

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias de la Salud

Eficacia del Bevacizumab en comparación con el ARGON láser, solo o en combinación, para el tratamiento de niños con Retinopatía de la Prematuridad

Juan Martín Sánchez Almeida

Luis Mantilla M.D., Director de Tesis

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de Médico

Quito, mayo de 2014

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE APROBACION DE TESIS

Eficacia del Bevacizumab en comparación con el ARGON láser, solo o en combinación, para el tratamiento de niños con Retinopatía de la Prematuridad

Juan Martín Sánchez Almeida

Luis Mantilla, MD.

Director de Tesis

.....

Alfonso Almeida, MD.

Miembro del Comité de Tesis

.....

Enrique Terán, MD.

Miembro del Comité de Tesis

.....

Michelle Grunauer, MD.

Decana de la Escuela de Medicina

.....

Colegio de Ciencias de la Salud

Quito, mayo de 2014

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma:

Nombre: Juan Martín Sánchez Almeida

C. I.: 1712620382

Fecha: Quito, mayo de 2014

Resumen

Introducción

La retinopatía de la prematuridad es una de las principales causas de ceguera prevenible en neonatos prematuros. La fotoablación de la retina, por medio de ARGON láser, es el método de elección para el tratamiento de esta patología, sin embargo la utilización de inhibidores de los factores vasculares de proliferación endotelial (Bevacizumab), por medio de inyección intravítrea, ha sido reconocida recientemente como nueva alternativa para obtener mejores resultados.

Métodos

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo analizando la información obtenida de las historias clínicas de los neonatos prematuros que fueron tratados en la Clínica Santa Lucía por medio de ARGON láser, inyección intravítrea de Bevacizumab o ambas terapias en forma combinada, valorando la regresión de las áreas de proliferación vascular de la retina como resultado principal de la eficacia del procedimiento empleado.

Resultados

El análisis de los datos se realizó con un total de 131 pacientes que participaron en el estudio (203 ojos). 96 ojos (71%) tratados con láser presentaron regresión de la retinopatía de la prematuridad (ROP). 34 (77%) ojos tratados con la terapia combinada de ARGON láser y Bevacizumab presentaron regresión. 18 (75%) de los ojos tratados con Bevacizumab solamente, presentaron regresión.

Conclusiones

La inyección intravítrea de Bevacizumab es un procedimiento efectivo para el tratamiento de retinopatía de la prematuridad, en especial cuando se utiliza en el estadio 3 de la enfermedad. La fotoablación de la retina por medio del ARGON láser sigue siendo efectiva, en especial en estadios tempranos. El empleo del tratamiento combinado de ARGON láser y Bevacizumab es más eficaz que el ARGON láser, sin embargo, se deben conducir estudios más prolongados y con una muestra más grande para determinar la eficacia y la seguridad del fármaco en neonatos, en un plazo de tiempo mayor.

Abstract

Introduction

Retinopathy of prematurity is one of the main causes of avoidable blindness in newborns. ARGON laser ablation of the retina is the gold standard for the treatment of this pathology; however the use of vascular endothelial growth factor inhibitors by intravitreal injection has emerged as a new alternative for better results.

Methods

A retrospective study based on clinical histories obtained from premature newborns treated in the Clínica Santa Lucia was conducted. Regression from retinopathy was evaluated after treatment with ARGON laser, Bevacizumab and both therapies combined. Regression of vascular proliferation areas of the retina was the main outcome to evaluate the efficacy of each treatment.

Results

The data analysis performed in a total of 131 patients that were part of this study (203 eyes) 96 eyes (71%) treated with ARGON laser reached regressions from retinopathy of prematurity. 34 (77%) of eyes treated with the combined therapies of ARGON laser and Bevacizumab reached regression. 18 (75%) of eyes treated with Bevacizumab only reached regression.

Conclusions

Bevacizumab intravitreal injection is an effective treatment for retinopathy of prematurity, especially when applied in stage 3 of the disease. ARGON laser retina ablation remains a treatment option due to its effectiveness in early stages of the pathology. The combined treatment of Bevacizumab and ARGON laser showed more efficacy than ARGON laser as a monotherapy, however the ophthalmic and systemic safety of the drug for newborns is still unknown, hence randomized trials must be conducted in order to test the drug efficacy and safety.

Tabla de Contenidos

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Introducción.....	9
Metodología.....	12
Resultados.....	17
Discusión.....	24
Conclusiones y Recomendaciones.....	28
Bibliografía.....	29

Figuras y Tablas

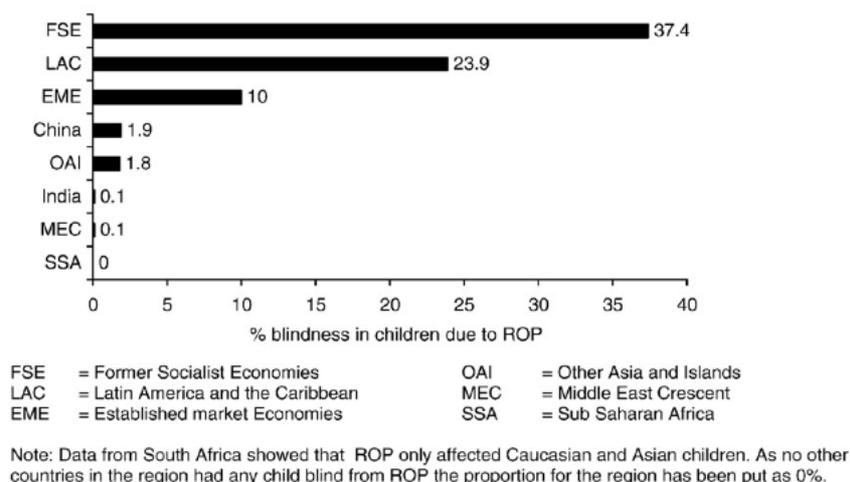
Figura 1 Clasificación por estadios de retinopatía de la prematuridad. Tratamientos que se han utilizado en la patología.....	14
Figura 2 Clasificación de retinopatía de la prematuridad por zonas de la retina.....	15
Figura 3 Porcentaje de ojos que presentaron regresión y no regresión al utilizar ARGON Láser y Bevacizumab.....	18
Figura 4 Porcentaje de ojos que presentaron regresión y no regresión al utilizar ARGON Láser y Bevacizumab en estadio 3.....	19
Figura 5 Regresión en estadio 2 para ARGON Láser y Bevacizumab y ARGON Láser.....	20
Figura 6 Regresión en zona I por tratamientos. Bevacizumab, ARGON Láser + Bevacizumab y ARGON Láser.....	21
Figura 7 Regresión en zona II y III para los tratamientos ARGON Láser y Combinado.....	22
Figura 8 Porcentajes de ojos que presentaron regresión y no regresión en la comparación de ARGON láser y la terapia combinada de ARGON láser y Bevacizumab en el estadio 3 zona I.....	25
Tabla 1 Desenlace (regresión vs. no regresión) por grupo de tratamiento y por estadio de la lesión en pacientes con ROP.....	18
Tabla 2 Desenlace (regresión vs. no regresión) por grupo de tratamiento y por zona de la lesión en pacientes con ROP.....	20
Tabla 3 Distribución de las lesiones por estadio y por localización en los ojos de los pacientes con ROP	23

Introducción

La Retinopatía de la Prematuridad, (ROP) es un desorden vascular proliferativo del desarrollo que se produce en la retina de niños prematuros por defecto en la angiogénesis (*Seiberth, and Linderkamp, 2000*). En el desarrollo normal, los vasos sanguíneos de la retina, tanto nasal como temporal, se originan entre la semana 15 y 18 de gestación y se completa en la semana 34 una vez que ha alcanzado la ora serrata en el caso de la retina nasal. En la retina temporal, el proceso se completa en la semana 40 (a término). Para los niños pretérmino, el proceso de maduración puede durar hasta la semana 48 y 52 de edad gestacional post natal. Por ello en caso de que un niño nazca antes de las 37 semanas de gestación se considera en riesgo de presentar la patología debido a que los vasos sanguíneos de la retina no se han desarrollado por completo. Además de la edad gestacional y el peso bajo al nacer (<2500g). La exposición a oxígeno de manera artificial representa un factor de riesgo importante para la patología ya que suele ser aplicado frecuentemente en niños prematuros (*Prenner, Capone y Trese , 2004*). La manera en la que el oxígeno desencadena la enfermedad todavía no está bien descrita pero, la explicación más aceptada es que la hiperoxia lleva a la formación de radicales libres que influyen en la formación de uniones entre las células mesenquimales. Esto interfiere en el desarrollo normal de los vasos sanguíneos por lo que se inicia una formación patológica de neovasculatura por influencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que desencadena un proceso de edema e isquemia retiniana, y consecuentemente fibrosis a corto plazo (*Elizabeth y Penn, 2012*). Esta fibrosis a su vez, puede ocasionar una tracción macular o un desprendimiento de retina provocando finalmente ceguera a mediano o largo plazo. (*Pierce, Foley y Smith , 1996*)

La incidencia de ceguera por ROP en países industrializados es de 1 en 820 infantes que, según el Centro Internacional de la Salud Visual Británico es una incidencia menor en comparación con países en vías de desarrollo (*Gilbert, 2008*). Esto se explica porque en países con una mejor calidad de salud hay un acceso adecuado a pruebas de tamizaje, diagnóstico y tratamiento. En países en vías de desarrollo el número es considerablemente mayor; en Latinoamérica la incidencia de ceguera debido a ROP es de 24 en 100 niños. La principal explicación para esta alta incidencia es que no se cumplen las pruebas ya mencionadas anteriormente, o no existe un acceso a ellas. Adicionalmente, se ha observado que la enfermedad aparece en niños con mayor peso al nacer (<2500g) en comparación con países desarrollados en los que aparece usualmente en niños con pesos menores a 1250g, es decir un peso extremadamente bajo por razones que no están claras (*Gilbert, 2008*). Sin embargo se piensa que los motivos para esta diferencia se debe a que los estándares de los cuidados neonatales son diferentes entre países desarrollados y los que se encuentran en vías de desarrollo, por ello el porcentaje de neonatos con pesos menores a 1250 g, tienen tasas más altas de supervivencia, debido a estos casos de prematuridad extrema se ven mayores casos de ROP. (*Gunn, Cartwright y Gole, 2012*).

Notablemente, Latinoamérica y el Caribe son la segunda región de mayor incidencia de ceguera por ROP, según el estudio conducido por Gilbert en el 2008. Esto se debe a que en las últimas décadas se han incrementado las tasas de nacimientos prematuros y neonatos que requieren reanimación (con oxígeno). Todo ello con estándares de cuidado neonatal poco adecuados.



Tomada del estudio del Centro Internacional de la Salud Visual Británico

En la actualidad, el tratamiento de elección para ROP, es el ARGON láser. Esta terapia consiste en provocar una fotoablación de las zonas de neovascularización anómalas, destruyendo las células productoras del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) permitiendo así, que la circulación remanente nutra zonas no afectadas por el proceso patológico (*Good y Hardy 2006*). El estudio ETROP demostró que al tratar de manera temprana, es decir ante la evidencia mínima de ROP (zonas de isquemia y neovascularización) por medio de ARGON láser, se logra disminuir la progresión de esta patología a largo plazo, de un 15.6% a 9.1% ($P < .001$) a los 9 meses aproximadamente (*Good y Hardy 2006*). Sin embargo, estos resultados solo se han comprobado para las zonas II y III, ya que el 30 % de los pacientes con daño en la zona I presentaron daño estructural en este estudio, por lo que fue necesario buscar una alternativa. En el 2011 se condujo el estudio BEATROP que consistió en comparar a dos grupos de pacientes que recibieron ARGON láser y Bevacizumab intravítreo, un fármaco inhibidor del VEGF utilizado en adultos que tienen patologías como edema macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y neoplasias (*Chakravarthy et al, 2013*). Este estudio determinó que al comparar las terapias, sobre las zona I y zona II de la retina, la tasa de recurrencia (no regresión o no curación)

de retinopatía con preservación estructural, era menor en los grupos en los que se utilizó Bevacizumab intravítreo, en contraste con los grupos en el que se utilizó terapia con ARGON láser, especialmente en el estadio III de la enfermedad (26%) vs. (6%). OR 0.17 (95% IC, 0.05 - 0.53; P = 0.002) (*Mintz-Hittner, Kennedy y Chuang, 2011*).

En este estudio se busca determinar la eficacia del tratamiento con Bevacizumab solo, comparado con, el ARGON láser, y ambos tratamientos combinados para la prevención de ceguera en neonatos prematuros con el diagnóstico ROP.

Metodología

El presente estudio constituyó una investigación retrospectiva con intervención deliberada en la que mediante revisión de historias clínicas de un período de 6 años, 2007 al 2013, se recolectó de manera anónima y manteniendo la confidencialidad de una población de recién nacidos prematuros con ROP y que fueron tratados en la Clínica Santa Lucía en Quito, Ecuador.

En cada uno de los ojos afectados de estos pacientes se evaluó, la ausencia o presencia de vasos sanguíneos patológicos y áreas de isquemia (regresión o no regresión) al utilizar uno de los siguientes tratamientos: ARGON láser, bevacizumab o terapia combinada de ARGON láser más bevacizumab.

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

- peso al nacer <2500 g;
- edad gestacional < 37 semanas;
- haber recibido uno de los tratamientos mencionados.

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

- Presencia de otras comorbilidades visuales;
- Uso de uno de los tratamientos por más de una ocasión.

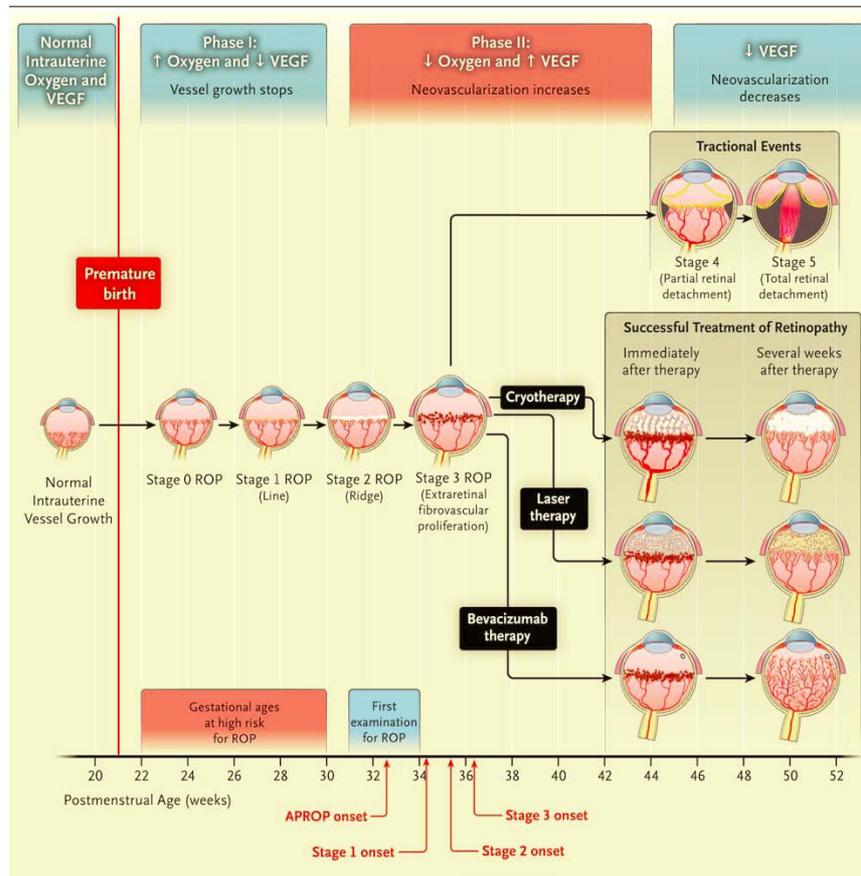
Se analizaron las historias clínicas de un total de 131 pacientes, referidos a la Clínica Santa Lucia y tratados solamente por el Dr. Alfonso Almeida con entrenamiento en ROP y que pertenece a mencionada institución. De estos pacientes, uno presentó la enfermedad en uno solo de sus ojos, por lo que el grupo de estudio consistió en 261 ojos.

A partir de la evaluación de las historias de los pacientes, se procedió a determinar el estadio de la afectación, de acuerdo con la siguiente clasificación, sugerida por la Academia Americana de Oftalmología (International committee for the Classification of ROP, 2005), que además se presenta en la figura 1

- Estadio I: Línea de demarcación entre retina vascular y avascular
- Estadio 2: Cresta en zona de demarcación entre retina vascular y avascular
- Estadio 3: Proliferación fibro vascular hacia región isquémica
- Estadio 4: Desprendimiento subtotal de retina
- Estadio 5: Desprendimiento total de retina

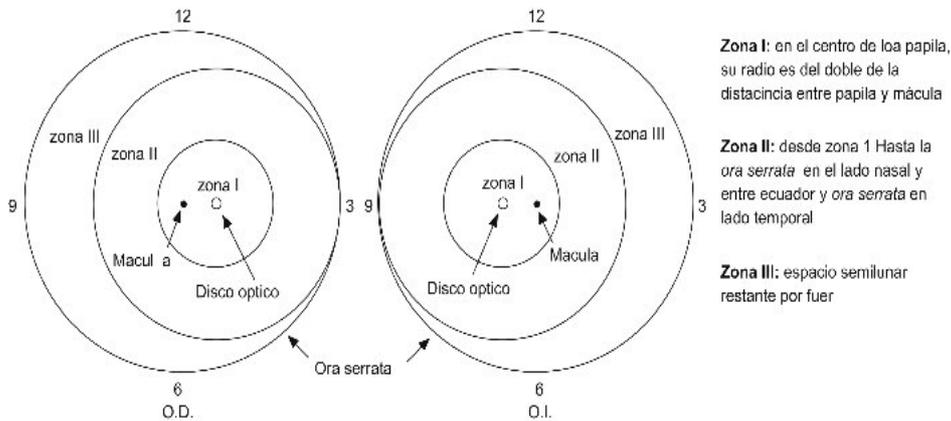
Adicionalmente, y como información complementaria, se utilizó la clasificación utilizada por la Academia Americana de Oftalmología (Multicenter Trial of Cryotherapy for ROP, 1988) por zonas de la retinopatía de la prematuridad:

Figura 1 Clasificación por estadios de retinopatía de la prematuridad. Tratamientos que se han utilizado en la patología.



Tomada del: New England Journal of Medicine. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+

Figura 2 Clasificación de retinopatía de la prematuridad por zonas de la retina



Tomado de: Pubmed. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity

- Zona I: centro de la papila, el radio es el doble de la distancia en papila y mácula
- Zona II: desde zona I hasta la ora serrata en el lado nasal, y entre ecuador y ora serrata en lado temporal
- Zona III: espacio semilunar localizado en la periferia

además del factor plus que determina el nivel de dilatación vascular, esta subclasificación determina la gravedad de la enfermedad sugiriendo un tratamiento inmediato con evaluaciones más frecuentes.

Se analizaron los tres tipos de tratamientos como variables independientes: ARGON láser, Bevacizumab y la terapia combinada. La terapia láser consistió en realizar disparos entre 250-300 miliwatts, en un lapso de 0.20 milisegundos en cada disparo, el tamaño de la ablación producida por disparo fue de 1000 micras. El número de disparos dependía del

tamaño del área afectada en la retina. Se utilizó un lente cuadr esférico pediátrico para la visualización de la retina al momento de realizar los disparos, se realizó la foto ablación con un equipo YAG 532 de ZEISS. La dosis de Bevacizumab instaurada fue de 0.625mg. Los criterios para la administración de cada tratamiento consistió en utilizar el láser en los pacientes afectados en las zonas II y III predominantemente, en la zona I se utilizó en pocos casos como se especifica en los resultados debido al riesgo de daño estructural que puede provocar en la macula, la misma localizada en la zona I. En estos casos se utilizó Bevacizumab o la terapia combinada dependiendo de la extensión del área afectada, utilizando el láser en los límites de la zona I.

La principal variable dependiente del estudio fue la regresión de la lesión de la retina, para determinar que hay regresión se debe evidenciar la ausencia de isquemia, o fibrosis, y se debe visualizar la vascularización normal de la retina por medio observación con fundoscopia y dilatación pupilar. En casos de no regresión, se podían manifestar complicaciones como, tracción macular o desprendimiento de retina, indicadores de no regresión es decir que la enfermedad progresa, por consiguiente esto habla de un mal pronóstico visual. Se recolectó información sobre los estadios y zonas ya mencionados de la enfermedad, que fueron determinados durante la primera visita además del tipo de tratamiento instaurado.

Adicionalmente se consideraron los posibles efectos adversos que se hayan documentado como resultados de los tratamientos. Se tomaron en cuenta las siguientes variables confusoras en esta población: peso al nacer en gramos, edad gestacional en el momento del nacimiento según la fecha de última menstruación y el sexo del niño.

Los resultados de los tres grupos de tratamiento fueron analizados por medio de la prueba de Fisher, se establecieron comparaciones entre los diferentes tratamientos para los tipos

de estadios y zonas obteniendo el valor p, razón de Odds con intervalo de confianza al 95%.

El protocolo de este estudio fue previamente aprobado por parte del comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito.

Resultados

De los 261 ojos analizados, fueron descartados del estudio 58 ojos debido a que presentaron datos incompletos en las historias clínicas, por lo tanto la muestra final fue de 203 ojos. Se trataron 135 ojos con monoterapia de ARGON láser, 24 ojos con bevacizumab solamente, y 44 ojos con la terapia combinada. Se estableció la relación entre la regresión (o no) y el tratamiento dado a cada ojo, comparando los resultados de cada grupo de tratamiento según el estadio, la zona y la combinación de ambas variables.

El grupo estudiado estuvo constituido por 56 hombres y 46 mujeres, con una edad gestacional promedio de 29,97 +/- 2,89 semanas (rango 23,5 a 36,2 semanas) y un peso promedio de 1236,24 +/- 329,68 gramos (rango 700 a 2150 gramos). Finalmente, las lesiones estuvieron distribuidas de una forma uniforme entre el ojo derecho (n=101) y el ojo izquierdo (n=102).

En cuanto al desenlace por tipo de tratamiento y estadio de las lesiones, los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 Desenlace (regresión vs. no regresión) por grupo de tratamiento y por estadio de la lesión en pacientes con ROP.

	Láser		Bevacizumab		Combinado (L+B)*	
	n=135		n=24		n=44	
	Regresión	No Regresión	Regresión	No Regresión	Regresión	No Regresión
Estadio 1	12	0	0	0	4	0
Estadio 2	47	17	2	0	8	4
Estadio 3	37	21	16	6	22	4
Estadio 4	0	1	0	0	0	2

*L: Láser; B: Bevacizumab

El número de casos en los que hubo regresión de la lesión, independientemente del estadio, no fue significativamente diferente con el uso de láser en comparación al bevacizumab ($p=0.81$; Figura 1).

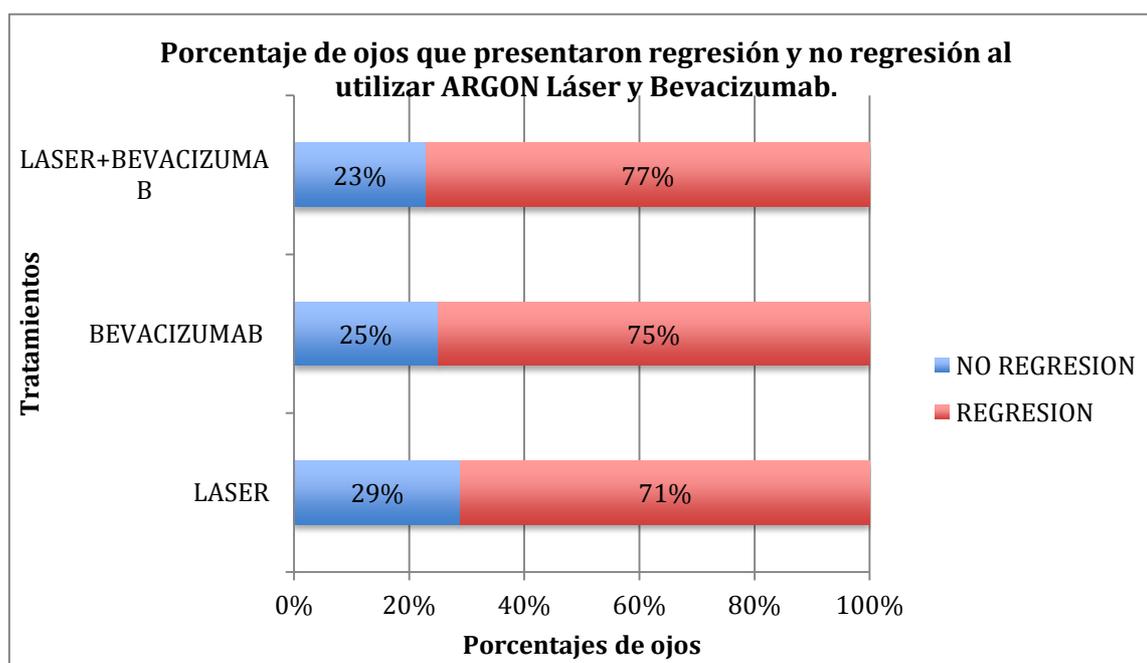


Figura 3 Porcentaje de ojos que presentaron regresión y no regresión al utilizar ARGON Láser y Bevacizumab.

Tampoco hubo diferencias significativa ($p=0.55$) en el porcentaje de ojos con regresión de la lesión entre la terapia con láser solo (96/135; 71%) en comparación al tratamiento combinado de láser y bevacizumab (34/44; 77%); o entre el tratamiento con bevacizumab solo (18/24; 75%) y el tratamiento combinado ($p=1$).

Adicionalmente, como se puede observar en la Figura 4, cuando se estratificó a los casos, se pudo evidenciar que en aquellos ojos con lesiones en estadio 3, el porcentaje de regresión con el tratamiento con láser sólo (63.8%) no fue significativamente diferente del que se obtuvo con el uso del bevacizumab sólo (72.7%; $p=0.60$), o con el tratamiento combinado de láser más bevacizumab (84.6%; $p=0.07$).

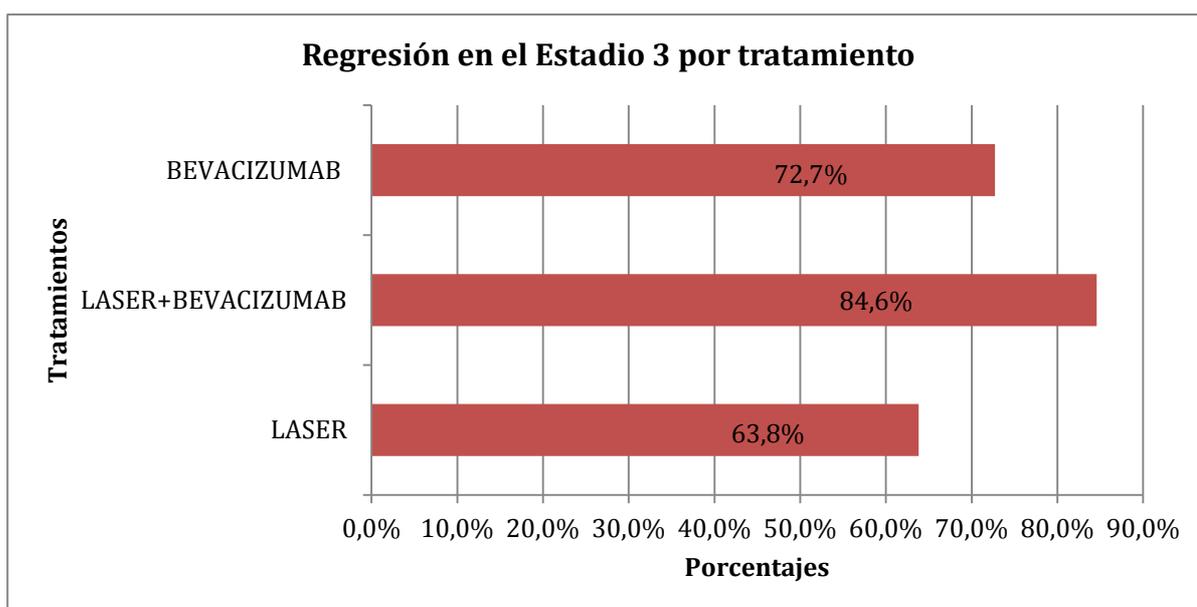


Figura 4 Porcentaje de ojos que presentaron regresión y no regresión al utilizar ARGON Láser y Bevacizumab en estadio 3

De manera semejante, como se puede observar en la Figura 5, en aquellos ojos con lesiones en estadio 2, el porcentaje de regresión con el tratamiento con láser sólo (73.4%) no fue significativamente diferente del que se obtuvo con el tratamiento combinado de láser más bevacizumab (66.7%; $p=0.73$).

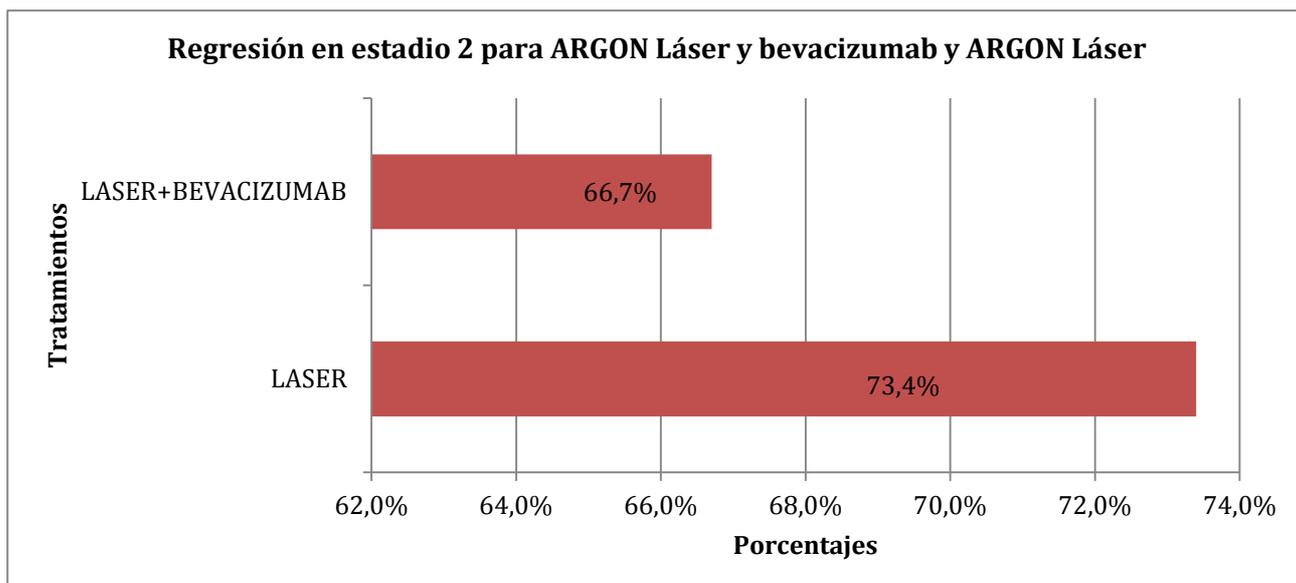


Figura 5 Regresión en estadio 2 para ARGON Láser y Bevacizumab y ARGON Láser

En la Tabla 2 se presenta la distribución de los casos de acuerdo a la zona de la lesión en relación al tratamiento administrado y el resultado obtenido.

Tabla 2 Desenlace (regresión vs. no regresión) por grupo de tratamiento y por zona de la lesión en pacientes con ROP.

	Láser		Becavizumab		Combinado (L+B)	
	n= 135		n=24		n=44	
	Regresión	No Regresión	Regresión	No Regresión	Regresión	No Regresión
Zona I	10	5	15	6	13	0
Zona II	42	14	0	0	15	6
Zona III	44	20	3	0	6	4

Interesantemente, como se puede observar en la figura 6, cuando se estratificó a los casos por la ubicación de las lesiones, se pudo evidenciar que en aquellos ojos con afectación en la zona I, el porcentaje de regresión con el tratamiento con láser sólo (66.7%) no fue significativamente diferente del que se obtuvo con el uso del bevacizumab sólo (71.4%;

p=1.0), pero si fue significativamente menor que el porcentaje de regresión obtenido con el tratamiento combinado de láser más bevacizumab (100%; p=0.04).

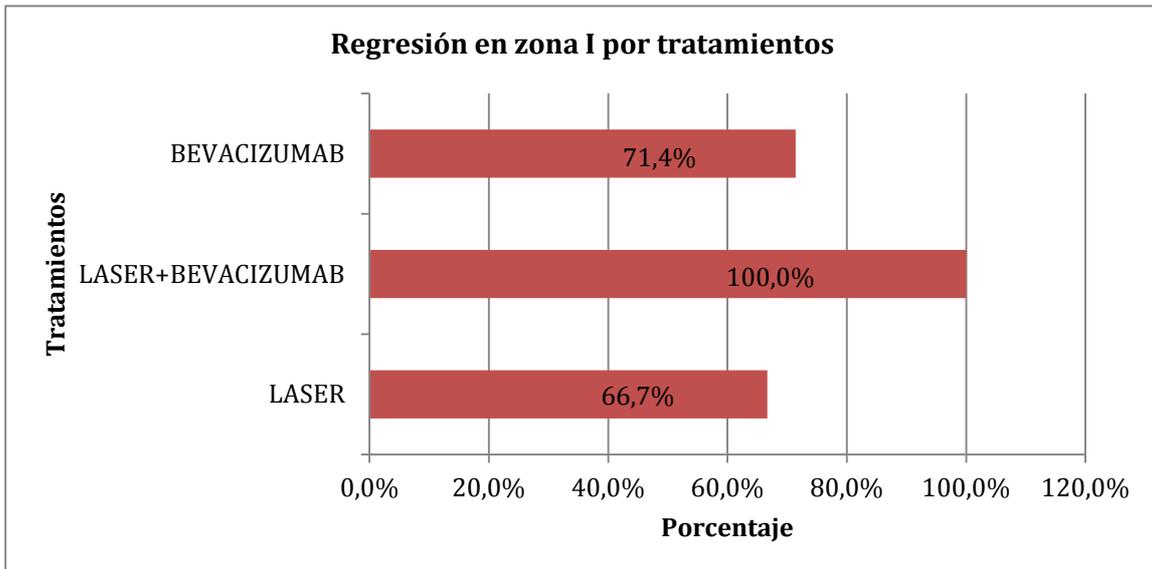


Figura 6 Regresión en zona I por tratamientos. Bevacizumab, ARGON Láser + Bevacizumab y ARGON Láser

Sin embargo, en aquellos ojos con afectación en la zona I, no hubo diferencias significativas con el tratamiento con bevacizumab solo (15/21; 71.4%) en comparación con el tratamiento combinado de láser más bevacizumab (100%; p=0.06).

En el caso de las lesiones en zona II y zona III, únicamente fue posible establecer la comparación entre el tratamiento con láser y la terapia combinada de láser más bevacizumab, sin que existan diferencias significativas en el porcentaje de regresión entre los dos tratamientos en ninguna de las dichas dos zonas como se evidencia en la Figura 7.

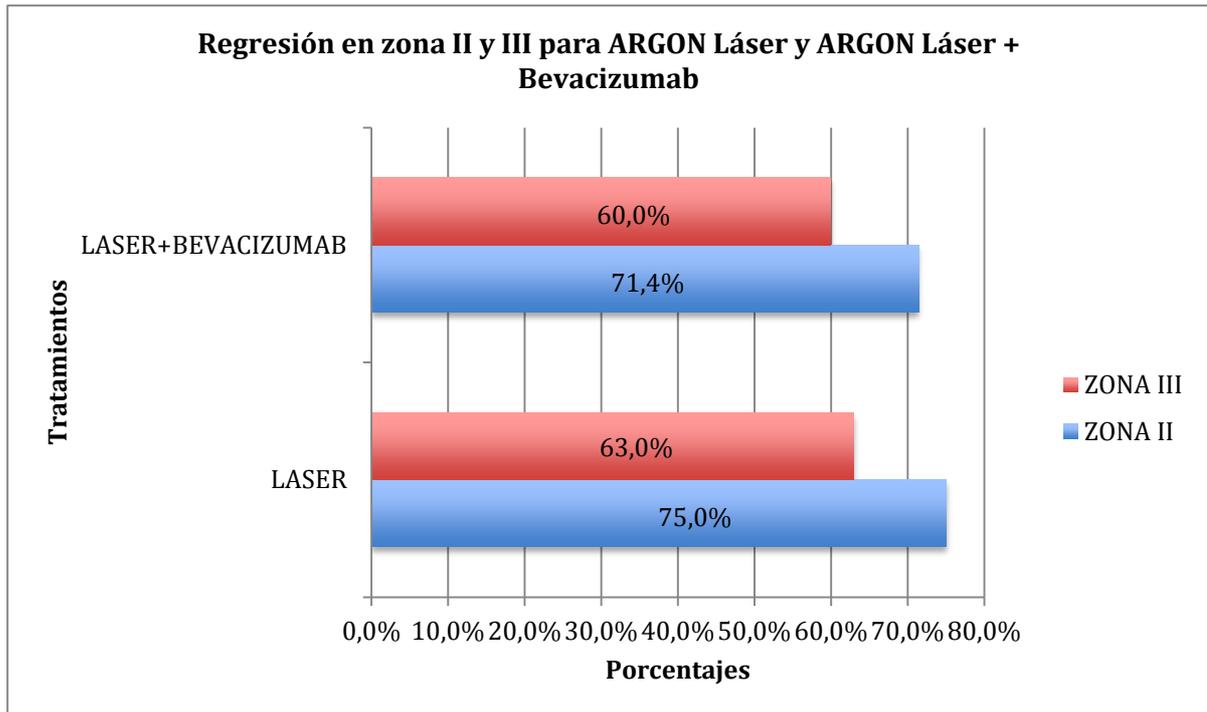


Figura 7 Regresión en zona II y III para los tratamientos ARGON Láser y Combinado

La distribución de las lesiones, tomando en consideración tanto el estadio y la localización en relación con el tratamiento, se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3 Distribución de las lesiones por estadio y por localización en los ojos de los pacientes con ROP y su respuesta frente a los distintos tratamientos empleados

Estadios	Zonas	Láser		Bevacizumab		Combinado	
		135		24		44	
		Regresión	No Regresión	Regresión	No Regresión	Regresión	No Regresión
Estadio 1	I	2	0	0	0	0	0
	II	4	0	0	0	2	0
	III	6	0	0	0	2	0
Estadio 2	I	4	0	0	0	3	0
	II	17	4	0	0	3	2
	III	26	13	2	0	2	2
Estadio 3	I	4	5	15	6	10	0
	II	21	10	0	0	10	2
	III	12	6	1	0	2	2
Estadio 4	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	2
	III	0	1	0	0	0	0

Al analizar de esta forma los resultados, se encontró que en los casos de estadio 3 que afectaban a la zona 1, existió un mayor porcentaje significativo de ojos con regresión en el grupo que recibió tratamiento combinado con láser más bevacizumab (100%) en comparación al que recibió únicamente láser (44.4%; $p=0.01$; estos resultados se presentan en la Figura 8)

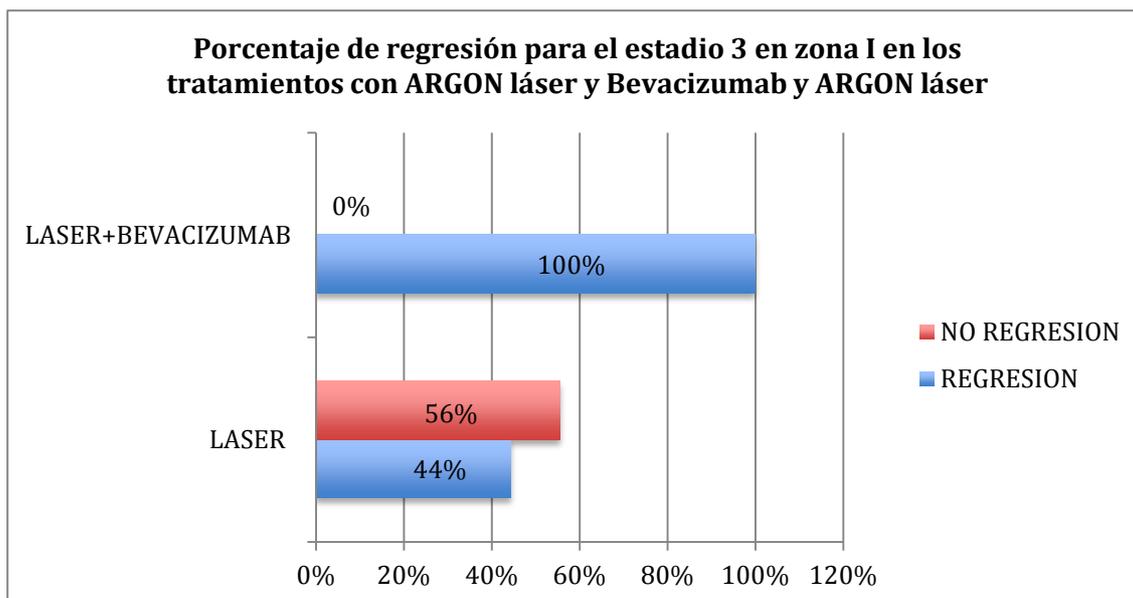


Figura 8 Porcentajes de ojos que presentaron regresión y no regresión en la comparación de ARGON láser y la terapia combinada de ARGON láser y Bevacizumab en el estadio 3 zona I. La superioridad del tratamiento combinado para este estadio y zona fue estadísticamente significativa

Sin embargo, al comparar en este mismo grupo de pacientes, es decir con estadio 3 y afectación en zona 1, el tratamiento con láser solo y el tratamiento con bevacizumab solo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de regresión de las lesiones (44.4% vs. 71.4%, respectivamente; $p=0.22$). Tampoco hubo diferencias significativas cuando se evaluó el porcentaje de regresión de las lesiones en este grupo con estadio 3 en zona 1 luego del tratamiento con bevacizumab solo (71.4%) en comparación con el tratamiento combinado de láser más bevacizumab (100%; $p=0.14$).

Discusión

En el presente estudio se evaluó la utilización de bevacizumab para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad en comparación con el tratamiento estándar, que es el ARGON láser, y se logró demostrar que, aun cuando no hubo diferencia estadísticamente significativa, la eficacia con el bevacizumab fue numéricamente mayor (71.4% vs. 44.4%,

respectivamente; $p=0.22$) los pacientes con lesión en estadio 3 y localizadas en la zona I, un dato que concuerda completamente con lo reportado por Mintz-Hittner en el 2011.

Sin embargo, y a diferencia del mencionado estudio, en la presente investigación se analizó la eficacia de la terapia combinada de ARGON láser más bevacizumab en aquellas lesiones en estadio 3 y localizadas en zona I, y se encontró que el resultado fue significativamente mejor tanto en comparación con ARGON láser solo (100% vs. 44.4%; $p=0.01$).

Es importante destacar que la terapia combinada puede constituir una estrategia útil particularmente en aquellos casos en los cuales la sola utilización del láser implicaría ciertos riesgos, como por ejemplo en lesiones ubicadas en la zona I, y que al combinarlo con el bevacizumab, se puede aplicar en menor intensidad o frecuencia obteniendo mejores resultados. (*Lee Et al, 2010*)

También es importante mencionar que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no fue posible en este reporte analizar aspectos como la tolerabilidad al tratamiento con bevacizumab, el cual, si bien administrado a nivel ocular como se menciona en el estudio BEATROP, el bevacizumab se mantiene en su mayoría en la cavidad vítrea salvo en mínimas cantidades y no escapa hacia la circulación sistémica al menos que la terapia con láser destruya la barrera natural de la retina (*Mintz-Hittner, Kennedy y Chuang, 2011*). Es por ello que la administración conjunta representa un riesgo hasta que no se demuestre la seguridad farmacológica del Bevacizumab (Stuart, 2014).

No cabe duda respecto a la efectividad del ARGON láser, que de manera global independiente de los estadios, tuvo un 60% de porcentaje de tomando en cuenta que fue la muestra más grande estudiada (135 ojos), y que estos resultados coinciden con el estudio ETROP, sobre todo si es que se realiza una intervención temprana. (*ETROP Cooperative Group, 2003*). Sin embargo, es importante considerar los posibles efectos adversos que

tiene el láser en cuanto a daño estructural que provoca en el campo visual, especialmente si es que se utiliza en la zona I por el posible daño que se puede producir en la macula (*Mintz Hittner, 2010*). Además de complicaciones como una respuesta inflamatoria intensa, hifema, glaucoma y catarata, que pueden llevar a hipotonía y una pérdida del ojo (*ETROP Cooperative Group, 2003*). Es por ello que la terapia con láser en la zona I representa un riesgo para el pronóstico visual, la terapia combinada puede ser una buena alternativa en estos casos en los que la terapia conjunta no presentó efectos adversos. (*Ayesha et al, 2010*) Por otro lado, cuando inicialmente se propuso la utilización del bevacizumab en monoterapia, fue con la intención de disminuir los costos asociados al tratamiento con láser y facilitar el manejo del paciente con ROP. Proponer una terapia combinada, por el contrario incrementaría los costos, pero hay que tomar en cuenta que al tratarse de pacientes con una mayor complejidad, quizás esté justificado un tratamiento lo más agresivo posible.

Se documentaron también en este estudio 3 ojos con diagnóstico de ROP estadio 4, es decir 3 ojos con desprendimiento subtotal de retina por tracción, uno de ellos fue tratado con ARGON láser los otros dos con la combinación de ARGON láser y Bevacizumab. Ninguno de estos tratamientos dio resultado. Estadios avanzados de ROP como el 4 y 5 deben ser sujetos de tratamiento quirúrgico por medio de vitrectomía o de cerclaje escleral debido a que ya existe un desprendimiento de retina por lo que el pronóstico visual será malo (*Capone y Trese, 2001*).

Considerando que la retinopatía podría recurrir hasta un período de 54 semanas post nacimiento, el seguimiento es un factor muy importante y que desafortunadamente, por el carácter retrospectivo de este estudio, no fue posible evaluar en todos los pacientes. Mas aún cuando según el estudio BEATROP, debido a la utilización del bevacizumab, la

recurrencia podría presentarse más tarde de las 54 semanas por lo que se requiere un seguimiento más prolongado (*Mintz-Hittner, Kennedy y Chuang, 2011*). Similar consideración aplicaría por ende para el tratamiento combinado.

En este estudio un 4% de los pacientes tratados por medio de bevacizumab no alcanzaron regresión, es por ello que a pesar de ser un tratamiento efectivo según este estudio, y apoyado por los hallazgos del estudio BEATROP (*Mintz-Hittner, Kennedy y Chuang, 2011*), existen casos de resistencia al tratamiento, como ha sido demostrado al ranibizumab, otro inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (*Chun-Ju, San-Ni y Jiunn-Feng, 2012*). La seguridad del fármaco es un factor que todavía está por definirse. Pero el estudio realizado por parte de Chun-Yu et al, abre aún más las posibilidades de utilizar otros fármacos similares al bevacizumab que pueden ser eficaces en ROP. Actualmente se están realizando estudios experimentales aleatorizados en Alemania con ranibizumab, este tiene una vida media más corta que el Bevacizumab, por lo que se piensa que a nivel sistémico tendría un menor tiempo de exposición. (*Stuart, 2014*).

El pronóstico de cada paciente diagnosticado con ROP es incierto en términos de preservación de la visión ya que una de las secuelas de esta enfermedad aunque haya recibido tratamiento, o la regresión se haya alcanzado de manera espontánea, es miopía, en algunos casos muy severa. (*Cryotherapy for ROP Cooperative Group, 1996*) Si es que la miopía es alta, puede ser tan discapacitante que provoca ambliopía, conocida comúnmente como ojo vago. Sin embargo la miopía en la gran mayoría de casos no es una patología oftalmológica incapacitante si se tiene en cuenta que con el uso de lentes se puede llegar a un 20/20 de visión, es decir el 100% (*Chow, Ferrone y Trese, 1998*). Ciertos pacientes después de haber sido tratados con éxito pueden presentar desprendimientos de retina tardíos en la región entre la retina tratada y la no tratada, por ello un recién nacido que

presenta ROP debe recibir evaluaciones oftalmológicas constantemente hasta después de la infancia, ya que otras complicaciones como microftalmia, estrabismo, catarata, glaucoma o tisis bulbi pueden presentarse (*Cryotherapy for ROP Cooperative Group, 1996*).

Conclusiones y Recomendaciones

Con este estudio se logró demostrar que bevacizumab tiene una efectividad similar a la terapia con ARGON láser en el estadio 3 zona I de la enfermedad. La terapia combinada para el estadio 3 zona I de ROP demostró mayor eficacia que el tratamiento con ARGON láser sólo. Sin embargo el ARGON láser es todavía la primera elección en la mayoría de casos de ROP, demostrando ser un tratamiento efectivo que no puede ser descartado, pero la terapia combinada en caso de que se requiera un apoyo coadyuvante es una alternativa válida determinando la seguridad en neonatos tanto en la cavidad vítrea como de manera sistémica.

Es necesario para determinar la seguridad del uso de bevacizumab, y la terapia combinada, realizar un estudio experimental en el que se utilice una muestra mayor para evaluar los posibles efectos sistémicos de este fármaco y la eficacia de ambos tratamientos. Según el estudio BEATROP, para una evaluación de mortalidad al 5% de nivel de significancia y con un poder del 80%, se necesitaría una muestra de 2800 neonatos para demostrar la tasa de mortalidad al tratar pacientes con ARGON láser y el bevacizumab de manera aleatoria, para determinar toxicidad se necesitaría una muestra más grande todavía (Mintz-Hittner, Kennedy y Chuang, 2011).

Además se deben considerar otras variables que pueden ser relevantes como la altura donde nace el paciente, ya que muchos casos no son de Quito y viene por referencia desde

otras provincias, la diferencia de presión parcial de oxígeno puede ser un factor determinante en ROP por la fisiopatología (Pierce, Foley y Smith, 1996).

El estudio realizado, pese a la debilidad que tiene por ser retrospectivo y por ende sin un seguimiento de los casos presentados, es un preámbulo para estudios experimentales que pueden brindar conclusiones más profundas respecto de la seguridad de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como el bevacizumab.

Por ello es relevante, ya que podemos determinar la eficacia y seguridad de un tratamiento alternativo como el bevacizumab, todavía discutido entre los oftalmólogos, pero que abre una posibilidad como tratamiento coadyuvante al láser o como monoterapia, dependiendo del estadio y zona de la enfermedad.

Bibliografía

- Seiberth , V., y Linderkamp, O. (2000). *Risk factors in retinopathy of prematurity a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica* , 214(2), 131-5. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720918>
- Gilbert , C. (2008). *Retinopathy of prematurity:a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Best Practice Guideline Articles*, 84, 77-82. Obtenido de <http://www.chinarop.com/zxjz/UploadPic/2010-11/20101124141224842.pdf>
- Mintz-Hittner, H., Kennedy, K., y Chuang, A. (2011). *Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3 retinopathy of prematurity. New England Journal of Medicine*, 356(7), 603-15. Obtenido de <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007374>
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. (2003)

- Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol,*
121,1684-94.
- Mintz-Hittner H.,(2010) *Avastin as monotherapy for retinopathy of prematurity. Journal AAPOS. 14, 2-3.*
 - Chun-Ju, L., San-Ni, C., & Jiunn-Feng, H. (2012). *Intravitreal ranibizumab as salvage therapy in an extremely low–birth-weight infant with rush type retinopathy of prematurity. Oman J Ophthalmol, 5(3), 184–186.* Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574516/>
 - Seiberth , V., y Linderkamp, O. (2000). *Risk factors in retinopathy of prematurity a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica , 214(2), 131-5.* Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720918>
 - Prenner , J., Capone , A. Jr., y Trese , M. (2004). *Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4a retinopathy of prematurity. Ophthalmology , 111(12), 2271-3.* Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582085?dopt=Abstract>
 - Capone, A. Jr., y Trese, M. (2001). *Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4a retinopathy of prematurity retinal detachments. Ophthalmology , 108(11), 2068-2070.*
 - Young, T., Anthony, D., Pierce, E., Foley, E., y Smith, L. (1997). *Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. AAPO, 1(2), 105-10.* Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10875087>

- Pierce , E., Foley , E., y Smith , L. (1996). *Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity*. *Archives of Ophthalmology*, 114(10), 1219-28. Obtenido de <http://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity/abstract/5>
- Elizabeth, M., y Penn, J. (2012). Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine* , 367, 2515-26. Obtenido de <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1208129>
- Chow D, Ferrone P, Trese M. (1998) *Refractive changes associated with scleral buckling and division in retinopathy of prematurity*. *Arch Ophthalmol*, 116, 1446-1448
- Good WV., y Hardy RJ. (2006) *Early treatment for retinopathy of prematurity, structural findings at age 2 years*. *British Journal of Ophthalmology*, 108 (6), 1013-14. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1857487/>
- Stuart , A. (2014, february). *Current rop therapies:s how laser and anti-vegf compare*. *EyeNet* , 38-43. Obtenido de <http://www.aao.org/publications/eyenet/201402/feature.cfm>
- Neutze, K. y Fecarotta, C. (2013). *Bevacizumab in the treatment of rop. Review of Ophthalmology* , 4(5), 13-16. Obtenido de <http://www.revophth.com/content/t/pediatrics/c/40126/>
- Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. (1996). *Multicenter trial of criotherapy for retinopathy of prematurity :Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization* . *Arch Ophthalmol*, 114 (4), 417-424.

- Sears J, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. (2009). *A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. Ophthalmology*,116(3), 513-518
- Gunn D, Cartwright D, Gole GA. (2012) *Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18 year old period. Clin Experiment Ophthalmol*, 40 (1), 93-99.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al; (2013) IVAN study investigators. *Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet*. 382(9900),1258-1267.
- Ayesha A, Roomasa C, Jibrán D, Azam A, Khabir A. (2010) Early Experience with Intravitreal Bevacizumab Combined with Laser Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 17(3), 264-267.
- Lee J, Chae J, Yang S, Yoon Ym Kim J. (2010) Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 248(9),1257-62.