



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**CAMBIOS EN AGUDEZA VISUAL Y ANATOMÍA RETINAL
POSINYECCIÓN INTRAVÍTREA DE RANIBIZUMAB EN
MEMBRANA NEOVASCULAR
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016**

PRESENTADA POR
KELLY ROSARIO HERENCIA ANAYA

ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2017**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CAMBIOS EN AGUDEZA VISUAL Y ANATOMÍA RETINAL
POSINYECCIÓN INTRAVÍTREA DE RANIBIZUMAB EN
MEMBRANA NEOVASCULAR
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR**

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

**PRESENTADO POR
KELLY ROSARIO HERENCIA ANAYA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ
2017**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	12
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	14
3.1 Formulación de la hipótesis	14
3.2 Variables y su operacionalización	14
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	17
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	18
CRONOGRAMA	19
PRESUPUESTO	20
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es la causa más frecuente de ceguera legal en pacientes mayores de 50 años en el occidente.¹ Se estima que la prevalencia global es del 1% en personas entre 65 y 74 años, del 5% entre 75 y 84 años y del 13% en mayores de 85 años.² Actualmente, el Perú está atravesando una transición epidemiológica en la que estas enfermedades cobran cada vez mayor importancia.³ La incidencia de la DMRE aumenta exponencialmente con la edad, por lo que se prevé un incremento considerable en los próximos años por el progresivo envejecimiento de nuestra población.

El tipo de DMRE neovascular es el más peligroso, pues es el mayor causante de pérdida de visión en los pacientes con esta patología.⁴ La inhibición del componente vascular de la DMRE se ha intentado con una variedad de tratamientos, pero el desarrollo de un VEGF (vascular endothelial growth factor) como el ranibizumab (Lucentis), para el tratamiento de la neovascularización coroidea o membrana neovascular (MNV) ha sido un triunfo de la medicina moderna. Actualmente, es la terapia antiangiogénica el tratamiento de elección.^{5,6}

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo que une todas las isoformas activas de VEGF-A, y las hace inactivas. Se desarrolló a través de un proceso exhaustivo que requirió la modificación de un anticuerpo monoclonal murino para derivar en un fragmento de anticuerpo, y la maduración por afinidad este fragmento para restaurar e incluso mejorar la unión al VEGF. Los pacientes con DMRE neovascular tratados en ensayos de fase III han mostrado mejoría de la agudeza visual (AV).

El grosor macular medido por tomografía de coherencia óptica (OCT) permite tanto el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes con DMRE neovascular, sin embargo, no se ha esclarecido si realmente los cambios morfológicos en el OCT se relacionan con cambios funcionales en la AV.⁷

El servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), día a día, recibe pacientes referidos de muchos hospitales del país con DMRE en diferente grado y esta genera gran carga de consultas, exámenes auxiliares, así como de tratamiento. Según datos de la oficina estadística e informática de la institución, la degeneración macular relacionada a la edad es una de las diez causas de morbilidad ocular.

Lamentablemente, muchos acuden de forma tardía, cuando ya el pronóstico visual es malo. Es por ello que el diagnóstico y tratamiento precoz y correcto de la DMRE constituye un reto sociosanitario que deben asumir los médicos oftalmólogos.

Sin embargo, existen diversas falencias a nivel administrativo, por lo cual el paciente no se atiende a la brevedad posible. Al realizar el diagnóstico de DMRE húmeda, según protocolo del hospital, se pasa una junta médica para el inicio del tratamiento antiangiogénico con ranibizumab (una ampolla intravítrea mensual por tres meses). Durante el periodo de estudio, se contaba con ranibizumab dentro del peticorio farmacológico de Essalud para el tratamiento de la DMRE neovascular.

Se registra en la historia clínica la AV basal y el fondo de ojo del paciente; así también, el resultado de la OCT basal. Luego de realizado el esquema indicado, se toma la AV y controles de OCT. Sin embargo, no hay un registro organizado de los pacientes ni de los resultados posinyección intravítrea, desde el inicio de su uso, por lo que no se sabe cuál es el impacto de esta medida terapéutica en el Perú.

De la misma manera, en el país no existen estudios sobre los resultados que ha tenido esta terapia desde que se instauró en territorio nacional, qué esquemas se están usando, si los pacientes tienen adherencia al tratamiento, entre otros puntos.

De no realizarse este estudio, no se tendría estadística descriptiva acerca de los pacientes con DMRE húmeda y los resultados posinyección intravítrea; se continuaría sin evidenciar de qué forma esta terapia está beneficiando a los pacientes de la seguridad social.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los cambios en agudeza visual y anatomía retinal posinyección intravítrea de ranibizumab en pacientes con membrana neovascular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2016?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Conocer los cambios en agudeza visual y anatomía retinal posinyección intravítrea de ranibizumab en pacientes con membrana neovascular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2016.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar la agudeza visual en pacientes con membrana neovascular pre y post esquema de tres dosis mensuales de inyecciones intravítreas de ranibizumab en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2016.

Determinar los cambios anatómicos en la mácula usando la tomografía de coherencia óptica luego de la tercera inyección intravítrea de ranibizumab en pacientes con membrana neovascular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2016.

Identificar las características demográficas de los pacientes con membrana neovascular tratados con inyecciones intravítreas de ranibizumab en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2016.

Establecer el tiempo de enfermedad promedio hasta el inicio de la primera dosis de ranibizumab intravítreo en pacientes con membrana neovascular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2016.

1.4 Justificación

La DMRE neovascular es una enfermedad degenerativa y crónica que afecta a la visión central, lo que disminuye la AV hasta alcanzar la ceguera. Se prevé que su incidencia vaya en aumento en los próximos años debido al progresivo envejecimiento de la población. Esta enfermedad tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, ya que les impide la realización de actividades de la vida diaria. Asimismo, el cuidado que requieren estos pacientes y el coste del tratamiento es elevado.

Desde hace unos años, se instauró en el Perú y específicamente en la Seguridad Social el tratamiento con terapia antiangiogénica para esta patología; sin embargo, no existen estudios que muestren específicamente los cambios de agudeza visual y tomográficos maculares luego del tratamiento con ranibizumab en nuestro medio. Siendo el OCT una herramienta tan importante en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, es importante estudiar el cambio en el grosor macular para poder tener un parámetro de referencia en la práctica clínica. De este modo, se hace necesario conocer esta entidad y evaluar los resultados de los tratamientos que se vienen instaurando para hacer los análisis precisos y conclusiones adecuadas.

El propósito de este estudio es determinar los cambios en agudeza visual y anatomía retinal según tomografía de coherencia óptica en los pacientes tratados con inyecciones intravítreas de ranibizumab en el HNERM.

Este estudio constituye el primer trabajo sobre resultados del uso de antiangiogénicos en nuestro país con respecto a la DMRE neovascular, que como se indicó es una enfermedad que de no ser tratada, resultaría en una incapacidad visual. Además, se obtendrán datos estadísticos que permitirán evaluar el tratamiento en nuestra realidad y servirán como base para establecer mejoras. Los pacientes serían los principales beneficiarios con dichas mejoras. Actualmente, esta enfermedad constituye una de las causas de morbilidad ocular en nuestro hospital. Con la mejora de procesos, se prevé disminuir costos. Esta investigación servirá como punto de partida para estudios posteriores como mayor potencia estadística.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati es un centro de referencia nacional y es donde se concentra la mayor cantidad de casos de DMRE neovascular y donde más se usan los antiangiogénicos como tratamiento. Dado que el estudio es descriptivo, se pueden utilizar las historias clínicas como fuentes secundarias para la recolección de datos, para lo cual se ha solicitado el permiso respectivo al hospital. Las historias clínicas son llenadas por médicos oftalmólogos asistentes del servicio de oftalmología del hospital y revisadas por el investigador, quien ha acudido a diversas capacitaciones sobre el tema tratar, así como cuenta con el conocimiento de los procesos a investigar.

Se contará con los recursos humanos necesarios y los costos de la realización del examen serán asumidos por el investigador. No existen conflictos éticos en este estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2006, Rosenfeld *et al.*, que conforman el grupo de estudio MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration), publicaron un estudio a dos años multicéntrico doble ciego, en el que evaluaron el efecto del ranibizumab en la DMRE neovascular con lesiones mínimas u ocultas que recibieron 24 inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab o placebo. A los 12 meses, el 94,5% del grupo que recibió 0,3 mg de ranibizumab y el 94,6% de los que recibieron 0,5 mg perdió menos de 15 letras, comparado con el 62,2% de los pacientes que recibieron inyecciones placebo. La AV mejoró en 15 o más letras en 24,8% del grupo de 0,3 mg y 33,8% en el grupo de 0,5 mg, en comparación con el 5,0% del grupo de inyección simulada ($P < 0,001$ para ambas dosis). Por lo tanto, la administración intravítrea de ranibizumab durante dos años evitó la pérdida de visión y mejoró la AV media, con bajas tasas de eventos adversos graves.⁸

Ese mismo año, se publicó otro estudio multicéntrico. Brown *et al.*, del grupo de estudio ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration), compararon ranibizumab con la terapia fotodinámica con verteporfina en DMRE neovascular. El estudio fue multicéntrico, doble ciego de dos años de duración; de los 423 pacientes inscritos, el 94,3% de los que recibieron 0,3 mg de ranibizumab y el 96,4% de los que recibieron 0,5 mg perdió menos de 15 letras, comparado con el 64,3% de los del grupo de verteporfina. La AV aumentó en 15 letras o más en el 35,7% del grupo de 0,3 mg y en el 40,3% del grupo de 0,5 mg, en comparación con el 5,6% del grupo de verteporfina ($P < 0,001$ para cada comparación). Se concluyó que el ranibizumab intravítreo fue superior a la verteporfina como tratamiento para la DMRE neovascular.⁹

En 2007, Fung *et al.* realizaron un estudio prospectivo, no aleatorizado para evaluar el seguimiento por OCT con regímenes variables de ranibizumab. Se enrolaron pacientes con MNV y al menos 300 μm de grosor retinal que recibieron

3 dosis mensuales consecutivas de ranibizumab. Luego se aplicó retratamiento según criterios establecidos. Al año, la ganancia media de AV fue 9,3 letras y el grosor retinal central promedio fue 178 um. LA AV mejoró más de 15 letras en 35%. Los cambios en la AV y la OCT se lograron con 5,6 inyecciones. En conclusión, el esquema dosis variable con OCT guiado obtuvo resultados similares a los estudios de fase III, pero requieren menos inyecciones.¹⁰

Spaide, en el año 2007, en una investigación publicada, resaltó el lugar que ocupa el ranibizumab en el tratamiento de la DMRE neovascular con resultados preliminares de los estudios MARINA y ANCHOR, pues en ambos la AV de los grupos que usaron este antiangiogénico mejoró sustancialmente.¹¹

En el 2013, se publicó un estudio de cohorte multicéntrico, realizado por Rafagha *et al.* para el grupo de estudio SEVEN-UP. Se evaluaron los resultados a largo plazo (7 a 8 años) de ranibizumab en la DMRE neovascular. Se enrolaron pacientes de los estudios MARINA, ANCHOR y HORIZON. Se concluyó que aproximadamente siete años después del tratamiento con ranibizumab en los ensayos ANCHOR o MARINA, un tercio de los pacientes demostró buenos resultados visuales, mientras que otro tercio tuvo resultados pobres. En comparación con la línea de base, casi la mitad de los ojos eran estables, mientras que un tercio disminuyó en 15 letras o más. Incluso, en esta etapa tardía del curso terapéutico, los pacientes con DMRE neovascular siguen en riesgo de disminución de AV sustancial.¹²

En el año 2016, el Grupo Investigador de Comparación de ensayos de tratamiento de DMRE (CATT) usando un diseño de cohortes, obtuvo la AV en 71% (647/914) de pacientes con un tiempo de seguimiento promedio 5,5 años. A los 5 años, el 50% de ojos estudiados tuvieron una AV 20/40 o mejor y el 20% 20/200 o peor. El cambio promedio en AV fue -3 letras de la línea base y -11 letras de hace 2 años. La atrofia geográfica se presentó en el 41% (213/515) de pacientes. Por OCT se encontró que el 83% tuvieron fluido: 61% intrarretinal, 38% subretinal y 36% sub-EPR (epitelio pigmentario retinal). El grosor foveal promedio 278 um, disminución de 182 um de la línea de base y 20um de 2 años. La ganancia de AV durante los primeros dos años del estudio no fue mantenida a los 5 años.¹³

En un estudio publicado por Rosenfeld, en el 2016, se realizó una revisión bibliográfica acerca de la OCT y el desarrollo de terapias antiangiogénicas en DMRE neovascular. Se concluyó que la OCT fue adoptada como un parámetro de resultados de tratamiento con antiangiogénicos para detectar exceso de este o el patrón de oro para diagnóstico de DMRE neovascular, para evaluar respuesta al tratamiento, cuándo retratar o evaluar progresión de la enfermedad.¹⁴

En un estudio retrospectivo publicado por Gallego-Pinazo *et al.*, en 2017, con el propósito de conocer el porcentaje de recuperación funcional según estrategia *pro re nata* (PRN) y seguimiento mínimo de 18 meses. Se analizó 128 pacientes: la media de seguimiento fue 18,9 meses; la media entre los primeros síntomas y el diagnóstico y entre la prescripción y el tratamiento fue 50,2 y 10,9 días, respectivamente. El ranibizumab solo fue indicado en 108 pacientes tras pérdida de 5 o más letras de AV. La media de recuperación de AV considerando la AV de la última visita fue 70,3%, si se considera la AV antes del retratamiento 43,5 con un 59,4% de retratamientos que presentaron una recuperación de AV inferior al 75%, mientras que el 11,7% no presentaron recuperación de la AV.¹⁵

En 2017, Flitney publicó un estudio retrospectivo para analizar la AV a largo plazo de DMRE neovascular quiescente, después del tratamiento PRN. Se analizó 105 ojos con un periodo de enfermedad quiescente alrededor de 180 días. Se demostró que se tiene aumento de AV durante el tratamiento o estabilidad durante el periodo quiescente. Pero el tratamiento PRN resultó en disminución de AV durante el aparente periodo quiescente.¹⁶

En 2017, además, Wykoff *et al.* publicaron un estudio que estima prospectivamente los resultados en el tercer año de la DMRE neovascular usando ranibizumab con tratamiento continuo y extendido comparado con visitas mensuales y retratamiento PRN por dos años. En el tercer año, el grupo de tratamiento extendido fue dividido en dos, uno que siguió con el mismo esquema y el otro que pasó a PRN. El grupo de los controles mensuales y PRN tuvo disminución en la AV mejor corregida (+10,5 -> 5,4), 15% de pacientes no requirieron dosis durante el tercer año.¹⁷

En otro estudio retrospectivo publicado el mismo año, Boyer *et al.* Examinaron subgrupos del estudio MARINA. Estos fueron tratados con ranibizumab 0,3 mg, 0,5 mg y placebo por 24 meses. Se utilizó como principal medida de resultado la proporción de pacientes que perdieron <15 letras, ganancia de ≥ 15 letras de la línea base y el cambio medio de la AV desde la línea de base. En conclusión, el tratamiento con ranibizumab fue asociado con un aumento promedio de la línea base de AV en todos los grupos evaluados, fue superior al placebo.¹⁸

2.2 Bases teóricas

Clasificación de la DMRE

Tradicionalmente esta enfermedad se ha clasificado como: ¹⁹

DMRE SECA: Esta forma es bastante común, alrededor del 80%. En este tipo, las partes de la mácula se hacen más delgadas y crecen pequeños grupos de proteínas llamadas drusas, conforme va aumentando la edad. Lentamente se pierde la visión central. No hay forma de tratar la DMRE seca todavía.

DMRE HUMEDA: Esta forma es menos común pero, por mucho, más grave. La DMRE húmeda es cuando nuevos vasos sanguíneos anormales crecen bajo la retina. Estos vasos pueden tener fugas de sangre u otros fluidos, causando cicatrización de la mácula. Se pierde la visión más rápido con la DMRE húmeda que con la DMRE seca.

En 1995, los investigadores de varios estudios epidemiológicos acordaron una clasificación uniforme de DMRE en fotografías en color de la mácula sin implicación de agudeza visual. La clasificación de este acuerdo internacional se resume a continuación: ²⁰

Clasificación de la degeneración macular relacionada con la edad en estudios epidemiológicos	
DMRE temprana	Drusas blandas indistintas o reticulares; cualquier clase de drusas blandas con despigmentación de EPR o con mayor pigmento retiniano.
DMRE tardía	Degeneración macular atrófica o neovascular
- DMRE atrófica o atrofia geográfica	Cualquier lesión claramente delineada > 175 um de diámetro con ausencia aparente de EPR en la cual los vasos coroideos son más visibles que en las áreas circundantes.
- DMRE neovascular	Desprendimiento de EPR asociado con otros signos de DMRE; membranas neovasculares subretinianas o sub-EPR; cicatriz, depósitos gliales o similares a fibrina, hemorragias subretinianas o exudados duros no relacionados con otras enfermedades.

Curso natural

Todos los estudios sobre el curso de las características tempranas y tardías reconocen que las drusas blandas y las anomalías pigmentarias son las características significativas que aumentan el riesgo de desarrollar una forma tardía. Los sujetos que presentan dichas características tienen un riesgo estimado de DMRE tardía entre el 1,3% y el 6,0% anual. ²¹⁻²⁵ En contraste, los sujetos con solo drusen duro <63 um no tuvieron ningún riesgo de DMRE tardía dentro de un período de 5 años. ^{26,27}

El Rotterdam Study, Beaver Dam Eye Study y el Blue Mountains Eye Study encuentran que una gran área de cualquier tipo de drusas en combinación con los cambios de pigmento conlleva el mayor riesgo de DMRE. ^{23, 24, 26, 27}

Factores genéticos

Se han hecho muchos avances en los últimos años en la identificación de los agentes causales y factores genéticos asociados con la DMRE. Los avances más significativos han sido los descubrimientos del complemento factor H (CFH) y el gen cromosómico locus 10q26, que contiene los genes LOC387715 y HTRA1. Estos genes de susceptibilidad se presentan en más del 60% de los casos graves, que subraya el papel fundamental de la inflamación y las vías de estrés oxidativo en la etiología de DMRE.²⁸

Angiogénesis y factor de crecimiento endotelial vascular

La angiogénesis es un proceso fisiológico y vital. En ciertas circunstancias, sin embargo, puede reflejar una situación patológica y cuando es así, se denomina neovascularización.

Esto puede ocurrir en enfermedades neoplásicas o como una reacción a un microambiente cambiante tal como bajo condiciones hipóxicas o inflamatorias. Los procesos neovasculares dentro del ojo corren el riesgo de afectar la función visual y potencialmente conducen a la ceguera o incluso a la pérdida del órgano. Muchos estudios han identificado al VEGF como un actor principal en las neovascularizaciones oculares. La inhibición del VEGF, por tanto, tuvo éxito tanto como un concepto como en la práctica clínica para la DMRE neovascular.

Antiangiogénicos

Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF son el tratamiento de elección para la afectación visual por DMRE neovascular.¹⁵

Aflibercept es un pan-VEGF-A e inhibidor del factor de crecimiento placentario aprobado por la FDA y que se ha documentado como equivalente en eficacia al ranibizumab en la fase III del VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW) trials.²⁹

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que une todas las isoformas del VEGF. Ha sido aprobado para el tratamiento endovenoso de cáncer metastásico de mama y colorrectal, así como el cáncer de pulmón de células pequeñas. Los

reportes preliminares fueron favorables para el uso de este medicamento intravítreo y muchos especialistas comenzaron a usarlo off-label (fuera de etiqueta) para el tratamiento de la DMRE neovascular.¹⁹

Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado Fab que neutraliza todas las formas activas del VEGF-A fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMRE neovascular. Este medicamento ha demostrado en múltiples estudios de fase III (citados en los antecedentes) una mejora importante en la AV.

En el estudio MARINA, la administración intravítrea de ranibizumab durante dos años evitó la pérdida de visión y mejoró la AV promedio, con bajas tasas de eventos adversos graves.⁸ El estudio ANCHOR concluyó que el ranibizumab fue superior a la verteporfina como terapia intravítrea de DMRE neovascular.⁹

En 2016, el estudio CATT, usando un diseño de cohortes, obtuvo la AV en 71% (647/914) de pacientes con un tiempo de seguimiento promedio 5,5 años. A los cinco años, el 50% de ojos estudiados tuvieron una AV 20/40 o mejor y el 20% 20/200 o peor. El cambio promedio en AV fue -3 letras de la línea base y -11 letras de hace dos años. La atrofia geográfica estuvo presente en 41% (213/515). Por OCT se encontró que el 83% tuvieron fluido (61% intrarretinal, 38% subretinal y 36% sub-EPR). El grosor foveal promedio 278 um, disminución de 182 um de la línea base y 20 um de 2 años. La ganancia de visión durante los primeros dos años del estudio no fue mantenida a los 5 años.¹³

2.3 Definición de términos básicos

Agudeza visual: Es la medición angular que relaciona la distancia de prueba con el mínimo tamaño de objeto visible a dicha distancia. La medición tradicional de la AV lejana está basada en la prueba visual en la que un objeto subtende sobre la retina un ángulo visual de 5 minutos de arco cuando el paciente está a 6 m (20 pies) de dicho objeto.³⁰

Cartilla o notación de Snellen: Es el método más usado para expresar la medida de la AV. Por convenio se escribe como una fracción, pero hay que

resaltar que no es una expresión matemática. El número en el numerador equivale a la distancia de prueba entre el ojo y la escala empleada, expresada en metros (o pies). En el denominador se escribe la distancia a la que una persona con la visión sana puede leer la misma figura.³⁰

Tomografía de coherencia óptica (OCT): Es un examen de imagen no invasiva, que utiliza ondas de luz para tomar instantáneas de la sección transversal de la retina y muestra cada una de las capas características que permiten mapear y medir su espesor. Es de mucha ayuda para la detección temprana de enfermedades retinales, su diagnóstico y tratamiento, incluyendo la DMRE.³¹

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Por ser un trabajo descriptivo, no se formula hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Agudeza visual	Capacidad de discernir las informaciones que llegan al cerebro a través de la vista; determina la calidad de la vista.	Cuantitativa	Resultados de la prueba de agudeza visual utilizando cartilla de Snellen, cuentadedos, movimientos de manos, percepción de luz.	Ordinal	No	NPL/PL (no percepción de luz/ percepción de luz) MM (Movimiento de manos) CD (Cuentadedos) 20/20 a 20/200	Historia clínica
Cambios en OCT	Grosor macular	Cuantitativa	OCT (tomografía de coherencia óptica)	Razón	No	0 a infinito	Historia clínica
Inyección de ranibizumab	3 dosis de ranibizumab 0.5 mg en cada dosis aplicada en inyección intravítrea cada mes por 3 meses	Cualitativa	Aplicación de tratamiento indicado.	Nominal	No	Presencia o ausencia	Historia clínica
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa	Masculino o femenino	Nominal	No	1 Masculino 2 Femenino	Historia clínica
Edad	Años de vida que tiene cuidador al momento de la aplicación de la encuesta.	Cuantitativa	Edad en años	Razón	No	0 a infinito	Historia clínica
Tiempo de enfermedad	Tiempo desde que se realizó el diagnóstico de la DMRE neovascular	Cuantitativa	Tiempo en días	Intervalo	No	< 4 semanas 4-8 semanas	Historia clínica

	hasta la realización de la primera inyección intravítrea.					8-12 semanas > 12 semanas	
--	---	--	--	--	--	------------------------------	--

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador, es un estudio observacional.

Según el alcance, es un estudio descriptivo.

Según el número de mediciones de las variables, es un estudio longitudinal.

Según el momento de la recolección de los datos, es un estudio retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes con diagnóstico de DMRE neovascular atendidos en el servicio Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2016.

Población de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de DMRE neovascular que se sometieron al esquema de 3 inyecciones intravítreas de ranibizumab atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2016.

Tamaño de la población de estudio

En este estudio se considera toda la población de estudio.

Muestreo o selección de la muestra

No se realizó muestreo, pues en este estudio se considera toda la población de estudio (150).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Tener diagnóstico de DMRE neovascular en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Tener datos de ficha de recolección completos en la historia clínica.

Haber recibido por lo menos un esquema de tres ranibizumab mensual durante 2016.

Tener registro de agudeza visual mejor corregida antes y después del esquema en la historia clínica.

Tener registro o imágenes de OCT de antes y después del esquema en la historia clínica.

Criterios de exclusión

Haberse colocado un esquema diferente al de tres dosis de ranibizumab.

Haberse colocado el esquema de tres dosis de ranibizumab en otro establecimiento de salud diferente al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Pacientes con diagnóstico de membrana neovascular por miopía patológica.

Pacientes que recibieron ranibizumab por fluido intrarretinal o subretinal relacionado a diagnósticos diferentes a DMRE neovascular.

4.3 Técnicas e procedimiento de recolección de datos

Se obtendrá registro de inyecciones de antiangiogénicos del consultorio de programación del Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Según este registro, se solicitarán las historias clínicas de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión. Se recogerá la

información de las variables en estudio en una ficha de recolección de datos. Se procederá al análisis de los datos y exposición de resultados.

Instrumento

Ficha de recolección de datos con las variables en estudio.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

El procesamiento de los datos se realizará mediante el programa estadístico SPSS para Windows versión 19.0 en español. La estadística empleada para este estudio fue la estadística descriptiva. Todas las pruebas realizadas consideraron un nivel de confianza de 95% ($p < 0,05$). Se utilizó la prueba estadística de Chi cuadrado y T student.

4.5 Aspectos éticos

Dado que se utilizarán fuentes secundarias para la realización del estudio, no requiere consentimiento informado.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	AGO 17	SET 17	OCT 17	NOV 17	DIC 17	ENE 18	FEB 18	MAR 18	ABR 18	MAY 18	JUN 18	JUL 18
Planteamiento del problema	X											
Marco teórico	X											
Metodología		X										
Cronograma, anexos		X										
Presentación proyecto investigación			X									
Investigación bibliográfica				X	X							
Solicitud de historias clínicas						X						
Registro de información en ficha						X	X	X	X			
Análisis de la información										X		
Revisión de resultados										X		
Elaboración del informe final											X	
Presentación de Trabajo de investigación												X

PRESUPUESTO

Para la realización del este estudio, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	300.00
Adquisición de software	500.00
Internet	300.00
Impresiones	350.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	2750.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Azad R, Chandra P, Gupta R. The economic implications of the use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55:441–443.
2. Velasquez, Aníbal. La carga de enfermedad y lesiones en el Perú y las prioridades del plan esencial de aseguramiento universal. *Rev. perú. med. exp. salud pública* [Internet]. 2009 [20 de agosto del 2017]; Vol.26 (2): 222-23. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342009000200015&script=sci_arttext
3. Barría F. Diabetes mellitas: una epidemia mundial. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2008; 65(1): 63-66.
4. Xu Jianjiang, Li Yimin, Hong Jiaxu. Progress of anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease: benefits and challenges. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(8):1550-1557.
5. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009; 116(1): 57-65.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355 (14):1419-1431.
7. Bolz M, Ritter M, Polak K, Ahlers C, Hirn C, Prünke C, et al. Die rolle des stratus OCT bei der anti-VEGF-therapie. *Ophthalmology*. 2008; 105(7): 650-655.
8. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1419-1431.

9. Brown DM et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355: 1432-1444.
10. Fung AE et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143: 566 –583.
11. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. Elsevier. 2007; 566.
12. Rofagha S. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013; manuscrito.
13. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT) research group. 5-year outcomes with anti-VEGF treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): the comparison of AMD treatments trials. *Ophthalmology.* 2016; 123(8): 1751–1761.
14. Rosenfeld PJ. Optical coherence tomography and the development of antiangiogenic therapies in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 14–26.
15. Gallego-Pinazo R, et al. Impacto funcional del tratamiento con ranibizumab bajo una estrategia reactiva en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa neovascular. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2016 [10 de setiembre]; manuscrito. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ofthal.2016.08.005>.
16. Flitney GD, Zukin LM y Hagedorn C. neovascular age-related macular degeneration disease quiescence with visual acuity stability in a subgroup of patients following PRN treatment. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017; 33: 8.

17. Wykoff CC, Ou WC, Croft D, Payne JF, Brown DM, Clark WL, *et al.* Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomised trial. *Br J Ophthalmol.* 2017; 0:1–5.
18. Boyer DS *et al.* Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007; 114: 246–252.
19. American Academy of Ophthalmology.org. Estados Unidos de America: American Academy of Ophthalmology; 2000 [actualizado marzo 2017; citado 01 de setiembre del 2017]. Disponible en <https://www.aao.org/eye-health/diseases/amd-macular-degeneration>.
20. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB *et al.* An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995; 39(5): 367–374.
21. Leske MC, Wu SY, Hennis A *et al.* Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2006; 113(1): 29–35.
22. Varma R, Foong AW, Lai MY, Choudhury F, Klein R, Azen SP. Four-year incidence and progression of age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149(5): 741–751.
23. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2007; 114(2): 253–262.
24. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ *et al.* Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2007; 114(1):92–98.

25. Buch H, Nielsen NV, Vinding T, Jensen GB, Prause JU, la Cour M. 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2005; 112(5):787–798.
26. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(4): 519–526.
27. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002; 109(10): 1767–1779.
28. Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC. Age-related Macular Degeneration. Vol 1. 2da edición. Londres: Springer; 2013.
29. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW1 and VIEW 2 study groups. intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet aged macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012; 109: 2537-2548.
30. Wilson, FM et al. Oftalmología básica para estudiantes de Medicina y residentes de atención primaria. Vol 1. 5ta edición España: Elsevier; 2009.
31. American Academy of Ophthalmology.org [Internet]. Estados Unidos de América: American Academy of Ophthalmology; 2016 [actualizado 12 Mar 2014; citado 4 ago 2017]. Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/tratamientos/tomografia-de-coherencia-optica>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Cambios en agudeza visual y anatomía retinal posinyección intravítrea de ranibizumab en membrana neovascular Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2016	¿Cuáles son los cambios en agudeza visual y anatomía retinal posinyección intravítrea de ranibizumab en membrana neovascular Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2016?	<p>- Conocer los cambios en agudeza visual y anatómicos retinales por tomografía de coherencia óptica (OCT) posinyección intravítrea de ranibizumab en pacientes con membrana neovascular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el año 2016.</p> <p>- Determinar la agudeza visual en pacientes con membrana neovascular pre y post esquema de 3 dosis mensuales de inyecciones intravítreas de ranibizumab en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el año 2016.</p> <p>- Determinar los cambios anatómicos en la mácula usando la tomografía de coherencia óptica (OCT) luego de la tercera inyección intravítrea de ranibizumab en pacientes con membrana neovascular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el año 2016.</p> <p>- Señalar características demográficas de los pacientes con membrana neovascular tratados con inyecciones intravítreas de ranibizumab en el Hospital Edgardo</p>	Por ser un trabajo descriptivo, no se formula hipótesis.	<p>El tipo de estudio utilizado es cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.</p> <p>El diseño de esta investigación descriptivo.</p>	<p>Población de estudio</p> <p>Todos los pacientes con diagnóstico de DMRE neovascular que se sometieron al esquema de 3 inyecciones intravítreas de ranibizumab atendidos en el servicio Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2016.</p> <p>Procesamiento de datos</p> <p>El procesamiento de los datos se realizará mediante el programa estadístico SPSS para Windows versión 19.0 en español. La estadística empleada para este estudio fue la estadística descriptiva. Todas las pruebas realizadas consideraron un nivel de confianza de 95% ($p < 0,05$). Se utilizó la prueba estadística de Chi cuadrado y t student.</p>	Ficha de recolección de datos con las variables en estudio.

		<p>Rebagliati Martins en el año 2016.</p> <ul style="list-style-type: none">- Establecer el tiempo de enfermedad promedio hasta el inicio de la primera dosis de ranibizumab intravítreo en pacientes con membrana neovascular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el año 2016.				
--	--	--	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1) FILIACIÓN

- a) Nombre:
- b) Sexo: Masculino Femenino
- c) Edad.....años
- d) Tiempo de enfermedad:
 - i) < 4 semanas
 - ii) 4-8 semanas
 - iii) 8-12 semanas.....
 - iv) > 12 semanas.....

2) VARIABLES CLÍNICAS

- a) Agudeza visual
 - i) Preinyección:
OD:_____ OI:_____
 - ii) Posinyección:
OD:_____ OI:_____
- b) Cambios en OCT Grosor macular, líquido subretinal
 - i) Preinyección:
OD:_____

 - OI:_____
 - ii) Posinyección:
OD:_____

 - OI:_____