

Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS)

Título

Bevacizumab en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)

Autor/es

Programa ETS

Fecha de Inicio

16-02-2016

Fecha de última actualización

16-03-2016

Código Interno: IURETS00320160425 ANMAT

Síntesis

La evidencia es incompleta para identificar un tratamiento sencillo, seguro y eficaz para la ROP. El tratamiento con BZM intravítreo comparado con láser convencional reduce la tasa de recurrencia de ROP en niños con estadio 3 + en zona I, pero no para la zona II. También reduce los errores de refracción medidos a los 30 meses del tratamiento. El tratamiento con BZM no está indicado en los estadios 1 y 2 de ROP y contraindicado, en los estadios 4 y 5.

El BZM es un fármaco de bajo costo, cuya aplicación intravítrea, que no está contemplada en su ficha técnica, requiere un corto periodo de aprendizaje y se realiza bajo anestesia tópica, a diferencia de la aplicación de láser que requiere un periodo de aprendizaje más prolongado, en muchos casos demanda anestesia general e intubación endotraqueal y es un procedimiento laborioso, con un alto costo de equipamiento.

Se necesitan más pruebas clínicas para evaluar los resultados a largo plazo así como los efectos adversos después del tratamiento intravítreo con agentes anti VEGF para que puedan ser considerados con seguridad para el uso clínico de rutina en lactantes con ROP.

Hay que considerar que, si bien la evidencia es incierta y débil como para recomendar el tratamiento de la ROP con BZM por otro, también debe considerarse que el niño está expuesto a una consecuencia definitiva, grave y concreta como es la ceguera. Por lo tanto y hasta lograr nueva evidencia de buena calidad, con seguimiento a largo plazo, es entendible que el médico considere el uso fuera de ficha técnica del BZM para la ROP, en condiciones controladas, luego de evaluar los riesgos y beneficios de un tratamiento accesible versus uno mucho más complejo, en el contexto de recursos limitados y riesgo de severa discapacidad.

Introducción y contexto

La retinopatía del prematuro es una enfermedad vaso-proliferativa progresiva que continua siendo la mayor causa de pérdida visual severa en niños de todo el mundo, por tracción de la mácula o desprendimiento de retina¹

Cuando se produce un nacimiento prematuro, el proceso de vasculogénesis normal de la

retina puede alterarse. Una multiplicidad de factores puede provocar, primero una detención y luego un crecimiento anormal de los vasos de la retina y producir así la retinopatía del prematuro. Esta enfermedad fue descrita por Terry en 1942, que la denominó fibroplasia retrolental y en los años de la década de 1980 se le denomina retinopatía del prematuro ROP² (acrónimo tomado del nombre dado en la literatura médica inglesa Retinopathy of Prematurity)

En el ser humano, la retina fetal no tiene vasos sanguíneos hasta las 16 semanas de gestación, momento en el que las células precursoras de los vasos sanguíneos forman cordones que migran progresivamente desde la cabeza del nervio óptico (papila) hacia la periferia. Estos cordones sólidos luego se canalizan para formar los vasos de la retina madura. La cantidad de oxígeno que recibe un feto en el útero a través de la placenta es menor que la que recibirá con el inicio de su respiración, luego de su nacimiento. Esa baja concentración de oxígeno es suficiente para que el feto crezca normalmente, especialmente los vasos de su retina.

Cuando el niño nace antes del término, los vasos de la retina solo lograron recorrer la mitad de su camino. Cuanto más inmaduro nace un niño, tiene menos formada su retina y por lo tanto mayor es el riesgo de desarrollar la ROP.

Con el inicio de la respiración, al aumentar el oxígeno en sangre, la retina recibe una oxigenación mayor que la que recibía en el útero, esto frena el crecimiento normal de sus vasos y favorece su obliteración o cierre. Al no contar con vasos suficientes para recibir sangre y nutrientes, las células de la retina en formación sufren y liberan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, acrónimo tomado de la literatura inglesa) que estimula el crecimiento anormal de los vasos (tienen mayor tamaño y pueden llegar a desarrollarse hacia el interior del ojo).

A medida que pasan las semanas, de acuerdo con la edad gestacional del prematuro y su evolución (que necesite asistencia respiratoria, que sufra infecciones o desnutrición), estos vasos anormales pueden sufrir una regresión y desaparecer, o continuar creciendo anormalmente y llevar a una tracción de la retina con riesgo de provocar su desprendimiento³

Esta alteración de los vasos sanguíneos de la retina inmadura, aparece en niños prematuros durante las primeras semanas de vida, y provoca alteraciones oculares que impiden el desarrollo visual parcial o totalmente².

La mayoría de los casos de retinopatía del prematuro se resuelve espontáneamente, no obstante, los casos severos requieren tratamiento para evitar la ceguera¹.

Epidemiología

Los avances en el campo de la perinatología y especialmente en la neonatología han aumentado la supervivencia de los nacidos prematuros de muy bajo peso, lo que produce un incremento de las patologías propias de estos niños entre los que se encuentra la retinopatía del prematuro

Afecta especialmente a los niños prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacer o menores de 32 semanas de edad gestacional pero también a aquellos de mayor peso y edad gestacional al nacimiento, que reciben oxígeno o presentan otros factores de riesgo; son los

llamados "casos inusuales" (CI)⁴.

En los países desarrollados, la ROP afecta a niños menores de 1000 gramos de peso con muy baja edad gestacional y no se registran casos en los niños de 1250 gramos, ni casos inusuales, ni oportunidades perdidas para un tratamiento oportuno⁴.

La ROP es la causa de ceguera más frecuente en países desarrollados. En estados Unidos nacen cada año entre 14.000 a 16.500 niños prematuros con peso menor a 1.250g. Entre 9.000 y 10.500 desarrollan algún grado de ROP. Entre 1.000 y 1.500 recién nacidos prematuros requieren tratamiento y 400 a 600 serán ciegos⁵

En los países en vías de desarrollo, la enfermedad se presenta con característica diferente; afecta hasta al 34% de los prematuros con menos de 1500 gramos de peso al nacer, de los cuales el 6 a 27% requerirán tratamiento⁴

La Argentina ingresa, a fines de los años noventa, a la "tercera epidemia de ROP", característica de los países en vías de desarrollo con supervivencia neonatal en aumento, pero con deficiencias en la calidad de atención y presenta un pico importante en el año 2003⁴.

En la Argentina del total de 750.000 nacimientos por año, el 10% son prematuros (75.000). De este grupo, una tercera parte presentarán factores de riesgo para ROP (25.000), entre los que se incluyen los nacidos con un peso al nacer menor de 1500 gramos (1,1% del total de nacimientos: 8.250) que son los que presentan más riesgos⁶

UNICEF junto al Ministerio de Salud de la Nación informan que en Argentina cada año se registran 800 nuevos casos de ROP y 15% de ellos evolucionan desfavorablemente quedando con baja visión o ceguera (Buenos Aires 6 de octubre de 2014)⁷

Si se compara la situación de la ROP en los países de altos ingresos con la de nuestro país, se destaca que mientras en los países de altos ingresos el promedio de peso al nacer de los niños afectados gravemente es de 700 gramos y la edad gestacional de 25 semanas, en la Argentina es de 1 000 gramos y la edad gestacional de 28 semanas. La ROP grave en la Argentina es casi tres veces más frecuente que en los países de altos ingresos⁸.

Comparación de la situación de ROP en países de altos ingresos y la Argentina en la actualidad

Países	Promedio en peso	EG semanas	Países	Rop tratadas en menores de 1500gr.	Casos inusuales
Altos ingresos	700 gramos	25 semanas	13%	1 a 3%	No
Argentina	>1000 gramos	28 semanas	30%	10%	Sí

Fuente: Zin A y Gole G A, "Retinopathy of Prematurity - Incidence today", Clin.

Perinatol., 2013, vol. 40, no. 2, pp. 185-200. Argentina: datos propios, Programa Nacional de ROP, 2012⁹

Ambriz¹⁰ refiere que la ceguera es prevenible en más del 80% de los casos en recién nacidos prematuros.

Los niños ciegos ocasionan una carga económica significativa para la familia y la comunidad. El impacto familiar y personal en la calidad de vida en el aspecto social y económico de la enfermedad es de suma importancia ya que complica el desarrollo psicosocial del paciente y conlleva dependencia y pérdida económica por incapacidad laboral.

Tecnología

La tecnología evaluada fue: Bevacizumab (BZM) para el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP).

El BZM es un anticuerpo monoclonal completo de 149kD que se une al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) impidiendo que este se una a su receptor¹. Aunque la migración del medicamento hacia otras partes del organismo es posible, por ser una molécula grande limitaría su difusión fuera del globo ocular, disminuyendo por tanto la probabilidad de efectos sistémicos¹¹

Pregunta/Objetivos

¿En recién nacidos prematuros con retinopatía, cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con BZM en comparación con otras formas de tratamiento?

Búsqueda Bibliográfica (metodología): ver ANEXO 1

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases bibliográficas: Pub Med, Trip Data Base, Cochrane Library, Bireme Google académico y búsquedas secundarias.

Palabras claves: Intravitreal BZM in the treatment of retinopathy of prematurity clinical trial. Nuestra búsqueda estuvo dirigida a obtener estudios que evaluaran la eficacia y seguridad del BZM en el tratamiento de la ROP. Fueron seleccionados dos meta-análisis, una investigación clínica controlada aleatorizada y dos estudios de cohortes que ofrecieron la mejor evidencia metodológica para el estudio de eficacia y seguridad

Análisis de la evidencia: ver ANEXO 2 TABLA DE EVIDENCIAS

Descripción de los estudios incluidos

Revisiones/Meta-análisis

- 1)** Antivascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity (Review) (cita 12)

Sankar¹² et al realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados o cuasi aleatorizados donde evaluaron eficacia y/o seguridad, de la administración de agentes anti-VEGF en los recién nacidos prematuros humanos.

Objetivo de la investigación: evaluar eficacia y seguridad de los fármacos anti-VEGF cuando se utiliza tanto como monoterapia, o en combinación con el tratamiento crio / láser planificada en neonatos prematuros con ROP tipo 1 (zona I Etapa 3 con o sin enfermedad plus

o la zona II fase 2 o 3 con enfermedad plus).

Criterios de inclusión: incluyeron sólo los ensayos que utilizaron inhibidores del VEGF ya sea solo o en combinación con tratamiento con crioláser.

Criterios de exclusión aquellos estudios que utilizaron inhibidores del VEGF cuando otros tratamientos, como crioláser o vitrectomía habían fracasado ("tratamiento de rescate").

Búsqueda Bibliográfica

Hallaron 1518 estudios, de los cuales 1513 fueron excluidos después de leer el título, el resumen o ambos.

Tres ensayos cumplieron con los criterios de elegibilidad (BEAT-ROP Trial 2011; Autrata 2012; Lepore 2014)

Dos compararon el tratamiento con BZM intravítreo versus láser convencional (Beat-ROP Trial 2011; Lepore 2014), mientras que el tercer estudio comparó pegatinib intravítreo más láser convencional, con láser y crioterapia (Autrata 2012).

Dos ensayos (Beat-ROP Trial 2011; Autrata 2012) aleatorizaron neonatos para la asignación del tratamiento, mientras que en el tercer estudio aleatorizaron los ojos de los niños para su asignación a los grupos en estudio (Lepore 2014).

El Beat-ROP Trial 2011 fue un estudio multicéntrico aleatorizado llevado a cabo en 15 hospitales de los Estados Unidos. Reclutaron 150 recién nacidos prematuros con ROP de zona I o zona II posterior etapa 3+ y se les asignó al azar a recibir BZM intravítreo (0,625 mg en 0,025 ml de solución) o tratamiento con láser convencional de forma bilateral.

El punto final primario de resultado fue el fracaso del tratamiento, que se define como la recurrencia de la neovascularización en uno o ambos ojos que requieren nuevo tratamiento, a edad post menstrual de 54 semanas. Para documentar la recurrencia de ROP se tomaron fotografías de la imagen de la retina (RetCam) en diferentes puntos temporales.

En una publicación separada en el año 2014 Gelonek¹³ et al integrantes del grupo (Beat-ROP Trial 2011) informaron los resultados refractivos a una edad de 30 meses.

De los 150 niños registrados en el estudio (Beat-ROP Trial 2011) a 131 neonatos se les realizó un estudio de refracción (retinoscopia ciclopléjica) para evaluar los resultados refractivos a esta edad.

Autrata 2012 reclutó 76 recién nacidos prematuros con ROP zona I o zona II posterior etapa 3+, en un hospital universitario de la República Checa.

Los recién nacidos incluidos fueron asignados aleatoriamente a recibir pegaptanib intravítreo (0,3 mg en 0,02 ml de solución) más tratamiento con láser convencional versus láser combinado con crioterapia bilateral.

El punto final primario de resultado fue el éxito del tratamiento, definido como la ausencia de recurrencia del ROP de la etapa 3+ en uno o ambos ojos a una edad post menstrual de 55

semanas.

Las fotografías tomadas de la retina (RetCam) se evaluaron en diferentes puntos de tiempo para documentar la recurrencia de ROP. Los niños del grupo tratado con pegatinib más láser que habían presentado una recurrencia fueron tratados con una inyección adicional de pegatinib intravítreo, mientras que los tratados con láser más crioterapia no recibieron pegatinib para la recurrencia.

Lepore 2014 llevó a cabo un ensayo aleatorio en un solo centro y reclutaron 13 lactantes con ROP tipo 1 en la zona I en ambos ojos que requirieron tratamiento de acuerdo con criterios de ET-ROP (Grupo ET-ROP 2003).

La aleatorización de la asignación al tratamiento de los recién nacidos incluidos se realizó a través de los ojos.

Uno de los ojos de estos niños se asignó al azar para ser tratados con una inyección de BZM intravítreo, mientras que el otro ojo recibió fotoablación con láser

El ojo asignado a la ablación con láser convencional periférica fue tratado primero.

El punto final primario de resultado fue la presencia de anomalías de la retina y de las coroides en la angiografía con fluoresceína a los nueve meses de edad bajo anestesia general.

En el BEAT-ROP Trial el método de ocultación de la asignación era adecuada, mientras que los otros dos ensayos (Autrata 2012; Lepore 2014) no dieron detalles de ocultamiento de la asignación.

Dada la naturaleza de la intervención, el cegamiento de la intervención no fue posible en ninguno de los estudios.

En el ensayo Beat-ROP 2011 pudo enmascarse algunos puntos finales de resultados secundarios. Se constituyó un grupo de seis expertos independientes para examinar las fotografías tomadas a la edad de 54 semanas post menstrual, enmascarando las asignaciones del tratamiento mediante el recorte de las fotografías para incluir sólo el disco óptico y la mácula sin las marcas del láser, los que les permitió realizar en forma cegada la evaluación de algunos de los resultados secundarios (por ejemplo arrastre macular) pero no el resultado primario del estudio.

En el estudio de seguimiento donde se evaluaron los errores de refracción los oftalmólogos pediátricos que llevaron a cabo la retinoscopia ciclopléjica no estaban enmascarados a las asignaciones de tratamiento.

Dos ensayos no informaron pérdidas durante el seguimiento hasta la 54 semanas post menstrual (BEAT-ROP Trial 2011; Autrata 2012), mientras que en el estudio de seguimiento a los 30 meses de edad (BEAT-ROP Trial 2011) se perdieron alrededor del 17% de los niños que cumplieron los criterios de elegibilidad. No hubo pérdidas durante el seguimiento a los nueve meses de edad en el estudio de Lepore en 2014.

El estudio BEAT-ROP Trial 2011 informó todos los resultados enumerados en el protocolo, los otros dos ensayos tenían claro riesgo de sesgo de información.

No pudieron consultar el protocolo de estudio en AuTrata 2012; Los resultados secundarios no se proporcionaron en el protocolo de estudio de Lepore 2014.

Dos ensayos (Beat-ROP Trial 2011; Lepore 2014) compararon BZM intravítreo con tratamiento con láser convencional.

Debido a que la unidad de asignación al azar fue diferente en los dos estudios, niños uno (BEAT ROP 2011) y los otros ojos (Lepore), no intentaron obtener una medida común de resultados.

Resultados primarios

Resultado funcional: ceguera o deficiencia visual grave a las 6 y 12 meses de edad corregida, ninguno de los estudios informaron este resultado.

Resultado estructural: progresión a desprendimiento de retina que implica la mácula. El estudio Beat-ROP Trial 2011 no informó ninguna diferencia en la incidencia desprendimiento de retina de completa o parcial entre los dos grupos: RR= 1,04; IC95%: 0,21 a 5,13.

Solamente dos niños en cada uno de los grupos tenían desprendimiento de retina. La calidad de la evidencia se calificó muy baja debido al pequeño número de eventos y el riesgo de sesgo de detección.

En el otro ensayo (Lepore 2014), uno de los ojos (8,5%) tratados con láser convencional progresó a desprendimiento de retina cuatro semanas después del tratamiento, mientras que ninguno de los ojos asignados al azar a BZM intravítreo tuvo desprendimiento completo. RR= 0.33, IC95% 0,01 a 7,50.

Resultados secundarios

Resultado funcional (s):

Error de refracción a 30 meses de edad

EL estudio Beat-ROP 2011 informó el resultado utilizando los ojos como denominador.

El riesgo de muy alta miopía, definido como -8 dioptrías (D) o más, fue significativamente menor en los ojos de lactantes asignados al azar a BZM intravítreo RR= 0.06, IC95% 0,02-0,20.

La magnitud del beneficio fue casi la misma en ambas zonas de la ROP. La calidad de las pruebas se consideró baja a causa de la unidad de análisis y por el riesgo de sesgo de detección.

El error de refracción equivalente esférico medio también fue significativamente menor en los ojos de los niños que recibieron BZM intravítreo

(Diferencia de medias [DM]= 5,68 dioptrías; IC del 95%: 4,33 a 7,02).

La magnitud de la diferencia era casi el mismo, tanto en zona de I y la zona II posterior

Zona I DM=6,93 dioptrías, IC95% 4.26 a la 9,60.

Zona II posterior DM= 5,25 dioptrías; IC95%: 3,69 a 6,81.

Resultados estructurales desfavorables, evaluados a los 6 y 12 meses de edad corregida

Ninguno de los estudios informó este resultado.

Agudeza visual desfavorable de los niños evaluado de cuatro a seis años de edad

Ninguno de los estudios informó este resultado.

Mortalidad antes del alta hospitalaria y a los 30 meses de edad

El estudio Beat-ROP 2011 informó que no hubo diferencia en el riesgo de mortalidad entre los dos grupos, ya sea antes del alta hospitalaria como a los 30 meses de edad

Antes del alta hospitalaria: RR= 1,50; IC del 95%: 0,26 a 8.75.

Zona I RR= 1,03 IC95% 0,07-15,80.

Zona II posterior RR= 1,95 IC 95% 0,18-20,71.

A una media de edad de 30 meses RR= 0,86, IC95% 0,30- 2,45.

Zona I RR= 0,62 IC 95% 0,16-2,38.

Zona II posterior RR= 1,46 IC 95% 0,26-8,31.

El número de eventos fue muy pequeño.

Resultados adversos del neurodesarrollo a los 18 a 24 meses de edad corregida

Ninguno de los estudios informó este resultado.

Efectos adversos locales

Un estudio (Trial Beat-ROP 2011) informó el resultado utilizando ojos como denominador. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la incidencia de:

Opacidad de la córnea que requiere el trasplante corneal

RR= 0,34, IC95% 0,01- 8,26.

Opacidad del cristalino que requiere la extracción de cataratas

Zona I RR= 0,0 IC95% 0,0-0,0.

Zona II posterior RR= 0,15, IC 95% 0,01- 2,79.

Riesgo de hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o endoftalmitis en los dos grupos

El estudio no los informó.

Efectos sistémicos agudos durante o inmediatamente después del tratamiento

Ninguno de los estudios informó este resultado.

Efectos sistémicos retardados

Ninguno de los estudios informó este resultado.

Satisfacción de los padres en relación con el tratamiento (escala de Likert u otras escalas).

Ninguno de los estudios informó este resultado.

Resultados adicionales

Recurrencia de la ROP por edad gestacional corregida de 54 semanas

Un estudio (BEAT-ROP Trial 2011) informó este resultado.

Los niños asignados al azar a tratamiento con BZM intravítreo tenían significativamente menor riesgo de recurrencia de la ROP que requiriera repetición del tratamiento a las 54 semanas post menstruales en comparación con los niños que recibieron tratamiento con láser convencional RR= 0,22; IC del 95%: 0,08- 0,62.

Zona I RR= 0,15 IC95% 0,04-0,62.

Zona II posterior RR= 0,41 IC95% 0,08-1,99.

La calidad de esta evidencia la calificaron moderada

El estudio Autrata 2012 que compararon pegaptanib intravítreo más láser convencional versus con láser y crioterapia en neonatos prematuro con etapa 3+ ROP.

Resultados primarios

Resultado funcional

Ceguera o deficiencia visual grave a las 6 y 12 meses de edad corregida

El estudio no informó este resultado.

Resultado estructural

Progresión a desprendimiento de retina que implica la mácula

El estudio informó el resultado usando los ojos como denominador.

El riesgo de desprendimiento de retina parcial o completa fue significativamente inferior a los ojos de los recién nacidos asignados al azar a pegatinib intravítreo además del tratamiento con láser RR= 0, 26; IC95% 0,12-0, 55.

La calidad de las pruebas fue clasificada como baja debido a la unidad de análisis y el riesgo de sesgo de detección.

No había datos disponibles en forma independiente para el riesgo de desprendimiento de retina que implica solamente la mácula en los dos grupos.

Los resultados secundarios

Resultado funcional (s)

Error de refracción entre los 6 y los 12 meses de edad o más tarde

El estudio no informó este resultado.

Resultados estructurales desfavorables a las 6 a 12 meses de edad

El estudio no informó este resultado.

Agudeza visual desfavorable en los niños

El estudio no informó este resultado.

La mortalidad antes del alta hospitalaria y a 30 meses de edad

El estudio no informó este resultado.

Resultados adversos del neurodesarrollo a los 18 a 24 meses de edad corregida.

El estudio no informó este resultado.

El estudio no informó el riesgo de hemorragia conjuntival o hemorragia vítrea en los dos grupos.

El estudio informó que "no hay complicaciones oculares o sistémicas significativas.

Efectos sistémicos agudos durante o inmediatamente después del tratamiento

El estudio no informó este resultado.

Efectos sistémicos retardados

El estudio no informó este resultado.

Satisfacción de los padres en relación con el tratamiento (escala de Likert otras escalas)

El estudio no informó este resultado.

Resultados adicionales

La recurrencia de la ROP por edad gestacional corregida de 55 semanas

Los lactantes asignados al azar a tratamiento con pegaptanib intravítreo más láser tenían un riesgo significativamente menor de recurrencia de la ROP a las 55 semanas post menstrual en comparación con los asignados al tratamiento con láser y crioterapia RR= 0, 29; IC 95%: 0, 12- 0, 70.

Se calificó la calidad de las pruebas para este resultado como baja debido al riesgo de sesgo de detección y el riesgo claro de sesgo de selección.

Discusión

Resumen de los resultados principales

La revisión sistemática incluyó tres estudios, de los cuales dos evaluaron los efectos del tratamiento con BZM como monoterapia mientras que el tercero examinó los efectos de pegaptanib intravítreo más el tratamiento con láser.

Cuando se utiliza como monoterapia, el BZM intravítreo no mejoró los resultados estructurales a corto plazo (desprendimiento de retina parcial o completa) pero reducen significativamente el riesgo de defectos de refracción a los 30 meses de edad.

Cuando se utiliza en conjunción con el tratamiento con láser, pegaptanib intravítreo reduce el riesgo de desprendimiento de retina en lactantes con ROP etapa 3+. Ambos agentes reducen el riesgo de recurrencia de ROP que requieren nuevo tratamiento en las primeras semanas de vida.

No se observaron diferencias significativas en la incidencia eventos adversos locales con cualquiera de los fármacos.

En el análisis de subgrupos, los resultados a excepción de la recurrencia de la ROP que requieren nuevo tratamiento, que fue menor en la zona I con respecto a la zona II posterior, se encontró que otros resultados eran similares en los lactantes de la zona I y los de la zona II posterior luego de recibir BZM intravítreo como monoterapia.

Sin embargo, el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para extraer conclusiones significativas en el análisis de subgrupos.

La evidencia disponible es "incompleta" por tres razones principales:

En primer lugar, por el número limitado de estudios incluidos en la revisión, sólo 3 ensayos controlados aleatorizados.

En segundo lugar, los efectos a largo plazo que en términos de resultados estructurales y funcionales favorables, no se conocen.

Ambas drogas reducen el riesgo de retinopatía del prematuro recurrente que requiere nuevo tratamiento en las primeras semanas de vida pero no está claro si este beneficio se traduce en menor riesgo de ceguera, deficiencia visual grave o resultados estructurales desfavorables a una edad más avanzada. Además, el riesgo de recurrencia de la ROP más allá de la primeras pocas semanas de vida en el grupo de intervención no se conoce.

En tercer lugar, las preocupaciones sobre la seguridad de los fármacos anti-VEGF todavía persisten.

Un ensayo, el Beat-ROP 2011, informó que no hubo diferencia en el riesgo de mortalidad entre los grupos de intervención y control con una media de seguimiento de 30 meses pero el número de eventos fue muy pequeño.

La calidad de la evidencia se calificó como muy baja a baja para casi todos los resultados de la revisión a pesar de haber establecido contacto con los autores de los estudios para obtener información adicional.

Muchos de los resultados de los estudios incluidos en la revisión no se informaron.

El riesgo de sesgo de detección fue elevada en todos los estudios, porque los evaluadores de resultados no estaban cegados de la asignación a los grupos de tratamiento. En el estudio BEAT-ROP 2011, el riesgo de otros sesgos, incluidos el sesgo de selección y el sesgo de notificación, era bajo; el riesgo de estos sesgos no es claro en los otros dos estudios (Autrata 2012; Lepore 2014).

A diferencia del tratamiento con láser o crioterapia la administración de anti VEGF es técnicamente sencilla y no requiere anestesia general, o los servicios de un cirujano experto de la retina. Esto podría ser un gran beneficio, especialmente en entornos con recursos limitados de países de bajos y medianos ingresos.

Conclusiones

Implicaciones para la Práctica

El BZM intravítreo reduce el riesgo de errores de refracción durante la infancia cuando se

utiliza como monoterapia, mientras que el pegaptanib intravítreo reduce el riesgo de desprendimiento de la retina cuando se utiliza junto al tratamiento con láser en niños con ROP tipo 1.

A diferencia del tratamiento con láser o crioterapia la administración de anti VEGF es técnicamente sencilla y no requiere anestesia general, o los servicios de un cirujano experto de la retina. Esto podría ser un gran beneficio, especialmente en entornos con recursos limitados de países de bajos y medianos ingresos.

La calidad de las pruebas fue baja por el riesgo de sesgo de detección y otros sesgos de resultados.

Los efectos de los beneficios de resultados más importantes a largo plazo no se conocen, tampoco los efectos adversos sistémicos a largo plazo.

Los datos son insuficientes para obtener conclusiones fuertes que favorezcan el uso rutinario de anti VEGF intravítreo en ROP tipo1.

2) A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity (cita 14)

Pertl¹⁴ et al realizaron una investigación para evaluar la seguridad de los inhibidores de VEGF. El diseño del estudio fue un meta-análisis, donde incluyeron 24 estudios con un total de 1457 ojos.

Objetivo: determinar las complicaciones oculares y sistémicas después del uso de inhibidores del VEGF para el tratamiento de la retinopatía del prematuro.

Criterios de inclusión: los estudios que informaban el uso de inhibidores VEGF para el tratamiento de ROP en etapas 3 o 4. Solamente incluyeron estudios que estuvieran publicados en idioma inglés.

Criterios de exclusión: los estudios en los cuales los inhibidores del VEGF se utilizaron para las recurrencias después del tratamiento inicial con fotocoagulación, laser o vitrectomía, los resúmenes y actas de congresos que no estén publicados en revistas revisadas por pares. Si los inhibidores de VEGF se utilizaron en combinación con otras opciones de tratamiento, no se incluyeron para el análisis cuantitativo, tampoco se incluyeron los informes de series de casos pequeñas (< de 6 ojos) y los estudios en animales.

Punto final primario: son las complicaciones oculares que requieren nuevo tratamiento, complicaciones oculares sin necesidad de nuevo tratamiento y las complicaciones sistémicas.

Punto final secundario: son los errores de refracción.

De los 24 estudios en 2 se utilizó ranibizumab y en uno aflibercept, todos los demás estudios investigaron BZM intravítreo.

Los estudios incluidos para el análisis cuantitativo fueron 21, la mayoría son observacionales a excepción de 1 ICCA, 2 estudios de cohorte y 2 caso-control.

La dosis de BZM intravítreo fue: en 12 estudios 0,625 mg; en 1, 0,25 mg; en 4 estudios, 0,50 mg; en 1 estudio, 0,75 mg y en 2 estudios, 1,25 mg.

El meta-análisis fue realizado por el método aleatorio y estimó el riesgo a los 6 meses de desarrollar complicaciones oculares.

Estas complicaciones fueron evaluadas en 882 ojos y de estos, en 55 ojos (6,2%) se desarrolló una complicación ocular que requirió repetir el tratamiento

Las complicaciones oculares sin la necesidad de repetición del tratamiento se produjo en 11 (1,2%) de los 882 ojos.

El meta-análisis estimó el riesgo a los 6 meses de desarrollar una complicación ocular que requiere repetición del tratamiento en el 2,8%.

Las razones de realizar un nuevo tratamiento: fueron neovascularización recurrente en 32 casos (58,2%), hemorragia retiniana en 10 casos (18,2%), desprendimiento de retina en 9 casos (16,4%), desprendimiento parcial de la retina en 1 caso (1,8%), arrastre macular en 2 casos (3,6%) y enfermedad plus persistente en 1 caso (1,8%).

La estimación a los 6 meses de desarrollar una complicación que no requiere tratamiento fue de 1,6%. Las causas fueron: hemorragia retiniana una con regresión espontánea en 8 casos (72,7%), cataratas en 1 caso (9,1%), la tracción macular leve en 1 caso (9,1%) y exotropía en 1 caso (9,1%).

No hubo correlación de la tasa de complicaciones oculares y la dosis.

Las complicaciones sistémicas se investigaron en 585 pacientes, de estos 8 pacientes (1,4%) las presentaron después de la inyección intravítrea de BZM.

Los autores consideraron que en ningunos de los pacientes el tratamiento con inhibidores de VEGF fuera la causa de las complicaciones.

Los errores de refracción pos-tratamiento fueron menores en el grupo de pacientes tratados con inhibidores de VEGF intravítreo en comparación con la fotocoagulación con láser

Conclusión de los investigadores

Refieren que los inhibidores del VEGF parecen estar asociadas con bajas tasas de recurrencia y de complicaciones oculares. Ellos tienen la ventaja de permitir potencialmente la preservación de campo visual y menores tasas de miopía. Sin embargo persiste la preocupación, especialmente acerca de las posibles complicaciones sistémicas. Hay una gran necesidad de realizar ensayos aleatorios sobre la seguridad de los inhibidores de VEGF para el tratamiento de la retinopatía del prematuro.

Análisis de la investigación

Comentan los autores que el tratamiento con láser ha demostrado ser útil para reducir la progresión de la retinopatía del prematuro. Sin embargo, los resultados visuales especialmente para la zona 1 ROP, son pobres por la progresión y la necesidad de repetición del tratamiento que ocurre en aproximadamente 11 a 20% de los ojos a pesar de ablación

periférica adecuada. La fotocoagulación con láser se asocia con defectos del campo visual, miopía severa, estrabismo, glaucoma, formación de cataratas edema corneal, y hemorragia intraocular

La inyección intravítrea de inhibidores de VEGF puede ser una alternativa útil, especialmente para la zona 1 ROP, ya que permite que la vascularización de la retina pueda continuar.

Los errores de refracción fueron menos después del tratamiento con inhibidores del VEGF intravítrea al compararlo con la fotocoagulación con láser. SE especula que esa diferencia es un resultado del desarrollo mínimo o ausente del segmento anterior de la retina después de la fotocoagulación con láser.

También refieren que Hay, muchas preguntas aún abiertas, siendo la más importante la seguridad de los inhibidores del VEGF para el tratamiento de los recién nacidos prematuros. Las tasas de repetición del tratamiento en la ROP fueron bajas, como así también los efectos secundarios oculares, en los que no hubo que repetir tratamiento, tales como cataratas, hemorragia retiniana.

Una desventaja de los inhibidores de VEGF es la posibilidad de efectos secundarios sistémicos, que esta investigación informa muy pocos casos.

Los efectos secundarios sistémicos son, sin embargo, difíciles de evaluar ya que los niños con ROP pueden desarrollar trastornos neurológicos y otros trastornos del desarrollo más a menudo que otros lactantes.

Limitaciones

Este es un meta-análisis de los datos de una mayoría de estudios observacionales, por lo tanto la mayor parte de la evidencia deriva de estudios no aleatorizados. Hay un solo estudio aleatorizado incluido que es el de Mintz-Hittner¹⁵

Las dosis de BZM utilizadas fueron diferentes entre los estudios incluidos.

Otra de las limitaciones que surge es la disparidad de los meses de seguimiento de los pacientes, que van desde los 12 a 60 meses, que puede llevar al sesgo de mayores probabilidad de documentar una complicación que requiera tratamiento en aquellos pacientes seguidos por mayor cantidad de tiempo.

Estudios Experimentales

3) Efficacy of Intravitreal BZM for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. (cita 15) Mintz Hittner¹⁵ et al realizaron una investigación clínica aleatorizada multicéntrica para evaluar la eficacia del BZM intravítrea como monoterapia en el tratamiento del ROP. Incluyeron niños con un peso al nacer de 1500 gramos o menos y una edad gestacional de 30 semanas o menos que fueron examinados cada cuatro semanas comenzando a una edad gestacional corregida de 31 semanas.

Criterio de inclusión: niños con peso al nacer <1500 g y ROP estadio 3 en zonas I y II con plus (dilatación venosa y tortuosidad arteriolar) en cada ojo.

Criterios de exclusión: niños con peso al nacer < 1500 g y ROP en etapa 4 o 5 en cualquiera de los ojos.

Es un estudio controlado pero no enmascarado.

La aleatorización fue realizada a través de una computadora y la estratificación por zona fue realizada por un miembro del grupo de estudio que no participó de la investigación. Luego que confirmaron la elegibilidad de los niños se les reveló a los investigadores el tratamiento a realizar.

Aleatorizaron 150 niños y se asignaron 75 niños a ser tratados con láser convencional, mientras que los otros 75 niños se asignaron a recibir tratamiento con BZM intravítreo bilateral para el tratamiento de la ROP estadio 3 en zonas I y II con plus, con una dosis de 0,625 mg en 0,025 de solución

Punto final primario: recurrencia de retinopatía del prematuro en uno o ambos ojos antes de la semana 54 de edad post menstrual.

Consideraron recurrencia la presencia de neovascularización en uno o ambos ojos derivadas de los vasos de la retina que requirieron tratamiento antes de las 54 semanas post-menstrual.

Tomaron fotografías con cámara RetCam para documentar la recurrencia; los oftalmólogos que las examinaron no estaban enmascarados con respecto a las asignaciones de los tratamientos de esos niños antes de decidir un tratamiento adicional.

Resultados

Recurrencia retinopatía del prematuro en uno o ambos ojos antes de la semana 54 de edad post menstrual en los pacientes tratados con BZM intravítreo comparado con los tratados con láser convencional.

Zona I Odds ratio= 0,009; IC95% 0,002-0,43; P 0,003

Zona II Odds ratio= 0,39; IC95% 0,07-2,11; P 0,27

Como podemos apreciar en los pacientes de la zona I, el BZM intravítreo mostró beneficios significativos con respecto al láser convencional, mientras que en la zona II no se registraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Cuando se combinaron ambas zonas, la tasa de recurrencia fue significativamente mayor para el grupo tratado con láser 26% (19 de 73 niños) mientras que en el grupo tratado con BZM, fue del 6% (4 de 70 niños) (Odds ratio 0,17; IC95% 0,05-0,53; P 0,002)

Con respecto al tiempo de recurrencia existen diferencias importantes entre los tratados con BZM intravítreo que fue de $16 \pm 4,6$ semanas, mientras que en el grupo tratado con láser fue de $6,2 \pm 5,7$ semanas.

En cuanto a la revascularización, los niños que recibieron BZM continuaron con el crecimiento periférico de los vasos de la retina mientras que los que fueron tratados con láser tuvieron una destrucción permanente de los vasos de la retina.

No se observaron toxicidades tanto sistémicas como locales atribuibles al BZM pero la muestra es demasiado pequeña para evaluar seguridad.

Resultados estructurales

Desprendimiento de retina: No se hallaron diferencias significativas entre el desprendimiento parcial o completo incluyendo los resultados de la zona I y zona II ya que se produjeron en 2 ojos de los tratados con láser en la zona I y en 2 ojos de los que recibieron BZM intravítreo de la zona II posterior.

Complicaciones que requirieron cirugía intraocular

Zona I: ninguno de los pacientes incluidos requirió cirugías.

Zona II posterior: ninguno de los niños tratados con BZM requirió cirugía. En el grupo tratado con láser, uno requirió trasplante de córnea y tres fueron operados de cataratas.

Mortalidad: murieron 7 niños (5 del grupo tratado con BZM intravítreo y 2 del grupo tratados con laser convencional) antes de las 54 semanas post-menstrual sin haber alcanzado el punto final primario.

En el grupo tratado con BZM, hubo 2 niños que habían nacido a las 23 semanas de gestación y 3 a las 24 semanas, con un peso al nacimiento que osciló entre 450 gramos y 595 gramos.

En el grupo tratado con láser convencional, uno nació a las 28 semanas de gestación con peso de 650 gramos mientras que el otro niño nació a las 24 semanas con peso de 665 gramos. Se consideró que ninguna de estas muertes estuvo relacionada con el tratamiento de la ROP.

Análisis del estudio.

La recurrencia de ROP fue significativamente menor en los niños tratados con BZM intravítreo comparado con láser convencional en niños con ROP 3+ en la zona I. Además cuando combinaron los resultados de la zona I con la zona II, la tasa de recurrencia de ROP fue significativamente más alta en el grupo tratado con láser

En este estudio no se observaron efectos colaterales oculares ni sistémicos pero admiten que la muestra analizada es demasiado pequeña como para evaluar seguridad.

Mencionan además que uno de los principales efectos secundarios oculares de la ablación convencional con láser, especialmente en los lactantes con ROP en zona I, es la pérdida clínicamente significativa del campo visual.

Refieren los autores que en comparación con otros agentes anti-VEGF disponibles actualmente, el BZM intravítreo tiene la ventaja de ser una molécula grande (150kD, es un anticuerpo completo) que no puede penetrar la retina intacta o fugar del ojo, excepto en cantidades muy pequeñas, tal como se demostró en modelos animales.

También comentan que la vida media del BZM intravítreo oscila entre 5 a 10 días.

Análisis de expertos

Alba¹ et al refieren que el BZM intravítreo llega a la circulación sistémica y permanece en sangre por más de ocho semanas y que un estudio informó que luego de la tercera inyección intravítrea, el VEGF circulante disminuye más del 42% por lo tanto, deben ser considerados

como posibles los efectos adversos que ocurran en los órganos en desarrollo que dependen del VEGF, como riñón, cerebro y pulmones.

También mencionan que series de casos se observaron complicaciones oculares como isquemia coroidea, desprendimiento de retina exudativa, membrana de tracción fibrosa y desprendimiento de retina por tracción en las arcadas vasculares mayores, luego de una regresión en la actividad neovascular.

Estos expertos consideran que el seguimiento en los pacientes tratados con BZM intravítreo debe ser por lo menos de 9 meses, aunque se observe regresión de la ROP debido al riesgo de desprendimiento de retina por tracción.

Ann Hellström¹⁶ et al refieren que esta ICCA no informa los resultados de la visión en los niños tratados con BZM, pero este estudio no estaba diseñado para considerar los efectos secundarios oculares y sistémicos a largo plazo.

Estudios observacionales

4) Refractive Outcomes Following BZM Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment (cita 13)

Megan Gelonek¹³ et al realizaron un estudio de refracción ocular en los niños con ROP.

El diseño fue un estudio de cohorte prospectiva donde realizaron un seguimiento de los 150 niños que participaron del BEAT-ROP clinical trial 2011 que recibieron BZM intravítreo o láser.

Objetivo de la investigación: evaluar los resultados de refracción, en especial miopía en niños de 2 años y medio después del tratamiento con BZM para ROP en comparación con miopía de la retina periférica después de la ablación con láser.

Criterios de inclusión: niños que recibieron BZM intravítreo o láser en el ensayo clínico BEAT-ROP 2011, a los que les realizaron un estudio de refracción (retinoscopia cicloplégica) a una edad de 2 años y medio.

Criterios de exclusión: de los 150 recién reclutados originalmente (300 ojos) en el ensayo clínico BEAT-ROP, 13 lactantes (26 ojos) murieron (6 recibieron BZM intravítreo; 7 recibieron láser), 19 ojos tenían la cirugía intraocular (6 bebés bilateralmente). Por lo tanto, fueron excluidos 45 ojos (19 bilateralmente).

Fueron elegibles 131 niños (255 ojos), incluyendo 21 ojos que recibieron con éxito un segundo tratamiento por recurrencia a quienes le realizaron una retinoscopia cicloplégica.

Punto final: evaluar los resultados de refracción con las mediciones esféricas en los niños con ROP y su distribución por la zona de tratamiento.

Resultados:

El estudio de refracción estuvo disponible en 109 de los 131 niños elegibles (82,3%) y 211 ojos de los 255 (82,7%).

Recibieron BZM intravítreo 56 niños y 53 fueron tratados con láser. Fueron estratificados de acuerdo a la zona de la ROP: 87 ojos de 46 niños de la zona I y 124 ojos de 63 niños de la zona II.

La edad promedio de estos niños en el momento del estudio de refracción era 2.5 (0.9) años

Los autores encontraron miopías muy elevadas en los niños que recibieron láser en comparación con los que recibieron BZM intravítreo.

Miopía muy elevada en zona I ($\geq -8,00$ dioptrías): en el grupo tratado con BZM intravítreo, 3,8% mientras que en el grupo tratado con láser, 35% ($P < 0,001$).

Miopía muy elevada en zona II ($\geq -8,00$ dioptrías): en el grupo tratado con BZM intravítreo, 1,7% mientras que en el grupo tratado con láser, 36,4% ($P < 0,001$).

También compararon los resultados del tratamiento cuando combinaron los resultados de ambas zonas del ROP y observaron que persistía un aumento significativo de la miopía en los ojos que recibieron láser. Este hallazgo sugiere una posible contribución significativa del láser a estos errores de refracción.

Conclusión: los autores informan un aumentado significativo de la prevalencia de miopía y muy alta miopía (mayor a 8 dioptrías) en los ojos de los niños del ensayo clínico BEAT-ROP que presentaban ROP etapa 3+ y fueron tratados con láser en comparación con los tratados con BZM intravítreo, tanto en la zona I y la zona II posterior.

Análisis de la investigación: Los autores sugieren que el tratamiento con láser puede tener una contribución significativa en los errores de refracción. También consideran que estos hallazgos apoyan el uso de agentes anti-VEGF en el tratamiento de la retinopatía del prematuro.

Refieren que no encontraron ninguna diferencia significativa en la severidad de la miopía en ROP entre la zona I y la zona II posterior dentro de cada grupo de tratamiento. Por lo tanto, la comparación de la miopía de cada brazo de tratamiento sugiere que la severidad de ROP (las zonas I y II posterior) no es el factor etiológico primario.

Cuando analizaron los resultados en los ojos apareados por la gravedad de la ROP (zona o etapa), hubo un aumento significativo de la miopía entre ambas zonas juntos y por separado en cada zona de los ojos que recibieron láser en comparación con los que recibieron BZM intravítreo ($P < 0,001$)

En el grupo de ojos con ROP recurrente que requirieron un nuevo tratamiento, hubo una incidencia mucho mayor de alta miopía: en 13 de 17 ojos que recibieron láser adicional (76,5%) frente a 1 de 4 ojos que recibieron BZM intravítreo adicional (25,0%).

Estos datos, combinados con el hallazgo de un aumento de la miopía con más aplicaciones láser, apoyan la posibilidad de que el tratamiento con láser puede contribuir al desarrollo de la muy alta miopía.

Los factores etiológicos de la miopía, según los autores de este estudio, respecto a los niños

con ROP al son menos 3: (1) la prematuridad, (2) la gravedad de la ROP y (3) los cambios relacionados con el tratamiento administrado para el estadio 3+ ROP.

Una fortaleza de esta investigación está dada por ser un estudio de cohorte prospectiva que permitió un seguimiento de 2 años y medio de los pacientes del grupo BEAT ROP tratados con BZM intravítreo para evaluar los vicios de refracción en estos pacientes.

Limitaciones del estudio: se perdieron 22 (16,8%) de los 131 niños durante el seguimiento.

La población incluyó principalmente hispanos. Hay un posible sesgo de selección pues realizaron el estudio de refracción para algunos niños y no en todos.

No hubo enmascaramiento del tratamiento aplicado para los oftalmólogos que realizaron retinoscopia ciclopléjica.

Concluyen que son necesarios más estudios refractivos a más largo plazo para evaluar la agudeza visual y el campo visual, además establecer la dosis adecuada de BZM intravítreo y que se establezca como un programa de seguimiento para detectar las recurrencias

Resumen de los resultados de las dos investigaciones

Estos estudios fueron realizados por los mismos investigadores del grupo BEAT-ROP, ya que el segundo artículo corresponde al seguimiento de los niños del primero, en el cual a los dos años y medios les realizaron un estudio de refracción.

La repetición del tratamiento para la recurrencia de la ROP que era el punto final del primer estudio, permite la evaluación de los ojos de esos niños a los dos años y medio y posibilita una mayor comprensión de los efectos de los tratamientos recibidos.

El tratamiento con BZM intravítreo redujo significativamente la recurrencia de ROP que requiere nuevo tratamiento en las primeras semanas de vida en los niños con ROP de la zona I pero no para la zona II. La tasa de recurrencia para la zona I y zona II combinadas fue significativamente más alta para el grupo tratado con láser.

El tratamiento con BZM intravítreo no mejoró los resultados estructurales a corto plazo (desprendimiento de retina parcial o completa) pero significativamente redujo el riesgo de defectos de refracción medidos a los 30 meses de edad.

En el análisis de subgrupos a excepción de la menor recurrencia que requirió nuevo tratamiento de ROP de la zona I, en el resto de los resultados analizados no se hallaron diferencias significativas entre la zona I y la zona II pero debe tenerse en cuenta que el tamaño de la muestra es demasiado pequeña para extraer alguna conclusión significativa desde el análisis de subgrupos.

No se observaron efectos colaterales oculares ni sistémicos.

5) Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity (cita 17)

Morin¹⁷ et al refieren que los factores de inhibición anti VEGF han generado preocupación por su absorción sistémica y los efectos sobre los tejidos en desarrollo incluido el cerebro

Objetivo: comparar los resultados del desarrollo neurológico a la edad corregida de 18 meses entre los recién nacidos prematuros con ROP grave, entre los tratados con BZM intravítreo versus los tratados con ablación con láser.

Postularon los autores que los beneficios de utilizar BZM intravítreo para evitar la intubación y anestesia podría estar equilibrado por un hipotético riesgo del efecto antiangiogénico sistémico que podría alterar el desarrollo de la vascularización del cerebro.

Diseño del estudio: se trata de un análisis retrospectivo de datos recogidos como parte de una cohorte de la Red Neonatal canadiense (CNN) y la Canadian Neonatal Follow-up Network (CNFUN).

La CNN y la CNFUN mantienen una base de datos nacional de diagnósticos neonatales, tratamientos y resultados del desarrollo neurológico de todos los recién nacidos en Canadá con edad gestacional menor a 29 semanas.

Criterios de inclusión: se incluyeron todos recién nacidos prematuros con edad gestacional menor a 29 semanas, nacidos de Canadá entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de septiembre del 2011, con ROP que requirió tratamiento durante la hospitalización neonatal y en quienes evaluaron el desarrollo neurológico en un seguimiento a los 18 meses de edad corregida.

Criterios de exclusión: niños con anomalías congénitas mayores.

La recolección de datos fue aprobada por el comité de ética de la investigación y los participantes se identificaron a través de las bases de datos de la CNN y CNFUN.

Las dosis del bloqueador de VEGF administrada a los niños fueron incompletas en la mayoría de los casos. La base de datos no contenía ninguna información sobre las razones para decidir cual tratamiento elegir entre BZM o láser.

Los datos para calcular la puntuación

Utilizaron la puntuación de la escala SNAPP-II para medir la gravedad de la enfermedad durante las primeras 12 horas de ingreso. La puntuación de la escala SNAP-II es una medida de la gravedad de la enfermedad. Las puntuaciones más altas predicen mortalidad en los niños extremadamente prematuros.

La displasia broncopulmonar fue definida como la necesidad de oxígeno o complementación a las 36 semanas de edad corregida o en el momento de salir de la unidad.

A los 18 meses de edad corregida, los niños eran evaluados con respecto a su desarrollo neurológico.

La exploración neurológica fue realizada por el pediatra y utilizaron la tercera edición de la escala Bayley de desarrollo infantil. La audición y la función visual se determinaban por entrevista con los padres y por registros del examen médico.

Resultados

Los datos de seguimiento estuvieron disponibles en 125 niños, 27 de ellos tratados con BZM intravítreo y 98 con laser. Los 49 niños sin datos de seguimientos fueron comparables a los incluidos en el estudio con respecto a la edad gestacional, peso al nacer, necesidad de oxígeno a las 36 semanas, sepsis, hemorragia intraventricular, tipo de ROP y edad materna.

Cabe consignar que los lactantes tratados con BZM intravítreo estaban más enfermos en la admisión ya que tuvieron una mayor puntuación en la escala SNAPP II y además, una ROP más grave.

Resultado primario

Consistió en la evaluación del desarrollo de los niños con la escala de Bayley 3. Esta escala está validada y estandarizada para evaluar el desarrollo del niño de 1 a 42 meses. Tiene 3 componentes: cognitivo, lenguaje y motor. La media de la puntuación se ha fijado en 100 con una desviación estándar de 15.

Si los niños no podían ser evaluados debido a sus graves retrasos neurológicos, no se les otorgó ninguna puntuación.

La mediana de las puntuaciones del desarrollo del componente motor fue inferior en los recién nacidos tratados con BZM intravítreo pero no se encontraron diferencias en la cognición y el lenguaje.

Los resultados secundarios

Incluyeron discapacidad del neurodesarrollo, definido como la presencia de los siguientes diagnósticos: parálisis cerebral, pérdida de la audición, deterioro visual y retraso en el desarrollo con cualquier puntuación compuesta <85.

La discapacidad severa del neurodesarrollo, fue definida como la presencia de cualquiera de los siguientes diagnósticos: parálisis cerebral con la escala de clasificación de la función motora gruesa de 3, 4, o 5, requerimiento de audífonos para la audición o implantes cocleares bilaterales, deterioro visual diagnosticada por un oftalmólogo como la presencia de arrastre macular, tracción o desprendimiento, agudeza visual de 20/70 o peor, o retraso del desarrollo grave con cualquier puntuación compuesta <70.

Luego realizaron un estudio donde estratificaron por zona de ROP y tipos de tratamientos recibidos para evaluar los resultados del neurodesarrollo. Aunque los niños de la zona II de ROP tenían puntajes menores en la escala motora y también mayores tasas de trastornos del neurodesarrollo, la muestra fue demasiado pequeña para formular conclusiones en base a estos resultados.

Discusión

Citan los autores a Rosenstein¹⁸ et al, quienes refieren que el bloqueo de VEGF a nivel local puede conferir beneficios pero los efectos sistémicos de este bloqueo puede tener consecuencias imprevistas, especialmente en los lactantes debido a que la acción de VEGF es crítica para la neurogénesis durante el desarrollo del cerebro.

También hacen referencia a los estudios de Kong¹⁹ et al, quienes midieron los niveles séricos de BZM en 24 recién nacidos extremadamente prematuros tratados con inyecciones intravítreas para el tipo 1 de ROP. El pico de las concentraciones séricas de BZM se observó a

los 14 días después de la inyección. Además, todavía era detectable en sangre hasta 60 días después del tratamiento con una vida media de 21 días.

Comentan el estudio de Hong²⁰ et al que evaluaron las concentraciones plasmáticas de VEGF en 6 lactantes con ROP y observaron que las concentraciones plasmáticas de VEGF a 1 a 7 semanas después de haber recibido BZM intravítreo estaban significativamente más bajas que antes del tratamiento.

Citan al estudio de Martínez –Castellano²¹ et al, quienes realizaron un estudio incluyendo 13 neonatos con edad menor o igual a 32 semanas de gestación para estudiar el efecto a largo plazo del BZM intravítreo en la agudeza visual y el desarrollo infantil. A los 5 años solamente 1 niño tenía pobre desarrollo neurológico.

Fortaleza del estudio: se trata de un estudio de cohorte prospectiva en la cual los investigadores siguieron a los niños tratados con BZM o láser durante 18 meses a partir del alta hospitalaria.

Limitaciones: es un estudio observacional, donde los autores no hallaron las causas que decidieran el tratamiento a aplicar.

Especulan con que quizás el tratamiento de la ROP podría haber sido condicionada por las condiciones médicas de los lactantes. En los lactantes más enfermos probablemente se haya indicado BZM intravítreo porque no se requiere utilizar anestesia general, sobre todo en aquellos con compromiso respiratorio. Además, los pacientes tratados con BZM tenían una ROP más grave que también se asocia con el resultado del desarrollo neurológico. Otra limitación es la pérdida de niños en el seguimiento.

CONCLUSIONES DEL INFORME

El tratamiento con BZM intravítreo comparado con láser convencional reduce la tasa de recurrencia de ROP en niños con estadio 3 + en zona I, pero no para la zona II. También se hallaron menos errores de refracción a los 30 meses del tratamiento.

En los estadios 1 y 2 de ROP no está indicado el tratamiento con BZM porque el riesgo de pérdida visual severa es bajo y el VEGF es necesario para el desarrollo de los vasos normales de la retina¹.

En los estadios 4 y 5 debería contraindicarse el uso de BZM intravítreo porque puede acelerar el desprendimiento de retina por tracción.

El BZM es un fármaco de bajo costo cuya aplicación requiere un corto periodo de aprendizaje y se realiza bajo anestesia tópica, a diferencia de la aplicación de láser que requiere un periodo de aprendizaje mucho mayor, en muchos casos demanda anestesia general e intubación endotraqueal, siendo un procedimiento laborioso con un alto costo de equipamiento¹².

Si bien el tratamiento con BZM redujo la recurrencia de ROP en niños con estadio 3 + en zona I en las primeras semana de vida, el riesgo de recurrencia más allá de esas semanas no se conoce con precisión.

El seguimiento debe ser prolongado, por lo menos de 9 meses, porque la recurrencia de ROP puede ocurrir muy tardíamente comparada con el láser convencional¹

Son necesarios estudios refractivos a más largo plazo para evaluar la agudeza visual y el campo visual.

No hay suficiente evidencia para determinar la dosis de BZM intravítreo ya que existe gran variabilidad en los estudios publicados y aún dentro del mismo estudio.¹⁴ En la mejor evidencia disponible hasta la fecha, se utilizaron dosis de 0,625 mg en 0,025 ml de solución¹⁵

Debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de absorción sistémica y los consiguientes efectos adversos. El bloqueo de la acción de VEGF puede tener consecuencias imprevistas en los lactantes ya que el mismo es importante en la neurogénesis durante el desarrollo del cerebro, como así también en el desarrollo de los pulmones, riñón y otros órganos.¹

El pico de las concentraciones séricas de BZM se observó a los 14 días después de su inyección y todavía era detectable en sangre hasta 60 días después del tratamiento con una vida media de 21 días¹⁹.

Las concentraciones plasmáticas de VEGF entre 1 a 7 semanas después de haber recibido BZM intravítreo, estaban significativamente más bajas que antes del tratamiento.²⁰

Los beneficios de resultados más importantes a largo plazo no se conocen y tampoco los efectos adversos sistémicos a largo plazo.

La evidencia es incompleta para identificar un tratamiento sencillo, seguro y eficaz para la ROP.

Hay una necesidad urgente de generar más pruebas para evaluar los resultados a largo plazo así como los efectos adversos después del tratamiento intravítreo con agentes anti VEGF para que puedan ser considerados en el uso clínico de rutina en lactantes con ROP.

RECOMENDACIONES

La evidencia disponible sugiere calificar a esta recomendación como: **DÉBIL**
(Niveles de las evidencias y fuerza de las recomendaciones: ver Anexo 3)

Esta calificación significa que es una recomendación con muchas reservas pues la evidencia disponible es débil e incompleta, aunque puede ser útil en entornos con recursos muy limitados y con dificultades manifiestas para lograr acceder en tiempo y forma a tratamientos más complejos más caros. Debemos destacar que hay una necesidad imperiosa de realizar más estudios bien diseñados, para alcanzar un balance riesgo-beneficio razonable

ACLARACIONES

Cabe destacar que por un lado la evidencia es incierta y débil como para recomendar el tratamiento de la ROP con BZM versus el tratamiento con láser y también debe considerarse que el niño está expuesto a una consecuencia definitiva, grave y concreta como es la ceguera.

Respecto a esta complicación se conoce que en Estados Unidos nacen al año entre 14.000 a 16.500 niños con un peso menor 1250 g y de ellos, unos 1.000 a 1.500 requieren tratamiento por ROP y que aproximadamente, entre 400 a 600 quedarán ciegos⁵. En nuestro país el Ministerio de Salud de la Nación junto con UNICEF, informan que cada año se registran 800 nuevos casos de ROP y que el 15% de ellos (unos 120 niños) evolucionan desfavorablemente quedando con baja visión o ceguera⁷

Además de las evidencias, la realidad impone la necesidad de que el profesional efectúe una evaluación de los riesgos y beneficios de un tratamiento accesible versus uno más complejo de acceder (láser u otros VEGF de alto costo), sobre todo en entornos con recursos limitados. En dicha evaluación deberá considerar los recursos locales para aplicar el tratamiento con la urgencia que la patología lo requiere, la ubicación geográfica e institucional del paciente que le permita acceder rápidamente al tratamiento y la factibilidad económica del acceso al mejor tratamiento disponible.

Hasta lograr nueva evidencia de buena calidad, con seguimiento a largo plazo, es entendible que el médico considere el uso fuera de ficha técnica del BZM para la ROP, en las condiciones recomendadas.

Debe tenerse en cuenta que ANMAT, **según ha expresado en comunicaciones públicas de posición**, NO autoriza NI prohíbe el uso "off label" de los medicamentos en plaza; siendo esa decisión de exclusiva responsabilidad del médico tratante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Alba LE, Zaldúa RA y Masini RA. Uso off-label de BZM intravítreo en retinopatía del prematuro severa. ARCH SOC ESP OFTALMOL 2015; 90: 53-4
- 2) Curbelo Quiñones L, Raisia MS, Durán Menéndez MS, Villegas Cruz DB et al. Retinopatía del prematuro. Rev Cubana Pediatr 2015; 87: ene.-mar.
- 3) Sitio Web del Ministerio de Salud de la Nación. Artículo "**Derecho a la Prevención de la Ceguera por Retinopatía del Prematuro**"
- 4) Lomuto CC, Galina L, Brussa M, Ana Quiroga A, Alda E. et al. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008. Arch Argent Pediatr. v.108 n.1 Buenos Aires ene./feb. 2010.
- 5) Blanco Teijeiro MJ. Retinopatía de la prematuridad Arch Soc Esp Oftalmol 2010; 81: 129-30
- 6) **Resolución M.S. N° 1613/2010**
- 7) UNICEF Argentina. Artículo "**Retinopatía del Prematuro: 100 Casos por Año son**

Evitables"

8) UNICEF Argentina. **Artículo "Derecho a la Prevención de la Ceguera por Retinopatía del Prematuro**

9) Zin A y Gole G A. Retinopathy of Prematurity - Incidence today. Clin Perinatol 2013; 40: 185-200. Argentina: datos propios, Programa Nacional de ROP, 2012²

10) Reyes Ambriz C, Campuzano Argüello M, Pardo Morales RV. Prevalencia de retinopatía en el prematuro. Arch Inv Mat Inf 2011; III: 132-7

11) Bancalari AM, Schade RY, Peña RZ, Pavez NP. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con BZM intravítreo Rev Chil Pediatr 2013; 84: 300-7

12) Sankar MJ, Sankar J, Bhat V, Srinivasan R. Antivascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity (Review) Cochrane Database of systematic Reviews 2016, Issue 2. Art N^o CD009734 DOI: 10.1002/14651858. CD009734. Pub2

13) Geloneck M, Chuang AZ, Lloyd Clark W, Hunt MG et al for the BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive Outcomes Following BZM Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment. JAMA Ophthalmol. 2014; 132: 1327-33.

14) Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hansberger S et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. PLoS ONE 10(6): e0129383. doi: 10.1371/journal.pone.0129383

15) Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Efficacy of intravitreal BZM for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011; 364: 603-15.

16) Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet 2013; 382: 1445-57

17) Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH et al for The Canadian Neonatal Network and the Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. PEDIATRICS 2016; 137: e 20153218 DOI: 10.1542/peds.2015-3218.

18) Rosenstein JM, Krum JM, Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. Organogenesis 2010; 6:107-14

19) Kong L, Bhatt AR, Demny AB et al. Pharmacokinetics of BZM and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015; 56: 956-61

20) Hong YR, Kim YH, Kim SY, NamGY et al. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal BZM injection. Retina 2015; 35: 1772-7

21) Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML et al. Long term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. Retina 2013; 33: 329-38.

ANEXOS

Anexo I: Búsqueda y Selección de Evidencia

Anexo II: Tabla de Evidencias BZM Intravítreo en Retinopatía del Prematuro

Anexo III: Clasificación de los Niveles de Evidencia y Fuerza de las Recomendaciones