



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVALUACIÓN DE LA TERAPIA COMBINADA DE VERTEPORFINA Y BEVACIZUMAB EN LA DEGENERACIÓN MACULAR NEOVASCULAR

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Rubén González Torregrosa

Modalidad: Revisión bibliográfica sistemática

Tutor/es: José Antonio Picó Monllor

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Patología.....	4
1.2 Epidemiología.....	4
1.3 Estrategias terapéuticas.....	4
1.4 Objetivo.....	7
2. MÉTODOS.....	8
2.1 Diseño.....	8
2.2 Fuente de obtención de los datos.....	8
2.3 Tratamiento de la información.....	8
2.4 Criterios de selección de estudios.....	9
2.5 Evaluación de la calidad metodológica.....	9
2.6 Extracción de los datos.....	10
3. RESULTADOS.....	11
3.1 Intervención.....	14
3.2 Agudeza visual.....	15
3.3 Grosor central de la retina.....	15
3.4 Número de retratamientos.....	16
4. DISCUSIÓN.....	18
4.1 Agudeza visual.....	19
4.2 Grosor central de la retina.....	20
4.3 Número de retratamientos.....	20
4.4 Limitaciones.....	21
5. CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer el apoyo que he recibido en este trabajo al profesor José Antonio Picó por haber aceptado ser mi tutor cuando me estaba quedando rezagado con el TFG y fue el impulso que necesité para conseguir sacarlo adelante. Gracias por apoyarme y haberme ayudado tanto. También quiero agradecerle a mi amigo Osvaldo por sus consejos sobre las búsquedas y su apoyo moral.



RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura científica relacionada con la terapia combinada de bevacizumab y terapia fotodinámica con verteporfina en la degeneración macular neovascular y observar si existe mejora frente a la monoterapia con bevacizumab.

Método: Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática publicados hasta abril de 2020. Los datos se obtuvieron mediante la consulta directa y acceso, vía internet, de las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía Pubmed), The Cochrane Library, EMBASE y Web of Science. Se seleccionaron ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos de más de 50 años.

Resultados: Se recuperaron 121 referencias, de las cuales se seleccionaron 5 para su revisión y análisis crítico tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se evaluó la calidad de los estudios seleccionados mediante el cuestionario CONSORT, obteniendo puntuaciones que oscilaron entre 11 y 19,5 sobre una puntuación máxima de 25.

Conclusiones: La terapia combinada de bevacizumab y terapia fotodinámica con verteporfina presenta un efecto sinérgico beneficioso que permite reducir el número de retratamientos con bevacizumab necesarios para mantener la agudeza visual, además de mantener o mejorar los resultados de agudeza visual mejor corregida y grosor central de la retina producidos en la monoterapia con bevacizumab.

Palabras clave: Verteporfina, Bevacizumab, Combinación de medicamentos, Degeneración macular neovascular.

ABSTRACT

Objective: To review the scientific literature related to combined therapy of bevacizumab and photodynamic therapy with verteporfin in neovascular macular degeneration and observe if there is improvement compared to monotherapy with bevacizumab.

Method: Cross-sectional descriptive study and critical analysis of the works retrieved through a systematic review published until April 2020. Data were obtained through direct consultation and access, via the internet, of the following bibliographic databases in the field of health sciences: MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library, EMBASE and Web of Science. Randomized controlled clinical trials in adults over 50 years of age were selected.

Results: 121 references were retrieved, of which 5 were selected for review and critical analysis after applying the inclusion and exclusion criteria. The quality of the selected studies was evaluated using the CONSORT questionnaire, obtaining scores that ranged from 11 to 19.5 out of a maximum score of 25.

Conclusions: The combined therapy of bevacizumab and photodynamic therapy with verteporfin presents a beneficial synergistic effect that allows reducing the number of bevacizumab retreatments required to maintain visual acuity, in addition to maintaining or improving the results of better corrected visual acuity and central retina thickness produced in monotherapy with bevacizumab.

Keywords: Verteporfin, Bevacizumab, Drug combinations, Wet macular degeneration.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Patología

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es un trastorno que afecta a la región central de la retina neurosensorial conocida como mácula, que afecta a las personas mayores de 50 años causando diversos grados de discapacidad visual. Por lo general, se divide en las formas "seca" o no neovascular y "húmeda" o neovascular.¹

La DMAE es la principal causa de pérdida de visión en pacientes mayores de 60 años en el mundo desarrollado, y sigue siendo un área de investigación de plena actualidad. Alrededor del 10% de los pacientes con DMAE exhiben la forma neovascular, sin embargo, representa más del 90% de los casos de pérdida de visión grave. Dicha forma, más agresiva que la forma seca, se caracteriza por la neovascularización coroidea (CNV), un proceso de creación de nuevos vasos sanguíneos frágiles que surgen de la coroides, esto conduce a la acumulación de líquido, sangre y exudados intrarretinianos y/o subretinianos de los nuevos vasos frágiles con cicatrización fibrosa posterior, lo cual produce una pérdida progresiva de la visión central en su curso natural si no se trata.²

1.2 Epidemiología

Según datos epidemiológicos recientes, el 2,3% de la población mayor de 65 años en Europa sufre de degeneración macular neovascular, lo que supone un profundo deterioro en la calidad de vida de las personas afectadas, así como un importante problema de salud pública en auge debido al creciente número de casos reportados y el elevado precio de los tratamientos actuales.³

1.3 Estrategias terapéuticas

Se han evaluado varias estrategias terapéuticas como la terapia fotodinámica, la fotocoagulación con láser, la ozonoterapia y el uso de

dobesilato,⁴ pero actualmente el tratamiento de primera línea es el ranibizumab, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF). Bevacizumab, un fármaco de acción similar⁵ ha demostrado ser igualmente seguro y no inferior al ranibizumab, con un coste significativamente menor, se ha convertido en el tratamiento más utilizado para la DMAE neovascular, estando de facto, siendo utilizado para un uso no reflejado en su ficha técnica (off-label).⁶ Además forma parte del listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.⁷

Desafortunadamente, la monoterapia con bevacizumab requiere inyecciones múltiples, a veces mensuales, con riesgos de endoftalmitis y desprendimiento de retina por inyección. Se requieren visitas frecuentes incluso en un paradigma de retratamiento según necesidad, es decir, reinyecciones de bevacizumab al paciente cuando este empeore y no en periodos de tiempo preestablecidos. Esto crea una carga para los pacientes, los cuidadores y el sistema de atención médica.⁸

Bevacizumab

El principio activo bevacizumab es un anticuerpo monoclonal de longitud completa cuyo mecanismo de acción es la unión a todas las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), evitando así la creación de nuevos vasos sanguíneos⁹ (Figura 1 A y B).

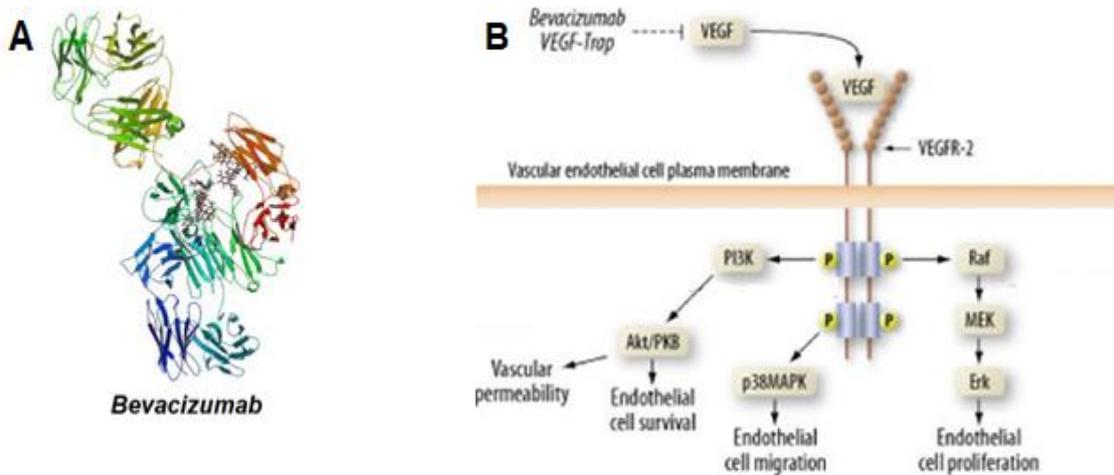


Figura 1. A: Estructura de bevacizumab. **B:** Mecanismo de acción

Terapia fotodinámica con verteporfina

La terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina es un proceso angioclusivo de dos pasos: primero, se infunde por vía intravenosa verteporfina (6mg/m²), un fármaco fotosensibilizante derivado monoácido de la benzoporfirina (Figura 2A); segundo, es activado por luz laser no térmica (Figura 2B), de longitud de onda de 689 nm dirigida hacia la lesión. La activación genera radicales libres de oxígeno citotóxico que conducen a la formación de trombos y la oclusión específica de los nuevos vasos sanguíneos que crecen desde la capa coroidea.

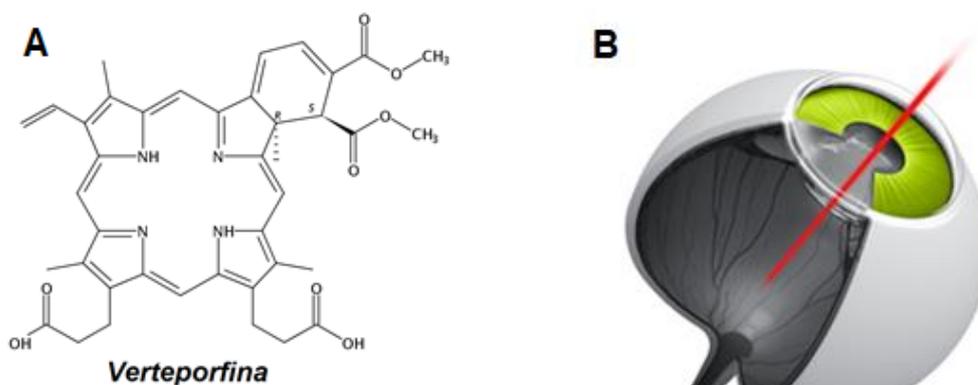


Figura 2. A: Estructura de la verteporfina. **B:** Activación con luz laser

Su especificidad por el tejido endotelial neovascular es debida a que la verteporfina se asocia con lipoproteínas de baja densidad (LDL) plasmáticas, este tejido capta específicamente la verteporfina al presentar una elevada expresión de receptores de LDL.¹⁰

Terapia combinada

La razón para combinar agentes angiooclusivos y antiangiogénicos se basa en el potencial de efectos aditivos o sinérgicos a través de diferentes mecanismos de acción. Además, existe la posibilidad de que los agentes antiangiogénicos contrarresten la regulación positiva de la angiogénesis que puede ocurrir después de la terapia con verteporfina.⁸

El tratamiento combinado de TFD con verteporfina y bevacizumab intravítreo, un potente anticuerpo anti-VEGF, podría tener un efecto sinérgico beneficioso que redujese la necesidad de retratamiento e inyecciones cíclicas.¹¹

1.4 Objetivo

Este trabajo pretende revisar los estudios relacionados con el tratamiento combinado de bevacizumab y TFD con verteporfina en la DMAE neovascular en comparación con las inyecciones intravítreas de bevacizumab en monoterapia, con el objetivo de evaluar su eficacia.

2. MÉTODOS

2.1 Diseño

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática.

2.2 Fuente de obtención de los datos

Los datos fueron obtenidos mediante consulta directa, vía Internet, de la literatura científica contenida en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, The Cochrane Library y Web of Science.

2.3 Tratamiento de la información

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine (MeSH). Se conformó la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos MEDLINE:

("Verteporfin"[Mesh] OR "Verteporfin"[Title/Abstract] OR "Visudyne"[Title/Abstract]) AND ("Bevacizumab"[Mesh] OR "Bevacizumab"[Title/Abstract] OR "Avastin"[Title/Abstract]) AND ("Drug Combinations"[Mesh] OR "Combined"[Title/abstract] OR "Combination"[Title/abstract]) AND ("Wet Macular Degeneration"[Mesh] OR "Degeneration"[Title/Abstract] OR "Macular"[Title/Abstract] OR "Choroidal Neovascularization"[Mesh] OR "CNV"[Title/Abstract])

Se utilizaron los filtros (límites) «ensayo clínico» «humanos» y «adultos 50+ años». Esta misma estrategia se adaptó a las características del resto de bases de datos consultadas. Se recogieron los artículos publicados en las bases de datos desde la primera fecha disponible, de acuerdo con las características de cada base de datos, hasta abril de 2020.

2.4 Criterios de selección de estudios

Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA), publicado en revista revisada por pares y redactado en inglés o español.

Tipo de participantes

Adultos de más de 50 años con CNV secundaria a degeneración macular (degeneración macular neovascular).

Tipo de intervención y comparación

Tratamiento combinado de bevacizumab y terapia fotodinámica con verteporfina frente a monoterapia con bevacizumab.

Tipo de resultados considerados

Número de retratamientos al final del periodo de estudio, cambios en el grosor central de la retina y cambios en la agudeza visual.

2.5 Evaluación de la calidad metodológica

Para valorar la calidad de los documentos analizados se utilizaron las directrices para la publicación de estudios observacionales CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials)¹², que contiene un listado de 25 aspectos esenciales que deben describirse en la publicación de estos estudios. En cada artículo revisado se asignó un punto por cada ítem presente (en caso de no ser aplicable no puntuaba). Cuando un ítem estaba compuesto por varios puntos, estos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos y posteriormente se realizó un promedio (siendo éste el resultado final de ese ítem), de tal forma que en ningún caso se pudiera superar la puntuación de un punto por ítem.

2.6 Extracción de los datos

Los estudios se tabularon, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, población estudiada, país, periodo de estudio, intervención, y resultado observado en el estudio.



3. RESULTADOS

Se recogieron un total de 121 estudios mediante los criterios de búsqueda descritos aplicados a las diferentes bases de datos: 66 (54,54 %) en MEDLINE, 26 (21,48%) en la Cochrane Library, 19 (15,70%) en EMBASE y 13 (10,74%) en Web of Science.

Tras eliminar los estudios duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión (Figura 3) mediante filtros, lectura de título y resumen y en última instancia lectura del texto completo de los artículos potencialmente relevantes, se seleccionaron 5 artículos^{7,9,13-15} para su revisión y análisis crítico (Tabla1).

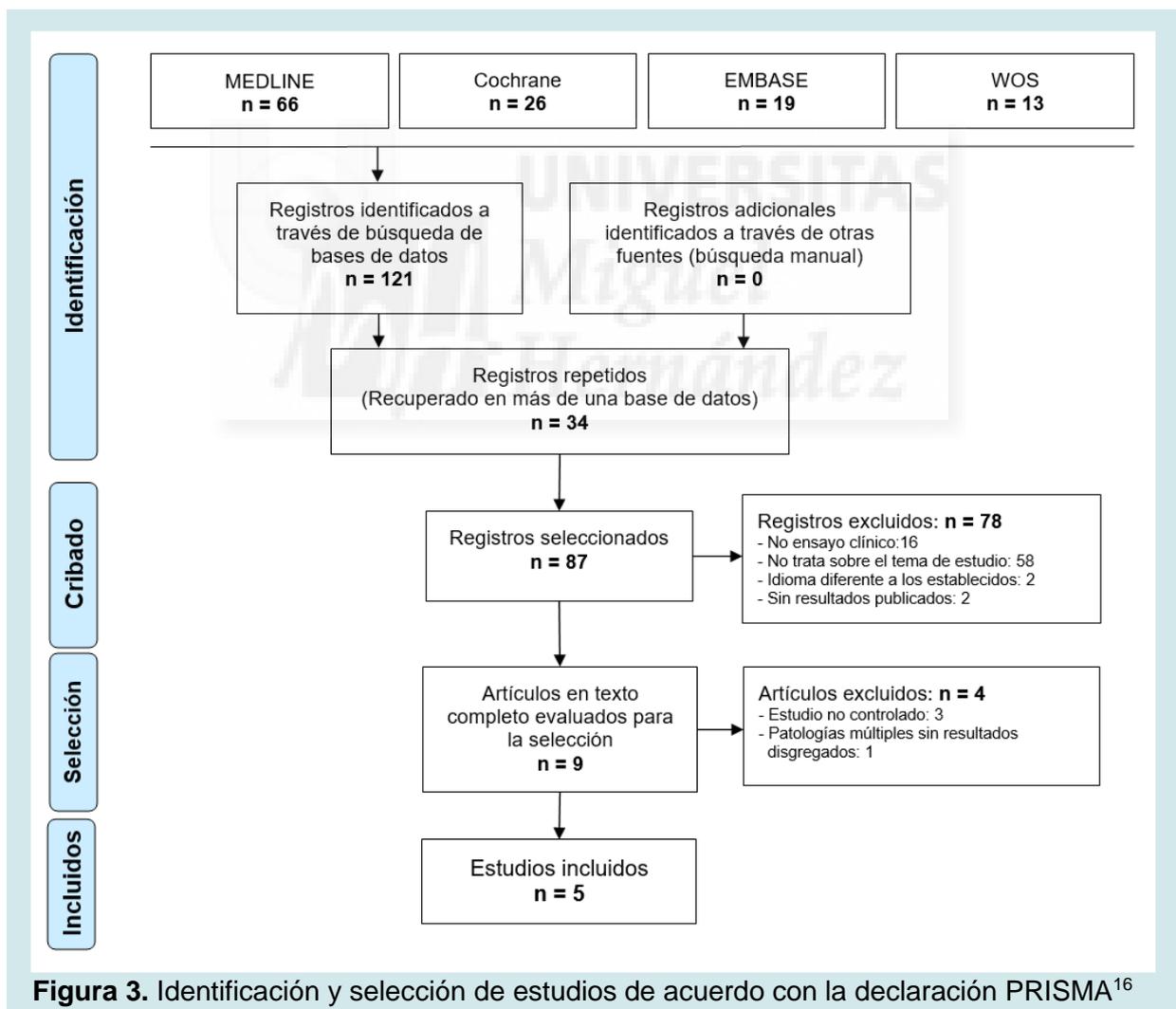


Tabla 1. Características y resultados principales de los estudios analizados.

Estudio	Población estudiada	País	Periodo de estudio	Intervención	Resultados
Potter et al. ⁹ (2009)	N=36 1Gi1=12 H/M=3/8 Edad=83,4 Gi2=12 H/M=4/8 Edad=78,3 Gc=12 H/M=4/8 Edad=80,6	Canadá	6 meses	Gi1→ Bevacizumab + Verteporfina con fluencia reducida Gi2→ Bevacizumab + Verteporfina con fluencia muy reducida. Control→ Bevacizumab + Terapia fotodinámica simulada	- Reducción en el número de retratamientos necesarios. - AVMC y GCR mejoran en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos.
Saviano et al. ¹³ (2016)	N=62 Gi=31 H/M=9/22 Edad=77 Gc=31 H/M=12/19 Edad=79	Italia	12 meses	Verteporfina con fluencia reducida + Bevacizumab	- Reducción en el número de retratamientos necesarios. - AVMC y GCR mejoran en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos.
Costagliola et al. ¹⁴ (2010)	N=85 Gi=40 H/M=18/22 Edad=63,2 Gc=45 H/M=20/25 Edad=65,3	Italia	12 meses	Verteporfina con fluencia reducida + Bevacizumab	- Reducción en el número de retratamientos necesarios. - AVMC y GCR mejoran en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos.
Lazic et al. ¹⁵ (2007)	N=156 Gi=52 H/M=18/34 Edad=75,4 Gc(BEV)=54 H/M=17/37 Edad=76,1 Gc(TPD)=50 H/M=15/35 Edad=75,6	Croacia	3 meses	Verteporfina con fluencia estándar + Bevacizumab	- La AVMC mejora en el Gi más que en los Gc(BEV) y Gc(TFD). - El GCR mejoró más en los grupos Gi y Gc(TFD) que en el grupo Gc(BEV).
Datseris et al. ⁹ (2015)	N=95 Gi=49 H/M=13/36 Edad=73 Gc=46 H/M=16/30 Edad=74	Grecia	12 meses	Verteporfina con fluencia reducida + Bevacizumab	- Reducción en el número de retratamientos necesarios. - AVMC y GCR mejoran en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos.

Gi: grupo intervención con terapia combinada; Gc: grupo control.

Gc(TFD): grupo control en monoterapia con verteporfina; Gc(BEV): grupo control en monoterapia con bevacizumab

AVMC: agudeza visual mejor corregida.

GCR: grosor central de la retina.

H/M: cociente entre hombres y mujeres.

N: número de pacientes y ojos tratados.

1: uno de los pacientes murió por otras causas no relacionadas con el estudio.

Los artículos fueron evaluados mediante el cuestionario CONSORT¹², obteniendo los artículos recogidos una puntuación entre 11 y 19,5 puntos con una mediana de 13 (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de la calidad metodológica de los estudios a través de los 25 ítems de valoración de la guía CONSORT																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	TOTAL
Potter et al. ⁷	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	19,5
Saviano et al. ¹³	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	0	0	0	1	1	1	0,5	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	11
Costagliola et al. ¹⁴	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	0	0	0	1	1	1	0,5	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	13
Lazic et al. ¹⁵	0,5	1	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0	0	1	1	1	0,5	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	16,5
Dattaris et al. ⁹	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	0,5	0	0	1	1	1	0,5	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	12,5

0 = no cumple el ítem ni ninguna de sus partes; 1 = cumple el ítem en su totalidad; 0 a 1 = Cumple parcialmente el ítem.

Todos los estudios analizados son ECA escritos en inglés. Se realizó un estudio en Canadá⁷, uno en Croacia¹⁵, otro en Grecia⁹ y dos en Italia^{13,14}.

La edad media de la población de estudio de los 5 ensayos recogidos fue de 73,75 años. Las mujeres representaron el 56,91% de la muestra. El trabajo con mayor población de estudio fue el de Lazic et al.¹⁵ con 156 participantes. El periodo de seguimiento oscilo entre los 3 y los 12 meses con una media de 9 meses.

Dentro de la DMAE neovascular, se estudiaron CNV clásicas, ocultas y puntos intermedios entre ambas, abarcando más de un tipo de CNV en cada estudio. En cuanto a la localización de la CNV, se estudió tanto las de tipo subfoveal como yuxtafoveal y extrafoveal, siendo la subfoveal la estudiada en un mayor número de artículos.

3.1 Intervención

En todos los estudios analizados la intervención fue una inyección de intravítrea de bevacizumab (1,25mg) y terapia fotodinámica con verteporfina mediante infusión y posterior activación. En 3 de los 5 estudios analizados^{9,13,14} se utilizó verteporfina con una fluencia (dosis de luz) reducida (25 J/cm² por 83s=300 mW/cm²); en el estudio de Potter et al.⁷ se utilizó fluencia muy reducida (12 J/cm² por 80 s=150 mW/cm²) o reducida dividido en dos grupos intervención y en el estudio de Lazic et al.¹⁵ se utilizó fluencia estándar (50J/cm² por 83s=600mW/cm²).

En todos los estudios analizados se administró primero bevacizumab intravítreo seguido de TFD con verteporfina con un tiempo máximo entre administraciones de entre 1 hora y 14 días.

En el grupo control se utilizó bevacizumab (1,25mg) en monoterapia en todos los estudios, excepto en el estudio de Potter et al.⁷ donde se usó, además

de bevacizumab, terapia fotodinámica simulada consistente en una infusión de 30 ml de dextrosa al 5% en agua seguida de una aplicación de luz de fluencia muy reducida. En el estudio de Lazic et al.¹⁵ se utilizó, además de un grupo control con bevacizumab en monoterapia, otro grupo control tratado con TFD con verteporfina en monoterapia.

Cuatro de los estudios^{7,9,13,14} realizaron un retratamiento con bevacizumab, o bevacizumab más terapia fotodinámica simulada el caso del estudio de Potter et al.⁷ cuando fuese necesario según los criterios de retratamiento. El único estudio donde no hubo retratamiento, solo tratamiento inicial, fue el de Lazic et al.¹⁵

3.2 Agudeza visual

Se midió la agudeza visual mejor corregida (AVMC) en todos los estudios analizados, los estudios de Saviano et al.¹³ Costagliola et al.¹⁴ y Datseris et al.⁹ observaron una mejora significativa de la AVMC en ambos grupos desde el inicio del tratamiento hasta el final del mismo a los 12 meses, pero sin diferencias significativas entre grupo control y grupo intervención.

El estudio de Potter et al.⁷ no está diseñado para medir diferencias en esta variable pese a mostrar datos. En el estudio de Lazic et al.¹⁵ se encontró una mejora significativa en el grupo intervención respecto al grupo control en monoterapia con bevacizumab a los 3 meses de terapia sin retratamiento. Se produjo una mejora $>0,2\text{LogMAR}$ al final de los 3 meses en 1 de los 54 pacientes de los pacientes del grupo control en monoterapia con bevacizumab comparado con 22 de los 50 con la terapia combinada.

3.3 Grosor central de la retina

Se midió el grosor central de la retina (GCR) en todos los estudios analizados, los estudios de Saviano et al.¹³ Costagliola et al.¹⁴ y Datseris et al.⁹

observaron una mejora (disminución) significativa de la GCR en ambos grupos desde el inicio del tratamiento hasta el final del mismo a los 12 meses, pero sin diferencias significativas entre grupo control y grupo intervención.

El estudio de Potter et al.⁷ no está diseñado para medir diferencias en esta variable pese a mostrar datos. En el estudio de Lazic et al.¹⁵ se encontró una mejora significativa en el grupo intervención respecto al grupo control en monoterapia con bevacizumab a los 3 meses de terapia sin retratamiento.

3.4 Número de retratamientos

A excepción del estudio de Lazic et al.¹⁵ donde no se realizaron retratamientos, todos los estudios analizados^{7,9,13,14} mostraron una reducción significativa en el número de retratamientos necesarios en el grupo intervención respecto a la monoterapia con bevacizumab.

Potter et al.⁷ observaron una reducción significativa en el número de retratamientos con bevacizumab (más terapia fotodinámica simulada) en ambos grupos intervención. Siendo necesarios 2,8 retratamientos de media en el grupo intervención de fluencia reducida en la TFD y 2,5 en el caso de fluencia muy reducida, mientras que el grupo control recibió 5,1 retratamientos de media. Además, el 30% de los pacientes tratados con terapia combinada no necesitaron retratamiento, al contrario, todos los pacientes del grupo control necesitaron al menos un retratamiento al mes 6.

Datseris et al.⁹ reportaron una reducción significativa en el número de retratamientos con una media de 4,45 el grupo de terapia combinada frente a 6,96 el grupo control. Saviano et al.¹³ igualmente reportaron una reducción significativa en el número de retratamientos con una media de 1,19 el grupo intervención frente a 5,31 el grupo control.

Costagliola et al.¹⁴ dividieron los resultados en pacientes con recurrencia de fugas de sangre o fluido, y pacientes sin recurrencia. Se observó una

diferencia significativa entre grupos, tanto con recurrencia (2,2 en el grupo intervención versus 3,2 en el grupo control) como en el grupo sin recurrencia (1,4 en el grupo intervención versus 2,4 en el grupo control).



4. DISCUSIÓN

A pesar de la importancia del tema a tratar y la existencia de una alternativa con ventajas sobre la terapia estándar, se encontraron pocos artículos relacionados con el tema de estudio con las características adecuadas para ser analizados.

Todos los artículos analizados están escritos en inglés, debido a que este es el idioma elegido para la mayoría de los estudios, ya que aumenta su difusión y visibilidad al ser el inglés el idioma referente en la transmisión científica.

Los pacientes presentan una elevada edad, La media es de 73,75 años, debido a que la prevalencia de la enfermedad se ve aumentada con la edad¹⁷. Por ello se eligió como criterio de inclusión una edad superior a los 50 años.

Destaca el mayor número de mujeres, tanto el grupo intervención como en el grupo control de todos los estudios analizados, representando el 56,91% del total. Si bien es cierto que se tiende a observar una mayor prevalencia de DMAE en mujeres que en varones, resulta difícil valorar esta asociación sin ajustar por edad¹⁸ (Figura 4).

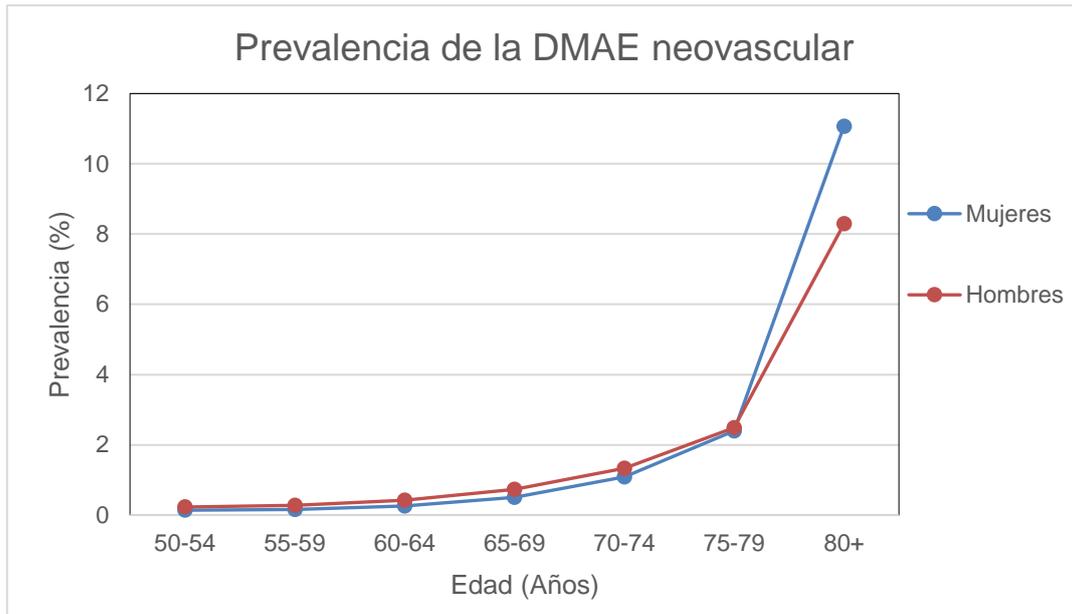


Figura 4. Prevalencia de DMAE neovascular según edad y género en caucásicos (adaptado del estudio de Friedman et al¹⁹).

4.1 Agudeza visual

Los estudios de Potter et al.⁷, Saviano et al.¹³, Costagliola et al.¹⁴ y Datskeris et al.⁹ no muestran una mejora significativa en la AVMC respecto al grupo control, pero si mejoran significativamente tanto los grupos control como los grupos intervención desde el inicio del tratamiento.

Sin embargo, en el estudio de Lazic et al.¹⁵ si se observa una mejora significativa de la AVMC frente al grupo control, esta diferencia puede deberse a ser el único estudio donde no existe retratamiento por necesidad. Sin retratamiento, los pacientes del grupo control pierden agudeza visual y no la recuperan. Los estudios de esta revisión muestran que la terapia combinada permite disminuir los retratamientos necesarios con bevacizumab, es decir, mantener durante más tiempo la mejora de la agudeza visual. Por ello la AVMC al final del estudio es peor en el grupo control.

Sin embargo, en el estudio de Potter et al.⁷ no hay retratamiento por pérdida de agudeza visual. Su retratamiento se basa en la presencia de líquido subretiniano persistente o filtración, que son lo que en segunda instancia pueden provocar pérdida de agudeza visual.²⁰

4.2 Grosor central de la retina

Los estudios de Potter et al.⁷, Saviano et al.¹³, Costagliola et al.¹⁴ y Datseris et al.⁹ no muestran una mejora significativa en el GCR respecto al grupo control, pero si mejoran significativamente tanto los grupos control como los grupos intervención desde el inicio del tratamiento.

No obstante, en el estudio de Lazic et al.¹⁵ los hallazgos muestran una mejora significativa del GCR frente al grupo intervención, esta diferencia es explicable por el mismo razonamiento expuesto en el caso de la AVMC.

4.3 Número de retratamientos

En todos los estudios donde hubo retratamiento^{7,9,13,14} se muestra que el número de retratamientos disminuye significativamente en la terapia combinada respecto a la monoterapia con bevacizumab. Puede observarse una reducción de entre el 36,06%⁹ y el 77,58%¹³ en el número de retratamientos necesarios. Esta sería la ventaja del uso combinado de TFD con verteporfina y bevacizumab.

A la vista de los resultados, podemos decir que la terapia combinada de bevacizumab y TFD con verteporfina permite a los pacientes evitar varias visitas sin consecuencias graves para su agudeza visual. En la población de edad avanzada, donde la comorbilidad con enfermedades sistémicas es común, esta ventaja por sí sola puede conducir a mejores resultados de agudeza visual a largo plazo.⁷

4.4 Limitaciones

Los resultados de la presente revisión están limitados por las propias carencias inherentes a los estudios analizados. Una clara limitación es que 4 de los 5 estudios analizados^{9,13-15} no tienen ciego. Además, únicamente en el estudio de Potter et al.⁷ se administra al grupo control una terapia fotodinámica simulada, mientras que en los demás estudios el grupo control recibe únicamente monoterapia de bevacizumab.

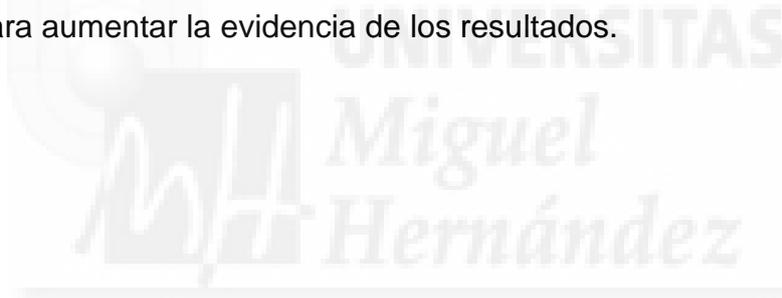
Otras limitaciones son: la ausencia de estudios con más de 1 año de seguimiento, el reducido número de pacientes de los estudios analizados y la presencia de diferentes tipos de CNV en cada estudio, siendo la TFD más eficaz en el subtipo “predominantemente clásica”. Sería interesante tener los datos disgregados para evitar sesgos.

Por último, merece la pena comentar que se han estudiado diferentes fluencias de verteporfina, entendidas como dosis de luz administrada tras la inyección de dicho fármaco. Esto impide sacar conclusiones homogéneas en base a sus resultados. Además la información sobre la fluencia de verteporfina del estudio de Lazic et al.¹⁵ no está publicada, fue solicitada vía correo electrónico.

5. CONCLUSIONES

Por todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que: la terapia combinada de bevacizumab y terapia fotodinámica con verteporfina presenta un efecto sinérgico beneficioso que permite reducir el número de retratamientos con bevacizumab necesarios para mantener la agudeza visual, además de mantener o mejorar los resultados de agudeza visual mejor corregida y grosor central de la retina producidos en la monoterapia con bevacizumab.

Teniendo en cuenta que bevacizumab es el medicamento más rentable y posee un efecto sinérgico con la TFD con verteporfina que provoca la reducción del número de retratamientos necesarios, merece la pena valorar el uso de la terapia combinada en la práctica clínica habitual para esta afección. Sería necesario realizar más estudios en humanos a largo plazo con mayor tamaño muestral para aumentar la evidencia de los resultados.



BIBLIOGRAFÍA

1. Freund KB, Mrejen S, Gallego-Pinazo R. An update on the pharmacotherapy of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 1 de junio de 2013;14(8):1017-28.
2. Agarwal A, Aggarwal K, Gupta V. Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Review on Landmark Randomized Controlled Trials. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23(1):27-37.
3. Androudi S, Dastiridou A, Pharmakakis N, Stefaniotou M, Kalogeropoulos C, Symeonidis C, et al. Guidelines for the Management of Wet Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from a Panel of Greek Experts. *Adv Ther.* 2016;33:715-26.
4. Gómez CH, Carrillo LGD. Degeneración macular relacionada con la edad. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 7 de diciembre de 2017;15(4):312-3.
5. WHO model list of essential medicines [Internet]. [citado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/who-model-list-of-essential-medicines>
6. Shao J, Choudhary MM, Schachat AP. Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retin Pharmacother.* 2016;55:125-36.
7. Potter MJ, Claudio CC, Szabo SM. A randomised trial of bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration: the VIA study. *Br J Ophthalmol.* febrero de 2010;94(2):174-9.
8. Kaiser PK, Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee, Boyer DS, Garcia R, Hao Y, Hughes MS, et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* abril de 2009;116(4):747-55, 755.e1.
9. Datseris I, Kontadakis GA, Diamanti R, Datseris I, Pallikaris IG, Theodossiadis P, et al. Prospective Comparison of Low-Fluence Photodynamic Therapy Combined with Intravitreal Bevacizumab versus Bevacizumab Monotherapy for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol.* 4 de marzo de 2015;30(2):112-7.
10. Scott LJ, Goa KL. Verteporfin. *Drugs Aging.* febrero de 2000;16(2):139-46; discussion 147-148.
11. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EHJ, Mitra RA, Tewari A. COMBINED PHOTODYNAMIC THERAPY WITH VERTEPORFIN AND INTRAVITREAL BEVACIZUMAB FOR CHOROIDAL

NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *RETINA*. diciembre de 2006;26(9):988–993.

12. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clínica*. julio de 2011;137(5):213-5.
13. 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 DJO*. 2016;22(2):46-53.
14. Costagliola C, Romano MR, Rinaldi M, dell’Omo R, Chiosi F, Menzione M, et al. Low fluence rate photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. febrero de 2010;94(2):180-4.
15. Lazic R, Gabric N. Verteporfin Therapy and Intravitreal Bevacizumab Combined and Alone in Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 1 de junio de 2007;114(6):1179-85.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Med*. 21 de julio de 2009;6(7):e1000100.
17. Shao J, Choudhary MM, Schachat AP. Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:125-36.
18. Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Aten Primaria*. 15 de junio de 2006;38(1):51-7.
19. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 1 de abril de 2004;122(4):564-72.
20. Syed BA, Evans JB, Bielory L. Wet AMD market. *Nat Rev Drug Discov*. 1 de noviembre de 2012;11(11):827-827.
21. Ophthalmologists TRC of. New NICE Age Related Macular Degeneration guidance supports potential cost savings for the NHS [Internet]. The Royal College of Ophthalmologists. 2018 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.rcophth.ac.uk/2018/01/new-nice-age-related-macular-degeneration-guidance-supports-potential-cost-savings-for-the-nhs/>