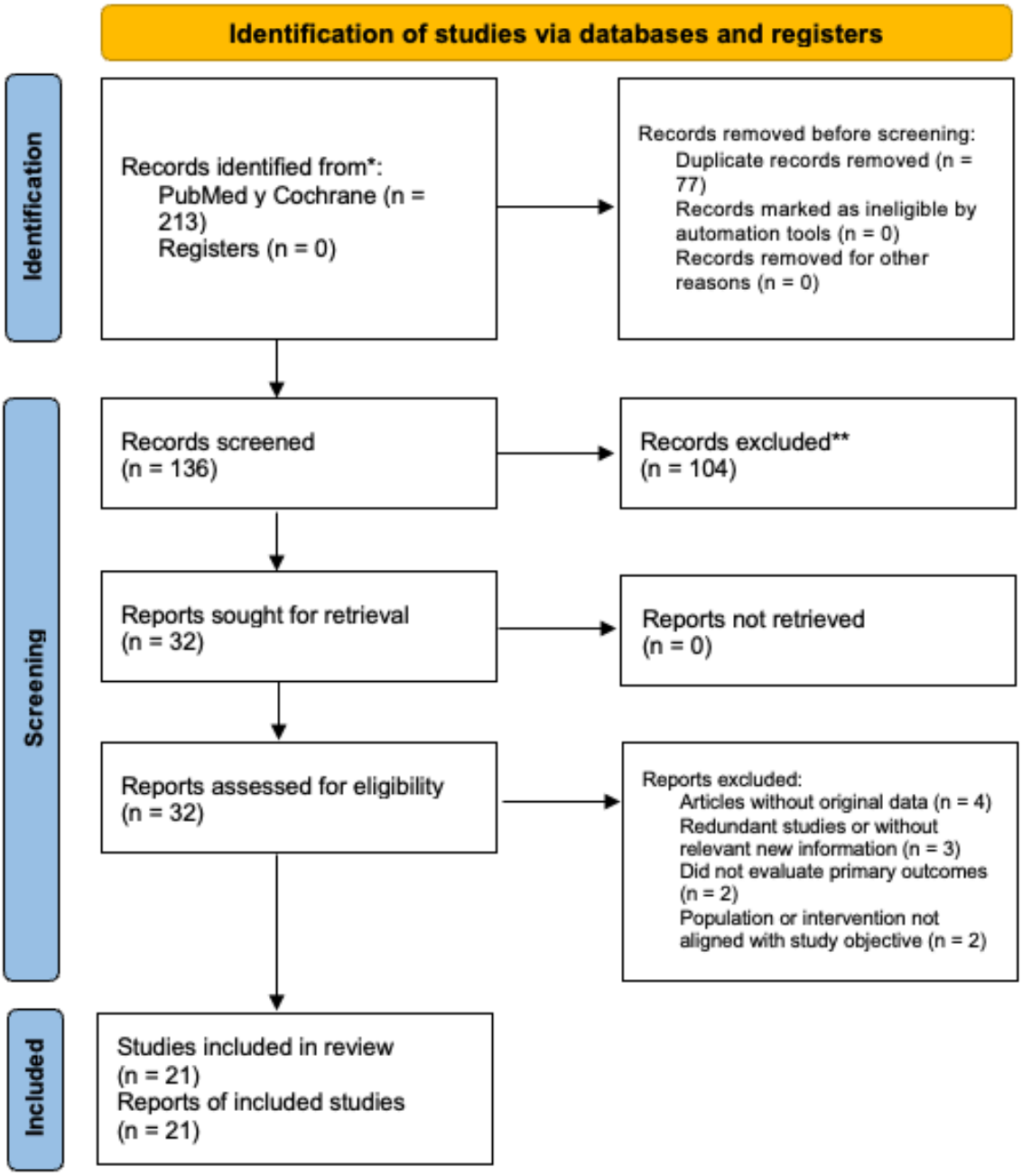

Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de selección de estudios. Elaboración propia basada en las recomendaciones PRISMA 2020.

4.2. Características de los estudios incluidos

Finalmente, se incluyeron **21 publicaciones** en la revisión. Aunque no todos eran iguales en cuanto al diseño, el tiempo de seguimiento o las variables analizadas, todos aportaban información relevante para valorar la eficacia y la seguridad de los inhibidores del complemento en la atrofia geográfica secundaria a DMAE seca. Cabe destacar que algunos de los estudios incluidos corresponden a extensiones, análisis secundarios o sub-análisis derivados de ensayos clínicos principales. Estos trabajos se consideraron como estudios independientes únicamente cuando aportaban datos originales y relevantes, ya fuera en términos de seguimiento

prolongado, variables adicionales de eficacia funcional o información complementaria sobre seguridad. Del total de 21 publicaciones incluidos en la síntesis cualitativa, no todos se presentan de forma individual en la tabla comparativa principal. La Tabla 4 recoge los 14 ensayos clínicos o estudios relevantes, extensiones, subanálisis o estudios complementarios derivados de ensayos principales, algunos de los cuales proceden de una misma publicación, mientras que el Anexo II recoge las 21 publicaciones incluidas en la revisión sistemática.

La mayor parte de los trabajos incluidos corresponden a ensayos clínicos, que son los que aportan la evidencia más importante sobre pegcetacoplan y avacincaptad pegol. Entre ellos, destacan especialmente los estudios FILLY, OAKS, DERBY, GATHER1 y GATHER2 (17–19,22), ya que son los ensayos principales sobre los que se apoya gran parte de la evidencia disponible actualmente. Además, también se incluyeron algunos estudios observacionales y de práctica clínica real, que resultan útiles sobre todo para valorar la seguridad de estos tratamientos y su comportamiento en condiciones más parecidas a la práctica habitual. Por último, se incluyeron también varios subanálisis y estudios complementarios, principalmente relacionados con hallazgos de imagen o variables anatómicas y funcionales más específicas. Aunque este tipo de trabajos no tiene el mismo peso que los ensayos principales, sí aportan información adicional que ayuda a completar la interpretación global de los resultados.

Las principales características metodológicas de los estudios incluidos, así como sus resultados más relevantes en términos de eficacia anatómica, eficacia funcional y seguridad, se resumen de forma comparativa en la Tabla 4. Esta tabla presenta una síntesis estructurada de las publicaciones incluidas, organizada por nivel de evidencia. Los ensayos clínicos aleatorizados se presentan de manera diferenciada respecto a las extensiones, estudios observacionales y subanálisis derivados, dado que estos últimos reutilizan la población de los estudios originales y no constituyen estudios independientes a efectos metodológicos. De las 21 publicaciones incluidas en la síntesis cualitativa final, un total de 14 estudios o ensayos clínicos se presentan de forma individual en la Tabla 4, exclusivamente los estudios con mayor peso metodológico y relevancia clínica.

Como se muestra en la Tabla 4, la mayoría de los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados de fase II y III, con tamaños muestrales elevados y un seguimiento aproximado de 12 meses. Estos estudios constituyen la principal fuente de evidencia sobre la eficacia y seguridad de pegcetacoplan y avacincaptad pegol en la atrofia geográfica secundaria a DMAE. La calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), mientras que los estudios observacionales se valoraron utilizando la escala Newcastle–Ottawa (NOS), teniendo en cuenta su diseño. Las extensiones y subanálisis derivados de ensayos clínicos no se consideraron estudios independientes, al reutilizar la población original, y se interpretaron de forma narrativa atendiendo a su carácter exploratorio.

Tabla 4. Características metodológicas y principales resultados de las publicaciones incluidas sobre inhibidores del complemento en la atrofia geográfica secundaria a DMAE.

Autor, año (ref.)	Tipo de publicación / diseño	Ensayo original	Población (n)	Intervención	Pauta	Comparador	Seguimiento	Resultado anatómico (AG)	Resultado funcional (AV)	Seguridad
A. Ensayos clínicos aleatorizados (estudios pivotales)										
Liao et al., 2020 (18)	ECA fase II	FILLY	≈246 ojos	Pegcetacoplan	Mensual / bimensual	Placebo	12 meses	Reducción significativa de la progresión de AG (mayor con pauta mensual)	Sin diferencias significativas en AV	↑ DMAE neovascular
Heier et al., 2023 (21)	ECA fase III	OAKS	≈637 ojos	Pegcetacoplan	Mensual / bimensual	Sham	12 meses	Reducción del crecimiento de AG frente a sham (~22 %)	Sin beneficio funcional consistente	↑ DMAE neovascular
Heier et al., 2023 (21)	ECA fase III	DERBY	≈621 ojos	Pegcetacoplan	Mensual / bimensual	Sham	12 meses	Reducción modesta, no significativa en todos los análisis	Sin diferencias significativas	EA oculares leves–moderados
Jaffe et al., 2021(19)	ECA fase II/III	GATHER 1	≈286 ojos	Avacincaptad pegol	Mensual	Sham	12 meses	Reducción significativa de la progresión de AG (~27 %)	No se observa mejoría clara de AV	Buena tolerabilidad
Khanani et al., 2023 (22)	ECA fase III	GATHER 2	≈448 ojos	Avacincaptad pegol	Mensual	Sham	12 meses	Confirmación de la reducción de progresión de AG	Sin diferencias significativas en AV	Baja incidencia de EA graves
B. Extensiones y seguimientos de ensayos clínicos										
Goldberg et al., 2025 (20)	Extensión de ECA	OAKS / DERBY / GALE	>1.200 ojos	Pegcetacoplan	Mensual / bimensual	Sham	24–30 meses	Efecto anatómico sostenido a largo plazo	Beneficio funcional limitado	↑ DMAE neovascular, inflamación
Patel et al., 2023 (27)	Extensión de ECA	GATHER 1	Subgrupo	Avacincaptad pegol	Mensual	Sham	18 meses	Persistencia del beneficio anatómico	Resultados no	Seguridad estable

									concluyentes	
Khanani et al., 2026 (28)	Extensión de ECA	GATHER 2	Subgrupo	Avacincaptad pegol	Mensual	Sham	24 meses	Mantenimiento de la reducción de AG	Beneficio funcional limitado	Baja tasa de EA graves
C. Estudios observacionales y práctica clínica real										
Abbas et al., 2025 (29)	Observacional	Cohorte retrospectiva	n no especificad	Pegcetacoplan	Práctica clínica	No aplicable	Variable	No evaluado	No evaluado	↑ EA oculares y DMAE neovascular
Abou-Sarma et al., 2025 (30)	Estudio observacional retrospectivo (real world)	No aplica	461 ojos (335 pacientes) con AG secundaria a DMAE	Avacincaptad pegol	Inyecciones intravítreas mensuales o según práctica clínica	No comparador (vida real)	Media ~4 meses	No evaluado de forma sistemática	No evaluada de forma sistemática	Perfil de seguridad favorable; conversión a DMAE neovascular ~2–6%
Kailani et al., 2025 (31)	Observacional	Farmacovigilancia poblacional	Bases de datos	Ambos	No aplicable	No aplicable	Variable	No aplicable	No aplicable	Inflamación intraocular, DMAE neovascular
D. Subanálisis y análisis post hoc derivados de ensayos clínicos										
Nittala et al., 2022 (32)	Subanálisis post hoc	FILLY	Submuestra	Pegcetacoplan	Según ensayo	Sham	12 meses	Cambios estructurales compatibles con enlentecimiento de AG	No evaluado	No reportado
Schmidt-Erfurth et al., 2025 (33)	Subanálisis de imagen	OAKS / DERBY	Submuestra	Pegcetacoplan	Según ensayo	Sham	Variable	Patrones estructurales de progresión	Sin correlación funcional clara	No relevante
Chiang et al., 2025 (34)	Análisis post hoc	OAKS / DERBY	Submuestra	Pegcetacoplan	Según ensayo	Sham	24 meses	No diseñado para AG	No demuestra beneficio funcional significativo	No relevante

En relación con la progresión de la atrofia geográfica, variable considerada como variable principal de eficacia anatómica en todos los ensayos, se observó de manera constante una reducción del crecimiento de la lesión frente a placebo o sham tanto con pegcetacoplan como con avacincaptad pegol. Sin embargo, los resultados en términos de eficacia funcional, particularmente la agudeza visual, no mostraron una mejoría clara ni homogénea entre los distintos estudios.

Respecto a la seguridad, la Tabla 4 pone de manifiesto un perfil globalmente aceptable de ambos fármacos, aunque con una mayor incidencia de degeneración macular neovascular descrita en algunos ensayos, especialmente con pegcetacoplan. Este hallazgo, junto con otros eventos oculares menos frecuentes, constituye uno de los principales aspectos de debate clínico en relación con estas terapias. Además de los ensayos pivotales, la Tabla 4 incluye estudios observacionales y de farmacovigilancia, que aportan información complementaria especialmente relevante sobre la seguridad de estos tratamientos en condiciones de práctica clínica real.

Del total de 21 publicaciones incluidas en la síntesis cualitativa, no todas se representaron de forma individual en la Tabla 4. En dicha tabla se incluyeron principalmente los ensayos clínicos pivotales, las extensiones más relevantes y los estudios observacionales independientes con mayor impacto clínico y metodológico. Las publicaciones restantes correspondían fundamentalmente a subanálisis, análisis post hoc o estudios complementarios derivados de ensayos ya incluidos previamente, por lo que no se consideraron estudios independientes desde el punto de vista metodológico (32–41). Estos trabajos aportaban información adicional, especialmente relacionada con biomarcadores estructurales, técnicas de imagen o correlaciones anatómico-funcionales, pero reutilizaban poblaciones ya representadas en los estudios principales. Por este motivo, dichos trabajos se recogieron de forma íntegra en el Anexo II y se tuvieron en cuenta en la síntesis narrativa de los resultados, aunque no se resumieron individualmente en la Tabla 4.

4.3. Eficacia anatómica

Uno de los principales objetivos de esta revisión fue examinar si los inhibidores del complemento son capaces de ralentizar la progresión de la atrofia geográfica en pacientes con DMAE seca (17). De acuerdo con los resultados de los estudios OAKS y DERBY el efecto del tratamiento con **Pegcetacoplan** se aceleró entre los meses 18 y 24, demostrando una sólida reducción del crecimiento de las lesiones de **Atrofia Geográfica** (**DMAE seca**) en comparación con el placebo. En el estudio DERBY se observó una reducción del 36% de la progresión de la atrofia con la administración mensual, p<0,0001 y del 29% cuando la administración se realizada cada dos meses (EOM), p=0,0002 OAKS: 24% mensual, p=0,0080; 25% EOM, p=0,0007.

Con avacincaptad pegol, los resultados a 12 meses de reducción de la atrofia fueron del 35% en el Gather1 y del 17%en el Gather2 (19,20).

En relación con los resultados a más largo plazo, los estudios de extensión sugieren que este

efecto podría mantenerse con el tiempo, aunque la interpretación de estos resultados debe hacerse con cierta cautela, ya que tanto el número de pacientes como el tiempo de seguimiento es aún reducido (23,28).

La magnitud del beneficio descrito en los distintos estudios no fue completamente uniforme. Existen diferencias importantes en el diseño, el tiempo de seguimiento, la localización de las lesiones, la pauta de administración o el tipo de análisis realizado pueden explicar parte de la variabilidad encontrada.

4.4. Eficacia funcional

A diferencia de lo observado en la progresión anatómica de la enfermedad, los resultados en cuanto a **agudeza visual fueron** menos claros. En general, los estudios incluidos no mostraron una mejoría funcional evidente en los pacientes tratados con inhibidores del complemento, a pesar de que sí parecían ralentizar el crecimiento de la lesión atrófica (20).

Tanto en los ensayos con pegcetacoplan como en los realizados con avacincaptad pegol, el beneficio visual fue limitado o poco consistente. Esto hace pensar que, aunque estos tratamientos puedan frenar parcialmente la progresión anatómica de la atrofia geográfica, ese efecto no siempre se traduce en una mejoría visual clara durante el tiempo de seguimiento estudiado. Si se demostraron diferencias importantes en relación con la reducción de la pérdida de sensibilidad en los estudios OAKS y DERBY que fue significativamente inferior con pegcetacoplan (Holz FG, et al. Presentado en: Annual Euretina Meeting; September 4-7, 2025; Paris, France). Probablemente esto se deba a que la función visual en la atrofia geográfica depende de muchos factores, no solo del tamaño de la lesión. La localización de la atrofia, la afectación foveal o el estado funcional previo del paciente pueden influir mucho en la visión final, independientemente de que el crecimiento de la lesión se ralentice o no. De forma global, los resultados sugieren que el beneficio funcional de estos tratamientos es, por el momento, más limitado y menos evidente que el beneficio anatómico.

4.5. Seguridad

En cuanto a la seguridad, los estudios incluidos muestran que estos tratamientos no están libres de efectos adversos, y que este aspecto es especialmente importante a la hora de valorar su utilidad real en la práctica clínica. El efecto adverso que aparece con más frecuencia en los distintos trabajos es la conversión a DMAE neovascular, que se ha descrito tanto en los ensayos clínicos como en varios estudios observacionales (20,29,42). Este hallazgo es especialmente relevante, ya que puede influir considerablemente en la evolución clínica y en la necesidad de pautar tratamientos adicionales. De acuerdo con los resultados de los estudios GATHER 1 y 2 con avacincaptad pegol el riesgo de conversión neovascular está en torno al 6 % anual, no habiéndose reportado casos de neuritis óptica o inflamación intraocular grave.

Otros efectos adversos oculares, como inflamación intraocular (31), molestias relacionadas con

la inyección o aumento transitorio de la presión intraocular. Aunque muchos de estos eventos fueron poco frecuentes, no dejan de ser clínicamente importantes, especialmente en pacientes de edad avanzada y sometidos a tratamiento intravítreo repetido. Los estudios de práctica clínica real fueron especialmente útiles para complementar esta información, ya que permiten observar mejor qué ocurre fuera del entorno más controlado de los ensayos clínicos. De acuerdo con las publicaciones de los ensayos pivotales de pegcetacoplan y avancincaptad pegol el perfil de seguridad de los inhibidores del complemento es razonablemente aceptable, aunque no está exento de riesgos, por lo que su uso debe valorarse de forma individualizada.

4.6. Estudios observacionales y práctica clínica real

En esta revisión también se incluyeron varios estudios observacionales y de práctica clínica real, que aportan una visión más cercana a lo que ocurre fuera del entorno estrictamente controlado de un ensayo. Este tipo de trabajos son útiles porque permiten valorar mejor cómo se comportan estos tratamientos en pacientes reales, con características más variadas y en condiciones más parecidas a la práctica habitual (29,42). Los resultados observados en estos estudios apoyan de forma razonable lo descrito en los ensayos, sobre todo en relación con la progresión anatómica de la enfermedad, aunque con una mayor variabilidad. Además, estos estudios fueron especialmente importantes para completar la información sobre seguridad, ya que en ellos se describen mejor algunos efectos adversos, complicaciones y situaciones clínicas que no siempre quedan tan bien reflejadas en los ensayos clínicos (31). En este contexto, los estudios de práctica clínica real ayudan a complementar la evidencia disponible y permitieron interpretar de una forma más completa la utilidad clínica de estos tratamientos, especialmente en relación con la seguridad y la aparición de eventos adversos (29,31).

4.7. Síntesis global de los resultados

Los estudios incluidos en esta revisión muestran que los inhibidores del complemento son capaces de ralentizar la progresión de la atrofia geográfica, lo que supone un avance significativo en una enfermedad en la que hasta hace poco no existían opciones terapéuticas eficaces.

Sin embargo, este efecto no se acompaña de una mejoría clara de la agudeza visual, ya que la mayoría de los trabajos no muestran diferencias significativas en este aspecto. Esto hace pensar que el beneficio de estos tratamientos es principalmente estructural y no siempre se traduce en una mejoría funcional evidente. Además, el perfil de seguridad debe tenerse en cuenta, ya que se han descrito efectos adversos relevantes, especialmente la conversión a formas neovasculares de la enfermedad. De este modo, los resultados sugieren que estos tratamientos pueden modificar la evolución de la atrofia geográfica, aunque su utilidad clínica real debe valorarse de forma individualizada. Estos hallazgos son concordantes con revisiones sistemáticas independientes, que concluyen que, aunque existe un efecto anatómico reproducible, la evidencia funcional sigue siendo limitada.

5. DISCUSIÓN

5.1. Resumen de los Hallazgos Principales

La evidencia analizada sugiere de forma relativamente consistente que los inhibidores del complemento, concretamente pegcetacoplan y avacincaptad pegol, son capaces de ralentizar la progresión anatómica de la atrofia geográfica (18,19,43). Este efecto se ha descrito en la mayoría de los ensayos clínicos incluidos, aunque con diferencias en la magnitud del beneficio entre unos estudios y otros. Sin embargo, al analizar los resultados desde un punto de vista funcional, la situación es menos clara. En general, la mejoría en la agudeza visual no resulta significativa ni homogénea entre los distintos estudios, lo que plantea dudas sobre el impacto clínico real de estos tratamientos más allá de la reducción anatómica de la lesión. Este patrón de beneficio anatómico sin traducción funcional clara ha sido igualmente señalado por revisiones sistemáticas recientes, incluyendo las de la Colaboración Cochrane.

Esta discrepancia entre eficacia anatómica y eficacia funcional constituye uno de los principales aspectos de debate en la actualidad (34). Existen varias posibles explicaciones para esta falta de correlación. Por un lado, la atrofia geográfica es una enfermedad de progresión lenta, por lo que es posible que los periodos de seguimiento disponibles todavía sean insuficientes para detectar diferencias funcionales relevantes (20). Por otro lado, la agudeza visual mejor corregida puede no reflejar completamente el impacto de la enfermedad sobre la función visual del paciente, especialmente en estadios iniciales o en lesiones extrafoveales (34). Algunos autores sugieren que el verdadero beneficio de estas terapias podría consistir no tanto en mejorar la visión ya perdida, sino en retrasar la progresión de la enfermedad y preservar durante más tiempo la función visual residual. Esto podría tener relevancia clínica especialmente en pacientes con lesiones de progresión rápida o con alto riesgo de afectación foveal (20).

Algunos subanálisis derivados de los ensayos pivotales han explorado desenlaces específicos como biomarcadores OCT, microperimetría o correlaciones anatómico-funcionales (32–38), si bien estos trabajos reutilizan las poblaciones originales y no modifican sustancialmente las conclusiones clínicas principales. En relación con la seguridad, los fármacos presentan en líneas generales un perfil aceptable, si bien algunos trabajos han descrito un aumento en la incidencia de degeneración macular neovascular, especialmente en el caso de pegcetacoplan, lo que obliga a tenerlo en cuenta en la práctica (20). Este aspecto resulta especialmente importante desde el punto de vista clínico, ya que implica la necesidad de una monitorización estrecha y una adecuada selección de pacientes candidatos al tratamiento.

5.2. Comparación con la Evidencia Existente y Análisis de Discrepancias

Si se analizan de forma más detallada los principales ensayos clínicos, se observa que los resultados no son completamente uniformes. En el caso de pegcetacoplan, estudios como FILLY, DERBY y OAKS muestran una tendencia consistente hacia la reducción de la progresión

de la atrofia geográfica, aunque con diferencias relevantes en la magnitud del efecto observado. Mientras que OAKS presentó resultados anatómicos más favorables desde fases relativamente tempranas del seguimiento, DERBY mostró una mayor variabilidad en los resultados, lo que pone de manifiesto cierta heterogeneidad incluso dentro de los estudios realizados con el mismo fármaco (18,43). Estas diferencias podrían estar relacionadas tanto con factores metodológicos como con características propias de la enfermedad. Entre los posibles factores implicados destacan la localización de las lesiones atróficas, el grado de afectación foveal basal, las diferencias en las pautas de administración y la duración todavía limitada del seguimiento en algunos ensayos. Además, la progresión de la atrofia geográfica presenta una importante variabilidad interindividual, lo que probablemente influye en la respuesta observada entre distintos pacientes y dificulta la interpretación homogénea de los resultados.

Los estudios realizados con avacincaptad pegol, especialmente GATHER1 y GATHER2, parecen mostrar resultados algo más homogéneos, con una reducción relativamente consistente de la progresión de la lesión atrófica entre los distintos análisis publicados (19,44). Sin embargo, al igual que ocurre con pegcetacoplan, uno de los aspectos más relevantes es que la reducción anatómica no se acompaña de una mejoría funcional clara ni consistente en términos de agudeza visual (20,34). Este hallazgo refleja la complejidad fisiopatológica de la enfermedad, ya que la función visual no depende exclusivamente del tamaño de la lesión atrófica, sino también de otros factores como la afectación de la fóvea, la integridad de los fotorreceptores residuales o la capacidad de adaptación visual del paciente. Además, es posible que los periodos de seguimiento actualmente disponibles todavía sean insuficientes para detectar beneficios funcionales clínicamente relevantes, especialmente en una enfermedad de progresión lenta como la atrofia geográfica. Las conclusiones de esta revisión son concordantes con las de revisiones sistemáticas Cochrane, que describen una evidencia de baja certeza para desenlaces funcionales y subrayan la necesidad de estudios con mayor duración y desenlaces centrados en el paciente.

La aparición de casos de DMAE neovascular como posible efecto adverso introduce un elemento adicional de incertidumbre, especialmente desde el punto de vista del balance riesgo-beneficio del tratamiento (20,29). Aunque la incidencia global sigue siendo relativamente baja, este aspecto obliga a realizar una monitorización estrecha y a valorar cuidadosamente qué pacientes podrían beneficiarse realmente de estas terapias en la práctica clínica habitual.

En general, los resultados disponibles sugieren que la utilidad clínica de estos tratamientos podría estar más relacionada con la modificación de la historia natural de la enfermedad y el retraso de la progresión atrófica que con una mejoría funcional inmediata.

5.3. Fortalezas y Limitaciones del Estudio

Entre las principales fortalezas de esta revisión destaca que aborda un tema de gran actualidad y relevancia clínica, ya que los inhibidores del complemento representan una de las innovaciones

terapéuticas más importantes en el manejo de la atrofia geográfica en los últimos años. Además, este trabajo permite integrar en un mismo análisis la evidencia disponible sobre pegcetacoplan y avacincaptad pegol, incluyendo no solo los ensayos clínicos pivotales, sino también estudios de extensión, subanálisis y datos procedentes de práctica clínica real. Esto aporta una visión más completa y cercana a la realidad asistencial, especialmente en relación con la seguridad y la aplicabilidad clínica de estos tratamientos fuera del contexto estrictamente controlado de los ensayos clínicos. Otra fortaleza relevante es que la revisión no se centra exclusivamente en la progresión anatómica de la enfermedad, sino que también incorpora variables funcionales, como la agudeza visual, y aspectos relacionados con la seguridad. De este modo, se consigue una valoración más global del posible impacto clínico de estas terapias.

Este trabajo también presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Una de las principales es la importante discrepancia y ausencia de homogeneidad entre los estudios incluidos, tanto en el diseño metodológico como en las características de los pacientes, la duración del seguimiento y la forma de medir o presentar los desenlaces analizados. Todo ello dificulta la comparación directa entre estudios y limita la posibilidad de establecer conclusiones completamente homogéneas. Además, algunos de los artículos incluidos corresponden a subanálisis o extensiones de ensayos clínicos previos, por lo que en determinados casos se evalúan los mismos pacientes en distintos momentos del seguimiento. Esto puede generar cierto grado de solapamiento entre los resultados publicados y debe tenerse en cuenta para evitar una posible sobre interpretación de la evidencia disponible. Incluso lla ausencia de realizar metaanálisis impide cuantificar de forma conjunta la magnitud del efecto terapéutico observada entre estudios. Por otro lado, aunque los ensayos clínicos aleatorizados constituyen la base principal de la evidencia analizada, la inclusión de estudios observacionales, especialmente relevantes para valorar seguridad y práctica clínica real, introduce un mayor riesgo de sesgo debido a la ausencia de aleatorización y a la posible influencia de factores de confusión.

Otra limitación importante es que, aunque la reducción de la progresión anatómica parece relativamente consistente, el beneficio funcional en términos de agudeza visual continúa siendo limitado e inconsistente entre estudios. Esto dificulta determinar hasta qué punto la ralentización anatómica observada se traduce realmente en un beneficio clínico significativo para el paciente. La ausencia de evidencia de alta certeza funcional, también reflejada en revisiones Cochrane, limita la extrapolación clínica de los beneficios anatómicos observados (12,17,45). Por otro lado, debe señalarse que la búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en PubMed y Cochrane Library, por lo que algunos estudios potencialmente relevantes indexados en otras bases de datos podrían no haber sido identificados. Del mismo modo, aunque el proceso de selección, extracción de datos y evaluación de la calidad se realizó por dos revisores independientes, no puede descartarse la existencia de cierto riesgo de sesgo inherente al

proceso de síntesis cualitativa, especialmente en la interpretación de los resultados, como ocurre en la mayoría de las revisiones sistemáticas sin metaanálisis. Finalmente, debe tenerse en cuenta que se trata de un campo terapéutico relativamente reciente, con un número todavía limitado de estudios y con seguimientos, en muchos casos, todavía insuficientes para evaluar resultados funcionales a largo plazo. Por ello, es probable que la aparición de nueva evidencia en los próximos años permita definir con mayor precisión el verdadero papel de estos tratamientos en la práctica clínica habitual.

5.4. Implicaciones para la Práctica Clínica y la Investigación Futura

Los resultados de esta revisión sugieren que los inhibidores del complemento representan una opción terapéutica prometedora en una enfermedad para la que, hasta hace pocos años, existían alternativas muy limitadas (18,19,43). Sin embargo, el hecho de que el beneficio observado sea fundamentalmente anatómico obliga a interpretar estos hallazgos con cautela desde el punto de vista clínico. En este contexto, es posible que estos tratamientos resulten especialmente útiles en pacientes con progresión rápida de la atrofia geográfica o en fases previas a la afectación foveal, donde una ralentización del crecimiento de la lesión podría contribuir a preservar la función visual durante más tiempo. No obstante, todavía no está claramente definido qué perfiles de pacientes obtienen un beneficio clínico realmente significativo, por lo que la selección de candidatos continúa siendo uno de los principales retos actuales.

La indicación de estas terapias debería individualizarse teniendo en cuenta factores como la localización de la lesión, la velocidad de progresión, la situación funcional basal o las características generales del paciente. Además, la necesidad de administrar inyecciones intravítreas periódicas y realizar un seguimiento estrecho también puede influir en la adherencia y en la aplicabilidad real del tratamiento en la práctica clínica habitual. Por otro lado, el posible aumento del riesgo de DMAE neovascular descrito en algunos estudios refuerza la importancia de mantener una monitorización oftalmológica adecuada durante el tratamiento, especialmente fuera del contexto controlado de los ensayos clínicos.

De cara al futuro, será fundamental disponer de estudios con seguimientos más prolongados que permitan valorar mejor el impacto real de estas terapias sobre la función visual y la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, la identificación de biomarcadores o características clínicas asociadas a una mejor respuesta terapéutica podría contribuir a optimizar la selección de pacientes y favorecer un abordaje más individualizado. Finalmente, la incorporación progresiva de datos procedentes de práctica clínica real será clave para confirmar la efectividad, seguridad y aplicabilidad de estos tratamientos fuera del ámbito experimental.

5.5. Conexión con el Desarrollo Sostenible (ODS)

Este trabajo se relaciona principalmente con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (ODS 3): Salud y bienestar, ya que aborda una enfermedad oftalmológica crónica que afecta

significativamente a la calidad de vida de las personas mayores (46). La atrofia geográfica secundaria a DMAE seca puede producir una pérdida progresiva de visión que repercute directamente en la autonomía, la funcionalidad y el bienestar de los pacientes. Por ello, investigar nuevas opciones terapéuticas que puedan frenar la evolución de esta enfermedad tiene una clara relación con la promoción de la salud y con la mejora de la atención a una población cada vez más envejecida. Además, revisar de forma crítica la evidencia disponible sobre estos tratamientos también contribuye a una práctica clínica más fundamentada y orientada a ofrecer una atención de mayor calidad. En este sentido, el trabajo se vincula especialmente con el **ODS 3**, al centrarse en la prevención de la discapacidad visual y en la búsqueda de estrategias terapéuticas que puedan mejorar la salud y el bienestar de estos pacientes.

6. CONCLUSIONES

Los inhibidores del complemento, en particular pegcetacoplan y avacincaptad pegol, han demostrado ser capaces de ralentizar la progresión anatómica de la atrofia geográfica en pacientes con DMAE seca. No obstante, este beneficio no se traduce de forma clara en una mejoría funcional significativa en términos de agudeza visual, lo que limita su impacto clínico real en la práctica diaria. En cuanto a la seguridad, aunque presentan un perfil globalmente aceptable, la posible asociación con el desarrollo de DMAE neovascular constituye un aspecto relevante a tener en cuenta. En conjunto, estos tratamientos representan una opción terapéutica prometedora, si bien su indicación debe individualizarse y seguir siendo evaluada a medida que se disponga de evidencia a más largo plazo. Por último, los inhibidores del complemento representan un avance terapéutico relevante en la atrofia geográfica, sin embargo, todavía existen incertidumbres sobre su impacto funcional real y sobre qué pacientes podrían beneficiarse más de estas terapias.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Apte RS. Age-Related Macular Degeneration. Solomon CG, editor. N Engl J Med. 5 de agosto de 2021;385(6):539-47. doi:10.1056/NEJMcp2102061
2. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study, Furtado JM, Jonas JB, Tapply I, Fernandes AG, Cicinelli MV, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by age-related macular degeneration: a meta-analysis from 2000 to 2020. Eye. agosto de 2024;38(11):2070-82. doi:10.1038/s41433-024-03050-z
3. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, 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. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
4. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YTE, Den Hollander AI. Risk factors

for progression of age-related macular degeneration. Ophthalmic Physiologic Optic. marzo de 2020;40(2):140-70. doi:10.1111/opo.12675

5. Lorés-Motta L, Paun CC, Corominas J, Pauper M, Geerlings MJ, Altay L, et al. Genome-Wide Association Study Reveals Variants in CFH and CFHR4 Associated with Systemic Complement Activation. Ophthalmology. julio de 2018;125(7):1064-74. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.023
6. Lamb TD. Why rods and cones? Eye. febrero de 2016;30(2):179-85. doi:10.1038/eye.2015.236
7. Demb JB, Singer JH. Functional Circuitry of the Retina. Annu Rev Vis Sci. 24 de noviembre de 2015;1(1):263-89. doi:10.1146/annurev-vision-082114-035334
8. Sparrow J, Hicks D, Hamel C. The Retinal Pigment Epithelium in Health and Disease. CMM. 1 de diciembre de 2010;10(9):802-23. doi:10.2174/156652410793937813
9. Curcio CA, Johnson M. Structure, Function, and Pathology of Bruch's Membrane. En: Retina [Internet]. Elsevier; 2013 [citado 29 de abril de 2026]. p. 465-81. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455707379000205 doi:10.1016/B978-1-4557-0737-9.00020-5
10. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. abril de 2013;120(4):844-51. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.036
11. Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, Mohamed MD, McKibbin M, Bird A, et al. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. Progress in Retinal and Eye Research. julio de 2016;53:70-106. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.04.008
12. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. JAMA. 9 de enero de 2024;331(2):147. doi:10.1001/jama.2023.26074
13. Sacconi R, Fragiotta S, Sarraf D, Sadda SR, Freund KB, Parravano M, et al. Towards a better understanding of non-exudative choroidal and macular neovascularization. Progress in Retinal and Eye Research. enero de 2023;92:101113. doi:10.1016/j.preteyeres.2022.101113
14. Age-Related Eye Dusease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. Arch Ophthalmol. 1 de octubre de 2001;119(10):10. doi:10.1001/archopht.119.10.1417
15. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, et al. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω-3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. JAMA Ophthalmol. 1 de julio de 2022;140(7):692. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.1640

16. Armento A, Ueffing M, Clark SJ. The complement system in age-related macular degeneration. Cell Mol Life Sci. mayo de 2021;78(10):10. doi:10.1007/s00018-021-03796-9
17. Vienne-Jumeau A, Bousquet E, Behar-Cohen F. Complement system modulation in age-related macular degeneration: navigating failures, building future successes. Current Opinion in Immunology. octubre de 2025;96:102616. doi:10.1016/j.coi.2025.102616
18. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, et al. Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. febrero de 2020;127(2):186-95. doi:10.1016/j.ophtha.2019.07.011
19. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, Monés J, Pearlman JA, Patel SS, et al. C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. abril de 2021;128(4):576-86. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.027
20. Goldberg RA, Boyer DS, Holz FG, MacCumber MW, Garg SJ, Brown DM, et al. Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Over 30 Months: Data From OAKS, DERBY, and the GALE Long-Term Extension Study. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. julio de 2025;56(7):398-406. doi:10.3928/23258160-20250217-01
21. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, et al. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. The Lancet. octubre de 2023;402(10411):1434-48. doi:10.1016/S0140-6736(23)01520-9
22. Khanani AM, Patel SS, Staurenghi G, Tadayoni R, Danzig CJ, Eichenbaum DA, et al. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. The Lancet. octubre de 2023;402(10411):1449-58. doi:10.1016/S0140-6736(23)01583-0
23. Health - United Nations Sustainable Development [Internet]. [citado 29 de abril de 2026]. Disponible en: https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/
24. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ. 29 de marzo de 2021;n160. doi:10.1136/bmj.n160
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
26. Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J, Welch, V., Losos, M., et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. 2000. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
27. Patel SS, Lally DR, Hsu J, Wykoff CC, Eichenbaum D, Heier JS, et al. Avacincaptad pegol

for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial. Eye. diciembre de 2023;37(17):3551-7. doi:10.1038/s41433-023-02497-w

28. Khanani AM, Danzig CJ, Heier JS, Jaffe GJ, Kaiser PK, Lally DR, et al. Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. abril de 2026;133(4):451-65. doi:10.1016/j.ophtha.2025.12.011
29. Abbas A, Singaravelu J, Fein JG. Real-World Clinical Usage and Safety Profile of Intravitreal Pegcetacoplan in Age-Related Macular Degeneration-Associated Geographic Atrophy. J Vitreoretin Dis. 17 de noviembre de 2025;24741264251387554. doi:10.1177/24741264251387554 PubMed PMID: 41262233; PubMed Central PMCID: PMC12623228.
30. Abou-Samra A, Barazi MD, Abbas A, Sabbagh O, Bade Y, Do BK, et al. Real-World Experience of Geographic Atrophy Treatment With Avacincaptad Pegol. Journal of VitreoRetinal Diseases. noviembre de 2025;9(6):784-7. doi:10.1177/24741264251367100
31. Kailani Z, Mihalache A, Popovic MM, Kertes PJ, Muni RH. Ocular Adverse Events Associated with Pegcetacoplan and Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy: A Population-Based Pharmacovigilance Study. Am J Ophthalmol. agosto de 2025;276:252-60. doi:10.1016/j.ajo.2025.04.022 PubMed PMID: 40288597.
32. Nittala MG, Metlapally R, Ip M, Chakravarthy U, Holz FG, Staurenghi G, et al. Association of Pegcetacoplan With Progression of Incomplete Retinal Pigment Epithelium and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: A Post Hoc Analysis of the FILLY Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 1 de marzo de 2022;140(3):243. doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.6067
33. Schmidt-Erfurth U, Mai J, Reiter GS, Riedl S, Vogl WD, Sadeghipour A, et al. Disease Activity and Therapeutic Response to Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Identified by Deep Learning-Based Analysis of OCT. Ophthalmology. febrero de 2025;132(2):181-93. doi:10.1016/j.ophtha.2024.08.017
34. Chiang A, Davis M, Stevens W, Garg S, Sheidow T, Jones DL, et al. Visual Acuity and Quality of Life Outcomes With Pegcetacoplan Treatment: A Post Hoc Analysis From the OAKS and DERBY Trials. Am J Ophthalmol. septiembre de 2025;277:471-81. doi:10.1016/j.ajo.2025.05.023 PubMed PMID: 40449644.
35. Chakravarthy U, Schwartz R, Guymer RH, Holz FG, Rachitskaya AV, Vujosevic S, et al. Visual Function Benefit After Treatment With Pegcetacoplan: Microperimetry Analysis From the Phase 3 Oaks Trial. American Journal of Ophthalmology. mayo de 2025;273:119-29. doi:10.1016/j.ajo.2025.02.012
36. Fu DJ, Bagga P, Naik G, Glinton S, Faes L, Liefers B, et al. Pegcetacoplan Treatment and Consensus Features of Geographic Atrophy Over 24 Months. JAMA Ophthalmol. 1 de junio

de 2024;142(6):548. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.1269

37. Wykoff CC, Rosenfeld PJ, Waheed NK, Singh RP, Ronca N, Slakter JS, et al. Characterizing New-Onset Exudation in the Randomized Phase 2 FILLY Trial of Complement Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy. Ophthalmology. septiembre de 2021;128(9):1325-36. doi:10.1016/j.ophtha.2021.02.025
38. Steinle NC, Pearce I, Monés J, Metlapally R, Saroj N, Hamdani M, et al. Impact of Baseline Characteristics on Geographic Atrophy Progression in the FILLY Trial Evaluating the Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan. American Journal of Ophthalmology. julio de 2021;227:116-24. doi:10.1016/j.ajo.2021.02.031
39. Cao JA, Zhou AW, Teagle GM, Baumann LM, Sahraravand RA, Wong CW, et al. Geographic Atrophy Progression in Clinical Practice Before and After Pegcetacoplan Treatment. Vision. 18 de noviembre de 2025;9(4):95. doi:10.3390/vision9040095
40. Rush R, Klein W, Reinauer R. Real-World Outcomes with Complement Inhibitors for Geographic Atrophy: A Comparative Study of Pegacetacoplan versus Avacincaptad Pegol. OPTH. marzo de 2025;Volume 19:1167-74. doi:10.2147/OPTH.S518398
41. Antonietti M, Mercado C, Fortun JA, Albini TA, Dubovy SR, Smiddy WE, et al. Real-world Safety Profile of Avacincaptad Pegol in the Management of Geographic Atrophy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 1 de abril de 2026;57(4):251-5. doi:10.3928/23258160-20260305-01
42. Fujii R, Matsushita M, Itani Y, Hama A, Natsume T, Takamatsu H. Intravitreal Administration of Avacincaptad Pegol in a Nonhuman Primate Model of Dry Age-Related Macular Degeneration. Pharmacol Res Perspect. febrero de 2025;13(1):e70052. doi:10.1002/prp2.70052 PubMed PMID: 39722646; PubMed Central PMCID: PMC11669843.
43. Shen LL, Del Priore LV. Re: Patel et al.: A cost-effectiveness analysis of pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy. (Ophthalmol Retina. 2024;8:25-31). Ophthalmol Retina. febrero de 2024;8(2):e3. doi:10.1016/j.oret.2023.09.019 PubMed PMID: 37865911.
44. Shughoury A, Sevgi DD, Ciulla TA. The complement system: a novel therapeutic target for age-related macular degeneration. Expert Opin Pharmacother. 2023;24(17):1887-99. doi:10.1080/14656566.2023.2257604 PubMed PMID: 37691588.
45. Bakri SJ, Bektas M, Sharp D, Luo R, Sarda SP, Khan S. Geographic atrophy: Mechanism of disease, pathophysiology, and role of the complement system. JMCP. mayo de 2023;29(5-a Suppl):S2-11. doi:10.18553/jmcp.2023.29.5-a.s2
46. Bourne R, Steinmetz JD, Flaxman S, Briant PS, Taylor HR, Resnikoff S, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet Global Health. febrero de 2021;9(2):e130-43. doi:10.1016/S2214-109X(20)30425-3
47. Shen M, Berni A, Liu J, Hiya F, Herrera G, El-Mulki OS, et al. Real-World Experience With

Intravitreal Pegcetacoplan for the Treatment of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. American Journal of Ophthalmology. enero de 2026;281:31-41. doi:10.1016/j.ajo.2025.09.006

8. ANEXOS

ANEXO I. DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Yo, Marta Nicieza Fernández-Vega, estudiante del Grado en Medicina y autora del Trabajo Fin de Grado titulado:
“Resultados clínicos y seguridad de los inhibidores del complemento en la atrofia geográfica secundaria a degeneración macular asociada a la edad: una revisión sistemática”,
declaro que el presente trabajo es de autoría original y que ha sido elaborado respetando los principios de integridad académica y científica.
Asimismo, declaro que el uso de herramientas de inteligencia artificial de apoyo (como ChatGPT u otras similares) se ha limitado exclusivamente a tareas de ayuda en la mejora de la redacción, la corrección lingüística, la organización del contenido y la resolución de dudas conceptuales puntuales, sin que en ningún caso dichas herramientas hayan sido empleadas para generar de forma automática el contenido científico del trabajo, ni para el diseño metodológico, la selección de estudios, el análisis de resultados o la elaboración de conclusiones.
El planteamiento del estudio, la metodología empleada, la selección y análisis crítico de los artículos incluidos, así como la interpretación de los resultados y la redacción final del trabajo, han sido realizados íntegramente por la autora bajo la supervisión de los tutores académicos.
Asumo la plena responsabilidad sobre el contenido del presente Trabajo Fin de Grado y garantizo que todas las fuentes utilizadas han sido correctamente citadas conforme a las normas establecidas.

En Villaviciosa de Odón, a 2 de mayo de 2026.

Marta Nicieza Fernández-Vega

Anexo II. Relación de las publicaciones incluidas en la revisión sistemática

En este anexo se presenta la relación completa de las **21 publicaciones incluidas en la síntesis cualitativa de la revisión**, conforme al diagrama de flujo PRISMA. Estas publicaciones comprenden **ensayos clínicos aleatorizados**, **extensiones de seguimiento**, **estudios observacionales** y **subanálisis o análisis post hoc derivados de los ensayos principales**. La **Tabla 4** del cuerpo del trabajo ofrece una **síntesis estructurada y jerarquizada** de dichas publicaciones según su nivel de evidencia, diferenciando claramente los estudios independientes de las extensiones y subanálisis.

Tabla A1. Publicaciones incluidas en la revisión sistemática (n = 21)

Nº	Autor, año	Título del artículo	Ensayo del que deriva	Tipo de publicación
1	Liao et al., 2020 (18)	Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to AMD	FILLY	Ensayo clínico aleatorizado
2	Heier et al., 2023 (21)	Pegcetacoplan for the treatment of GA secondary to AMD (OAKS and DERBY)	OAKS / DERBY	Ensayo clínico aleatorizado
3	Jaffe et al., 2021 (19)	C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy	GATHER 1	Ensayo clínico aleatorizado
4	Khanani et al., 2023 (22)	Efficacy and safety of avacincaptad pegol in GA (GATHER 2)	GATHER 2	Ensayo clínico aleatorizado
5	Goldberg et al., 2025 (20)	Pegcetacoplan for geographic atrophy over 30 months: data from OAKS, DERBY and GALE	OAKS / DERBY	Extensión de ensayo clínico
6	Patel et al., 2023 (27)	Avacincaptad pegol for geographic atrophy: 18-month findings from the GATHER1 trial	GATHER 1	Extensión de ensayo clínico
7	Khanani et al., 2026 (28)	Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to AMD: 24 month results	GATHER 2	Extensión de ensayo clínico
8	Abbas et al., 2025 (29)	Real world clinical usage and safety profile of intravitreal pegcetacoplan in GA	—	Estudio observacional (cohorte)
9	Kailani et al., 2025 (31)	Ocular adverse events associated with pegcetacoplan and avacincaptad pegol	—	Farmacovigilancia poblacional
10	Abou-Samra et al., 2025 (30)	Real-World Experience of Geographic Atrophy Treatment With Avacincaptad Pegol	Práctica clínica real	Estudio observacional retrospectivo
11	Nittala et al., 2022 (32)	Association of pegcetacoplan with progression of incomplete RORA: post hoc analysis of FILLY	FILLY	Subanálisis post hoc
12	Schmidt-Erfurth et al., 2025 (33)	Deep learning based OCT analysis of disease activity during pegcetacoplan treatment	OAKS / DERBY	Subanálisis de imagen

13	Chiang et al., 2025 (34)	Visual acuity and quality of life outcomes with pegcetacoplan	OAKS / DERBY	Subanálisis funcional
14	Chakravarthy et al., 2025 (35)	Microperimetry outcomes after pegcetacoplan	OAKS	Subanálisis funcional
15	Fu et al., 2024 (36)	OCT biomarkers and therapeutic response	OAKS / DERBY	Subanálisis exploratorio
16	Shen et al., 2026 (47)	Real world safety outcomes of avacincaptad pegol	Práctica clínica real	Estudio observacional retrospectivo
17	Wykoff et al., 2021 (37)	New-onset exudation in the FILLY trial	FILLY	Subanálisis de seguridad
18	Steinle et al., 2021 (38)	Impact of Baseline Characteristics on Geographic Atrophy Progression in the FILLY Trial Evaluating the Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan	FILLY	Subanálisis post hoc
19	Cao et al., 2025 (39)	Real world outcomes with pegcetacoplan in GA	Práctica clínica real	Serie de casos
20	Rush et al., 2025 (40)	Pegcetacoplan versus avacincaptad pegol in real world clinical practice	Práctica clínica real	Estudio observacional comparativo
21	Antonietti et al., 2026 (41)	Real-World Safety Profile of Avacincaptad Pegol in the Management of Geographic Atrophy	Práctica clínica real	Estudio observacional descriptivo

Nota del anexo

Las **extensiones y los subanálisis** incluidos en esta relación **no se consideran estudios independientes** desde el punto de vista metodológico, dado que reutilizan la población de los ensayos originales. Su análisis se realizó de forma **descriptiva y narrativa**, atendiendo a su carácter exploratorio y al posible solapamiento poblacional