



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

TERAPIA ANTI-VEGF VERSUS FOTOTERAPIA DINÁMICA EN PACIENTES CON  
DEGENERACIÓN MACULAR HÚMEDA RELACIONADA A LA EDAD. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JEAN LUIS ARROYAVE PICO**

**DIRECTOR: DRA. ANA MARÍA CABEZAS GARCÍA, ESP**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

Jean Luis Arroyave Pico portador de la cédula de ciudadanía N° 1312058047. Declaro ser el autor de la obra: "Terapia anti-VEGF versus fototerapia dinámica en pacientes con degeneración macular húmeda relacionada a la edad. Revisión sistemática", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azuayes, 27 de noviembre de 2024



F: \_\_\_\_\_

Jean Luis Arroyave Pico

C.I. 1312058047

### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR

Dr. Ana María Cabezas García

Docente de la Carrera de Medicina

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Terapia anti-VEGF versus Fototerapia dinámica en pacientes con degeneración macular húmeda relacionada a la edad. Revisión sistemática**", realizado por: **Jean Luis Arroyave Pico**, con documento de identidad: **1312098047**, previo a la obtención del título de médico ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, **27 de noviembre 2024**



Dra. Ana María Cabezas García

DIRECTORA

## **Agradecimiento**

En primer lugar, agradezco a Dios, por ser la fuente de mi fortaleza, sabiduría y guía en todo este proceso. Sin su amor y su luz, no hubiese sido posible llegar hasta este momento.

A mis queridos padres, Olinda y José, quienes siempre me han brindado su amor incondicional, su apoyo constante y sus sabias enseñanzas. Gracias por haberme enseñado el valor del esfuerzo, la dedicación y la perseverancia. Su sacrificio y su confianza en mí me han impulsado a seguir adelante.

A la Universidad Católica de Cuenca, por brindarme la oportunidad de formarme académicamente en un ambiente lleno de conocimientos y valores. Agradezco profundamente la calidad educativa que me ha permitido crecer como profesional y como persona.

A todos los docentes que, con su enseñanza, orientación y compromiso, me han enriquecido a lo largo de mi carrera. Su pasión por el saber y su dedicación a la formación de los estudiantes han sido una inspiración constante.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento

## **Dedicatoria**

Dedico esta tesis con todo mi cariño y gratitud a las personas que siempre han sido mi apoyo incondicional:

A mis padres, Olinda y José, quienes con su amor, sacrificio y sabiduría me han dado las fuerzas para superar cada desafío. Su apoyo constante y su confianza en mí han sido el motor que me ha impulsado a alcanzar esta meta.

A mis hermanos, José Luis y Selene, por estar siempre a mi lado, brindándome su cariño y apoyo en todo momento. Gracias por ser mis compañeros de vida y por compartir conmigo alegrías y desafíos.

A mi enamorada, Valeria, por su amor, paciencia y comprensión. Tu apoyo ha sido fundamental en cada etapa de este camino, y tu presencia en mi vida ha sido una fuente de inspiración y motivación constante.

A mis amigos Franklin, Ronny y Bryan, por su amistad sincera, por los momentos de diversión y por su constante aliento. Su compañerismo ha sido una de las razones que me han permitido seguir adelante.

A todos ustedes, con todo mi corazón, dedico este logro.

# Terapia anti-VEGF versus Fototerapia dinámica en pacientes con degeneración macular húmeda relacionada a la edad. Revisión sistemática

Jean Luis Arroyave Pico, Ana María Cabeza García

Universidad Católica de Cuenca, jarroyavep47@est.ucacue.edu.ec

## RESUMEN

La degeneración macular húmeda asociada a la edad, es una causa principal de ceguera en adultos mayores. Este estudio compara la eficacia y seguridad de las terapias anti-VEGF y la terapia fotodinámica (PDT), individualmente y en combinación, evaluando su impacto en la agudeza visual, la progresión de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Metodología: Se realizó una revisión sistemática de estudios recientes sobre terapias anti-VEGF y PDT en pacientes con degeneración macular húmeda, enfocándose en ensayos controlados que evaluaron la mejora de la agudeza visual y la reducción del grosor macular central (CMT). Los datos se analizaron mediante Forest Plot y modelos de efectos aleatorios para comparar la eficacia de los tratamientos. Resultados: Los resultados indican que las terapias anti-VEGF en monoterapia son efectivas para reducir el CMT y mejorar la agudeza visual, superando significativamente a la PDT. Sin embargo, las terapias combinadas (anti-VEGF + PDT) demostraron ser especialmente útiles en pacientes con degeneración macular avanzada o refractaria, logrando una mayor estabilidad visual y reduciendo la frecuencia de inyecciones necesarias. La combinación de PDT con anti-VEGF no aumentó significativamente la incidencia de eventos adversos. Conclusiones: Las terapias anti-VEGF son las más efectivas para mejorar la visión y reducir el grosor retiniano, destacando su eficacia combinada con PDT en casos avanzados o resistentes. Un tratamiento individualizado es clave para optimizar resultados y calidad de vida en estos pacientes.

*Palabras clave:* degeneración macular asociada a la edad húmeda, terapias anti-VEGF, terapia fotodinámica (PDT), agudeza visual, bevacizumab

*Anti-VEGF Therapy versus Photodynamic Therapy in Patients with Age-Related Wet  
Macular Degeneration: A Systematic Review*

**ABSTRACT**

Age-related wet macular degeneration (AMD) is a leading cause of blindness in older adults. This study compares the efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapies and photodynamic therapy (PDT), both individually and in combination, assessing their impact on visual acuity, disease progression, and patient quality of life.

**Methodology:** A systematic review of recent studies on anti-VEGF and PDT therapies in patients with wet AMD was conducted, focusing on controlled trials that assessed improvements in visual acuity and reductions in central macular thickness (CMT). Data were analyzed using Forest Plots and random-effects models to compare the treatment efficacy.

**Results:** The findings indicate that monotherapy with anti-VEGF treatments effectively reduces CMT and improves visual acuity, significantly outperforming PDT. However, combined therapies (anti-VEGF + PDT) were proven particularly beneficial for patients with advanced or refractory AMD, achieving greater visual stability and reducing the frequency of required injections. The combination of PDT with anti-VEGF did not significantly increase the incidence of adverse events. **Conclusions:** Anti-VEGF therapies are the most effective in improving vision and reducing retinal thickness, highlighting their combined efficacy with PDT in advanced or resistant cases. Individualized treatment is essential to optimize outcomes and improve the quality of life for these patients.

**Keywords:** wet age-related macular degeneration, anti-VEGF therapies, photodynamic therapy, visual acuity, bevacizumab

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
SUMMARY.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	6
Definición.....	6
Epidemiología.....	6
Factores de Riesgo y Fisiopatología.....	7
Fisiopatología.....	7
Terapias Anti-VEGF.....	8
Mecanismo y Tipos.....	9
1. Ranibizumab (Lucentis).....	9
2. Aflibercept (Eylea).....	9
3. Bevacizumab (Avastin).....	9
Protocolos y Eficacia.....	9
Efectos Secundarios Oculares.....	10
Efectos Secundarios Sistémicos.....	10
Terapia Fotodinámica (PDT).....	10
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
Metodología.....	13
Tipo de Estudio.....	13
Estrategia de Búsqueda.....	13
Criterios de Elegibilidad.....	13
Criterios de Exclusión.....	14
Proceso de Selección de Estudios.....	14
Proceso de Extracción de Datos.....	14
Síntesis de Resultados.....	15
Evaluación del Riesgo de Sesgo.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	21
Conclusión.....	23
ANEXOS.....	25
REFERENCIAS.....	27



## INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida visual irreversible en personas mayores de 50 años. Aunque la forma húmeda de la DMAE representa solo el 10-15% de los casos, (1,2) es responsable de hasta el 90% de la ceguera atribuible a esta condición debido al crecimiento anormal de vasos sanguíneos debajo de la retina, lo que genera edema, hemorragias y daño estructural severo

Los avances terapéuticos han permitido desarrollar estrategias de tratamiento, destacándose dos enfoques principales: las terapias anti-VEGF y las terapias combinadas con terapia fotodinámica (PDT). Los agentes anti-VEGF, como Bevacizumab, Ranibizumab y Aflibercept, han revolucionado el manejo de la DMAE húmeda al inhibir la angiogénesis patológica, mejorando la agudeza visual y reduciendo el grosor macular central (CMT) (2,5).

Sin embargo, estas terapias requieren inyecciones intravítreas frecuentes, lo que implica desafíos asociados como infecciones intraoculares, aumento de la presión intraocular y carga económica para los sistemas de salud y los pacientes. La prevalencia varía significativamente entre diferentes grupos étnicos, las personas de ascendencia europea tienen una prevalencia más alta en comparación con las personas de ascendencia africana o asiática. A nivel global, se estima que alrededor del 8.7% de la población tiene algún tipo de AMD, con una proyección de aumento de los casos a 288 millones en 2040 (2,6).

El diagnóstico temprano es esencial en la prevención primaria en la progresión de la enfermedad, es por ello, que, los exámenes de la vista, reducen el riesgo de desarrollo de complicaciones asociadas a esta enfermedad. Para confirmar el diagnóstico de AMD húmeda, se utilizan varios métodos de imagen. Por ejemplo, la angiografía con fluoresceína permite visualizar los vasos sanguíneos en la retina y la coroides, ayudando a identificar la presencia de edema. Esta técnica debe ser utilizada para detectar vasos anormales que no son visibles con la fluoresceína (4,7). Por otro lado, el diagnóstico por tomografía de coherencia óptica (OCT) permite obtener imágenes de la retina encontrándose hallazgos en cuanto a la extensión de la neovascularización y el edema retinal

Clínicamente, el diagnóstico de la AMD consiste en criterios diagnósticos que incluyen la presencia de drusas (depósitos amarillos debajo de la retina) en la AMD seca, y la evidencia de neovascularización o hemorragias en la AMD húmeda. La clasificación

internacional para la AMD se basa en la apariencia o no de estos depósitos en la retina. Esta progresión puede ser monitorizada por medio de pruebas de imagen periódicas. Las pruebas OCT repetidas son útiles para monitorear los cambios en el grosor retinal y la presencia de líquido subretinal sobre todo como control post intervención, la tomografía de coherencia óptica angiográfica permite detectar la neovascularización temprana lo que mejoraría significativamente el manejo de la AMD húmeda. El seguimiento a largo plazo es crucial; la intervención temprana con terapias como los inhibidores del factor de crecimiento endotelial (anti-VEGF) ha demostrado ser efectiva en la estabilización de la visión y la reducción de la progresión de la enfermedad.

Las terapias anti-VEGF han revolucionado el manejo de la AMD húmeda. Estos agentes, como ranibizumab, aflibercept y bevacizumab, inhiben la angiogénesis patológica, reduciendo así la neovascularización y mejorando la agudeza visual. Ensayos clínicos han demostrado una reducción significativa en la agudeza visual y progresión de la enfermedad (2,8).

Sin embargo, estas terapias requieren inyecciones intravítreas, lo que predispone a efectos secundarios como infecciones y aumento de la presión intraocular. En contraste, la terapia fotodinámica (PDT), que utiliza verteporfin puede ser efectiva en la estabilización de la visión y la reducción de la neovascularización, pero tiene potenciales efectos adversos que incluyen inflamación y daño al tejido retinal adyacente (9–11). Los datos disponibles sugieren que las terapias combinadas son particularmente útiles en pacientes con DMAE húmeda avanzada o refractaria, logrando una mayor estabilidad visual y una reducción significativa en el CMT en comparación con las monoterapias anti-VEGF. Sin embargo, persisten interrogantes importantes sobre la eficacia general y la seguridad de estas estrategias, lo que subraya la necesidad de evaluaciones más detalladas que consideren resultados como la calidad de vida, la incidencia de efectos adversos y la reducción de la progresión de la enfermedad. (9,12,13).

En este contexto, este estudio tiene como objetivo comparar la eficacia y seguridad de las terapias anti-VEGF y las terapias combinadas (anti-VEGF + PDT) en el manejo de la DMAE húmeda. Este enfoque permitirá determinar cuál de estas opciones terapéuticas es más efectiva para mejorar la agudeza visual y reducir el CMT, estableciendo un balance entre beneficios y riesgos, y contribuyendo a optimizar el manejo clínico de esta patología compleja. Adicionalmente, esta investigación responde a las líneas de salud y bienestar promovidas por la Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), con un enfoque en la calidad y seguridad de los tratamientos para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definición**

La degeneración Macular con la Edad (DMAE) afecta principalmente la mácula con una pérdida progresiva de la visión a nivel central, imposibilitando actividades como leer, conducir y el reconocimiento de rostros. La DMAE principalmente tiene como consecuencias ceguera irreversible como complicación principal, sobre todo en personas adultas mayores donde su prevalencia aumenta de manera significativamente.

Existen dos presentaciones de la DMAE, seca y húmeda. La DMAE seca es la forma más común y representa cerca del 80 – 90% de los casos y se caracteriza principalmente por un adelgazamiento gradual de la mácula, posiblemente debido a la formación de depósitos amarillentos o también llamado “drusas” ubicados por debajo de la retina, estos depósitos forman de manera progresiva pérdida de la función celular generando degeneración y subsiguiente pérdida de la visión central.

### **Epidemiología**

La DMAE es frecuente en personas mayores de 50 años, y su prevalencia varía significativamente en función de la región geográfica y los grupos étnicos. Se estima que afecta a más de 196 millones de personas, con una prevalencia que se espera siga aumentando debido al envejecimiento poblacional. Los factores de riesgo generalmente se atribuyen a la edad. Estudios han demostrado que la DMAE varía considerablemente según la ubicación geográfica, esto se debe probablemente a la ubicación geográfica y la etnicidad, por ejemplo, en Europa, existen tasas elevadas de prevalencia, cerca de 25.3% de adultos y adultos mayores padecen de alguna variación de la DMAE (14,15). En contraste, en América Latina existen diferencias significativas al igual que en Asia, que aunque las diferencias son mínimas, se proyecta que para décadas posteriores el envejecimiento rápido incluya en próximas generaciones. Un estudio realizado en Irán, proyecta que el número de casos para el 2050 alcanzará los 5.5 millones. Esto indica que la prevalencia de la DMAE será mayor en países como Europa (12.3%) de ascendencia europea en comparación a otras regiones (16,17).

## **Factores de Riesgo y Fisiopatología**

Frecuentemente el desarrollo de la AMD húmeda se atribuye a la edad avanzada, sin embargo, se ha evidenciado que existen factores extrínsecos como el tabaco y comorbilidades como diabetes y obesidad que aumentan la predisposición de la AMD, estos factores condicionan efectos negativos sobre los vasos sanguíneos y circulación de la retina ya que promueven el proceso de neovascularización coroidea. La exposición prolongada a tóxicos como el tabaco aumenta la probabilidad de desarrollo de DMAE. Estudios demuestran que el consumo se asocia con el desarrollo temprano de la enfermedad.

La edad es uno de los factores que tienen mayor impacto como se ha descrito en párrafos anteriores, esto se apoya por estudios donde la prevalencia es mayor en adultos entre la cuarta década de vida, pero estos datos son imprecisos y dependen del lugar geográfico y otras condiciones. La suma de los diferentes factores ya descritos induce a la formación de neovasos coroideos (CNV), que crecen desde la coroides hacia la retina (2,18,19).

## **Fisiopatología**

La degeneración macular húmeda o neovascular o exudativa, como ya se mencionó es una enfermedad que produce pérdidas severas de la visión en adultos mayores; las características distintivas son el desarrollo de neovascularización coroidea que ocurre de manera anómala desde la coroides y progresión rápida hacia la retina. El mecanismo es simple, esta neovascularización genera fuga de líquido y sustancias que generan a largo tiempo daño a nivel celular. Este proceso está íntimamente relacionado con factores de neovascularización ya que estas sustancias inducen a la angiogénesis patológica.

El proceso de neovascularización coroidea inicia con la formación de neovasos y la filtración de líquidos que forman nuevos vasos, estos neovasos son el resultado de la activación angiogénica y de la respuesta inflamatoria descontrolada que tienden a invadir la retina por medio del epitelio pigmentario retinal (EPR). A medida que estos vasos se forman, la pared de la retina se vuelve más delgada, frágil y permeable, lo que facilita a la fuga de líquido seroso en el espacio subretiniano que aumenta el riesgo de hemorragias, factor de la angiogénesis. En condiciones normales el VEGF se encarga de mantener una

homeostasis vascular, sin embargo, el aumento de niveles de VEGF estimula neovasos (20,21).

Estudios han demostrado que el factor VEGF induce a hipoxia local en la retina y coroides que genera un ciclo de retroalimentación positiva en la cual la hipoxia induce a liberación de factor VEGF formando así nuevos vasos. La proliferación de neovasos favorece la salida de sustancias agravando el daño estructural. Se ha demostrado que la vía de señalización VEGF-2 desempeña un rol en la señalización proangiogénica aumentando la activación de este proceso. La activación de este actor en conjunto con la fosfolipasa C y la proteincinasa C y moléculas inflamatorias y proinflamatorias – proangiogénicas como la angiopoyetina-2 agravan el cuadro inflamatorio que resulta en desprendimiento de epitelio pigmentario y formación de cicatrices subretinianas.

Los avances en la comprensión del rol de estos factores en la formación neovascular han permitido el desarrollo de terapias ANTI-VEGF que bloquean el factor, ralentizando la progresión de neovascularización. Este tipo de inhibidores mejoran y estabilizan la agudeza visual al momento de neutralizar la excreción excesiva del factor VEGF circulante, evitando la unión a sus receptores de las células endoteliales. A medida que la enfermedad progresa, los infiltrados y hemorragias causan enfermedad dando origen a cicatrices fibróticas que alteran la retina, alterando la función normal de las células fotorreceptoras (17,22,23). Las terapias con inhibidores del VEGF ha revolucionado la terapia para el tipo AMD húmeda. Fármacos como el bevacizumab, ranibizumab y aflibercept han demostrado ser eficaces para reducir la neovascularización y controlar la exudación. Estos Agentes ralentizan la progresión de la enfermedad. Hallazgos recientes señalan una reducción el uso de terapias combinadas que generalmente incluyen antiinflamatorios y moduladores del sistema inmunológico (16).

### **Terapias Anti-VEGF**

Como se mencionó, el factor VEGF desempeña un rol importante en la fisiopatología de la enfermedad de la AMD húmeda en la formación de vasos sanguíneos anómalos. Los fármacos anti-VEGF funcionan bloqueando la acción de los VEGF reduciendo la formación de nuevos vasos al momento de bloquear los receptores de las células endoteliales. El tratamiento intravítreo con anti-VEGF ha demostrado ser eficaz en

controlar la progresión de la enfermedad y en casos excepcionales, mejora de la agudeza visual (24,25).

### **Mecanismo y Tipos**

Las terapias anti-VEGF han revolucionado el tratamiento de la AMD húmeda. El VEGF es una proteína que promueve la neovascularización de vasos coroideos anormales que causan filtración, exudación y hemorragia debajo de la retina, lo que puede llevar a una pérdida severa de la visión (26,27). Existen varios tipos de terapias anti-VEGF aprobadas para uso intravítreo en el tratamiento de la AMD húmeda:

1. **Ranibizumab (Lucentis):** Ranibizumab es específico para la retina y coroides y tiene una alta afinidad por el VEGF, lo que permite una inhibición eficaz de la neovascularización (26,27). Este fragmento monoclonal bloquea específicamente isoformas biológicamente activas del VEGF-A.
2. **Aflibercept (Eylea):** tiene una mayor afinidad por el VEGF-A que los receptores endógenos, lo que permite intervalos de dosificación más largos en comparación con ranibizumab (24,28). Tiene mayor eficacia actuando en el control de la neovascularización y la reducción de la exudación retiniana.
3. **Bevacizumab (Avastin):** Aunque no está aprobado específicamente como indicación a la AMD específicamente, se ha demostrado que fragmentos de anticuerpo reducen significativamente el avance de la enfermedad, mejorando la agudeza visual. Además, es ampliamente utilizado debido a su eficacia y menor costo en comparación con otros anti-VEGF (28).

### **Protocolos y Eficacia**

El tratamiento de la AMD húmeda con este tipo de agentes generalmente se realiza por medio de infiltración intravítrea mensualmente. Inicialmente, los pacientes beneficiarios de esta terapia reciben una dosis de carga que generalmente se ajustó según la respuesta del paciente y se extienden según el protocolo establecido y los hallazgos imagenológicos. Estudios han demostrado que el tratamiento con terapias anti-VEGF son bien toleradas, pero existen riesgos a nivel ocular y sistémico y generalmente se asocian al procedimiento (29,30). Otro de los efectos más frecuentes es el alto riesgo de hemorragias a nivel subconjuntival y persistencia de dolor del sitio de inyección.

Los protocolos de tratamiento varían según el régimen de dosificación y la respuesta del paciente. Los dos principales enfoques son:

1. **Dosis Mensual (Programada):** Este régimen implica inyecciones mensuales de anti-VEGF, que han demostrado ser muy eficaces para mantener y mejorar la agudeza visual. Estudios como el MARINA y ANCHOR han mostrado mejoras significativas en la visión con este enfoque.
2. **Tratamiento Según Necesidad:** En este régimen, las inyecciones se administran según la necesidad basada en las pruebas de imagen. Aunque reduce la frecuencia de inyecciones, requiere monitoreo mensual para determinar la necesidad de retratamiento. El estudio HARBOR mostró que los pacientes en el régimen PRN lograron resultados visuales comparables a los de la dosificación mensual, aunque con un menor número de inyecciones (1,28). Aunque las terapias anti-VEGF son generalmente seguras, existen riesgos asociados con su uso. Los efectos secundarios pueden ser oculares y sistémicos:

### **Efectos Secundarios Oculares**

Incluyen dolor ocular, aumento de la presión intraocular, inflamación intraocular y hemorragias. La administración intravítrea repetida puede generar desprendimiento de retina, adicionalmente, existen riesgos más severos como infecciones que incluye la exoftalmitis grave que, aunque generalmente la incidencia es baja, se considera uno de los riesgos de mayor interés en esta terapia (30,31).

### **Efectos Secundarios Sistémicos**

Aunque son poco frecuentes, existen preocupación por algunos efectos sistémicos como el aumento en el resto de eventos tromboembólicos y por consiguientes patologías como accidente cerebrovascular e infartos de miocardio (1,32).

### **Terapia Fotodinámica (PDT)**

La terapia fotodinámica (PDT) utiliza un agente fotosensibilizador activado por luz láser para destruir los vasos sanguíneos anormales en la AMD húmeda. El agente fotosensibilizador más comúnmente utilizado es la verteporfina, que se administra por vía intravenosa y se activa mediante un láser de baja potencia dirigido a la mácula (32,33).

La activación de este agente produce especies reactivas de oxígeno que inducen a un daño de manera selectiva en las células endoteliales, evitando así formación de nuevos vasos. Este daño selectivo generalmente genera trombosis y oclusión de los neovasos, lo que reduce la exudación y progresión de la angiogénesis. No obstante, la PDT no solo tiene efecto sobre los vasos anómalos sino también tejido normal con limitación en tejidos oculares. El tratamiento con PDT realiza en sesiones programadas y depende de la respuesta del paciente y los cambios a nivel ocular (9).

La PDT es generalmente bien tolerada, pero puede causar efectos secundarios. Los efectos adversos más comunes incluyen inflamación ocular, dolor ocular, y visión borrosa temporal. En raras ocasiones, puede causar daño al tejido retinal adyacente y cicatrices subretinales (1,32).



**Objetivo general:**

- Comparar la eficacia y seguridad de las terapias anti-VEGF y la terapia fotodinámica (PDT) en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad húmeda, considerando la mejora en la agudeza visual, la reducción de la progresión de la enfermedad, y la calidad de vida de los pacientes.

**Objetivos específicos:**

- Analizar la eficacia de las terapias anti-VEGF versus la terapia fotodinámica en pacientes con degeneración macular húmeda.
- Determinar la eficacia de las terapias anti-VEGF versus la terapia fotodinámica combinada en la recuperación de la agudeza visual en pacientes con degeneración macular húmeda.
- Examinar la seguridad de las terapias anti-VEGF y la terapia fotodinámica en términos de la incidencia de efectos adversos y complicaciones asociadas con cada tratamiento.

## **Metodología**

### **Tipo de Estudio**

Se trata de un estudio de tipo descriptivo-correlacional, basado en una revisión sistemática. Los métodos de esta revisión se estructurarán conforme a las guías *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, recomendadas por la EQUATOR NETWORK.

### **Estrategia de Búsqueda**

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, Web of Science para identificar estudios relevantes que evalúen la eficacia de terapias anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) en comparación con la terapia fotodinámica (PDT) con verteporfín en pacientes con degeneración macular húmeda relacionada con la edad (AMD). Se emplearán términos Decs/Mesh como "Anti-VEGF", "Photodynamic Therapy", "Age-related Macular Degeneration" y otros relacionados. La búsqueda se limitará a artículos publicados en inglés y español durante los últimos 5 años. La ecuación de búsqueda para cada base de datos se ajustará según los términos específicos.

### **Criterios de Elegibilidad**

- Criterios de Inclusión: Se incluyeron estudios que cumplan con los siguientes criterios:
  - Pacientes adultos  $\geq 50$  años con diagnóstico de AMD húmeda.
  - Intervenciones con terapias anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) o terapia fotodinámica (PDT) con verteporfín.

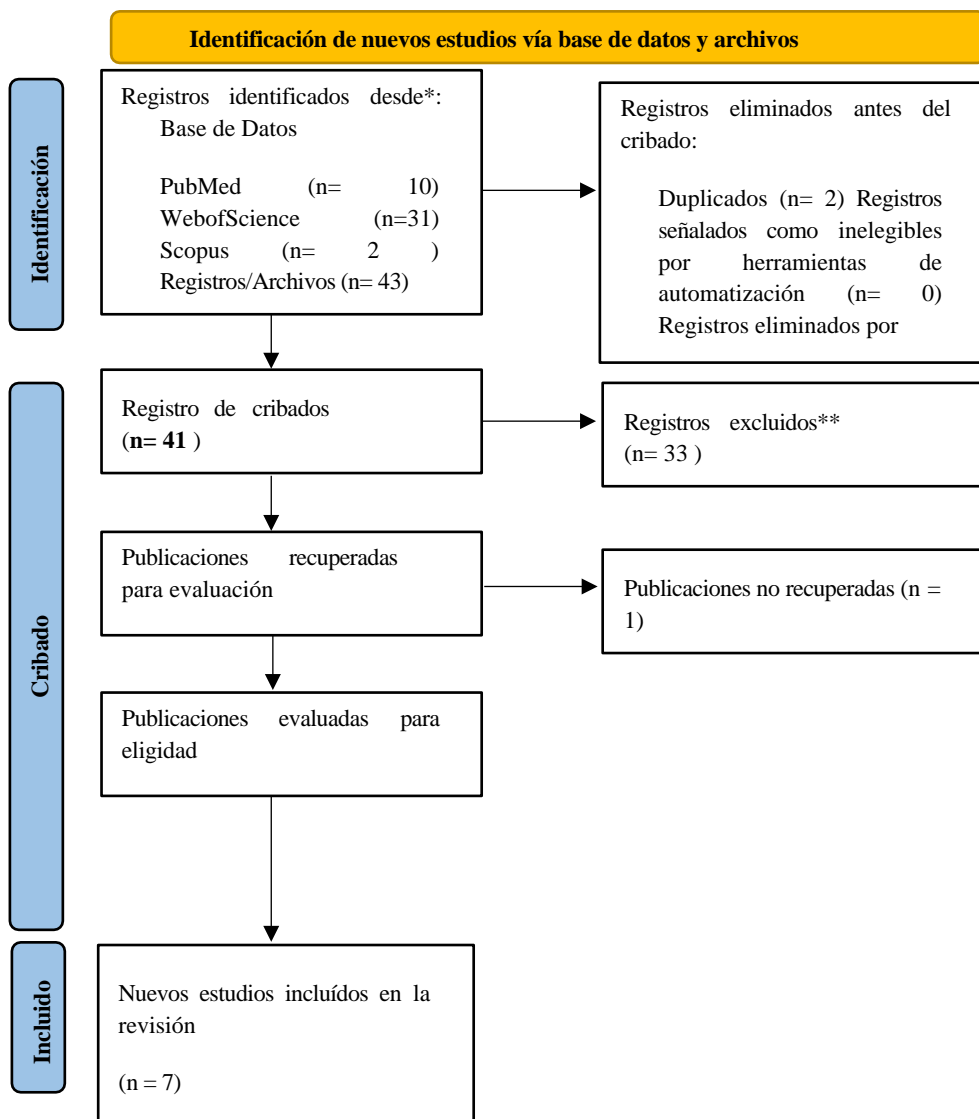
- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y estudios retrospectivos comparativos.
- Resultados primarios como mejora en agudeza visual (líneas ganadas en tabla ETDRS) y reducción de la progresión de la enfermedad (mediante OCT y angiografía fluoresceínica). Resultados secundarios como calidad de vida relacionada con la visión (VFQ-25), incidencia de efectos adversos y necesidad de retratamientos.
- **Criterios de Exclusión:**
  - Se excluyó estudios secundarios, como revisiones literarias, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
  - No se incluyó estudios con reportes de caso o aquellos no basados en seres humanos.

### **Proceso de Selección de Estudios**

El proceso de selección consistió en dos etapas principales: **Filtro 1:** Se realizó una revisión independiente de los títulos y resúmenes de los artículos mediante la herramienta en línea Rayyan, aplicando los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. **Filtro 2:** Los artículos seleccionados tras el Filtro 1 fueron revisados en una matriz que recolectó los datos específicos necesarios para decidir si se incluye o no.

### **Proceso de Extracción de Datos**

Los fueron recolectados y organizados en una tabla diseñada en Microsoft Excel. La tabla incluyó: Autor, tipo de estudio, año de publicación, tamaño de muestra, población objetivo, tipo de intervención, medidas de efecto como RR (Razón de Riesgo) y HR (Hazard Ratio). Fig 1



## Síntesis de Resultados

Los resultados de los estudios se detallan en la sección de resultados en tablas detalladas que resumen las características de los estudios, agrupando los resultados de los brazos de intervención (anti-VEGF y PDT) en cuanto a agudeza visual y progresión de la enfermedad, esto permitió realizar comparaciones entre el grupo control e intervención.

## Evaluación del Riesgo de Sesgo

Se realizó el análisis de sesgos utilizando la herramienta Study Quality Assessment tools del National Heart, Lung, Blood, Institute (NHLBI) según el tipo de estudio. Esta herramienta permite evaluar según dominios la calidad del diseño metodológico además de evaluar si existe o no riesgo de sesgo. Para la aplicación de la misma se evaluó por medio de 14 preguntas según el tipo de estudio. Estas herramientas ayudarán a determinar si los estudios presentan bajo, medio o alto riesgo de sesgo a través de preguntas divididas en dominios específicos. La herramienta de evaluación de calidad del NHLBI clasifica los estudios como de buena, regular o mala calidad en función del número de criterios cumplidos de las 14 preguntas evaluadas. Un estudio se considera de buena calidad si cumple con al menos 9 a 12 criterios, ya que las fallas, si existen, son menores y no comprometen la validez del estudio. Se clasifica como de regular calidad si cumple entre 8 y 11 criterios, indicando la presencia de algunas debilidades metodológicas que pueden afectar los resultados, pero no de forma determinante. Finalmente, un estudio es de mala calidad si cumple con menos de 8 criterios, debido a problemas graves en el diseño, implementación o reporte que ponen en duda la validez de sus conclusiones. La clasificación de los estudios incluidos se describe a continuación.

<b>Autor</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Riesgo de Sesgo</b>
<b>Nguyen et al.</b>	2015	8	Riesgo regular/moderado
<b>Gao Y, et al</b>	2016	7	Riesgo alto
<b>Lukacs et al</b>	2018	7	Riesgo alto
<b>Saviano S, et al .</b>	2018	9	Riesgo bajo
<b>Corazza et al</b>	2018	8	Riesgo regular/moderado
<b>Smid et al.</b>	2021	8	Riesgo regular/moderado
<b>Hatz K, et al .</b>	2023	8	Riesgo regular/moderado

## Resultados

Para los resultados preliminares se realizará una tabla de contingencia que contengan las características de los estudios incluidos. Esta tabla tendrá las variables predefinidas en este protocolo y se describe a continuación con los resultados preliminares del proceso de extracción de datos del segundo filtro.

En general, los estudios muestran que la terapia anti-VEGF resultan ser más eficaces, esto se debe que mejoran la agudeza visual, esto se debe probablemente a la variación en la duración del efecto, principalmente el Bevacizumab y Aflibercept requieren menor cantidad de inyecciones necesarias. Adicionalmente en términos de eficacia, se ha evidenciado diferencias significativas en eventos adversos, sin embargo, es necesario considerar que factores como la duración de las sesiones y las cantidades pueden o no ofrecer ventajas a largo plazo.

Autor	Año de publicación	Población de estudio	N total de la población	Terapias	N de intervenciones
Hatz K, et al .	2015	Pacientes con AMD neovascular	40	Ranibizumab, SF PDT	SF PDT: 19, Monoterapia: 21
Saviano S, et al (34).	2016	Pacientes con AMD neovascular	62	Bevacizumab + RF PDT, Bevacizumab	Bevacizumab + RF PDT: 31, Monoterapia: 31
Nguyen CL et al. (35)	2018	Pacientes con neovascularización macular	8320	Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept, Pegaptanib	Ranibizumab: 2000, Bevacizumab: 3120, Aflibercept: 2412, Pegaptanib: 788
Gao Y, et al (36) .	2018	Pacientes con neovascularización coroidea por AMD	1260	Monoterapia anti-VEGF vs. terapia combinada PDT + anti-VEGF	Monoterapia: 587, Terapia combinada: 673
Corazza P, et. al (37).	2021	Pacientes con degeneración macular húmeda	780	Aflibercept, Ranibizumab, Bevacizumab	Aflibercept: 457, Ranibizumab: 373, Bevacizumab: 35
Lukacs et al (38).	2023	Pacientes con degeneración macular exudativa	47	Ranibizumab, Aflibercept	Ranibizumab: 23, Aflibercept: 24

Los estudios evaluados investigan la eficacia de diversas terapias en la reducción del grosor macular central (CMT por sus siglas en inglés). Las terapias anti-VEGF, se compararon tanto entre sí como con terapias combinadas, como Ranibizumab + PDT o Bevacizumab + PDT.

Varios estudios, comparan los efectos de monoterapias anti-VEGF (como Ranibizumab y Bevacizumab) sobre la reducción del CMT. Nguyen et al. (2018) mostró que Bevacizumab resultó ser más efectivo que Ranibizumab en la reducción del CMT, con una disminución de  $-17.3 \mu\text{m}$   $p=0.004$ , indicando una diferencia estadísticamente significativa. Mientras que Gao et al. (2018), por su parte, mostró que la terapia combinada produjo una reducción mayor del CMT en comparación con la monoterapia, con una disminución de  $-22.1 \mu\text{m}$   $p=0.03$ , lo que sugiere que la combinación de terapias anti-VEGF es más efectiva que la monoterapia.

En cambio, Ranibizumab y Aflibercept ambos estudios muestran reducciones significativas en el CMT con valores de  $p=0.05$  y  $p<0.05$ , respectivamente, lo que sugiere que, aunque las diferencias entre los tratamientos fueron marginales, al parecer, aflibercept parece ser ligeramente más eficaz en la reducción del grosor macular.

Autor y Año	Terapia Comparada		Reducción Promedio CMT ( $\mu\text{m}$ )	del IC 95%	Significancia Estadística
Nguyen et al. (2018)	Bevacizumab vs Ranibizumab		-17.3	(5.4, 29.1)	P = 0.004
Gao Y, et al (36)	Monoterapia anti-VEGF vs Terapia Combinada		-22.1	(10.5, 33.7)	P = 0.03
Lukacs et al (38)	Ranibizumab vs Aflibercept		-21.4	(8.0, 34.8)	P = 0.05
Saviano S, et al (34)	Bevacizumab + PDT vs Bevacizumab Monoterapia		-25.7	NR	P < 0.05
Corazza et al (37)	Ranibizumab vs Aflibercept		-20.6	NR	P < 0.05
Smid et al. (2020) (39)	PDT + Bevacizumab vs Bevacizumab		-21.3	NR	P=0.038

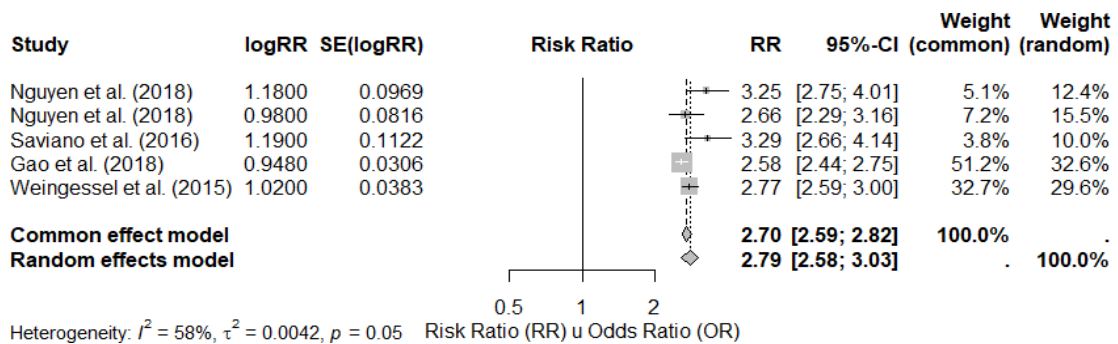
### Eficacia de las Terapias Combinadas

Las terapias combinadas, como Ranibizumab + PDT y Bevacizumab + PDT, fueron estudiadas en trabajos como los de Gomi y Saviano. En ambos estudios, la combinación de Ranibizumab o Bevacizumab con PDT mostró una reducción significativamente mayor

en el CMT en comparación con la monoterapia. Se evidencia una disminución promedio del CMT de  $-27.1 \mu\text{m}$  para la combinación de Ranibizumab + PDT, frente a  $-20.2 \mu\text{m}$  para la monoterapia de Ranibizumab, con un valor ( $p < 0.05$ ) (35). De manera similar, Saviano et al. (2016) mostró que la combinación de Bevacizumab + PDT produjo una mayor reducción del CMT en comparación con la monoterapia, con un valor  $P < 0.05$ , sugiriendo que las terapias combinadas son más efectivas en la reducción del CMT

### Comparación entre Anti-VEGF y Terapias Combinadas

Las terapias combinadas ofrecen una reducción mayor del CMT en comparación con las monoterapias anti-VEGF. En estudios como los de Smid et al (39), la combinación de PDT + Bevacizumab mostró una reducción significativa del CMT de  $-21.3 \mu\text{m}$ , con un valor  $p$  de 0.038, lo que sugiere que la combinación de terapias es más efectiva para reducir el edema macular en pacientes con AMD **Fig 1**.



Las terapias analizadas son aproximadamente 2.7 a 2.8 veces más efectivas que el control para reducir el grosor retiniano central (CMT) en pacientes con patologías maculares. Todos los estudios individuales muestran eficacia significativa con intervalos de confianza que no incluyen el valor 1, lo que confirma que las terapias tienen un efecto positivo y relevante. La heterogeneidad moderada ( $I = 58\%$ ) indica que existen diferencias entre los estudios, pero el efecto general sigue siendo fuerte y significativo, lo que respalda el uso de estas terapias en la práctica clínica.



## Discusión

Los resultados de esta revisión, incluyen una gama de opciones terapéuticas combinadas con los anti-VEGF, estas terapias demuestran una reducción significativa en la reducción del grosor retiniano central, donde el promedio aproximadamente 2.7 a 2.8 veces más efectivas que el control para reducir el grosor retiniano, lo que es consistente con los hallazgos previos en la literatura, Nguyen et al (35). destaca la superioridad de Bevacizumab sobre Ranibizumab en la reducción del CMT, con un RR de 3.25 (IC 95%: 2.75 - 4.01) p de 0.004 esta diferencia es importante desde un punto de vista clínico, ya que los resultados sugieren que Bevacizumab podría ofrecer mejores resultados en términos de reducción del CMT y, por tanto, de mejora en la agudeza visual (35,40). Sin embargo, Zhou, et al. demuestra que para que una terapia sea efectiva debe mostrar cambios a nivel de las diferentes capas de la retina, esto se logra mediante el uso de tomografía de coherencia óptica, determinar el grosor de la retina proporciona una visión clínica real del efecto de estas terapias (15,22).

De manera similar, Gao et al. mostró una reducción significativa del CMT en comparación con la monoterapia, RR de 2.58 (IC 95%: 2.44 - 2.75) lo que refuerza la idea de que las combinaciones de terapias ofrecen un mejor control del edema macular. Otros estudios comparativos sugieren de forma similar que los anti-VEGF son eficaces para reducir el CMT, siendo el Aflibercept el agente que mostró una ligera superioridad, esto indicaría ser preferido en pacientes con un mayor riesgo de recaídas o peor respuesta al tratamiento. Estos hallazgos son coherentes con estudios anteriores sugieren que la terapia combinada no solo es más efectiva en términos de reducción del CMT, sino que también podría reducir la frecuencia de procedimientos innecesarios, mejorando la adherencia al tratamiento y reduciendo los riesgos asociados con las inyecciones repetidas RR de 2.77 (IC 95%: 2.59 - 3.00), evidencia a favor de que el uso de terapias combinadas es beneficioso en el contexto del edema macular en edad avanzada (25,41).

Los estudios de esta revisión son similares a los hallazgos de Palakkamanil et al. El cual evaluó las terapias en un contexto similar en cuanto a la retinopatía serosa central crónica, dando como resultado mejorías poco significativas de la agudeza visual, estos resultados se atribuyen probablemente a comorbilidades preexistentes y, posiblemente esto pueda influir o no en la adherencia a las terapias.

Este estudio consideró comorbilidades de base y demuestra que únicamente las únicas y combinadas resultan ser beneficiosas en personas con esta condición específica (15,35).

## Conclusiones

Las terapias combinadas ofrecen una alternativa eficaz en pacientes refractarios o en quienes se requiere reducir la frecuencia de las inyecciones. Además, estas terapias se consideran seguras, con una incidencia de complicaciones controlada cuando se siguen adecuadamente los protocolos de tratamiento. No obstante, la individualización de los tratamientos según las características del paciente es crucial para maximizar la eficacia y minimizar los riesgos. Este estudio aporta nuevas evidencias que refuerzan la importancia de las terapias anti-VEGF en la gestión de la DMAE húmeda y destaca el valor añadido de la combinación con PDT en casos específicos, proponiendo una dirección clara para futuros estudios enfocados en la personalización del tratamiento.

Esta revisión demuestra que el uso de terapias combinadas (anti-VEGF + PDT) han mostrado ventajas significativas en casos de resistencia a monoterapias o en pacientes con enfermedad avanzada. Estas combinaciones reducen el CMT de manera más eficaz en comparación con las monoterapias, como lo demuestran los estudios de esta revisión, con una disminución significativa del grosor macular y mayor estabilidad visual. Sin embargo, esta mejora no siempre se traduce en ganancias sustanciales de agudeza visual en comparación con la monoterapia.

Las terapias anti-VEGF presentan un perfil de seguridad aceptable, aunque las inyecciones intravítreas están asociadas con eventos adversos locales como infecciones e inflamación intraocular. En el caso de las terapias combinadas, no se observó un aumento significativo en la incidencia de efectos adversos graves, pero se destaca el riesgo potencial de fototoxicidad asociado con la PDT. Esto sugiere que las terapias combinadas son seguras cuando se aplican con protocolos adecuados. Las terapias combinadas ofrecen la ventaja de reducir la frecuencia de las inyecciones necesarias, mejorando la adherencia al tratamiento y disminuyendo los riesgos relacionados con procedimientos repetidos. Esta característica podría beneficiar a pacientes con dificultades para asistir a consultas frecuentes o aquellos con mala respuesta a las monoterapias.

Esta revisión aporta hallazgos importantes en cuanto las terapias combinadas en la degeneración macular en edad húmeda, destacando que, pese a que existen resultados prometedores en que el uso combinado de terapias tiene mejores resultados, aún la terapia anti-VEGF resulta ser más efectiva en ciertos contextos, por lo que es importante la individualización del tratamiento según la respuesta clínica de cada paciente. Dado el perfil de seguridad y eficacia observado, las terapias anti-VEGF y su combinación con

PDT deberían tener seguimiento continuo, especialmente en términos de predicción de respuesta y optimización de los esquemas de tratamiento.

## ANEXOS

Ecuaciones de búsqueda utilizadas en la selección de artículos

### - **Criterios de Búsqueda PubMed:**

((Efficacy OR Effectiveness OR "Visual Acuity" OR "Disease Progression" OR "Quality of Life" OR ("Treatment Outcome"[Mesh])) AND ("Anti-VEGF" OR "VEGF inhibitors" OR "Ranibizumab" OR "Aflibercept" OR "Bevacizumab" OR ("Angiogenesis Inhibitors"[Mesh])) AND ("Photodynamic Therapy" OR PDT OR "Photodynamic Treatment" OR Verteporfin OR ("Photochemotherapy"[Mesh])) AND ("Age-related Macular Degeneration" OR AMD OR "Wet AMD" OR "Neovascular AMD" OR ("Macular Degeneration"[Mesh])) AND ("Comparison" OR "Versus" OR "Compared to"))

### - **Criterios de Búsqueda Scopus:**

TITLE-ABS-KEY (("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Treatment outcome" OR "Visual acuity" OR "Disease progression" OR "Quality of life") AND ("anti-VEGF" OR "VEGF inhibitors" OR "ranibizumab" OR "aflibercept" OR "bevacizumab") AND ("Photodynamic Therapy" OR "PDT" OR "photodynamic treatment" OR "verteporfin") AND ("Age-related macular degeneration" OR "AMD" OR "wet AMD" OR "neovascular AMD") AND ("Comparison" OR "versus" OR "compared to"))

- **Crterios de Búsqueda Web of Science:**

TS=((("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Treatment outcome" OR "Visual acuity" OR "Disease progression" OR "Quality of life") AND ("anti-VEGF" OR "VEGF inhibitors" OR "ranibizumab" OR "aflibercept" OR "bevacizumab") AND ("Photodynamic Therapy" OR "PDT" OR "photodynamic treatment" OR "verteporfin"))) AND ("Age-related macular degeneration" OR "AMD" OR "wet AMD" OR "neovascular AMD") AND ("Comparison" OR "versus" OR "compared to")) AND TI=(("anti-VEGF" AND "photodynamic therapy"))

## REFERENCIAS

1. Veritti D, Sarao V, Soppelsa V, Danese C, Chhablani J, Lanzetta P. Managing Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Clinical Practice: Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 325 [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2024 Jun 8];11(2):325. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/2/325/htm>
2. Tsilimbaris MK, López-Gálvez MI, Gallego-Pinazo R, Margaron P, Lambrou GN. Epidemiological and Clinical Baseline Characteristics as Predictive Biomarkers of Response to Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular AMD. *J Ophthalmol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jun 8];2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27073691/>
3. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: Switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Mar 3;16(3):365–74.
4. Sharma D, Zachary I, Jia H. Mechanisms of Acquired Resistance to Anti-VEGF Therapy for Neovascular Eye Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jun 8];64(5):28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37252731/>
5. Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2014 Oct 26;142:19–25.
6. Sasaki M, Kawasaki R, Yanagi Y. Early Stages of Age-Related Macular Degeneration: Racial/Ethnic Differences and Proposal of a New Classification Incorporating Emerging Concept of Choroidal Pathology. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jun 8];11(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362505/>
7. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2010 May 1;117(5):921–7.
8. Liu D, Zhang C, Zhang J, Xu GT, Zhang J. Molecular pathogenesis of subretinal fibrosis in neovascular AMD focusing on epithelial-mesenchymal transformation

- of retinal pigment epithelium. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Jun 8];185. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37536385/>
9. Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new?: A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jun 8];103:253–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678602/>
  10. Prea SM, Chan EC, Dusting GJ, Vingrys AJ, Bui B V., Liu GS. Gene Therapy with Endogenous Inhibitors of Angiogenesis for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Beyond Anti-VEGF Therapy. *J Ophthalmol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 8];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821585/>
  11. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Basingstoke)*. 2015 Jun 12;29(6):721–31.
  12. Ba J, Peng RS, Xu D, Li YH, Shi H, Wang Q, et al. Drug Design, Development and Therapy Dovepress intravitreal anti-veGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 8]; Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S86269>
  13. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jun 16;2020(5).
  14. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10(1).
  15. Roshanshad A, Roshanshad R, Moosavi SA, Ardekani A, Nabavizadeh SS, Fereidooni R, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Iran and its projections through 2050: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2023 Dec 1;23(1).



16. Gao Y, Yu T, Zhang Y, Dang G. Anti-VEGF Monotherapy Versus Photodynamic Therapy and Anti-VEGF Combination Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Aug 1;59(10):4307–17.
17. Marngar R, Pandey AN, Sharma S. Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology Comparing macular thickness and visual acuity responses retinal vein occlusion versus diabetic macular edema following anti vascular endothelial growth factor therapy: A retrospective analysis. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2024;10(3):560–7.
18. 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. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2024 Jun 8];2(2):e106–16. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2214109X13701451/fulltext>
19. Friedman DS, O’Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, DeJong PTVM, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Archives of Ophthalmology*. 2004 Apr;122(4):564–72.
20. Smid LM, Vermeer KA, Wong KT, Martinez Ciriano JP, de Jong JH, Davidoiu V, et al. Detailed optical coherence tomography angiographic short-term response of type 3 neovascularization to combined treatment with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Oct 31];99(2):207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602240/>
21. Mukai R, Honjo J, Tanaka K, Sekiryu T. Exploring the comparative regressive effects of aflibercept and faricimab on pigment epithelial detachment. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Oct 31];24(1):1–6. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-024-03663-8>
22. Zhou D, Hu Y, Qiu Z, Liu Z, Jiang H, Kawasaki R, et al. Retinal layers changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-VEGF agents. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 31];23(1):1–8. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-023-03203-w>

23. Yamashiro K, Oishi A, Hata M, Takahashi A, Tsujikawa A. Visual acuity outcomes of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration in clinical trials. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Oct 31];65(6):741–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10384-021-00869-x>
24. Yamashiro K, Oishi A, Hata M, Takahashi A, Tsujikawa A. Visual acuity outcomes of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration in clinical trials. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Oct 31];65(6):741–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10384-021-00869-x>
25. Gao Y, Yu T, Zhang Y, Dang G. Anti-VEGF Monotherapy Versus Photodynamic Therapy and Anti-VEGF Combination Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Aug 1;59(10):4307–17.
26. Han X, Chen Y, Gordon I, Safi S, Lingham G, Evans J, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2023;30(3):213–20.
27. Yerramothu P. New Therapies of Neovascular AMD-Beyond Anti-VEGFs. *Vision (Basel)* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Jun 8];2(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735894/>
28. Khanna S, Komati R, Eichenbaum DA, Hariprasad I, Ciulla TA, Hariprasad SM. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. *BMJ Open Ophthalmol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jun 8];4(1):e000398. Available from: <https://bmjophth.bmj.com/content/4/1/e000398>
29. Marngar R, Pandey AN, Sharma S. Comparing macular thickness and visual acuity responses retinal vein occlusion versus diabetic macular edema following anti vascular endothelial growth factor therapy: A retrospective analysis. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2024;10(3):560–7.
30. Palakkamanil M, Munro M, Sethi A, Adatia F. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for the treatment of chronic central serous retinopathy: a

- meta-analysis of the literature. Vol. 8, *BMJ Open Ophthalmology*. BMJ Publishing Group; 2023.
31. Gurung RL, FitzGerald LM, Liu E, McComish BJ, Kaidonis G, Ridge B, et al. Predictive factors for treatment outcomes with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in diabetic macular edema in clinical practice. *Int J Retina Vitreous*. 2023 Dec 1;9(1).
  32. Finger RP, Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, et al. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration-A systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2024 Jun 8];20(1):1–14. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-020-01554-2>
  33. Roth S, Wermer-Colan A. Machine Learning Methods for Systematic Reviews:: A Rapid Scoping Review. *Dela J Public Health* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jun 8];9(4):40. Available from: [/pmc/articles/PMC10759980/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111111/)
  34. Saviano S, Leon PE, Mangogna A, Tognetto D. Combined therapy (intravitreal bevacizumab plus verteporfin photodynamic therapy) versus intravitreal bevacizumab monotherapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: a 1-year follow-up study. *Digit J Ophthalmol*. 2016;22(2):46–53.
  35. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2018 May 30;18(1).
  36. Gao Y, Yu T, Zhang Y, Dang G. Anti-VEGF Monotherapy Versus Photodynamic Therapy and Anti-VEGF Combination Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Aug 1;59(10):4307–17.
  37. Corazza P, D'Alterio FM, Kabbani J, Alam MMR, Mercuri S, Orlans HO, et al. Long-term outcomes of intravitreal anti-VEGF therapies in patients affected by neovascular age-related macular degeneration: a real-life study. *BMC Ophthalmol*. 2021 Dec 1;21(1).

38. Lukacs R, Schneider M, Nagy ZZ, Sandor GL, Kaan K, Asztalos A, et al. Seven- year outcomes following intensive anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 2023 Dec 1;23(1).
39. Smid LM, Vermeer KA, Wong KT, Martinez Ciriano JP, de Jong JH, Davidoiu V, et al. Detailed optical coherence tomography angiographic short-term response of type 3 neovascularization to combined treatment with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2021 Mar 1;99(2):207–14.
40. Lombardo M, Serrao S, Lombardo G. Challenges in Age-Related Macular Degeneration: From Risk Factors to Novel Diagnostics and Prevention Strategies. Vol. 9, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
41. Lukacs R, Schneider M, Zsolt Nagy Z, Laszlo Sandor G, Kaan K, Asztalos A, et al. Seven-year outcomes following intensive anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. [cited 2024 Oct 31]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.TheCreativeCommonsPublicDomain Dedicationwaiv



## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jean Luis Arroyave Pico portado de la cédula de ciudadanía N.º 1312098047. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación "Terapia anti-VEGF versus Fototerapia dinámica en pacientes con degeneración macular húmeda relacionada a la edad. Revisión sistemática" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Aoguen, 27 de noviembre de 2024



Jean Luis Arroyave Pico

C.I. 1312098047