



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Factores tomográficos basales asociados a respuesta anatómica subóptima a anti-VEGF en degeneración macular neovascular en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología, Lima (Perú), 2023-2025

Baseline tomographic features associated with suboptimal anatomical response to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration in patients treated at the National Institute of Ophthalmology, Lima (Peru), 2023-2025

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
OFTALMOLOGÍA

AUTOR

DAVID HERNAN MORALES IBACETA

ASESOR

PEDRO ANTONIO MINAMI YOSHIYAMA

LIMA – PERÚ

2026



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

El egresado:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	MORALES IBACETA DAVID HERNAN

Perteneciente al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN OFTALMOLOGÍA**, autor del proyecto de investigación titulado: **Factores tomográficos basales asociados a respuesta anatómica subóptima a anti-VEGF en degeneración macular neovascular en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología, Lima (Perú), 2023-2025**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN OFTALMOLOGÍA**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación**.

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	MINAMI YOSHIYAMA PEDRO ANTONIO	MEDICINA	Asesor

Declaro que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hago constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **21%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3638351227**; fecha de entrega: **01-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 08 de septiembre de 2026.**

Firma del asesor

N° DNI: 07252973

ORCID: 0009-0008-1372-8099

2. RESUMEN

Introducción: La degeneración macular neovascular es una de las principales causas de pérdida visual en adultos mayores, y el tratamiento con anti-VEGF constituye el estándar terapéutico. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presenta respuesta anatómica subóptima pese al tratamiento. La identificación de factores tomográficos basales en OCT macular asociados a esta respuesta permitiría optimizar la toma de decisiones terapéuticas en un contexto de práctica clínica real. **Objetivo:** Determinar los factores tomográficos basales en OCT macular asociados a respuesta anatómica subóptima a terapia anti-VEGF a los 6 meses en pacientes con degeneración macular neovascular atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología, Lima – Perú, durante el periodo 2023-2025. **Material y método:** Se realizará un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. Se incluirán pacientes con diagnóstico de degeneración macular neovascular naïve a tratamiento, con OCT basal y seguimiento mínimo de 6 meses. Se evaluarán variables tomográficas basales como grosor macular central, presencia de fluido intrarretiniano y subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario e integridad de la zona elipsoide. El desenlace será la respuesta anatómica subóptima definida como la presencia de fluido intrarretiniano o subretiniano en la OCT macular en la evaluación a los 6 meses. Se empleará análisis bivariado y regresión logística multivariada para identificar factores asociados.

Palabras clave: degeneración macular relacionada con la edad, anti-VEGF, tomografía de coherencia óptica, respuesta anatómica, retina.

3. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, al menos 2.2 mil millones de personas presentan discapacidad visual, de las cuales 1 mil millones son prevenibles o no tratados; esta condición genera pérdidas de productividad de 411 mil millones de dólares anuales y afecta principalmente > 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad (1). Entre sus principales causas en adultos mayores se encuentra la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) (2), que afecta a aproximadamente 200 millones de personas globalmente, y se presenta en 1 de cada 8 personas ≥ 60 años (3). Específicamente, en el Perú, la DMAE neovascular afecta a más de 500 mil personas y es una causa frecuente de ceguera, con una prevalencia de 11.5% en adultos ≥ 50 años (4).

La DMAE se define clínicamente como la presencia, en un área cercana a la fovea, de drusas medianas o grandes, alteraciones pigmentarias del epitelio pigmentario de la retina o lesiones avanzadas asociadas a complicaciones tardías, como la neovascularización o la atrofia geográfica; se trata de una enfermedad propia de adultos mayores, que compromete la visión central. La clasificación más utilizada es la de Beckman, que divide la enfermedad en ausencia de cambios o envejecimiento normal, DMAE temprana, intermedia y tardía, esta última incluyendo la forma neovascular o húmeda, con crecimiento de nuevos vasos, y la forma atrófica o seca avanzada, caracterizada por pérdida de fotorreceptores y epitelio pigmentario (5).

Entonces, la DMAE neovascular es una enfermedad crónica, progresiva y una de las principales causas de pérdida visual (6), caracterizada por la aparición de neovascularización coroidea anómala, inducida principalmente por el factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF), que invade el espacio subretiniano o subepitelial (7). Esta es una patología multifactorial que tiene como principal factor de riesgo a la edad, junto con factores no modificables como genética y raza, y modificables como tabaquismo, obesidad, alcohol y dieta; estos últimos actúan principalmente a través de estrés oxidativo y alteraciones vasculares, destacando el tabaco como el factor más importante y las dietas saludables como protectoras (8). Desde el punto fisiopatológico, se desarrolla como resultado del envejecimiento de la retina, el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch, asociado a acumulación de drusas, estrés oxidativo e inflamación crónica con activación del complemento. Este proceso genera un desequilibrio entre factores proangiogénicos, principalmente VEGF, y antiangiogénicos, favoreciendo la angiogénesis patológica. Como consecuencia, se forman neovasos anómalos provenientes de la coroides o la retina, los cuales son inmaduros y altamente permeables. La participación de células inflamatorias, citocinas y la remodelación de la matriz extracelular amplifican este proceso. Finalmente, la exudación y el daño estructural de los fotorreceptores condicionan el deterioro progresivo de la visión (9).

Por tanto, se manifiesta clínicamente por deterioro de la visión central, asociado a hallazgos como drusas, alteraciones pigmentarias, hemorragias y presencia de líquido sub o intrarretiniano en el fondo de ojo. El diagnóstico se basa en la evaluación oftalmológica completa y se confirma con estudios de imagen, donde la angiografía con fluoresceína permite identificar la neovascularización y su fuga, mientras que la tomografía de coherencia óptica (OCT) detecta acumulación de líquido y cambios estructurales, y la OCT angiografía (OCTA) permite visualizar de forma no invasiva la red vascular y detectar precozmente la neovascularización,

facilitando el inicio oportuno del tratamiento (10). Además, el desarrollo de terapias anti-VEGF ha transformado de manera significativa el pronóstico visual de estos pacientes durante los últimos años (11).

A pesar de los resultados prometedores de esta terapia, una proporción considerable de pacientes presenta respuesta subóptima, caracterizada por persistencia de fluido, hemorragia, fibrosis progresiva o limitada recuperación visual, con estimaciones que indican que entre 25–50% de los pacientes tratados no logra un beneficio adecuado con las inyecciones intravítreas (11), lo que se ha relacionado con factores como la edad, las características y tamaño de la lesión, la agudeza visual basal y ciertos alelos de riesgo genético (6), evidenciando una importante heterogeneidad en los resultados terapéuticos entre los pacientes (12).

Con la finalidad de comprender mejor la respuesta heterogénea y subóptima al tratamiento, y con el avance de la OCT de alta resolución, se ha impulsado la identificación de factores anatómicos en la degeneración macular neovascular que podrían relacionarse con este desenlace. Aunque parámetros clásicos como el grosor macular central (GMC) han sido ampliamente utilizados, presentan limitaciones; por ello, se ha priorizado el estudio de otros factores o biomarcadores derivados de OCT, como el fluido intrarretiniano (IRF), subretiniano (SRF), material hiperreflectivo subretiniano (SHRM) y el desprendimiento del epitelio pigmentario (PED), entre otros, de los cuales se plantea que podrían influir en los resultados anatómicos y visuales tras la terapia anti-VEGF (12,13).

Estos hallazgos reflejan una tendencia creciente hacia la estratificación pronóstica basada en factores tomográficos basales; no obstante, la evidencia sigue siendo heterogénea. A pesar de ello, diversos estudios internacionales han evaluado

factores tomográficos basales asociados a la respuesta al tratamiento anti-VEGF, entre los cuales destacan los siguientes:

Li et al. (China, 2024) evaluaron la correlación entre parámetros basales de OCT y el pronóstico visual a 2 meses tras terapia anti-VEGF en la DMAE neovascular, mediante un estudio retrospectivo en 100 pacientes, clasificados en buen pronóstico (n=42) y mal pronóstico (n=58). Encontraron que el grupo de mal pronóstico presentó mayor frecuencia de edema retiniano (62.1%), espacios quísticos (63.8%), fluido subretiniano (63.8%), focos hiperreflectivos (60.3%) y hemorragia macular (60.3%). En contraste, el grupo de buen pronóstico presentó un mayor GMC basal ($p=0.006$), el cual mostró una correlación significativa con la agudeza visual ($p<0.001$) y una capacidad predictiva moderada para el pronóstico visual ($AUC=0.70$). En el análisis multivariado, el GMC constituyó un factor protector independiente, mientras que el edema retiniano, los exudados duros, la alteración del complejo SHRM–zona elipsoide, la hemorragia macular y el PED se identificaron como factores asociados a peor pronóstico ($p<0.05$). Concluyeron que los parámetros basales de OCT, especialmente el GMC y diversas alteraciones exudativas y estructurales, permiten predecir el pronóstico visual a corto plazo en pacientes con DMAE neovascular (14).

Liu S. (China, 2025) identificaron biomarcadores de imagen asociados a la respuesta al tratamiento anti-VEGF en DMAE neovascular, a través de un estudio retrospectivo en 165 pacientes evaluados con OCTA. Observaron que, tras seis meses de tratamiento, la agudeza visual mejor corregida (BCVA) mejoró ($p=0.005$) y el grosor macular central disminuyó ($p<0.001$), aunque el 35.8% de los pacientes fueron clasificados como no respondedores. En el análisis multivariado, una mayor

dispersión vascular de la neovascularización macular (Vdisp-MNV) se asoció con una mejor respuesta al tratamiento (OR=1.41; $p=0.007$), mientras que una mayor área de la neovascularización macular (OR=0.26; $p=0.002$) y la presencia de PED (OR=0.29; $p=0.009$) se asociaron con una peor respuesta. Asimismo, la mayor dispersión vascular basal del complejo vascular profundo (Vdisp-DVC) ($p=0.014$) y la presencia de IRF basal ($p=0.045$) se asociaron con una peor BCVA basal. Concluyeron que biomarcadores vasculares, como la dispersión vascular de la neovascularización macular y el área de la lesión neovascular, así como biomarcadores estructurales, como el PED, permiten predecir la respuesta al tratamiento anti-VEGF en pacientes con DMAE neovascular (15).

Riazi-Esfahani et al. (Irán, 2025) evaluaron los biomarcadores basales en OCT y su correlación con cambios en la agudeza visual en pacientes con DMAE neovascular, mediante un estudio retrospectivo en 89 ojos tratados con anti-VEGF. Encontraron que la BCVA mejoró en promedio 6 letras en el test Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) a los 3 meses, manteniéndose hasta los 12 meses; la presencia basal de IRF se asoció con menor ganancia visual a los 12 meses ($p=0.002$), el desprendimiento seroso irregular del epitelio pigmentario (SIPED) se relacionó con menor mejoría visual a los 3 meses ($p=0.025$), y el mayor ancho del PED mostró correlación con menor ganancia de BCVA tanto a los 3 meses ($p=0.021$) como a los 12 meses ($p=0.043$). Concluyeron que los biomarcadores basales en OCT, especialmente SIPED, IRF y el ancho del PED, predijeron los cambios en la agudeza visual tras el tratamiento (16).

Zhang et al. (China, 2025) buscaron predecir la respuesta al tratamiento con anti-VEGF en DMAE neovascular mediante un estudio retrospectivo en 145 pacientes

utilizando modelos de aprendizaje automático con datos de OCT y OCTA. Encontraron que el modelo Random Forest mostró el mejor rendimiento con una exactitud de 75.86% y un AUC de 0.91, identificando como variables más influyentes la dimensión fractal, el número total de puntos finales, el número de uniones, la longitud total y área vascular, la lacunaridad promedio, el tipo de neovascularización coroidea, la edad, la duración de la enfermedad y la BCVA. Concluyeron que el modelo basado en OCTA permitió predecir la respuesta al tratamiento anti-VEGF en DMAE neovascular, y que esta está determinada por la combinación de factores vasculares, estructurales y clínicos basales (11).

Sin embargo, el valor pronóstico de estos biomarcadores tomográficos no es uniforme en la literatura. Mientras que la presencia de IRF se ha asociado de manera consistente a peor desenlace visual y anatómico en distintos estudios, el papel del SRF continúa siendo motivo de controversia. Un análisis post-hoc de los ensayos CATT e IVAN mostró que una mayor variabilidad del grosor retiniano durante el tratamiento se asociaba a peor agudeza visual y mayor riesgo de fibrosis y atrofia macular (17). En contraste, el estudio HARBOR encontró que, a diferencia del IRF residual, el SRF residual no se asoció con peor agudeza visual a los 24 meses, independientemente de su localización o grosor (18). En la misma línea, una revisión sistemática con metaanálisis reportó que los ojos con SRF residual presentaron una agudeza visual ligeramente mejor que aquellos sin SRF, asociación que se debilitó al restringir el análisis únicamente a ensayos clínicos aleatorizados (19). Una revisión narrativa reciente concluyó que el SRF de bajo grosor podría tolerarse con mínimo impacto visual, e incluso ejercer un efecto protector frente al desarrollo de atrofia y fibrosis (17), mientras que otra revisión sistemática enfatizó

que la persistencia de SRF no necesariamente conlleva peores desenlaces visuales, por lo que continúa sin existir consenso sobre su manejo (20). Esta evidencia contrasta con los hallazgos de Li et al. y Liu S., quienes en población asiática identificaron al SRF como factor independiente de mal pronóstico anatómico (14,15), lo que sugiere que su papel pronóstico podría variar según el contexto poblacional, el diseño del estudio y la definición operacional del desenlace evaluado.

Por tanto, persiste un vacío de conocimiento respecto al rol pronóstico de determinados biomarcadores tomográficos basales, particularmente del SRF, cuya asociación con el desenlace anatómico varía entre poblaciones y diseños de estudio, a diferencia del IRF, cuyo papel como factor de mal pronóstico se encuentra ampliamente respaldado. Esta discrepancia, sumada a la escasa evidencia en población latinoamericana, justifica la realización del presente estudio, con el fin de mejorar la estratificación temprana del riesgo, contribuir a la toma de decisiones terapéuticas y generar evidencia local en población peruana. En este contexto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué factores tomográficos basales en OCT macular se asocian con una respuesta anatómica subóptima a la terapia anti-VEGF a los 6 meses en pacientes con degeneración macular neovascular atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología, Lima (Perú), durante el periodo 2023-2025?

4. OBJETIVOS

a) Objetivo General

- Determinar los factores tomográficos basales en OCT macular asociados a respuesta anatómica subóptima a la terapia anti-VEGF a los 6 meses en

pacientes con degeneración macular neovascular atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología, Lima (Perú), durante el periodo 2023-2025.

b) Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas y tomográficas basales en OCT macular de los pacientes con degeneración macular neovascular incluidos en el estudio.
- Estimar la frecuencia de respuesta anatómica subóptima a la terapia anti-VEGF a los 6 meses en la población estudiada.
- Determinar la asociación entre el grosor macular central basal y la respuesta anatómica subóptima.
- Determinar la asociación entre la presencia de fluido intrarretiniano basal y la respuesta anatómica subóptima.
- Determinar la asociación entre la presencia de fluido subretiniano basal y la respuesta anatómica subóptima.
- Determinar la asociación entre la presencia de desprendimiento del epitelio pigmentario basal y la respuesta anatómica subóptima.
- Determinar la asociación entre la alteración de la integridad de la zona elipsoide basal y la respuesta anatómica subóptima.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio: Se realizará un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva. Se revisarán historias clínicas y registros de imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) macular de pacientes con diagnóstico de degeneración macular neovascular atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología, Lima (Perú), durante el periodo 2023-2025. El seguimiento será

de 6 meses desde el inicio de la terapia anti-VEGF. Este punto de corte se seleccionó porque permite completar la fase de carga inicial (3 dosis mensuales) y un primer periodo de mantenimiento, tiempo suficiente para alcanzar una respuesta anatómica estable tras una exposición terapéutica adecuada. Además, es el punto temporal empleado en el estudio de Liu S. et al. (15), constituyendo un estándar en estudios de respuesta anatómica.

b) Población: La población estará conformada por todos los pacientes con diagnóstico de degeneración macular neovascular atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología durante el periodo de estudio 2023-2025. Se considerarán aquellos pacientes que hayan iniciado tratamiento con anti-VEGF y cuenten con evaluación basal mediante OCT macular, así como seguimiento clínico e imagenológico mínimo de 6 meses.

● **Criterios inclusión**

- Pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de degeneración macular neovascular, confirmado mediante OCT macular realizada dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento anti-VEGF.
- Pacientes naive a cualquier tratamiento dirigido a la degeneración macular neovascular, es decir, sin haber recibido previamente terapia anti-VEGF, terapia fotodinámica, láser térmico, corticoides intravítreos u otra intervención intraocular dirigida a la lesión neovascular.
- Disponibilidad de OCT macular basal de adecuada calidad al inicio del tratamiento.
- Registro de seguimiento clínico e imagenológico con OCT a los 6 meses (± 1 mes).

- Historias clínicas con información completa de variables relevantes (agudeza visual, número de inyecciones, tipo de anti-VEGF).

- **Criterios exclusión**

- Pacientes con antecedente de tratamiento previo con anti-VEGF, láser u otras terapias maculares.
- Presencia de otras enfermedades retinianas concomitantes que puedan alterar la anatomía macular (edema macular diabético, oclusión venosa retinal, membrana epirretiniana significativa, entre otras).
- OCT macular de mala calidad o con artefactos que impidan la adecuada evaluación de las variables tomográficas.
- Seguimiento incompleto o ausencia de control OCT a los 6 meses.
- Cirugía intraocular (excepto facoemulsificación no complicada) durante el periodo de seguimiento que pueda interferir con la evaluación del desenlace.

c) Muestra

- **Unidad de análisis:** La unidad de análisis será el ojo. En los casos de pacientes con compromiso bilateral que cumplan los criterios de elegibilidad en ambos ojos, se incluirá un solo ojo por paciente, con el fin de evitar la falta de independencia estadística entre observaciones provenientes de un mismo individuo. La selección del ojo a incluir se realizará de la siguiente manera:
 - (i) si solo un ojo cumple los criterios de elegibilidad, se incluirá dicho ojo;
 - (ii) si ambos ojos son elegibles, se seleccionará aleatoriamente uno de ellos mediante la función de números aleatorios de Microsoft Excel.

- **Tamaño de muestra:** El tamaño de muestra se estimó tomando como referencia el estudio de Liu S., en el cual se reportó una proporción de no respondedores al tratamiento anti-VEGF de 35.8% en pacientes con degeneración macular neovascular (15). Considerando esta proporción, un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta de 8%, se estimó un tamaño mínimo de aproximadamente 110 ojos. Se contempló a esto un incremento del 10% para compensar posibles registros incompletos o pérdidas de información, estableciendo un tamaño final de 121 ojos.
- **Tipo de muestreo:** Se empleará un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, incluyendo a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección durante el periodo de estudio.

d) Definición operacional de variables

El Anexo 2 muestra la matriz de operacionalización de variables.

Variable dependiente:

Respuesta anatómica subóptima

Variables independientes:

- Grosor macular central (CMT)
- Fluido intrarretiniano (IRF)
- Fluido subretiniano (SRF)
- Desprendimiento del epitelio pigmentario (PED)
- Integridad de la zona elipsoide (EZ)
- Edad
- Sexo
- Agudeza visual basal

- Número de inyecciones anti-VEGF
- Tipo de anti-VEGF

e) Procedimientos

Se solicitará la autorización institucional correspondiente ante la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del INO para acceder a las historias clínicas y a la base de datos de imágenes de OCT.

La identificación de los pacientes se realizará mediante búsqueda en el sistema informático institucional del INO, utilizando el código CIE-10 correspondiente a degeneración macular relacionada con la edad (H35.3), correspondiente al periodo 2023-2025. El listado obtenido será cruzado con el registro de aplicación de inyecciones intravítreas del servicio de Retina, con el fin de identificar a los pacientes que iniciaron tratamiento anti-VEGF durante dicho periodo. Sobre esta lista preliminar se aplicarán de manera secuencial los criterios de inclusión y exclusión, mediante la revisión de las historias clínicas.

La recolección de datos se realizará mediante una ficha estructurada diseñada para el estudio (Anexo 1). Las variables clínicas (edad, sexo, agudeza visual basal, número de inyecciones, tipo de anti-VEGF) se obtendrán a partir de las historias clínicas.

Las variables tomográficas basales y el desenlace a los 6 meses serán evaluados mediante la revisión directa de las imágenes de OCT macular, y no únicamente de los informes tomográficos, con el fin de estandarizar la evaluación de cada biomarcador según definiciones operacionales predefinidas (Anexo 2). La evaluación de las imágenes será realizada de forma independiente por dos evaluadores: el investigador principal y un segundo evaluador, oftalmólogo

subespecialista en retina con registro nacional de especialista vigente, ambos cegados a la clasificación final del paciente (respuesta óptima/subóptima) al momento de la evaluación. Se registrarán los siguientes parámetros: grosor macular central, presencia de fluido intrarretiniano, fluido subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario e integridad de la zona elipsoide.

Se calculará el índice de concordancia interobservador (coeficiente kappa de Cohen para variables categóricas y coeficiente de correlación intraclass para el grosor macular central). En caso de discrepancia entre ambos evaluadores, la clasificación final se definirá por consenso entre los dos evaluadores; de persistir el desacuerdo, se solicitará la opinión de un tercer especialista en Retina.

El desenlace principal (respuesta anatómica subóptima) será determinado mediante la revisión directa, bajo el mismo procedimiento de doble evaluación cegada descrito anteriormente, de la OCT macular obtenida a los 6 meses (± 1 mes) de iniciado el tratamiento, definiéndose como la presencia de fluido intrarretiniano y/o subretiniano en dicha evaluación.

Los datos serán anonimizados y codificados en una base de datos para el análisis estadístico. La recolección de datos se llevará a cabo durante el periodo comprendido en el cronograma del proyecto (ver sección 7).

f) Aspectos éticos

El estudio se desarrollará en concordancia con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (21) y las directrices internacionales para la investigación en seres humanos (22). Al tratarse de un diseño observacional retrospectivo, no se realizará intervención alguna sobre los pacientes ni se

alterará su manejo clínico habitual. La investigación se basará exclusivamente en información previamente registrada en las historias clínicas, por lo que no implica riesgos físicos, psicológicos ni sociales para los participantes.

Antes de su ejecución, el protocolo será sometido a evaluación y aprobación por el Comité Institucional de Ética de la UPCH y el Comité de Ética en Investigación del INO. La recolección y tratamiento de la información se llevará a cabo bajo estrictas medidas de confidencialidad. Para ello, los datos serán anonimizados mediante la asignación de códigos numéricos, eliminando cualquier identificador personal como nombres o números de historia clínica. El acceso a la información estará limitado exclusivamente al autor y su uso se restringirá a fines académicos y científicos.

g) Plan de análisis

Se realizará un análisis estadístico utilizando Stata versión 17. En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentarán como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se resumirán mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución de los datos.

Para el análisis bivariado, se evaluará la asociación entre las variables independientes y la respuesta anatómica subóptima. Se utilizará la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas, y la prueba t de Student o U de Mann–Whitney para variables cuantitativas, según corresponda.

Posteriormente, se realizará un análisis multivariado mediante regresión logística binaria, incluyendo aquellas variables con significancia estadística en el análisis bivariado o relevancia clínica. Se estimarán odds ratios (OR) crudos

y ajustados con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se considerarán para el modelo multivariado aquellas variables con $p < 0.20$ en el análisis bivariado o relevancia clínica.

Se evaluará la colinealidad entre variables independientes y la bondad de ajuste del modelo. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Opcionalmente, se podrá evaluar la capacidad predictiva del modelo mediante el área bajo la curva ROC.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Vision impairment and blindness [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 [citado 16 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
2. Cornejo-Uixeda S, Borrás-Blasco J, Valcuende-Rosique A, Perez Gil L, Monteagudo-Martinez N, Merino V. Optimización del intervalo de administración y persistencia con faricimab en la degeneración macular asociada a la edad: un estudio observacional en la práctica clínica real. *Farm Hosp*. 2026;1-4. doi:10.1016/j.farma.2026.02.009
3. Vyawahare H, Shinde P. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2022;14(9):e29583. doi:10.7759/cureus.29583
4. Sicheri S. Las 3 causas de ceguera en el Perú: Glaucoma, retinopatía y DMRE [Internet]. Lima: Glaucoma Lima Center; 2025 [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://glaucomalimacenter.com/las-causas-de-ceguera-en-el-peru-glaucoma-retinopatia-y-dmre/>
5. Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2023;401(10386):1459-72. doi:10.1016/S0140-6736(22)02609-5
6. Sagong M, Kim JH, Woo SJ, Kim YC, Cho H, Lee YH, et al. Predictors of Disease Activity After Anti-VEGF Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Real-World Data from the PROOF Study. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(11):2839-53. doi:10.1007/s40123-024-01021-x
7. Callan A, Heckman J, Tah G, Lopez S, Valdez L, Tsin A. VEGF in Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):4992. doi:10.3390/ijms26114992

8. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1170. doi:10.3390/ijms22031170
9. Dervenis N, Dervenis P, Agorogiannis E. Neovascular age-related macular degeneration: disease pathogenesis and current state of molecular biomarkers predicting treatment response-a scoping review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2024;9(1):e001516. doi:10.1136/bmjophth-2023-001516
10. Faatz H, Lommatzsch A. Overview of the Use of Optical Coherence Tomography Angiography in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med.* 2024;13(17):5042. doi:10.3390/jcm13175042
11. Zhang P, Duan J, Wang C, Li X, Su J, Shang Q. Predicting response to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration using random forest and SHAP algorithms. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2025;53:104635. doi:10.1016/j.pdpdt.2025.104635
12. Luo WT, Wang TW. Artificial Intelligence for Predicting Treatment Response in Neovascular Age Macular Degeneration with Anti-VEGF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mach Learn Knowl Extr.* 2026;8(1):23. doi:10.3390/make8010023
13. Soares T de S, Cristino A dos S, Silva A de F, dos Santos LR. Optical coherence tomography angiography for the diagnosis of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a systematic review. *Einstein.* 2025;23:eRW1521. doi:10.31744/einstein_journal/2025RW1521
14. Li W, Zhang J, He C, Jiao Q, Wu Y, Ji Z, et al. Correlation Analysis between Optical Coherence Tomography Parameters of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Visual Prognosis at 2 Months after Anti-VEGF Therapy [Preprint]. *Research Square*; 2026 [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-8383468/v1>. doi:10.21203/rs.3.rs-8383468/v1
15. Liu S, Liu Y, Wu X, Wang H, Jin Z, Wang P, et al. Efficacy and prognostic factors of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration: An OCTA imaging-based deep learning analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2025;55:104701. doi:10.1016/j.pdpdt.2025.104701
16. Riazi-Esfahani H, Faghihi H, Bazvand F, Mehrabi Bahar M, Khojasteh H, Husein Ahmed A, et al. Predictive value of different baseline optical coherence tomography biomarkers for visual acuity changes in neovascular age-related macular degeneration. *Int J Retina Vitre.* 2025;11(1):12. doi:10.1186/s40942-025-00633-0
17. Foss AJE, Almeida D, Cheung CMG, Ogura Y, de Cock E, Empeslidis T. To Treat or Not to Treat? Resolving the Question of Subretinal and Intraretinal

- Fluid in Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther.* 2025;14(3):489-514. doi:10.1007/s40123-025-01093-3
18. Sadda S, Holekamp NM, Sarraf D, Ebraheem A, Fan W, Hill L, et al. Relationship between retinal fluid characteristics and vision in neovascular age-related macular degeneration: HARBOR post hoc analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(12):3781-9. doi:10.1007/s00417-022-05716-4
 19. Evans RN, Reeves BC, Maguire MG, Martin DF, Muldrew A, Peto T, et al. Associations of Variation in Retinal Thickness With Visual Acuity and Anatomic Outcomes in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Lesions Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(10):1043-51. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.3001
 20. Asadi Khameneh E, Asadigandomani H, Khalili Pour E, Sadeghi R, Mirzaei A, Bayan N, et al. Treating or tolerating persistent subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of visual and anatomical outcomes with anti-VEGF therapy. *Int Ophthalmol.* 2025;45(1):154. doi:10.1007/s10792-025-03503-8
 21. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants [Internet]. Ferney-Voltaire: World Medical Association; 2013 [citado 3 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
 22. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International ethical guidelines for health-related research involving humans. 4th ed. Geneva: CIOMS; 2016.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto: Autofinanciado

Rubro	Descripción	Cantidad	Costo unitario (S/.)	Costo total (S/.)
Material de escritorio	Impresiones, hojas, lapiceros, archivadores	1	120	120

Equipo de cómputo	Uso de laptop personal	1	0	0
Software estadístico	Licencia institucional Stata 17	1	0	0
Acceso a base de datos	Uso de historias clínicas y sistema institucional	1	0	0
Internet	Conectividad para revisión y análisis (6 meses)	6	60	360
Capacitación / asesoría estadística	Apoyo en análisis y revisión metodológica	1	300	300
Revisión por experto	Asesor clínico especialista en retina	1	200	200
Trámites administrativos	Impresiones, cartas, gestiones institucionales	1	100	100
Publicación científica	Costos de envío o APC (revista indexada)	1	800	800

Cronograma

Actividades	2026				2027			
	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril
Elaboración del protocolo	X	X						
Revisión y aprobación ética		X	X					
Diseño de ficha de recolección		X						
Recolección de datos			X	X	X			
Depuración de base de datos				X	X			
Análisis estadístico					X	X		
Redacción de resultados						X	X	
Redacción final del informe							X	X
Revisión y envío a revista								X

8. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Datos generales

- Código del paciente: _____
- Edad (años): _____

- Sexo: ☐ 0 = Femenino ☐ 1 = Masculino
-

II. Datos clínicos

- Agudeza visual basal (logMAR): _____
 - Número de inyecciones anti-VEGF (0–6 meses): _____
 - Tipo de anti-VEGF:
 - ☐ 1 = Bevacizumab
 - ☐ 2 = Ranibizumab
 - ☐ 3 = Aflibercept
-

III. Hallazgos tomográficos basales (OCT macular)

- Grosor macular central (μm): _____
- Fluido intrarretiniano (IRF):
 - ☐ 0 = No
 - ☐ 1 = Sí
- Fluido subretiniano (SRF):
 - ☐ 0 = No
 - ☐ 1 = Sí
- Desprendimiento del epitelio pigmentario (PED):
 - ☐ 0 = No
 - ☐ 1 = Sí
- Integridad de la zona elipsoide (EZ):
 - ☐ 0 = Íntegra

☐ 1 = Alterada

IV. Desenlace (a los 6 meses)

- Respuesta anatómica subóptima:

☐ 0 = No (resolución completa de fluido)

☐ 1 = Sí (persistencia de fluido intrarretiniano y/o subretiniano)

ANEXO 2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Registro
Respuesta anatómica subóptima	Presencia de fluido intrarretiniano y/o subretiniano en OCT macular a los 6 meses de iniciado el tratamiento anti-VEGF	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No (resolución completa de fluido); 1 = Sí (presencia de fluido)
Grosor macular central (CMT)	Medición en micras del grosor macular central obtenida por OCT basal	Cuantitativa	De razón	Valor continuo en μm
Fluido intrarretiniano (IRF)	Presencia de espacios quísticos hiporreflectivos dentro de la retina en OCT basal	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No; 1 = Sí
Fluido subretiniano (SRF)	Presencia de fluido entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario en OCT basal	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No; 1 = Sí

Desprendimiento del epitelio pigmentario (PED)	Elevación del epitelio pigmentario de la retina observada en OCT basal	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No; 1 = Sí
Integridad de la zona elipsoide (EZ)	Continuidad de la banda hiperreflectiva correspondiente a la zona elipsoide en OCT basal	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = Íntegra; 1 = Alterada
Edad	Edad del paciente en años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	De razón	Valor en años
Sexo	Sexo biológico registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = Femenino; 1 = Masculino
Agudeza visual basal	Medición de agudeza visual mejor corregida convertida a logMAR al inicio del tratamiento	Cuantitativa	De razón	Valor continuo en logMAR

Número de inyecciones anti-VEGF	Cantidad total de inyecciones intravítreas administradas durante los primeros 6 meses de tratamiento	Cuantitativa	Discreta	Número entero
Tipo de anti-VEGF	Fármaco anti-VEGF administrado durante el tratamiento	Cualitativa	Nominal politómica	1 = Bevacizumab; 2 = Ranibizumab; 3 = Aflibercept