Tratamientos para la atrofia geográfica
Treatments for geographic atrophy

JF. Santamaría, J. Monés

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):423-428
doi: 10.18176/annalsoftal.0099

Resumen

La atrofia geográfica (AG) secundaria a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) constituye una de las principales causas de pérdida visual progresiva en la población mayor de 70 años, sin que exista actualmente un tratamiento curativo consolidado. La identificación del papel central del sistema del complemento en su fisiopatología ha permitido el desarrollo de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad. Pegcetacoplan, inhibidor del componente C3, y avacincaptad pegol, inhibidor del componente C5, han demostrado reducir de forma modesta pero consistente la velocidad de crecimiento del área de AG en ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, su beneficio funcional es limitado a corto plazo y requieren tratamiento intravítreo crónico.

Los estudios en vida real han aportado información clave sobre seguridad, particularmente en relación con la inflamación intraocular, la vasculitis retiniana y la neovascularización secundaria asociadas principalmente a pegcetacoplan. Dada la heterogeneidad en la presentación clínica y en la progresión de la enfermedad, la valoración de factores como el fenotipo de la atrofia, la velocidad de progresión, el compromiso foveal y el estado funcional del ojo contralateral, resulta fundamental para estimar el potencial beneficio del tratamiento en cada paciente.

Palabras clave: Atrofia geográfica. Degeneración macular asociada a la edad. Inhibición del complemento. Pegcetacoplan. Avacincaptad pegol.

Resum

L'atròfia geogràfica (AG) secundària a la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) constitueix una de les principals causes de pèrdua visual progressiva en la població major de 70 anys, sense que existeixi actualment un tractament curatiu consolidat. La identificació del paper central del sistema del complement en la seva fisiopatologia ha permès el desenvolupament de les primeres teràpies modificadores de la malaltia. Pegcetacoplan, inhibidor del component C3, i avacincaptad pegol, inhibidor del component C5, han demostrat reduir de manera modesta però consistent la velocitat de creixement de l'àrea d'AG en assaigs clínics fase III. No obstant això, el benefici funcional és limitat a curt plaç i requereixen un tractament intravítri crònic.

Els estudis en vida real han aportat informació clau sobre seguretat, especialment en relació amb la inflamació intraocular, la vasculitis retiniana i la neovascularització secundària associades principalment a pegcetacoplan. Atès l'elevat grau d'heterogeneïtat en la presentació clínica i en la progressió de la malaltia, l'avaluació de factors com el fenotip de l'atròfia, la velocitat de progressió, el compromís foveal i l'estat funcional de l'ull contralateral és fonamental per estimar el benefici potencial del tractament en cada pacient.

Paraules clau: Atròfia geogràfica. Degeneració macular associada a l'edat. Inhibició del complement. Pegcetacoplan. Avacincaptad pegol.

Abstract

Geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration represents one of the leading causes of progressive visual loss in individuals over 70 years of age, and no curative treatment is currently available. Identification of the central role of the complement system in its pathophysiology has led to the development of the first disease-modifying therapies. Pegcetacoplan, a C3 inhibitor, and avacincaptad pegol, a C5 inhibitor, have demonstrated modest but consistent reductions in the rate of GA lesion growth in phase III clinical trials. However, functional benefit remains limited short-term and treatment requires chronic intravitreal administration.

Real-world studies have provided important safety information, particularly regarding intraocular inflammation, retinal vasculitis and secondary neovascularization, mainly associated with pegcetacoplan. Given the heterogeneity in clinical presentation and disease progression, assessment of factors such as GA phenotype, progression rate, foveal involvement and functional status of the fellow eye is essential to estimate the potential benefit of treatment for each individual patient.

Keywords: Geographic atrophy. Age-related macular degeneration. Complement inhibition. Pegcetacoplan. Avacincaptad pegol.

9.2. Tratamientos para la atrofia geográfica
Treatments for geographic atrophy

JF. Santamaría, J. Monés
Institut de la Màcula. Barcelona Macula Foundation. Barcelona.

Correspondencia:
Juan Francisco Santamaría
E-mail: jsantamaria@institutmacula.com

Introducción

La AG representa la fase avanzada de la DMAE no neovascular y se caracteriza por la pérdida progresiva del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores, con preservación inicial de la membrana de Bruch. La progresión de la enfermedad conduce a un deterioro visual gradual que se vuelve grave cuando la fóvea se ve comprometida[1].

Estudios genéticos han demostrado la asociación entre polimorfismos en genes reguladores del complemento, como CFH, CFI, C3 y C5, y el desarrollo de DMAE y AG. Asimismo, análisis histopatológicos han mostrado depósitos de componentes del complemento en drusas y regiones atróficas, lo que respalda su implicación en la fisiopatología de la enfermedad[2].

Durante décadas, el manejo de la AG se ha limitado a la suplementación antioxidante, la modificación de factores de riesgo y la rehabilitación visual. La ausencia de tratamientos modificadores de la progresión estructural subrayaba la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, la inhibición del complemento ha emergido como una de las aproximaciones más prometedoras.

Pegcetacoplan actúa bloqueando el componente C3, interfiriendo tempranamente en la cascada del complemento, mientras que avacincaptad pegol inhibe específicamente el componente C5, evitando la formación del complejo de ataque a membrana. Ambos tratamientos buscan ralentizar la progresión de la atrofia y retrasar la afectación foveal.

Resultados de ensayos clínicos

Pegcetacoplan

Los ensayos OAKS y DERBY fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con procedimiento simulado que evaluaron la eficacia y seguridad de pegcetacoplan administrado mensualmente o cada dos meses en pacientes con AG secundaria a DMAE[1].

A los 24 meses, el ensayo OAKS mostró una reducción del crecimiento del área de AG del 22% en el grupo tratado mensualmente y del 18% en el grupo tratado cada dos meses en comparación con el grupo control. En el ensayo DERBY, las reducciones fueron del 19 y 16%, respectivamente. Estos resultados demostraron una eficacia consistente, con un efecto acumulativo a lo largo del tiempo. A los 48 meses las curvas de los beneficios anatómicos siguieron separándose con una preservación de tejido retiniano de 3,16 y de 2,7 mm^2 en los grupos de tratamiento mensual y cada dos meses respectivamente con respecto al grupo control, lo que a nivel macular supone una preservación de tejido muy relevante.

Por otra parte, estudios retrospectivos sobre los efectos del fármaco sobre los fotorreceptores alrededor de la AG mostraron reducciones de pérdida de área del 77 y 66% al año en los grupos

de tratamiento mensual y cada dos meses con respecto al grupo control[3].

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la agudeza visual mejor corregida entre los grupos tratados y el grupo placebo a los dos años. Sin embargo, un análisis *post hoc* demostró una reducción del 38 y del 12% del riesgo de pérdida de visión a 20/200 o peor en los grupos de tratamiento mensual y cada dos meses, respectivamente. Por otra parte, el riesgo de escotoma absoluto de los cuatro puntos centrales en la microperimetría se redujo a los dos años en un 34 y 36% en los grupos de tratamiento mensual y cada dos meses con respecto al grupo control, y en un 43 y 48% de escotoma absoluto de los 16 puntos centrales de la microperimetría[4]. Este hallazgo subraya que el beneficio funcional si bien no se aprecia a corto plazo, sí se observa a medio plazo.

Un aspecto relevante fue el aumento de la incidencia de conversión a DMAE neovascular en los grupos tratados, que alcanzó aproximadamente el 10-12%, frente al 3-4% en el grupo control. Este fenómeno se ha interpretado como un posible efecto de clase de la inhibición del complemento[4].

Avacincaptad pegol

El ensayo GATHER evaluó la eficacia de avacincaptad pegol 2 mg administrado mensualmente frente a placebo durante 12 meses[5]. El tratamiento redujo la tasa de crecimiento del área de AG en un 18% respecto al grupo control.

El seguimiento a 24 meses confirmó la persistencia del efecto terapéutico sin la aparición de nuevas señales relevantes de seguridad[6]. Al igual que con pegcetacoplan, no se evidenciaron mejoras significativas en agudeza visual.

La incidencia de conversión a DMAE neovascular fue menor que la observada con pegcetacoplan, aunque superior a la del grupo control, lo que respalda la existencia de un riesgo compartido entre los inhibidores del complemento.

Resultados en vida real

Pegcetacoplan fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en febrero de 2023, convirtiéndose en la primera terapia disponible para la AG secundaria a DMAE. Posteriormente, avacincaptad pegol recibió la aprobación regulatoria en agosto de 2023. Sin embargo, ninguno de los dos fármacos ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) hasta la fecha. Los datos en vida real sobre la tasa de reducción del crecimiento de la AG (no solo seguridad) son todavía escasos, preliminares y con seguimiento corto, pero empiezan a aparecer. La mayoría de los estudios en vida real (*real-world*) publicados hasta ahora se han centrado en seguridad (vasculitis y DMAE neovascular), más que en eficacia estructural. Aun así, sí existen algunos datos iniciales sobre progresión de área.

Pegcetacoplan

Tras su aprobación, se publicaron diversas series clínicas y estudios observacionales que identificaron casos de inflamación intraocular y vasculitis retiniana no detectados de forma significativa en los ensayos pivotales[7,8].

En una cohorte retrospectiva multicéntrica se documentaron casos de uveítis anterior, panuveítis y vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica. Algunos pacientes desarrollaron una pérdida visual severa e irreversible. La angiografía fluoresceínica mostró oclusión vascular y hemorragias extensas, con un patrón perivascular característico.

Los síntomas incluyeron dolor ocular, disminución visual aguda y fotofobia, generalmente tras las primeras inyecciones. Aunque la incidencia absoluta fue muy baja, la gravedad potencial de estos eventos motivó una revisión de las recomendaciones de seguimiento clínico y del consentimiento informado. Apellis reportó una incidencia de 0,01% por inyección, y al tratarse de un evento tras la primera inyección, la incidencia podría ser uno de cada 4.000 pacientes nuevos[9]. En uso real, se estima que la incidencia puede ser de 0,03% por inyección (aproximadamente tres casos por 10.000 inyecciones)[9].

Avacincaptad pegol

Los primeros estudios en vida real sobre avacincaptad pegol muestran un perfil de seguridad favorable. En cohortes retrospectivas publicadas en 2025, no se observaron casos de vasculitis retiniana ni inflamación intraocular grave.

La conversión a DMAE neovascular se situó en torno al 2-3%. Registros clínicos han señalado una buena tolerabilidad y tasas bajas de discontinuación durante los primeros meses de tratamiento[10].

Discusión

Los inhibidores del complemento constituyen un avance relevante al ser las primeras terapias capaces de modificar la progresión estructural de la AG. Sin embargo, la magnitud del beneficio es modesta, lo que obliga a una adecuada selección de pacientes.

Dado que los inhibidores del complemento constituyen un tratamiento crónico cuyo objetivo es enlentecer la progresión estructural de la AG y retrasar la pérdida funcional, la correcta selección del paciente resulta un aspecto fundamental para optimizar el balance beneficio-riesgo.

La indicación terapéutica debe basarse en una evaluación individualizada que contemple tanto las características de la enfermedad como la situación clínica del paciente.

Selección del candidato ideal para tratamiento con inhibidores del complemento

En primer lugar, es esencial considerar la velocidad de progresión de la AG, determinada mediante estudios longitudinales con autofluorescencia o tomografía de coherencia óptica. Los pacientes con una tasa de crecimiento rápida podrían beneficiarse en mayor medida de una intervención destinada a ralentizar dicha progresión, mientras que aquellos con lesiones estables o de crecimiento lento pueden obtener un beneficio limitado frente a la carga asistencial del tratamiento (Figura 1).

En segundo lugar, el fenotipo de la atrofia representa un criterio relevante. La presencia de lesiones multifocales, márgenes irregulares o patrones de progresión centrífuga rápida se asocia a una evolución más agresiva, en comparación con placas atróficas únicas y bien delimitadas. Estos fenotipos podrían constituir candidatos preferentes a tratamiento.

Otro factor clave es el grado de compromiso foveal. Los pacientes con atrofia extrafoveal o parafoveal y preservación funcional central constituyen el grupo con mayor potencial de beneficio, al permitir retrasar la afectación de la fóvea y, por tanto, la pérdida visual central. Por el contrario, en estadios avanzados con compromiso foveal completo, el impacto funcional del tratamiento es previsiblemente limitado.

Asimismo, deben considerarse situaciones clínicas particulares, como el ojo único funcional o la presencia de enfermedad bilateral asimétrica, en las que preservar la función visual del mejor ojo adquiere una relevancia especial. En estos casos, incluso reducciones modestas en la velocidad de progresión pueden traducirse en un beneficio clínicamente significativo para el paciente.

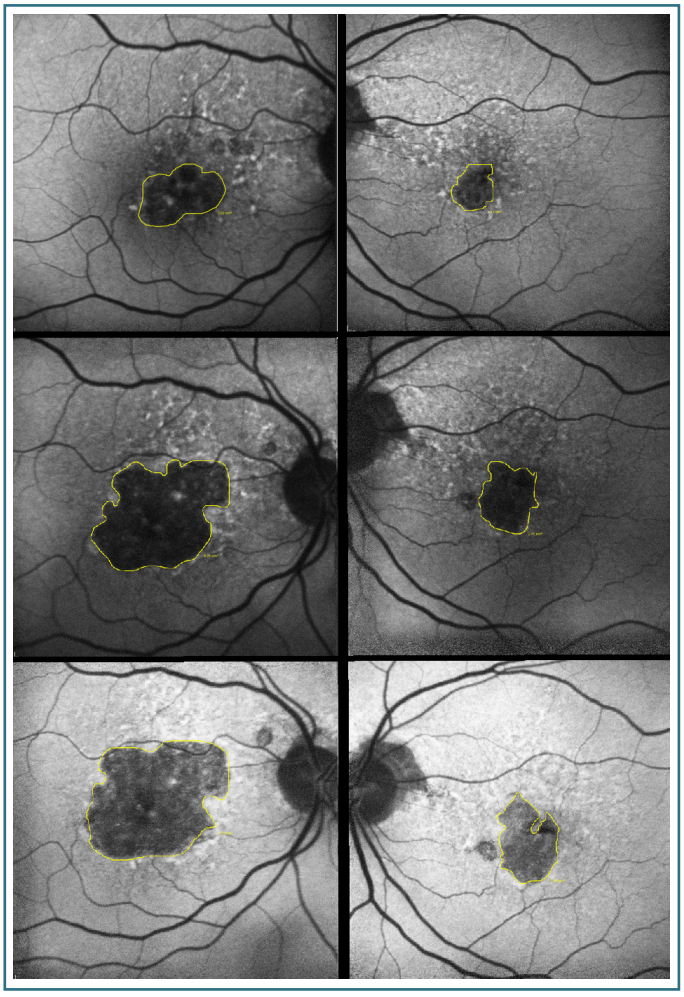


Figura 1. Evolución temporal del área de atrofia geográfica en ambos ojos en dos intervalos consecutivos. En la lesión 1, la velocidad de crecimiento disminuyó de 0,83 mm^2/año en el primer intervalo (27/06/2023-28/01/2025) a 0,47 mm^2/año en el segundo (28/01/2025-14/01/2026). En la lesión 2, la progresión se redujo de 3,31 mm^2/año a 2,00 mm^2/año tras la introducción de pegcetacoplan (Syfovre®) en el ojo izquierdo, lo que supone una reducción relativa del 40% en la velocidad de crecimiento. La disminución de la tasa de progresión en el ojo derecho es debida a que la mayor parte del crecimiento lesional transcurrió durante el primer intervalo de seguimiento, esto pone de manifiesto que, en lesiones grandes y confluentes, el crecimiento no es lineal, dado que ya no se dispone de "área de progresión".

Finalmente, es imprescindible valorar aspectos relacionados con la cronicidad del tratamiento, incluyendo la capacidad del paciente para mantener un régimen de inyecciones intravítreas periódicas, la comprensión realista de los objetivos terapéuticos (ralentizar la progresión, no recuperar visión) y la aceptación de

los riesgos potenciales, como la conversión a DMAE neovascular o los eventos inflamatorios intraoculares.

Consideraciones de seguridad y estrategias de mitigación del riesgo

La seguridad constituye un aspecto central en la implementación clínica de los inhibidores del complemento, especialmente tras la descripción de casos de inflamación intraocular y vasculitis retiniana asociados principalmente al bloqueo de C3. Estos eventos, aunque muy infrecuentes, pueden tener consecuencias visuales graves y han modificado la percepción inicial del perfil de riesgo observado en los ensayos clínicos.

La aparición de vasculitis retiniana parece presentar un carácter idiosincrático, sin una relación dosis-dependiente clara ni factores de riesgo clínicos bien establecidos. Este patrón sugiere un posible mecanismo inmunomediado individual, más que un efecto farmacológico predecible. En este contexto, resulta razonable adoptar estrategias clínicas orientadas a minimizar el impacto funcional potencial de estos eventos adversos.

Una de las aproximaciones propuestas en la práctica clínica consiste en iniciar el tratamiento en el ojo con menor potencial visual, especialmente en pacientes con afectación bilateral asimétrica. Esta estrategia permite evaluar la tolerabilidad individual al fármaco antes de exponer el ojo dominante o con mejor función visual, reduciendo así el riesgo de consecuencias visuales graves en caso de presentarse un evento inflamatorio severo.

Por otra parte, la conversión a DMAE neovascular constituye un efecto de clase compartido por los inhibidores del complemento. Sin embargo, los datos disponibles indican que las membranas neovasculares de nueva aparición asociadas a estos tratamientos presentan características clínicas diferenciadas respecto a la DMAE neovascular clásica. Habitualmente se localizan en el borde de la zona atrófica, son de pequeño tamaño y muestran una buena respuesta al tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial. En muchos casos, estas neovascularizaciones pueden controlarse con un número limitado de inyecciones en pauta *pro re nata* (cuando sea necesario), sin necesidad de esquemas intensivos tipo *treat and extend* empleados habitualmente en la DMAE neovascular típica.

En conjunto, la indicación de inhibidores del complemento debe apoyarse en un enfoque personalizado que integre la velocidad de progresión, el fenotipo de la atrofia, la afectación foveal y el contexto clínico del paciente, con el fin de maximizar el beneficio potencial y minimizar una exposición innecesaria al tratamiento.

Conclusión

Pegcetacoplan y avacincaptad pegol representan la primera generación de terapias modificadoras de la enfermedad para la AG. Ambos reducen la velocidad de crecimiento de la lesión, con un beneficio clínico moderado y sin impacto visual significativo a corto plazo. Los datos en vida real han sido fundamentales para caracterizar su perfil de seguridad, especialmente en relación con la inflamación intraocular.

Los candidatos ideales serían aquellos con lesiones extrafoveales o parafoveales, con preservación visual central, velocidad de crecimiento alta documentada y capacidad de adherencia a un régimen de inyecciones crónicas.

Puntos clave

- La AG es una manifestación avanzada de la DMAE con pérdida progresiva e irreversible del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores.
- La inhibición del complemento representa la primera estrategia terapéutica capaz de modificar la progresión estructural de la enfermedad.
- Pegcetacoplan (inhibidor de C3) y avacincaptad pegol (inhibidor de C5) reducen de forma modesta, pero consistente, la velocidad de crecimiento del área de atrofia.
- El beneficio clínico es principalmente estructural, sin mejoría significativa de la agudeza visual a corto plazo.
- Existe un riesgo aumentado de conversión a DMAE neovascular con ambos tratamientos, que requiere seguimiento estrecho mediante tomografía de coherencia óptica.
- Los estudios en vida real han identificado casos de inflamación intraocular y vasculitis retiniana asociados a pegcetacoplan, lo que subraya la importancia de la farmacovigilancia.
- Es fundamental realizar una selección adecuada del paciente y una correcta información sobre expectativas y riesgos para optimizar el balance beneficio-riesgo.

Bibliografía

1. 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. *Lancet*. 2023;402(10411):1434-48. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01520-9.
2. Desai D, Dugel PU. Complement cascade inhibition in geographic atrophy: a review. *Eye* (Lond). 2022;36(2):294-302. doi: 10.1038/s41433-021-01765-x.
3. Riedl S, Vogl WD, Mai J, Reiter GS, Lachinov D, Grechenig C, *et al.* The effect of pegcetacoplan treatment on photoreceptor maintenance in geographic atrophy monitored by artificial intelligence–based OCT analysis. *Ophtalmol Retina*. 2022;6:1009-18. doi: 10.1016/j.oret.2022.05.030.
4. Apellis Pharmaceuticals. 36-month efficacy and safety of continuous pegcetacoplan treatment for subfoveal geographic atrophy: GALE open-label extension study. Presented at: American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; 2024; Chicago, IL.
5. 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: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*. 2021;128(4):576-86. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.027.
6. 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: Two-Year Efficacy and Safety Results from the GATHER2 Phase 3 Trial. *Ophthalmology*. 2026;133(4):451-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.12.011.
7. Witkin AJ, Jaffe GJ, Srivastava SK, Davis JL, Kim JE. Retinal Vasculitis After Intravitreal Pegcetacoplan: Report From the ASRS Research and Safety in Therapeutics (ReST) Committee. *J Vitreoretin Dis*. 2023;8(1):9-20. doi: 10.1177/24741264231220224. Erratum in: *J Vitreoretin Dis*. 2024;8(3):363. doi: 10.1177/24741264241238212.
8. 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*. 2025:24741264251387554. doi: 10.1177/24741264251387554. Epub ahead of print.
9. Monés J. Big controversies in retina in 2025. Presented at: 16th Annual Congress on Controversies in Ophthalmology (COPHy); April 4-5, 2025; Seville, Spain.
10. 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. *J Vitreoretin Dis*. 2025;9(6):784-7. doi: 10.1177/24741264251367100.