



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTO DE ANTIOXIDANTES EN LA AGUDEZA VISUAL EN
DIAGNOSTICADOS DE DEGENERACIÓN MACULAR
RELACIONADA CON LA EDAD
INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA 2014**

**PRESENTADO POR
EDUARDO MARTÍN VENTOSILLA ZAPATA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

ASESOR

MGTR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO

LIMA – PERÚ

2021



**Reconocimiento - No comercial
CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFFECTO DE ANTIOXIDANTES EN LA AGUDEZA VISUAL EN
DIAGNOSTICADOS DE DEGENERACIÓN MACULAR
RELACIONADA CON LA EDAD
INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA 2014**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

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

**PRESENTADO POR
EDUARDO MARTÍN VENTOSILLA ZAPATA**

**ASESOR
MGTR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	6
1.3.1 General	6
1.3.2 Específicos	6
1.4 Justificación	7
1.4.1 Importancia	7
1.4.2 Viabilidad	7
1.5 Limitaciones	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	19
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	20
3.1 Hipótesis	20
3.2 Variables y su definición operacional	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	23
4.1 Diseño metodológico	23
4.2 Diseño muestral	23
4.3 Técnicas de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	27
CRONOGRAMA	29
PRESUPUESTO	30
FUENTES DE INFORMACIÓN	31
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una enfermedad en extremo prevalente y severamente incapacitante. En la actualidad, se estima que 15 millones de personas en el mundo padecen de esta enfermedad. El trastorno afecta a la mácula y, por lo tanto, a la visión central, lo que causa una invalidez significativa y un impacto personal, siendo la principal causa de pérdida grave de visión en uno o en ambos ojos en personas mayores de 50 años (1).

La prevalencia global de DMRE en personas mayores de 40 años en Estados Unidos es de alrededor de 6.12%. Como la población de edad avanzada va en aumento, se espera que en las próximas dos décadas incremente de manera drástica el número de individuos afectados por esta enfermedad (2). En Japón, (Hiyasama Study) se reportó una prevalencia de 12% de DMRE temprana y 0.87% de DMRE avanzada, similar a estudios poblacionales de Taiwán (Shihpai Eye Study) y Singapur (Singapore Malay Eye Study) lo que representa la mayor causa de ceguera en ancianos. En China (Beijing Eye Study) se reportó valores menores con una prevalencia de 1.4% de DMRE temprana y 0.2% de DMRE avanzada (3); mientras que en Corea del Sur se encontró una prevalencia de 5.07% de DMRE temprana y 0.34% de DMRE avanzada (4).

En Latinoamérica, Arrieta et al., en 2003, reportaron que la DMRE ocupó el tercer lugar de causas de dificultad visual en la población de Brasil lo que representa el 5.46% del total, sólo después de los errores refractivos no corregidos y la catarata senil (5). En Chile, en 2007, en una encuesta rápida de ceguera evitable, se arrojó un 22% de ceguera por patología de segmento posterior, dentro de las cuales se encuentran la DMRE, retinopatía diabética, entre otras (6).

En el Perú, en un estudio realizado por Campos et al., en 2011, se encontró que la DMRE correspondía la tercera causa de ceguera en adultos mayores de 50 años, superada solo por la catarata senil y el glaucoma (7).

Aunque la ceguera legal rara vez ocurre antes del séptimo u octavo decenio de la vida, más de 200 casos por millón por año tendrá como resultado ceguera legal, entre 60 y 80% de estos casos derivados de DMRE (8).

La causa exacta de la enfermedad sigue siendo indeterminada. Se han identificado muchos factores de riesgo que contribuyen a la compleja interacción de las influencias genéticas y ambientales que subyacen a la patogénesis. De manera reciente, se han investigado factores predisponentes genéticos y se han identificado varios genes candidatos y culpables moleculares. Los factores de riesgo que se han relacionado son la edad, el consumo de tabaco, la exposición a mecanismos oxidativos (luz u oxígeno), dieta, genética, obesidad y densidad de pigmento macular (8).

Uno de los factores implicados en las enfermedades oculares es el estrés oxidativo. En la DMRE, los radicales libres en exceso atacan a los fotorreceptores de la retina, cuyas células están propensas al estrés oxidativo por la exposición a la luz y al oxígeno. A consecuencia, se produce una incapacidad del epitelio pigmentario de la retina para disminuir el daño molecular, originando una acumulación de materiales de desecho en la porción basal del epitelio. Los tejidos oculares, en especial la retina, son sensibles a los efectos de los radicales libres oxigenados que causan el estrés oxidativo (9).

Se han empleado diversos tratamientos para detener la progresión de la DMRE como el láser térmico, láser subumbral y láser micropulsado, lo que generó resultados a veces inciertos y no controlados.

En la actualidad, no hay tratamientos comprobados para limitar el avance de la enfermedad. El uso de antioxidantes mediante los estudios clínicos controlados del Age-Related Eye Disease Study (AREDS) mostró detener las formas avanzadas de DMRE en 20%, y se tuvo como relevancia que en el segundo estudio se retiran los betacarotenos y se agrega zeaxantina y luteína con resultados semejantes y menos efectos colaterales (10).

En los últimos tiempos, ha quedado demostrado la implicancia de ciertos antioxidantes en la salud. La asociación de antioxidantes con el zinc reduce la progresión a formas avanzadas de DMRE; asimismo, una dieta rica en vitamina C, E, carotenoides y polifenoles contribuye a reducir el riesgo de padecerla. En otros estudios se han propuesto el potencial de las dietas como una intervención de primera línea en la prevención y tratamiento de patologías oculares(9). En un estudio realizado por Biblioni et al., en 2014, se demostró que la mayoría de pacientes con DMRE presentaban una ingesta inadecuada de antioxidantes y más del 60% de los pacientes mostraron un déficit grave de zeaxantina y luteína (11).

Sin embargo, revisiones anteriores realizadas por Trumbo et al. y por Evans et al. sobre la relación entre la dieta rica en vitaminas y antioxidantes (carotenoides, vitamíca C y E) y minerales (selenio y zinc) y la reducción de la progresión a padecer DMRE concluyeron que no existía evidencia suficiente para una correspondencia clara entre la suplementación con vitamina E y betacarotenos y la prevención de la DMRE (9).

Por otro lado, el estudio AREDS 2 demostró que con una dosis de zeaxantina 2 mg, luteína 10 mg, zinc 25 mg, cobre 2 mg, vitamina C 500 mg y vitamina E 400 mg logró detener en 20% las formas avanzadas de DMRE (12).

Además, la detección tardía de la enfermedad y el desconocimiento de los pacientes de la terapia con antioxidantes repercute en el pronóstico de la enfermedad y el pronóstico visual del usuario.

La presente investigación tiene por objetivo determinar el efecto de antioxidantes en la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el efecto de antioxidantes sobre la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Determinar el efecto de los antioxidantes en la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.

1.3.1 Específicos

Describir las características clínicas epidemiológicas de la degeneración macular relacionada con la edad.

Evaluar la agudeza visual al inicio y al término del seguimiento a 5 años en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad.

Determinar el estadio de degeneración macular según clasificación AREDS 2 al inicio y al término del seguimiento a 5 años en casos con degeneración macular relacionada con la edad.

Comparar los resultados de degeneración macular relacionada con la edad que se les administró suplementos con vitaminas y antioxidantes según la fórmula del estudio AREDS 2, con los que no se les administró suplementos.

Comparar los cambios de la agudeza visual y el estadio AREDS entre ambos grupos de pacientes.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La presente investigación es un estudio relevante, pues la DMRE constituye la tercera causa de ceguera a nivel mundial, causando una invalidez significativa y un impacto personal en quien lo padezca.

En la actualidad no se cuenta con estudios a nivel nacional de pronóstico visual con la toma de antioxidantes en DMRE. Los estudios AREDS 1 y AREDS 2 sólo

mostraban mejoría clínica en el pronóstico de DMRE estadíos avanzados en un 20%, lo cual nos motiva a investigar más la repercusión de los antioxidantes en estadíos iniciales de la enfermedad.

Los resultados de esta investigación nos orientarían a conocer el impacto de los antioxidantes en estadíos iniciales de la enfermedad, así como el pronóstico visual y la terapéutica a manejar en estos pacientes.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio es viable, pues la institución donde se desarrollará el estudio ha autorizado la ejecución del presente proyecto. El instrumento para obtener la información será socializado con los médicos oftalmólogos del Instituto Nacional de Oftalmología.

Asimismo, este estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin dificultades.

1.5 Limitaciones

Al ser un estudio retrospectivo, la información que se recopilará estará supeditada a lo encontrado en las historias clínicas, por lo cual podría existir un sesgo de información respecto a lo que el médico consigne en sus evoluciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Se ha demostrado que los aportes complementarios de antioxidantes y zinc pueden reducir el riesgo de progresión de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y de pérdida de visión en los estudios AREDS.

Arslan, Sedat; Kadayifcilar, Sibel; Samur, Gulhan, en 2018, en un estudio de casos y controles de 100 casos con DMRE y 100 controles sin la enfermedad entre julio 2015 y febrero 2016, cuyos participantes fueron reclutados del departamento de Oftalmología de la Universidad Hacettepe de Ankara, Turquía, se reportó que la ingesta total de antioxidantes en la dieta del grupo con DMRE fue inferior a la de los individuos sanos. En un análisis multivariado, el tabaquismo, la ingesta diaria de carne roja, la ingesta de omega 6 y el índice glucémico más alto se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de DMRE, mientras que la ingesta diaria de fruta, pescado, omega 3 y zinc se asociaron con un efecto protector. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la capacidad antioxidante total de la dieta (13).

Kwadwo, Akuffo; Beatty, Stephen; Peto, Tunde et al., en 2017, en un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la suplementación de carotenoides con antioxidantes en la función visual de pacientes con DMRE no avanzada, se encontró que hubo mejoría en la sensibilidad al contraste y aumentos significativos en la pigmentación macular de los pacientes a los cuales se les administró la suplementación (14).

Evans, Jennifer; Lawrenson, John, en 2017, en un metanálisis de Cochrane en la cual se evaluaron los efectos de suplementos de vitaminas o minerales antioxidantes en la progresión de la DMRE incluyendo 19 estudios de EE. UU., Europa, China y Australia, en la cual 9 estudios compararon multivitaminas con placebo (7 estudios) y sin tratamiento (2 estudios) en personas con DMRE estadios temprano y moderado. La duración de la suplementación fue por 9 meses a 6 años. Se evidenció que las personas con DMRE experimentaron algún retraso en la progresión de la enfermedad con suplementación de vitaminas y minerales (15).

Eun-Kyung, Kim; Hyesook, Kim; Vijayakumar, Aswathy; Oran, Kwon; Chang, Namsoo, en 2017, en un estudio transversal para determinar si existe alguna relación entre la ingesta dietética de frutas y verduras y los antioxidantes con la DMRE, utilizando muestras representativas a nivel nacional de pacientes mayores de 65 años de Corea del Sur. Se concluyó que el incremento del consumo de frutas y vegetales que contengan componentes como vitamínicos C, alfa y beta caroteno puede tener un efecto protector en la DMRE (16).

Colak, Emina; Ignjatovic, Svetlana; Radosavljevic, Aleksandra; Zoric, Lepsa, en 2017, en un estudio transversal cuyo objetivo fue analizar los parámetros de defensa antioxidante y marcadores inflamatorios en pacientes con DMRE exudativa, que incluyó a 55 pacientes con DMRE de 71 años y 65 sujetos de control emparejados de 70 años de Turquía, se demostró que la capacidad significativamente reducida de antioxidantes y ferritina, que se encuentran en la degeneración macular, podrían tener un papel importante en el desarrollo del aumento de estrés oxidativo en pacientes con DMRE (17).

Fernández-Araque, Ana; Giaquinta Aranda, Andrea; Laudo Pardos, Consuelo; Rojo Aragüés, Abel, en 2017, en un ensayo clínico a doble ciego, en donde administraba suplementos de luteína y antioxidantes en un grupo de 90 individuos, se evidenció que la función visual había mejorado con 10 mg de luteína o una fórmula de luteína y antioxidante. Además, en un estudio británico de 380 hombres y mujeres también se observó que los bajos niveles de plasma de zeaxantina estaban asociados con un mayor riesgo de sufrir DMRE exudativa (9).

Chew, E; Clemons, T; Argón, E; et al., en 2015, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego para evaluar el efecto de los ácidos grasos, omega 3, zeaxantina, luteína, y otra suplementación de nutrientes en la función cognitiva de 4203 pacientes con riesgo a desarrollar DMRE tardía entre octubre 2006 a diciembre 2012, se concluyó que la suplementación oral con luteína o zeaxantina no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la función cognitiva entre las personas mayores con DMRE (12).

Wang, Jie; Buitendijk, Gabriëlle; Rochtchina, Elena; et al., en 2014, en un análisis de datos agrupados de cohortes poblacionales, cuyo objetivo fue examinar el efecto modificador entre la susceptibilidad genética a la DMRE y la dieta antioxidante o consumo de pescado en pacientes con riesgo a DMRE, participando pacientes de los estudios The Blue Mountains Eye Study y The Rotterdam Study, se encontró una interacción significativa entre el riesgo genético de DMRE y la ingesta de zeaxantina y luteína, reduciendo más del 20% la progresión a estadio avanzado (18).

Bibloni, María; Zapata, María; Aragón, Juan; Pons, Antoni; Olea, José, en 2014, en el Dietary Intake Study, el primer estudio realizado para evaluar la dieta y la degeneración macular, demostraron que existía una relación inversa entre la DMRE exudativa y la ingesta de carotenoides provenientes de los alimentos. En dicho estudio se asoció una dieta rica en verduras, que contengan los carotenoides: zeaxantina y luteína, con una reducción del riesgo de sufrir DMRE exudativa (11).

The Royal college of Ophthalmologists, en 2013, publicó un ensayo clínico de doble ciego en 11 centros en los EEUU en el cual asignaron de forma aleatoria a 3640 participantes que debían ingerir diariamente suplementos de antioxidantes y zinc o un placebo. El zinc y los antioxidantes administrados conjuntamente o por separado redujeron el riesgo de desarrollar DMRE avanzada en los participantes con signos intermedios de DMRE en al menos un ojo. Los suplementos de incluían zinc 80 mg, cobre 2 mg, vitamina C 500 mg vitamina E 400 UI y becataroteno 15 mg (10).

Ho, Lintje; Van Leeuwen, Redmer; Witteman, Jacqueline; Van Duijn, Cornelia, en 2011, en un estudio de casos y controles anidado cuyo objetivo fue investigar si los nutrientes de la dieta pueden reducir el riesgo genético de la DMRE en pacientes mayores de 55 años con riesgo de DMRE.. Se analizaron a 2167 individuos mayores de 55 años del estudio The Rotterdam Study con variantes genéticas determinadas mediante el ensayo TaqMan y se encontró que el incremento en la dieta de nutrientes con propiedades antioxidantes reduce el riesgo de DMRE temprana en pacientes con alto riesgo genético y recomendaba la consejería dietética a los individuos susceptibles a esta patología (19).

Lecerf, Jean-Michel; Desmettre, Thomas, en 2010, en una revisión sobre la nutrición y la DMRE, concluyen que las dietas que contienen verduras y frutas ricas en antioxidantes pueden estar relacionadas con un menor riesgo a sufrir DMRE (20).

Wang, Jie; Buitendijk, Gabriëlle; Rochtchina, Elena; et al. en 2008, en un estudio de cohorte prospectivo cuyo objetivo fue examinar el efecto de modificación entre la susceptibilidad genética a la DMRE y la dieta antioxidante o consumo de pescado en pacientes con riesgo de DMRE, participando pacientes de los estudios The Blue Mountains Eye Study y The Rotterdam Study, se concluyó que una mayor ingesta de zeaxantina y luteína en la dieta redujo la incidencia de DMRE y el riesgo de progresión de DMRE avanzada, encontrando en estos productos un efecto protector para la enfermedad (21).

Richer, Stuart; Stiles; William; et al., en 2004, en un ensayo aleatorizado enmascarado doble ciego cuyo objetivo fue determinar si la suplementación nutricional con luteína, antioxidantes, vitaminas y minerales mejoraba la función visual y los síntomas de DMRE atrófica, reportó que la suplementación nutricional con estos compuestos mejoraba la función visual hasta en 0.09 unidades logarítmicas en este estadio de DMRE, así como la sensibilidad al contraste (22). Ese mismo año, Balbona, Rafael realizó un estudio de 10 pacientes diagnosticados con DMRE en el servicio de Retina del Hospital Universitario de Matanzas entre el 2003 y 2004. Se abordaron pacientes mayores de 70 años y establecieron 2 grupos de candidatos: Pacientes con DMRE seca con vitamina C 500 mg + vitamina E 400 UI + zinc 80 mg y pacientes con DMRE húmeda con vitamina C + vitamina E + zinc. Se concluyó que las medidas terapéuticas no mostraron una mejoría significativa en la evolución de la enfermedad siendo necesaria un seguimiento en un periodo mayor de tiempo (23).

2.2 Bases teóricas

Degeneración macular relacionada a la edad (DMRE)

El envejecimiento es un fenómeno biológico que ocurre incluso en ausencia de enfermedad, pues la célula tiene un periodo de vida programado genéticamente.

Los tejidos que no experimentan división mitótica para reemplazar esta muerte celular, como el sistema nervioso central y la retina, tienen una alta incidencia de manifestaciones del envejecimiento, mayor aún luego de los 75 años de edad. Este deterioro asociado a la edad indica una capacidad reducida de reserva anatómica en individuos ancianos (17).

El envejecimiento normal da lugar a un espectro de cambios en la mácula, muchos de los cuales no se detectan clínicamente, que afectan a la retina externa, al epitelio pigmentario de la retina, a la membrana de Bruch y a la coriocalpilar:

Reducción de la densidad y distribución de los fotorreceptores

Cambios ultraestructurales por el envejecimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), como pérdida de los gránulos de melanina, formación de gránulos de lipofucsina y acumulación de cuerpos residuales.

Acumulación de depósitos laminares basales, que están formados por material granular rico en lípidos y fibras de colágeno muy espaciadas entre sí y que se acumulan entre la lámina basal (membrana plasmática) de la célula del EPR y la cara interna de la membrana basal del EPR.

Cambios evolutivos progresivos en la coriocalpilar

Las alteraciones asociadas a DMRE pueden clasificarse en: No neovasculares y Neovasculares(8)

La mayoría de los pacientes con DMRE solo presentan alteraciones no neovasculares: Drusas, hiperpigmentación focal y atrofia geográfica. Producen síntomas como reducción ligera de la visión y metamorfopsias. La forma atrófica avanzada puede cursar con escotomas centrales o pericentrales. La pérdida visual grave por Degeneración Macular habitualmente aparece en personas con alteraciones neovasculares o atrofia geográfica subfoveal del EPR (8).

El riesgo de DMRE aumenta con la edad. En el estudio Framingham Eye, el 6.4% de los pacientes de 65 – 74 años de edad y el 19.7% de los pacientes mayores de 75 años de edad tenían signos de DMRE (8).

Otros factores de riesgo de DMRE son antecedentes familiares, tabaquismo, hipermetropía, color claro del disco, hipertensión, hipercolesterolemia, sexo femenino y enfermedad cardiovascular (1).

Genética

Se han demostrado variantes alélicas de genes que codifican la vía alternativa del complemento, particularmente la CHF (factor de complemento H). Las mutaciones en el cromosoma 1q31, HTRA1 (proteasa de serina), en 10q26 (Tyr402His) y el gen LOC387715 (Ala69Ser) en 10q aumentan significativamente el riesgo de que un paciente presente DMRE. La presencia de Tyr402His aumenta el riesgo de DMRE aproximadamente 5 veces y Ala69Ser en 7 veces. En conjunto estos 2 genes pueden explicar el 75% del riesgo genético de DMRE. Otro locus asociado se refiere a las mutaciones en el locus del factor del complemento B, componente del complemento 2 en la región de clase III del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6p21 (24).

Alteraciones no neovasculares

El pilar fundamental en la forma no neovascular de DMRE son las drusas. Además, otros indicadores son las alteraciones del EPR, como las áreas de hiperpigmentación o la atrofia geográfica (25).

Drusas

Las drusas son lesiones pequeñas, redondas y amarillas localizadas a la altura del EPR, dentro del área macular. Histológicamente, se produce un engrosamiento anormal de la cara interna de la membrana de Bruch con depósito de material que incluye depósitos laminares basales (material granular rico en lípidos y fibras de colágeno) y depósitos lineales basales (ampolla de filtración de fosfolípidos y gránulos electrodensos dentro de la cara interna de la membrana de Bruch) (26)

Como las drusas raras veces afectan a los fotorreceptores que recubren la zona de material anormal, habitualmente no producen síntomas. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener una pérdida mínima de fotorreceptores, lo que da lugar a una reducción de la visión o dificultades con la adaptación a la oscuridad (27).

Se han elaborado diversas clasificaciones en un intento de distinguir los depósitos amarillos que probablemente produzcan atrofia o neovascularización de la coroides. Según el tamaño, las drusas se clasifican en:

Pequeñas (< 64 μm de diámetro)

Intermedias (64 - 125 μm de diámetro)

Grandes (> 125 μm de diámetro)

Las drusas pequeñas son zonas focales bien definidas de lipidización en el EPR o acumulaciones de material hialino en la membrana de Bruch. En el estudio AREDS, el riesgo de progresión a DMRE avanzada durante un período de 5 años para los pacientes con DMRE temprana fue del 1,3%. Por el contrario, el riesgo en pacientes con muchas drusas intermedias o de mayor tamaño fue del 18%. Los pacientes de este último grupo también tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones y atrofia geográfica del EPR o neovascularización coroidea que aquellos con pocas drusas pequeñas o intermedias (26).

Los límites de las drusas se han descrito como:

Duros: Discretos y bien delimitados

Blandos: Amorfos y mal delimitados

Confluentes: Límites contiguos entre drusas

Las drusas blandas se asocian a presencia de engrosamiento difuso de las caras internas de la membrana de Bruch. Un ojo con drusas blandas y confluentes tiene mayor probabilidad de progresar a atrofia o neovascularización coroidea que uno con drusas duras (17).

Alteración del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

La DMRE no neovascular se caracterizan por varios patrones:

Atrofia geográfica

Atrofia no geográfica

Hiperpigmentación focal

El aplanamiento espontáneo de los desprendimientos del EPR o la regresión de las drusas blandas confluentes puede llevar a la atenuación o atrofia de las células del EPR. Cuando la zona en la que el EPR está ausente o atenuado es contigua, la enfermedad se conoce como atrofia geográfica. En las zonas de atrofia geográfica, los vasos coroideos subyacentes se ven con más facilidad y la retina externa que lo recubre puede tener una apariencia fina. Con frecuencia, la coriocapilar subyacente estará también atenuada o atrofiada. Estas zonas de atrofia pueden confluir y aumentar de tamaño habitualmente alrededor de la fóvea. Si la atrofia no cubre una zona contigua, puede aparecer como un área moteada de despigmentación denominada atrofia no geográfica o degeneración del EPR (26).

Los fotorreceptores suelen estar atenuados o ausentes en las zonas que recubren al EPR atrófico. La atrofia del EPR en la DMRE está asociada a pérdida visual en función de la magnitud de la atrofia y de su localización en relación con el centro de la fóvea. Aunque no todos los pacientes con drusas presentarán atrofia, la incidencia de atrofia parece ser mayor con la edad. Además, los ojos con atrofia geográfica tienen riesgo de pérdida visual por el aumento del tamaño de las zonas atróficas y la afectación foveal progresiva (17).

A medida que aparece la atrofia, es posible reconocer otras alteraciones del EPR. Puede comenzar a desaparecer el material que forma las drusas, situación que a veces se denomina: Regresión de las drusas. Además, puede haber calcificación distrófica, que da lugar a reflejos puntiformes dentro de la atrofia o del material residual de las drusas, conocidas como drusas calcificadas. Además, el pigmento o células cargadas de pigmento pueden migrar hasta los fotorreceptores y provocar acciones focales o un patrón reticulado de hiperpigmentación (26).

De acuerdo al estudio AREDS, se realizó una escala de severidad de los pacientes con DMRE según los hallazgos clínicos del fondo de ojo para mejorar su seguimiento (28):

Estadio 1: Drusas pequeñas < 63 μm .

Estadio 2: Muchas drusas pequeñas o pocas drusas medianas de 63 – 125 μm .

Estadio 3: Muchas drusas medianas o 1 drusa grande > 125 μm o atrofia geográfica no central.

Estadio 4: Atrofia geográfica central o neovascularización coroidea.

Tratamiento de la forma no neovascular de degeneración macular relacionada con la edad (DMRE seca)

Educación y seguimiento

Los ojos con drusas blandas e hiperpigmentación del EPR tienen mayor riesgo de presentar atrofia geográfica y neovascularización coroidea. Se debe enseñar a los pacientes que tengan drusas o alteraciones del EPR en uno o en ambos ojos a reconocer los síntomas de DMRE avanzada, así como se les debe indicar que se pongan en contacto con un oftalmólogo tan rápido como observen esos síntomas. El personal de la consulta debe recibir la formación adecuada para que responda rápidamente a estos nuevos síntomas. Si se encuentra que la pérdida visual está producida por atrofia geográfica en ambos ojos, debe considerarse realizar una evaluación de baja visión. Se recomienda llevar a cabo exploraciones periódicas para monitorizar la aparición de enfermedades oculares tratables intercurrentes (cataratas) y para reevaluar las necesidades de una visión baja progresiva (29).

Rejilla de Amsler

Es importante que los pacientes sean evaluados a diario para detectar posibles cambios visuales. La rejilla de Amsler es una prueba con líneas blancas en enrejado sobre un fondo negro con un punto central para la fijación. Se estudia cada uno de los ojos individualmente con las gafas puestas y a una distancia de lectura para detectar cualquier nueva metamorfopsia, escotoma y otra alteración significativa de la visión central utilizando la rejilla especializada (10).

Micronutrientes

El estudio AREDS del uso de vitaminas antioxidantes a dosis alta más suplementos de zinc y cobre mostró una reducción del riesgo de DMRE avanzado de 25% a los 5 años. El estudio AREDS2 demostró que la eliminación de betacaroteno y la reducción de la dosis de zinc no redujeron el efecto protector del suplemento contra el desarrollo de DMRE avanzada. Los ácidos grasos omega 3 no aportaron beneficios para la DMRE. Sin embargo, la luteína y la zeaxantina fueron más eficaces que el betacaroteno en la reducción del riesgo de progresar a DMRE avanzada (13).

Alteraciones neovasculares

El dato fundamental de la forma húmeda de la DMRE es la presencia de neovascularización coroidea. Cualquier trastorno de la membrana de Bruch, como la presencia de drusas, engrosamiento de la cara interna o trastornos similares a los cambios no neovasculares asociados a DMRE puede aumentar la probabilidad que se produzca una rotura, lo que permite que brotes del tejido neovascular procedentes de la coriocapilar perforen la cara externa de la membrana de Bruch. Estos neovasos se acompañan de fibroblastos, lo que da lugar a un complejo fibrovascular que proliferan dentro de la cara interna de la membrana de Bruch. Este complejo fibrovascular puede alterar y destruir la arquitectura normal de la coriocapilar, la membrana de Bruch y el EPR. Además, el tejido de la fibroglia y fibrovascular también puede alterar y destruir la arquitectura normal de los fotorreceptores y de la retina externa restante, lo que conduce a la formación de una cicatriz disciforme (27).

Los pacientes que presentan DMRE neovascular refieren inicio súbito de disminución de la visión, metamorfopsia y escotomas paracentrales. Clínicamente, puede haber elevación del EPR, acumulación subretiniana o intrarretiniana de lípidos, líquido o sangre y desgarros del EPR. Ocasionalmente, se aprecia la propia lesión de color gris verde de la neovascularización coroidea. La presencia de una hemorragia intrarretiniana puede ser un signo temprano de una lesión de proliferación angiomasiosa retiniana, con flujo desde la circulación retiniana que conecta con la neovascularización coroidea (26).

Neovascularización coroidea

La neovascularización coroidea en la fóvea es la principal causa de pérdida grave de la visión central en la DMRE. Con frecuencia, los pacientes presentan una disminución de la agudeza visual bastante súbita, metamorfopsia central o un escotoma central relativo. Los signos evidenciables son presencia de líquido subretiniano, sangre subretiniana o debajo del EPR, lípidos subretinianos o intrarretinianos, anillo de pigmento subretiniano, elevación irregular del EPR, lesiones subretinianas color gris blanco, edema quístico de la mácula y patrón de vasos sanguíneos subretinianos en abanico de mar (30).

Tratamiento de la forma neovascular de degeneración macular relacionada con la edad (DMRE húmeda)

Fotocoagulación laser

El tratamiento con laser térmico se utiliza en la neovascularización coroidea con límites bien definidos. La fotocoagulación sigue siendo un tratamiento de eficacia demostrada en las lesiones extrafoveales y yuxtrafoveales, excepto en los casos en los que el médico cree que puede lesionar el centro de la fóvea. En estos casos se prefiere el uso de tratamientos antiangiogénicos (30).

El objetivo de la fotocoagulación laser es reducir específicamente el riesgo de pérdida adicional grave de la agudeza visual. Se recomienda el manejo para reducir el riesgo de pérdida visual grave y progresiva y de escotoma central de mayor tamaño (31).

Antiangiogénicos

En la actualidad el tratamiento de primera línea para la neovascularización coroidea en DMRE es la terapia antiangiogénica. Se han utilizado 4 agentes anti-VEGF: Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib y Aflibercept de manera intravítrea (30).

El esquema de tratamiento inició con un régimen mensual con los estudios clásicos MARINA, ANCHOR y VIEW, seguido por estudios con carga de tres inyecciones continuando con aplicaciones trimestrales (31).

2.3 Definición de términos básicos

Drusas: Lesiones pequeñas, redondas y amarillas localizadas a la altura del epitelio pigmentario de la retina dentro de la mácula (25).

Lipofucsina: Pigmento de desgaste compuesto por polímeros de lípidos y fosfolípidos producto de la peroxidación de lípidos poliinsaturados de las membranas celulares. Signo de vejez celular por los radicales libres (25).

Neovascularización coroidea: Neoformación de vasos sanguíneos procedentes de la capa coriocapilar que perforan la cara externa de la membrana de Bruch (25).

Membrana de Bruch: Capa más interna de la coroides compuesto por tejido colágeno. Estructura de soporte retinal (25).

Epitelio pigmentario de la retina: Primera capa de la retina, responsable de absorción de la luz y transmisión hacia los fotorreceptores (25).

Fotorreceptores: Segunda capa de la retina, compuestos por conos y bastones quienes se encargan de recibir la señal lumínica y transmitirla hacia el cerebro (25).

Atrofia geográfica: Zona redonda u ovalada bien delimitada de hipopigmentación o despigmentación o ausencia aparente de EPR, resultado final de la forma atrófica de la DMRE (25).

Fotocoagulación láser: Aplicación de luz láser sobre la retina para producir quemadura terapéutica y así detener proliferación de neovasos (30).

Antiangiogénicos: Agente químico o biológico que inhibe o reduce la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (30).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

Hipótesis general

H₁: Existe mejoría de la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad tratados con vitaminas y antioxidantes del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.

H₀: No existe mejoría de la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad tratados con vitaminas y antioxidantes del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.

Hipótesis específicas

H₁: La toma de antioxidantes previene la disminución de la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.

H₁: La toma de antioxidantes previene el desarrollo de estadios avanzados de la enfermedad en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Razón	60 - 90	Historia clínica
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa	Identidad sexual	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Agudeza visual inicial	Nitidez de la visión al inicio del tratamiento	Cuantitativa	Agudeza visual	Razón	0 – 1.6 LogMAR	Historia clínica
Agudeza visual final	Nitidez de la visión al final del tratamiento	Cuantitativa	Agudeza visual	Razón	0 – 1.6 LogMAR	Historia clínica
Estadio AREDS inicial	Tamaño de las drusas al inicio del tratamiento	Cualitativo	Estadio	Ordinal	<p>Estadio 1: Drusas pequeñas < 63 μm.</p> <p>Estadio 2: Muchas drusas pequeñas o pocas drusas medianas de 63 – 125 μm.</p> <p>Estadio 3: Muchas drusas medianas o 1 drusa grande > 125 μm o atrofia geográfica no central.</p> <p>Estadio 4: Atrofia geográfica central o neovascularización coroidea.</p>	Historia clínica Fondo de ojo
Estadio AREDS final	Tamaño de las drusas al final del tratamiento	Cualitativo	Estadio	Ordinal	<p>Estadio 1: Drusas pequeñas < 63 μm.</p> <p>Estadio 2: Muchas drusas pequeñas o pocas drusas medianas de 63 – 125 μm.</p> <p>Estadio 3: Muchas drusas medianas o 1 drusa grande > 125 μm o atrofia geográfica no central.</p> <p>Estadio 4: Atrofia geográfica central o neovascularización coroidea.</p>	Historia clínica Fondo de ojo

Neovascularización coroidea	Formación de neovasos en la mácula	Cualitativa	Membrana neovascular	Nominal dicotómica	Si – No	Historia clínica Fondo de ojo
Unilife Plus Softgel (Cápsulas blandas)	Formulación de vitaminas y antioxidantes AREDS 2 Contiene: Vitamina C 500mg Vitamina E 400 mg Zinc (óxido) 25 mg Cobre (óxido) 2 mg Luteína 10 mg Zeaxantina 2 mg:	Cualitativa	Medicamento	Nominal dicotómica	Si - No	Prescripción en la Historia Clínica 1 capsula V.O. al día
Mejoría de AV	Evidencia clínica de mejoría de visión según escala visual	Cualitativa	Agudeza visual	Nominal dicotómica	Si – No	Historia clínica
Mejoría de estadio AREDS	Evidencia clínica de mejoría de patología macular según fondo de ojo	Cualitativa	Estadio	Nominal dicotómica	Si - No	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Según la intervención del investigador: Observacional

No se realizará ninguna intervención en los pacientes estudiados. Solo se revisarán las historias clínicas de los pacientes en estudio.

Según el alcance: Analítico

Se pretende realizar una cohorte retrospectiva del efecto de los antioxidantes en la agudeza visual de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad comparando 2 grupos de acuerdo a si se le administró el suplemento de vitaminas con antioxidantes o no.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal

Se realizará la medida de la agudeza visual y el estadio clínico de la degeneración macular al inicio y a los 5 años de control.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad durante el período de estudio. Se tomarán los datos de las variables a estudiar.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes de 60 a 90 años de edad con signos de degeneración macular relacionada con la edad

Población de estudio

Son 1966 pacientes de 60 a 90 años de edad con signos de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.

Tamaño de la muestra

Son 322 pacientes de 60 a 90 años de edad con signos de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014, con un nivel de confianza de 95% e intervalo de confianza de 5%, agrupados en 2 grupos, de acuerdo a si se les administró suplementos vitamínicos con antioxidantes o no.

El tamaño de la muestra fue hallado con la siguiente fórmula:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

N = tamaño de la población • e = margen de error (porcentaje expresado con decimales) • z = puntuación z

Nivel de confianza deseado	Puntuación z
80 %	1.28
85 %	1.44
90 %	1.65
95 %	1.96
99 %	2.58

Muestreo

Muestreo aleatorio simple sin reemplazo. Se escogerá al azar los miembros del marco poblacional hasta completar el tamaño muestral previsto.

Criterios de selección

Grupo 1 – DMRE con tratamiento

De inclusión

Pacientes de 60 a 90 años de edad con signos de degeneración macular relacionada con la edad del INO que hayan recibido suplementos de vitaminas con antioxidantes durante 5 años.

De exclusión

Presentar otra patología retiniana, como retinopatía diabética, miopía degenerativa, desprendimiento de retina, distrofias maculares hereditarias, antecedentes de oclusión vascular, antecedente de trauma ocular, etc.

Padecer alguna alteración de segmento anterior que repercuta la agudeza visual.

Diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad que anteriormente hayan recibido algún tratamiento láser o quirúrgico.

Historias clínicas incompletas

Grupo 2 – DMRE sin tratamiento

De inclusión

Pacientes de 60 a 90 años de edad con signos de degeneración macular relacionada con la edad del INO que hayan recibido suplementos de vitaminas con antioxidantes durante 5 años.

De exclusión

Presentar otra patología retiniana, como retinopatía diabética, miopía degenerativa, desprendimiento de retina, distrofias maculares hereditarias, antecedentes de oclusión vascular, antecedente de trauma ocular, etc.

Padecer alguna alteración de segmento anterior que repercuta la agudeza visual.

Diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad que anteriormente hayan recibido algún tratamiento láser o quirúrgico.

Historias clínicas incompletas

4.3 Técnicas de recolección de datos

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología durante el año 2014.

Se verificará que cumplan los criterios de selección y se procederá al llenado de una ficha de recolección de datos previamente validada por juicio de expertos (Anexo 2).

Se analizarán las características clínico epidemiológicas de los pacientes en estudio como la edad y el género.

Se evaluará la agudeza visual al inicio y al término del seguimiento a 5 años; así como se determinará el estadio de degeneración macular según clasificación AREDS al inicio y al término del seguimiento a 5 años.

Se agruparán a los pacientes en 2 grupos: Un grupo comprendido por los pacientes con degeneración macular que recibieron vitaminas y antioxidantes (Unilife Plus ®) a dosis de 1 capsula al día, las cuales contienen: Zeaxantina 2mg, luteína 10 mg, cobre 2 mg, zinc 25 mg, vitamina C 500 mg y vitamina E 400 mg (concentraciones aprobadas en el estudio AREDS 2) durante un periodo de 5 años, y el otro grupo comprendido por pacientes con degeneración macular que no recibieron dichos suplementos vitamínicos.

Se comparará los resultados de ambos grupos para determinar el efecto que tuvo la toma de los suplementos vitamínicos con antioxidantes en el pronóstico visual de los pacientes.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se elaborarán cuadros de 2 x 2 para las variables categóricas y se analizarán usando Chi cuadrado, considerándose como significativo un valor de $p < 0.05$.

Para las variables cuantitativas, se utilizará la prueba T de Student para evaluar las diferencias entre la agudeza visual antes y después de terminado el seguimiento a 5 años. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

La medida de asociación que se utilizará en este estudio de cohorte retrospectiva será el Riesgo Relativo.

Se utilizará una curva de supervivencia de Kaplan-Meier para analizar la probabilidad acumulada de éxito.

El análisis de los datos se realizará mediante el software estadístico SPSS v25. Los datos serán presentados mediante tablas y gráfica de barras.

4.5 Aspectos éticos

Al ser un estudio retrospectivo, no se necesitará la aplicación de consentimiento informado. Los datos se obtendrán de las historias clínicas de los pacientes seleccionados para este estudio. Se reservará la confidencialidad de los datos y la identidad de los pacientes. El presente trabajo será evaluado por el comité de ética de la Universidad de San Martín de Porres y del Instituto Nacional de Oftalmología (INO) y contará con el permiso de ambas instituciones para su ejecución.

Las fichas de recolección de datos estarán custodiadas en archivadores con clave y solo podrán ser accedidas bajo supervisión del equipo de investigación. Los investigadores manifiestan no presentar conflicto de intereses en el presente estudio.

El estudio cumple con las declaraciones éticas vigentes para la investigación en humanos, como los principios de la Declaración de Helsinki.

CRONOGRAMA

Pasos	2021							2022				
	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Redacción final del proyecto de investigación	X	X										
Aprobación del proyecto de investigación			X									
Recolección de datos				X	X	X						
Procesamiento y análisis de datos							X	X				
Elaboración del informe									X			
Correcciones del trabajo de investigación										X		
Aprobación del trabajo de investigación											X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

BIENES

CLASIFICACIÓN DEL GASTO	PARTIDA	NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO ACUMULADO (S/.)
MATERIAL DE CONSUMO					
2.3.1 5.1	2	Papel Bond A-4 (millares)	1	15.00	15.00
2.3.1 5.1	2	Bolígrafos	10	1.00	10.00
2.3.1 5.1	2	Resaltadores	1	2.00	2.00
2.3.1 5.1	2	Corrector	1	2.00	2.00
2.3.1 5.1	2	Borradores	2	2.00	4.00
2.3.1 5.1	2	CDS	2	1.00	2.00
SUBTOTAL					35.00

SERVICIOS

CLASIFICACIÓN DEL GASTO	PARTIDA	NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO ACUMULADO (S/.)
RECURSOS NECESARIOS					
2.3.27.4	9	Servicio de procesamiento de datos	5	60.00	300.00
2.3.21.1	1	Pasajes y gastos de transportes	100	2.50	250.00
2.3.22.4	4	Impresiones (hojas)	500	0.20	100.00
2.3.22.4	4	Fotocopiado	200	0.50	100.00
2.3.22.4	4	Empastado	6	20.00	120.00
23.22.2	1	Servicio telefónico	100	0.50	50.00
23.22.2	3	Internet y otros (horas)	300	1	300.00
2.3.26	1	Gastos de servicio de trámites administrativos	6	50	300.00
2.3.2 1.1	99	Otros gastos	10	20	200.00
SUBTOTAL					1520.00
TOTAL					1555.00

Todos estos gastos serán asumidos en su totalidad por el investigador.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Risk factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 Dec;107(12):2224–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642000004097>
2. Synek S, Vojniković B, Pahor D. Epidemiology and quality of life of patients with age-related macular degeneration. *Coll Antropol* [Internet]. 2010 Apr;34 Suppl 2:25–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21302701>
3. Brucker AJ. Age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29(SUPPL. 6).
4. Su Jeong Song, Dong Ju Youm, Yoosoo Chang HGY. Age-related macular degeneration in a screened South Korean population: prevalence, risk factors, and subtypes. *Ophthalmic Epidemiol* [Internet]. 2009;(16(5)):304–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874110/>
5. State C. Original article Refractive errors and cataract as causes of visual impairment in Brazil Milton Ruiz Alves Djalma de Carvalho Moreira Filho. 2003;15–22.
6. Barría von-B., Fernando; Silva, Juan Carlos; Limburg, Hans; Muñoz R., Damián; Castillo D., Leonardo; Martínez R., Lorena; Salinas A., Eduardo; Vegas I., Fernando; Werner S., Martin; Riquelme L., Ana; Troncoso M. Análisis de la prevalencia de ceguera y sus causas, determinados mediante encuesta rápida de ceguera evitable (RAAB) en la VIII Región, Chile. *Arch chil oftalmol* [Internet]. 2007;(64(1/2)):69–78. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-665141>
7. Gomero D V, Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, et al. Investigación original / Original research Forma de citar Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. *Pan Am J Public Heal Rev Panam Salud Publica Panam Salud Publica*. 2014;3636(55):283–9.
8. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* [Internet]. 1994;14(2):130–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8036323>
9. Fernández-Araque A, Aranda AG, Pardos CL, Rojo Aragüés AA. Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares. *Nutr Hosp*. 2017;34(2):469–78.

10. Ophthalmologists TRC of. Age-Related Macular Degeneration : Guidelines for Management. *R Coll Ophthalmol*. 2014;(September 2013):1–145.
11. del Mar Bibiloni M, Zapata ME, Aragón JA, Pons A, Olea JL, Tur JA. Estimación de la ingesta de antioxidantes en pacientes con degeneración macular asociada con la edad; variedad húmeda. *Nutr Hosp*. 2014;29(4):880–8.
12. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Launer LJ, Grodstein F, Bernstein PS. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 25;314(8):791. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.9677>
13. Arslan S, Kadayifçilar S, Samur G. The Potential Role of Dietary Antioxidant Capacity in Preventing Age-Related Macular Degeneration. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2019 Jul 4;38(5):424–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2018.1538830>
14. Akuffo KO, Beatty S, Peto T, Stack J, Stringham J, Kelly D, et al. The impact of supplemental antioxidants on visual function in nonadvanced age-related macular degeneration: A head-to-head randomized clinical trial. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5347–60.
15. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jul 30; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000254.pub4>
16. Kim E, Kim H, Vijayakumar A, Kwon O, Chang N. Associations between fruit and vegetable, and antioxidant nutrient intake and age-related macular degeneration by smoking status in elderly Korean men. *Nutr J* [Internet]. 2017 Dec 4;16(1):77. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0301-2>
17. Čolak E, Ignjatović S, Radosavljević A, Žorić L. The association of enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense parameters with inflammatory markers in patients with exudative form of age-related macular degeneration. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2017;60(2):100–7. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbrn/60/2/60_16-30/_article
18. Wang JJ, Buitendijk GHS, Rochtchina E, Lee KE, Klein BEK, Van Duijn CM,

- et al. Genetic susceptibility, dietary antioxidants, and long-term incidence of age-related macular degeneration in two populations. *Ophthalmology* [Internet]. 2014;121(3):667–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.017>
19. Ho L, Van Leeuwen R, Witteman JCM, Van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):758–66.
 20. Lecerf J-M, Desmettre T. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2010 Dec;33(10):749–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551210002755>
 21. Tan JSL, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary Antioxidants and the Long-term Incidence of Age-Related Macular Degeneration. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(2):334–41.
 22. S Richer, W Stiles et al. Lutein Antioxidant Supplementation Trial. *Optometry*. 2004;75(4):216–30.
 23. Universitario H, Faustino C. Degeneración macular relacionada con la edad: Estudio de 10 casos. *Rev Cuba Oftalmol*. 2005;18(1):0–0.
 24. Kubicka-Trzaska A, Karska-Basta I, Dziedzina S, Sanak M. [The genetic variability of complement system in pathogenesis of age-related macular degeneration]. *Klin Oczna* [Internet]. 2015;117(2):130–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26638553>
 25. Kubicka-Trzaska A, Karska-Basta I, Romanowska-Dixon B. [Current concepts in pathogenesis of age-related macular degeneration]. *Klin Oczna* [Internet]. 2014;116(4):277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906640>
 26. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* [Internet]. 2018 Sep;392(10153):1147–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618315502>
 27. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Rom J Ophthalmol* [Internet]. 59(2):74–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978865>
 28. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, et al. The

- age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1484–98.
29. Prevention of Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pacific J Ophthalmol* [Internet]. 2017; Available from: https://journals.lww.com/apjoo/Abstract/2017/11000/Prevention_of_Age_Related_Macular_Degeneration.9.aspx
 30. Bahadorani S, Singer M. Recent advances in the management and understanding of macular degeneration. *F1000Research* [Internet]. 2017 Apr 20;6:519. Available from: <https://f1000research.com/articles/6-519/v1>
 31. Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014 May 6;6. Available from: <http://www.f1000.com/prime/reports/m/6/29/>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Efecto de los antioxidantes en la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad Instituto Nacional de Oftalmología 2014.	¿Cuál es el efecto de antioxidantes sobre la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar el efecto de los antioxidantes en la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Describir las características clínicas epidemiológicas de la degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>H₁: Existe mejoría de la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad tratados con vitaminas y antioxidantes del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p> <p>H₀: No existe mejoría de la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad tratados con vitaminas y antioxidantes del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p>	Estudio no experimental, observacional, analítico, de cohorte retrospectivo.	<p>Población de estudio</p> <p>1966 pacientes de 60 a 90 años de edad con signos de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p> <p>Procesamiento de datos</p> <p>Variables cualitativas mediante chi cuadrado y variables cuantitativas mediante T de Student.</p> <p>Medida de asociación Riesgo Relativo.</p> <p>Se aplicará curva de supervivencia de Kaplan-Meier.</p> <p>Software estadístico SPSS v25 presentados mediante tablas y gráfica de barras</p>	Ficha de recolección de datos

		<p>Evaluar la agudeza visual al inicio y al término del seguimiento a 5 años en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p> <p>Determinar el estadio de degeneración macular según clasificación AREDS 2 al inicio y al término del seguimiento a 5 años en casos con degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p> <p>Comparar los resultados de degeneración macular relacionada con la edad</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>H₁: La toma de antioxidantes previene la disminución de la agudeza visual en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p> <p>H₁: La toma de antioxidantes previene el desarrollo de estadios avanzados de la enfermedad en diagnosticados de degeneración macular relacionada con la edad del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p>			
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

		<p>que se les administró suplementos con vitaminas y antioxidantes según la fórmula del estudio AREDS 2, con los que no se les administró suplementos del Instituto Nacional de Oftalmología 2014.</p> <p>Comparar los cambios de la agudeza visual y el estadio AREDS entre ambos grupos de pacientes.</p>				
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS – DMRE

Fecha: _____

Nro Historia Clínica: _____

Edad: _____

Género: _____

Raza: _____

Ocupación: _____

A.V.inicial: S/C _____
C/C _____
A/E _____

A.V. final: S/C _____
C/C _____
A/E _____

AREDS inicial: Estadío 1: Drusas pequeñas < 63 μm .
 Estadío 2: Muchas drusas pequeñas o pocas drusas medianas de 63 – 125 μm .
 Estadío 3: Muchas drusas medianas o 1 drusa grande > 125 μm o atrofia geográfica no central.
 Estadío 4: Atrofia geográfica central o neovascularización coroidea.

AREDS final: Estadío 1: Drusas pequeñas < 63 μm .
 Estadío 2: Muchas drusas pequeñas o pocas drusas medianas de 63 – 125 μm .
 Estadío 3: Muchas drusas medianas o 1 drusa grande > 125 μm o atrofia geográfica no central.
 Estadío 4: Atrofia geográfica central o neovascularización coroidea.

Neovascularización coroidea: Sí No

Toma de suplemento vitamínico con antioxidantes: Sí No
(Unilife Plus)

Mejoría de A.V.: Sí No

Mejoría de Estadío AREDS: Sí No