Inteligencia artificial y herramientas de individualización de tratamiento
Artificial intelligence and individualizing treatment tools

A. Tohà-Dalmau, J. Zarranz-Ventura

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):452-459
doi: 10.18176/annalsoftal.0103

Resumen

La inteligencia artificial (IA) se presenta como una herramienta de gran interés en el ámbito de la terapia intravítrea, buscando poder personalizar el tratamiento en base a las características específicas de cada paciente. Su aplicación ha evolucionado desde el diagnóstico hacia el análisis de biomarcadores, la predicción de respuesta terapéutica y la optimización de los regímenes de tratamiento en patologías como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y el edema macular diabético (EMD).
Los modelos desarrollados hasta el momento permiten integrar información clínica y de imagen para generar predicciones sobre la evolución funcional y anatómica, identificar patrones de respuesta y estimar la carga terapéutica. Entre los distintos enfoques, los modelos multimodales han mostrado un mayor rendimiento, reflejando la complejidad en el tratamiento de estas enfermedades.
Más allá de su capacidad predictiva, la principal aportación de la IA reside en su potencial para avanzar hacia una individualización del tratamiento, facilitando una toma de decisiones más precisa y consistente. No obstante, su implementación clínica requiere superar limitaciones relacionadas principalmente con la falta de un gran volumen de datos en los estudios realizados, la necesidad de validación externa y la integración en los sistemas asistenciales.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Terapia intravítrea. OCT. Medicina personalizada.

Resum

La intel·ligència artificial (IA) es presenta com una eina de gran interès en l'àmbit de la teràpia intravítria, amb l'objectiu de poder personalitzar el tractament en funció de les característiques específiques de cada pacient. La seva aplicació ha evolucionat des del diagnòstic cap a l'anàlisi de biomarcadors, la predicció de la resposta terapèutica i l'optimització dels règims de tractament en patologies com la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) i l'edema macular diabètic (EMD).
Els models desenvolupats fins al moment permeten integrar informació clínica i d'imatge per generar prediccions sobre l'evolució funcional i anatòmica, identificar patrons de resposta i estimar la càrrega terapèutica. Entre els diferents enfocaments, els models multimodals han mostrat un millor rendiment, reflectint la complexitat en el tractament d'aquestes malalties.
Més enllà de la seva capacitat predictiva, la principal aportació de la IA rau en el seu potencial per avançar cap a una individualització del tractament, facilitant una presa de decisions més precisa i consistent. No obstant això, la seva implementació clínica requereix superar limitacions relacionades principalment amb la manca d'un gran volum de dades en els estudis realitzats, la necessitat de validació externa i la integració en els sistemes assistencials.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Teràpia intravítria. OCT. Medicina personalitzada.

Abstract

Artificial intelligence is emerging as a highly valuable tool in the field of intravitreal therapy, with the aim of enabling treatment personalization based on the specific characteristics of each patient. Its application has evolved from diagnosis to the analysis of biomarkers, the prediction of therapeutic response, and the optimization of treatment regimens in diseases such as age-related macular degeneration and diabetic macular edema.
The models developed allow the integration of clinical and imaging data to generate predictions about functional and anatomical outcomes, identify response patterns, and estimate treatment burden. Among the different approaches, multimodal models have demonstrated superior performance, reflecting the complexity involved in the management of these conditions.
Beyond their predictive capabilities, the main contribution of artificial intelligence lies in its potential to advance toward treatment individualization, facilitating more precise and consistent decision-making. However, its clinical implementation requires overcoming limitations mainly related to the lack of large-scale datasets in existing studies, the need for external validation, and integration into healthcare systems.

Keywords: Artificial intelligence. Intravitreal therapy. OCT. Personalized medicine.

10.2. Inteligencia artificial y herramientas de individualización de tratamiento

Artificial intelligence and individualizing treatment tools

A. Tohà-Dalmau[1,2], J. Zarranz-Ventura[1,3,4]

[1]Fundació de Recerca Biomèdica Clínic-Institut d´Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). Barcelona. [2]Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). Barcelona. [3]Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. [4]Departament de Especialitats Medicoquirúrgiques. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:
Javier Zarranz-Ventura
E-mail: zarranz@clinic.cat

Introducción

La IA se basa en algoritmos capaces de aprender a partir de datos y realizar tareas complejas, principalmente mediante las técnicas de aprendizaje automático (*machine learning*) y aprendizaje profundo (*deep learning*). El aprendizaje automático se basa en desarrollar modelos de predicción a partir de variables previamente definidas, mientras que el aprendizaje profundo permite analizar directamente datos complejos, como serían las imágenes, e identificar patrones no detectables a simple vista.

El desarrollo de la IA en oftalmología, al igual que en otros campos, va muy ligado a la disponibilidad de datos para entrenar los modelos[1]. En el contexto de la terapia intravítrea, los datos de mayor interés han sido tanto datos clínicos y sistémicos como los relacionados con imágenes de retina, trabajando especialmente con la tomografía de coherencia óptica (OCT), que permite caracterizar con gran detalle la estructura de la retina[2]. Otro punto a tener en cuenta al trabajar con herramientas de IA para la individualización del tratamiento es que debe tenerse un conjunto de datos suficientemente extenso, a los que se le haya realizado un seguimiento adecuado, ya que para poder aprender los patrones que dan lugar a una mejor evolución del tratamiento, hace falta conocer las condiciones y resultados de pacientes ya tratados.

Inicialmente, la IA se aplicó al diagnóstico y clasificación de enfermedades, pero progresivamente su uso se ha extendido hacia aplicaciones más complejas, como la predicción de progresión y de respuesta terapéutica en patologías que requieren tratamiento intravítreo[3]. Este cambio es especialmente relevante en enfermedades como la DMAE y el EMD, donde la respuesta al tratamiento inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) presenta una elevada variabilidad entre pacientes. En este contexto, la IA se ha utilizado para predecir resultados funcionales y anatómicos, estimar la carga terapéutica e identificar patrones de respuesta a partir de datos basales.

Desde el punto de vista metodológico, los estudios combinan diferentes tipos de datos. Algunos modelos se basan en variables clínicas estructuradas, mientras que otros utilizan directamente imágenes, principalmente de OCT, o emplean biomarcadores cuantificados derivados de estas. Más recientemente, los enfoques multimodales integran varias fuentes de información para mejorar la capacidad predictiva y aproximarse a la toma de decisiones en clínica real.

Aplicaciones de la inteligencia artificial

La aplicación de la IA en la terapia intravítrea no responde a un único enfoque, sino a diferentes estrategias que varían según los datos disponibles y el objetivo clínico. En términos generales, los modelos han evolucionado desde aproximaciones basadas en variables clínicas hacia enfoques más complejos que integran imagen médica, biomarcadores cuantitativos y datos longitudinales, con el objetivo de aproximarse a la toma de decisiones real. Todos estos enfoques pueden dar lugar a distintas predicciones clínicas, trabajando con distintos datos y tipos de modelos. Las opciones más trabajadas en investigaciones recientes se muestran en la Figura 1.

Enfoques metodológicos

Los modelos basados en datos clínicos estructurados utilizan variables básicas como la edad o la agudeza visual basal. Su principal ventaja es la simplicidad y facilidad de implementación. En este contexto, se ha demostrado que modelos no lineales permiten predecir la respuesta al tratamiento anti-VEGF con buen rendimiento[4], y que a partir de estas variables es posible estimar la evolución visual a largo plazo[5]. Sin embargo, su principal limitación es la incapacidad para capturar la complejidad anatómica de la enfermedad.

Para superar esta limitación, los modelos de aprendizaje profundo trabajan directamente a partir de las imágenes de OCT, habiendo también estudios que trabajan con angiografía por OCT[6], aunque en este caso el conjunto de datos disponible es más limitado y esto limita su aplicación para predecir la respuesta al tratamiento. Trabajando con imágenes de OCT, se ha visto que los modelos pueden extraer información pronóstica referente al tratamiento directamente de la imagen[7], con la desventaja de que estos modelos suelen requerir grandes volúmenes de datos y presentan menor interpretabilidad.

Un enfoque intermedio, cada vez más relevante, es el basado en biomarcadores cuantitativos derivados de las imágenes[8], donde la IA se utiliza para segmentar estructuras y generar variables anatómicas avanzadas. La cuantificación de fluidos permite relacionar distintos compartimentos con los resultados visuales, y gracias a este enfoque se ha demostrado que la fluctuación del fluido tiene valor pronóstico[9]. Las herramientas de IA también han permitido analizar la evolución de múltiples biomarcadores a lo largo del tratamiento, algo de gran valor a nivel de interpretabilidad[10].

Finalmente, los modelos multimodales combinan información clínica y de imagen, ofreciendo en general el mejor rendimiento[4,11]. Aunque estos modelos son más complejos, reflejan mejor la realidad clínica, ya que incorporan múltiples fuentes de información que intervienen en la evolución de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

Aplicaciones clínicas

Una de las aplicaciones más consolidadas es el análisis automatizado de biomarcadores, que permite cuantificar de forma objetiva la actividad de la enfermedad a lo largo del tratamiento. La segmentación automatizada ha demostrado que distintos biomarcadores tienen diferente valor pronóstico y que su evolución en el tiempo, especialmente la fluctuación del fluido, es clínicamente relevante[9,10].

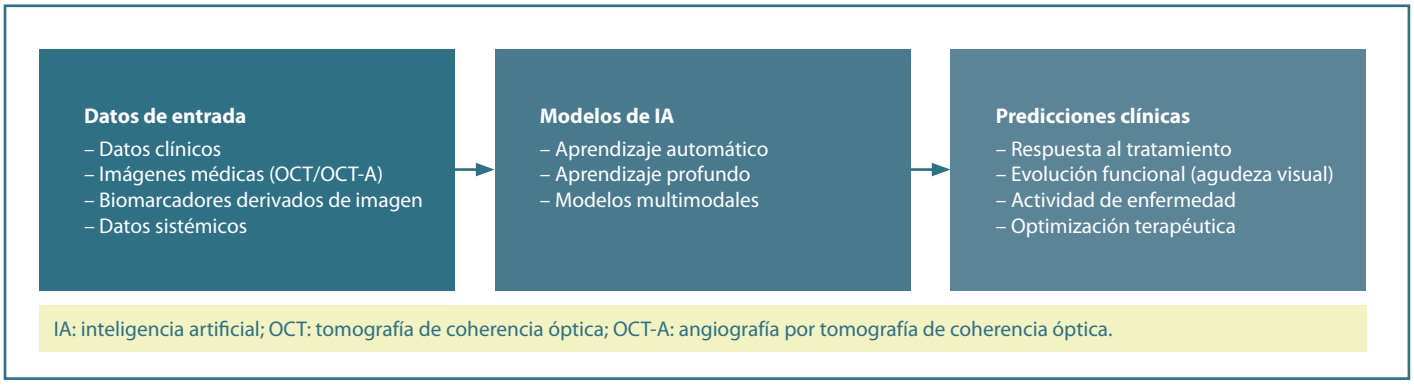


Figura 1. Esquema de los principales enfoques de inteligencia artificial aplicados a la terapia intravítrea.

Otra aplicación clave es la predicción de la respuesta terapéutica, donde los modelos han demostrado ser capaces de determinar si el tratamiento va a ser favorable, prediciendo generalmente el cambio en la agudeza visual pasado un cierto tiempo desde la primera inyección[4,5].

La aplicación de la IA de mayor interés para la individualización del tratamiento se enfoca en la optimización de regímenes terapéuticos, especialmente en estrategias *treat and extend*. En este contexto, a partir de biomarcadores basales, es posible anticipar la carga terapéutica y predecir la frecuencia de reinyecciones, para poder ajustar el seguimiento de forma personalizada.

Resultados

La evidencia disponible sobre el uso de IA en la terapia intravítrea ha aumentado de forma notable en los últimos años, con un predominio de estudios centrados en la DMAE y el EMD. Estos trabajos abordan distintos desenlaces, desde la predicción de respuesta terapéutica hasta la identificación de biomarcadores pronósticos o el análisis de la evolución anatómica.

La Tabla 1 resume los estudios más relevantes, utilizando como métrica de evaluación el área bajo la curva (AUC, del inglés *area under the curve*) característica operativa del receptor , que mide la capacidad del modelo para discriminar entre diferentes resultados clínicos. Un valor de AUC cercano a 1 indica un alto poder predictivo, mientras que valores próximos a 0,5 reflejan una capacidad de discriminación similar al azar.

En conjunto, los resultados muestran que la IA permite estratificar pacientes, identificar patrones pronósticos y analizar la dinámica de la enfermedad, aunque con mayor robustez en la predicción de respuesta o persistencia del fluido que en la predicción de pérdida visual, que corresponde a los casos en que el tratamiento no da los resultados deseados.

Resultados en degeneración macular asociada a la edad

Los modelos desarrollados para pacientes con degeneración macular asociada a la edad han demostrado utilidad tanto en la predicción de respuesta al tratamiento como en la identificación de biomarcadores relevantes.

El modelo descrito por Zhang *et al.*[4] permitió diferenciar quién responde correctamente y quién no al tratamiento anti-VEGF, con un AUC de 0,91. En el estudio de Chandra *et al.*[5] se observó un rendimiento dependiente del desenlace, con AUC de 0,85-0,87 para la predicción de ganancia visual (≥15 letras) y de 0,67-0,79 para pérdida visual. Zhao *et al.*[12] desarrollaron un modelo de aprendizaje profundo para predecir cambios en la agudeza visual, alcanzando un AUC de 0,94.

Tabla 1. Resumen de estudios basados en inteligencia artificial para la predicción de respuesta al tratamiento anti-VEGF en DMAE y EMD.

Estudio	Patología	Datos	Objetivo	Resultados (AUC)
Zhang *et al.*[4]	DMAE	Clínicos + atributos OCT/OCT-A	Respuesta al tratamiento anti-VEGF	0,91
Chandra *et al.*[5]	DMAE	Clínicos + atributos OCT	Ganancia o pérdida visual dos años tras anti-VEGF	0,85-0,87 (ganancia) 0,67-0,79 (pérdida)
Zhao *et al.*[12]	DMAE	Clínicos + OCT	Cambio en agudeza visual tras iniciar anti-VEGF	0,94
Lu *et al.*[7]	EMD	OCT + variables sistémicas	Respuesta anatómica al anti-VEGF	0,90
Fang *et al.*[11]	EMD	Clínicos + OCT 3D	Respuesta visual después de tres inyecciones anti-VEGF	0,976
Arslan *et al.*[13]	EMD	Clínicos + demográficos + estilo de vida + OCT	Predicción de la agudeza visual durante 24 meses de tratamiento anti-VEGF y *ranking* de predictores	0,92-0,95
Meng *et al.*[14]	EMD	Radiómicos OCT	Persistencia de EMD tras tratamiento anti-VEGF	0,982

3D: tridimensional; anti-VEGF: inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; AUC: área bajo la curva (*area under the curve*); DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EMD: edema macular diabético.

Otros estudios han aportado información relevante sobre biomarcadores. En el estudio de Liu *et al.*[6], parámetros vasculares derivados de angiografía por OCT, como la dispersión vascular en el área de la membrana neovascular, se asociaron positivamente con la respuesta terapéutica, mientras que el área de la superficie neovascular o el volumen de desprendimiento del epitelio pigmentario mostraron asociaciones negativas. Arslan *et al.*[13] identificaron como predictores clave variables como la agudeza visual basal, el tiempo hasta el tratamiento, el número de inyecciones y los biomarcadores derivados de OCT.

Por último, Martin-Pinardel *et al.*[15] describieron perfiles de respuesta funcional a 12 meses a partir de la cuantificación de fluido basal en los distintos compartimentos retinianos mediante algoritmos de IA. Así, el volumen de líquido subretiniano foveal, parafoveal y perifoveal y el intrarretiniano parafoveal predijeron ganancias visuales, mientras que el líquido subepitial del epitelio pigmentario de la retina fue un predictor de no respuesta.

En el análisis anatómico longitudinal, Moraes *et al.*[10] mostraron una reducción significativa del volumen de fluido tras el tratamiento, especialmente en fases iniciales, mientras que estructuras como el desprendimiento del epitelio pigmentario presentaron menor respuesta. En el estudio de Martin-Pinardel *et al.*[9] la fluctuación del fluido se asoció con peores resultados visuales, destacando la relevancia de la estabilidad anatómica.

En conjunto, estos resultados indican que la IA permite no solo predecir la respuesta terapéutica, sino también caracterizar la evolución anatómica e identificar biomarcadores con valor pronóstico.

El proyecto ALMA

El proyecto ALMA, acrónimo de *Artificial Intelligence-based Management Assistant tool*, que consiste en la creación de una herramienta híbrida para estimar las necesidades de tratamiento en DMAE

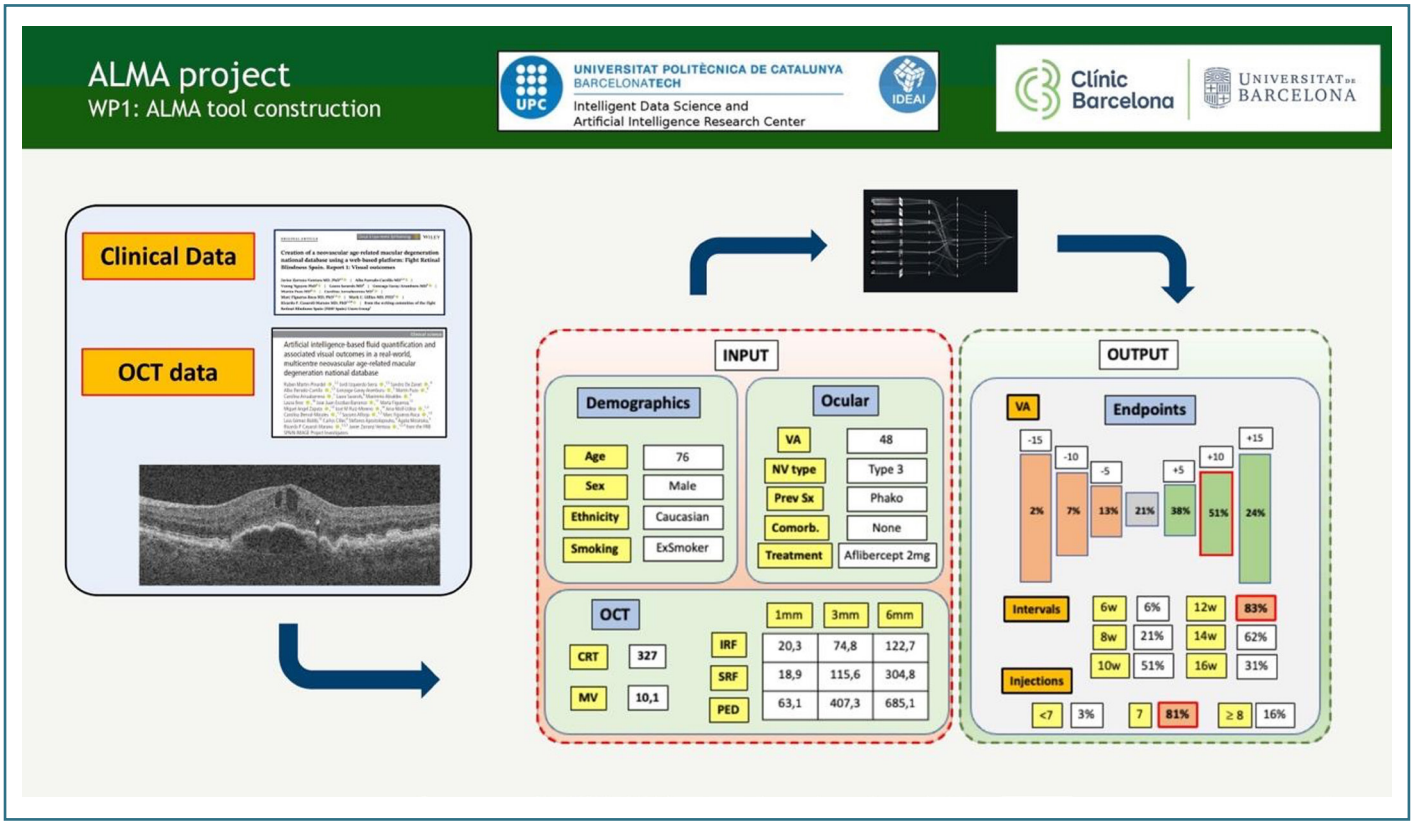


Figura 2. Esquema de funcionamiento de la herramienta ALMA. Se introducen los datos basales de los pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular *naïve* (datos clínicos + tomografía de coherencia óptica) y se obtienen predicciones de resultados clínicos relativos a la agudeza visual, el número de inyecciones y los intervalos entre tratamientos. La herramienta ha sido entrenada en datos del registro nacional FRB Spain y el estudio asociado de imagen FRB Spain IMAGE.

neovascular basándose en datos clínicos de los registros nacionales Fight Retinal Blindness Spain (FRB Spain)[16-20] y de imagen FRB Spain IMAGE[9,15]. Este proyecto, financiado por el EURETINA *Retinal Medicine Clinical Research Award* de 2024, consta de una primera fase de creación de la calculadora ALMA y una segunda fase de validación en una cohorte multicéntrica nacional. La calculadora de resultados ha sido desarrollada y presentada en ARVO 2026[21], demostrando que los modelos que integran características radiómicas con datos derivados de OCT y datos clínicos muestran el mejor rendimiento, permitiendo identificar perfiles basales de pacientes y proporcionando estimaciones de probabilidad fiables para los distintos desenlaces (Figura 2). La segunda fase de validación de la herramienta está actualmente en curso, y se esperan los primeros resultados para el segundo trimestre de 2027.

Resultados en edema macular diabético

En los estudios centrados en el EMD, los modelos han mostrado en general un rendimiento elevado, especialmente en la predicción de respuesta terapéutica.

Lu *et al.*[7] desarrollaron un modelo basado en OCT y variables sistémicas, que predijo la respuesta anatómica al anti-VEGF con un AUC de 0,90. En el estudio de Fang *et al.*[11], un modelo multimodal basado en OCT en tres dimensiones y datos clínicos, también alcanzó valores elevados con AUC de 0,976. De forma similar, Meng *et al.*[14] utilizaron datos radiómicos de OCT para predecir la persistencia del edema, con AUC de 0,982.

Otros enfoques han explorado la estratificación de pacientes. En el estudio de Pang *et al.*[22], el uso de datos radiómicos de OCT permitió identificar subgrupos con distinta respuesta terapéutica, con valores elevados del coeficiente de determinación (R^2) en calibración y validación. Por su parte, Leng *et al.*[23] mostraron que la integración de datos clínicos e imagen mejora la capacidad predictiva, reforzando el papel de los modelos multimodales.

En conjunto, los resultados en EMD reflejan una alta capacidad de los modelos para predecir respuesta y persistencia del edema, especialmente cuando se combinan distintas fuentes de información.

Discusión

La aplicación de la IA en la terapia intravítrea refleja un cambio hacia modelos de medicina más cuantitativos y personalizados. Frente a la evaluación tradicional, basada en la interpretación clínica, la IA permite integrar datos clínicos y de imagen para generar predicciones objetivas sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los resultados analizados muestran tanto el potencial de estas herramientas como la necesidad de interpretarlas en su contexto clínico.

En términos clínicos, la IA aporta valor principalmente en tres aspectos. Por un lado, permite mejorar la estratificación pronóstica, identificando pacientes con mayor probabilidad de tener una buena o mala respuesta terapéutica a partir de datos basales. Por otro, facilita la cuantificación objetiva de biomarcadores retinianos, mejorando la evaluación cualitativa habitual sujeta a variabilidad interobservador no deseada. En este sentido, la segmentación automatizada ha demostrado que la cuantificación de fluido en distintos compartimentos retinianos tiene diferente valor pronóstico y que su evolución en el tiempo, especialmente su fluctuación, se asocia con los resultados visuales finales. Por último, los modelos actuales permiten avanzar hacia la predicción de desenlaces clínicos más complejos, como la evolución visual o la persistencia del edema, especialmente cuando integran múltiples fuentes de información.

Desde el punto de vista metodológico, los distintos enfoques presentan ventajas y limitaciones. Los modelos basados en datos clínicos son sencillos e interpretables, pero limitados para capturar la complejidad anatómica que ofrecen las imágenes retinianas. El aprendizaje profundo aplicado directamente a imagen permite detectar patrones complejos, aunque con menor interpretabilidad y mayor dependencia de grandes volúmenes de datos. En este contexto, los modelos basados en biomarcadores cuantificados a partir de OCT representan una aproximación intermedia especialmente relevante, al combinar automatización e interpretabilidad. Los modelos multimodales, por su parte, parecen ofrecer el mejor rendimiento global, reflejando la complejidad de estas enfermedades. Un ejemplo de este tipo de abordaje es el proyecto ALMA.

Más allá de la predicción de respuesta, algunos estudios sugieren que la IA puede contribuir a la optimización de regímenes terapéuticos, permitiendo anticipar la carga de tratamiento y ajustar el seguimiento en estrategias *treat and extend*. Este aspecto resulta especialmente relevante en las patologías tratadas con terapia intravítrea, donde la carga asistencial es elevada y la toma de decisiones en cuanto a la frecuencia de las inyecciones es de gran relevancia.

No obstante, la implementación de estas herramientas presenta limitaciones importantes. Muchos estudios se basan en cohortes monocéntricas o bases de datos limitadas, lo que puede comprometer la generalización de los modelos. También se debe tener en cuenta la heterogeneidad en los desenlaces y en los protocolos de tratamiento, que dificulta la comparación entre estudios y su aplicación clínica. La interpretabilidad sigue siendo un reto, especialmente en modelos complejos, lo que puede limitar su aceptación. Por otro lado, la integración en la práctica clínica requiere realizar una validación prospectiva de los modelos para demostrar un impacto real en los resultados clínicos y en la eficiencia asistencial.

En conjunto, la IA tiene el potencial de transformar el manejo de las enfermedades tratadas mediante terapia intravítrea, facilitando la transición hacia un modelo de medicina más individualizado. Sin embargo, su implementación efectiva dependerá de la estandarización de los modelos, su validación en entornos multicéntricos y su integración en los procedimientos de toma de decisión de los hospitales.

Conclusiones

La IA está permitiendo avanzar hacia un modelo más preciso e individualizado en la terapia intravítrea. Su capacidad para integrar información clínica y de imagen para realizar predicciones hace de estas herramientas un elemento clave en la evolución del manejo de las patologías tratadas con terapia intravítrea.

Más allá de su capacidad de predicción, el principal valor de estos métodos es su potencial para permitir adaptar el tratamiento a las características de cada paciente, anticipando la respuesta terapéutica y facilitando una planificación más ajustada del seguimiento necesario. Este cambio supone una transición desde estrategias estandarizadas hacia un enfoque adaptado al contexto de cada paciente. No obstante, para que este potencial se traduzca en una aplicación real, será necesario avanzar en la validación de los modelos, con el objetivo de poder integrarlos en la práctica clínica.

Finalmente, es muy importante tener en cuenta que la finalidad de la IA en este contexto no es sustituir la toma de decisiones médicas, sino poder ser usada como una herramienta de soporte que permite tener en cuenta patrones e información que no serían interpretables sin el uso de estas tecnologías.

Puntos clave

- La IA ha evolucionado desde el diagnóstico hacia la predicción de respuesta terapéutica, el análisis de biomarcadores y la optimización de regímenes en la terapia intravítrea.
- Los modelos actuales integran datos clínicos y de imagen (especialmente OCT), destacando los enfoques multimodales por su mayor capacidad predictiva y mejor aproximación a la complejidad clínica.
- Su aplicación permite estratificar pacientes, anticipar resultados funcionales y anatómicos y estimar la carga terapéutica, facilitando una medicina más personalizada.
- En conjunto, la IA representa una herramienta clave para la individualización del tratamiento intravítreo, aunque su implementación clínica dependerá de la estandarización de los modelos, validación en entornos multicéntricos y su integración en la práctica asistencial.

Bibliografía

1. Hashemian H, Peto T, Ambrósio R, Lengyel I, Kafieh R, Muhammed Noori A, *et al.* Application of Artificial Intelligence in Ophthalmology: An Updated Comprehensive Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2024;19(3):354-67.
2. Lee E, Hunt D, Cakir Y, Kuo D, Zhou Z, Pajic M, *et al.* Artificial intelligence in age-related macular degeneration: Advancing diagnosis, prognosis, and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2025;71(2):560-71.
3. Luo WT, Wang TW. Artificial intelligence for predicting treatment response in neovascular age-related macular degeneration with anti-VEGF: A systematic review and meta-analysis. *Mach Learn Knowl Extr*. 2026;8(1):23.
4. Zhang P, Duan J, Wang C, Li X, Su J, Shang Q. Predicting response to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration using random forest and SHAP algorithms. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;53:104635.
5. Chandra RS, Ying GS. Predicting visual acuity responses to anti-VEGF treatment in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials using machine learning. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(5):419-30.
6. Liu S, Liu Y, Wu X, Wang H, Jin Z, Wang P, *et al.* Efficacy and prognostic factors of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration: An OCTA imaging-based deep learning analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;55:104701.
7. Lu W, Xiao K, Zhang X, Wang Y, Chen W, Wang X, *et al.* A machine learning model for predicting anatomical response to anti-VEGF therapy in diabetic macular edema. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1603958.
8. Mares V, Nehemy MB, Bogunovic H, Frank S, Reiter GS, Schmidt-Erfurth U. AI-based support for optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous*. 2024;10(1):31.

9. Martin-Pinardel R, Izquierdo-Serra J, Bernal-Morales C, De Zanet S, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al.* Fluid fluctuations assessed with artificial intelligence during the maintenance phase impact anti-vascular endothelial growth factor visual outcomes in a multicentre, routine clinical care national age-related macular degeneration database. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(10):1161-70.
10. Moraes G, Struyven R, Wagner SK, Liu T, Chong D, Abbas A, *et al.* Quantifying changes on OCT in eyes receiving treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2024;4(6):100570.
11. Fang Y, Lin J, Xie P, Zhu H, Ng TK, Zhang G. Ensemble machine learning algorithm for anti-VEGF treatment efficacy prediction in diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2025;25(1):352.
12. Zhao X, Wen Y, Yang Z, Gu X, Zeng Y, Lai A, *et al.* Development and validation of a deep learning model to predict visual and anatomical prognosis of anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration (KongMing Study): a prospective, nationwide, multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2026;8(4):100971.
13. Arslan J, Benke KK. Application of machine learning to ranking predictors of anti-VEGF response. *Life*. 2022;12(11):1926.
14. Meng Z, Chen Y, Li H, Zhang Y, Yao X, Meng Y, *et al.* Machine learning and optical coherence tomography-derived radiomics analysis to predict persistent diabetic macular edema in patients undergoing anti-VEGF intravitreal therapy. *J Transl Med*. 2024;22(1):358.
15. Martin-Pinardel R, Izquierdo-Serra J, De Zanet S, Parrado-Carrillo A, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al.* Artificial intelligence-based fluid quantification and associated visual outcomes in a real-world, multicentre neovascular age-related macular degeneration national database. *Br J Ophthalmol*. 2024;108(2):253-62.
16. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al.* Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-24.
17. Puzo M, Calvo-Pérez P, Bartol-Puyal F, Sánchez-Monroy J, Martín-Pinardel R, Parrado-Carrillo A, *et al.* Fight Retinal Blindness SPAIN. Report 3: Clinical outcomes of vascular endothelial growth factor inhibitors in low vision eyes with neovascular age-related macular degeneration: a national database study. *Eye*. 2024;38:3450-8.
18. Sánchez-Vela L, Brosa H, Martin-Pinardel R, Bernal-Morales C, Parrado-Carrillo A, Moll-Udina A, *et al.* Vascular endothelial growth factor inhibitors outcomes in good vision eyes with neovascular age-related macular degeneration. Fight Retinal Blindness SPAIN Report 4. *Can J Ophthalmol*. 2026. [Online antes de impresión].
19. Izquierdo-Serra J, Martin-Pinardel R, Moll-Udina A, Bernal-Morales C, Garay-Aramburu G, Sanchez-Monroy J, Arrubarrena C, *et al.* Macular neovascularization type influence on anti-VEGF intravitreal therapy outcomes in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(4):350-9.
20. Zarranz-Ventura J, Marías-Pérez S, Martin-Pinardel R, Fernández-Bonet M, Pina-Marin B, Cobos E, *et al.* Brolucizumab clinical and safety outcomes in a neovascular age-related macular degeneration national database: Fight Retinal Blindness Spain (FRB Spain). *Eye*. 2025;39(12):2407-14.
21. Tohà-Dalmau A, Martin-Pinardel R, Garay-Aramburu G, Calvo P, Arruabarrena C, Sarasols L, *et al.* Prediction of treatment needs using a hybrid Artificial InteLligence-based Management Assistant tool in neovascular Age-related Macular Degeneration: Development of the ALMA tool. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2026;67:7.
22. Pang Y, Luo C, Zhang Q, Zhang X, Liao N, Ji Y, *et al.* Multi-omics integration with machine learning identified early diabetic retinopathy, diabetic macular edema and anti-VEGF treatment response. *Transl Vis Sci Technol*. 2024;13(12):23.
23. Leng X, Shi R, Xu Z, Zhang H, Xu W, Zhu K, *et al.* Development and validation of CNN-MLP models for predicting anti-VEGF therapy outcomes in diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2024;14(1):30270.