



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Cribado y tratamiento de la retinopatía del
prematuro.
Cribado e tratamento da retinopatía do
prematuro.**

Autora: Alba Salvado González

Titora: M^a de la Luz Couce Pico

Cotitor: Alejandro Pérez Muñuzuri

**Departamento: Ciencias forenses,
Anatomía patológica, Ginecología y
obstetricia y pediatría / Pediatría /
Hospital Clínico universitario de**

(2020/2021)

Introducción: La retinopatía del prematuro (ROP) es una vitreorretinopatía periférica que se fundamenta en una proliferación excesiva y anormal de los vasos sanguíneos retinianos. Aunque la etiología se considera multifactorial, su principal factor de riesgo lo constituye la prematuridad. Las formas leves o moderadas pueden regresar de forma espontánea, sin embargo las formas graves de la enfermedad pueden conllevar graves consecuencias para el recién nacido, desde pérdida de agudeza visual hasta desprendimiento de retina e incluso ceguera. Con el fin de evitar estos desenlaces, resulta vital el cribado neonatal precoz y aplicar el tratamiento en el momento adecuado, bien sea láser o los nuevos fármacos anti-vegf.

Objetivos: Comparar las dos principales modalidades terapéuticas hoy en día disponibles, fotocoagulación láser de la retina frente a la inyección intravítrea de fármacos anti-vegf y comparar su eficacia y seguridad en base a los resultados anatómicos y funcionales de la retina y perfil de seguridad o eventos adversos hallados.

Material y métodos: se llevó a cabo una búsqueda en PUBMED. Los idiomas incluidos en la búsqueda fueron inglés y español exclusivamente. Los estudios seleccionados comprendían ensayos clínicos y estudios de casos comparativos que estuviesen conformados por dos grupos: un grupo control formado por pacientes (u ojos) a tratamiento con terapia láser frente a un grupo intervención con inyección intravítrea de algún fármaco anti-vegf, bien sea de forma única o en combinación con la terapia láser.

Resultados: Se incluyeron finalmente 22 estudios que valoraban la eficacia de las terapias en función de diversos parámetros: anomalías estructurales y funcionales, posibles alteraciones en el neurodesarrollo o efectos secundarios graves y recurrencia de la enfermedad. La mayoría de estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a alteraciones en el desarrollo, graves efectos secundarios pero sí se encontraron respecto al error de refracción, anomalías estructurales, tiempo hasta la regresión y necesidad de re-tratamiento.

Conclusión: la nueva terapia anti-vegf resulta una opción tentadora pues, no solo el procedimiento conlleva un menor estrés para el pequeño, sino que también se obtienen errores de refracción de menor cuantía, menor modificación anatómica de la cámara anterior ocular, rápida regresión de la enfermedad, especialmente en zona I y II posterior, no mostrando tanta eficacia, sin embargo, en zona II periférica. A pesar de ello, la tasa de re-tratamiento es mayor en este grupo intervención, por tanto resulta importante valorar el caso y gravedad de forma individualizada y de forma consensuada con los padres para poder aplicar la mejor opción terapéutica en cada caso.

Palabras clave: ROP, prematuro, anti-vegf, láser, ablación retiniana

Introdución: A retinopatía do prematuro (ROP) é unha vítreoretinopatía periférica que se fundamenta nunha proliferación excesiva e anormal dos vasos sanguíneos retinianos. Aínda que a etioloxía se considera multifactorial, o seu principal factor de risco constitúeo a prematuridade. As formas leves ou moderadas poden regresar de xeito espontáneo, mais as formas graves poden implicar graves consecuencias para o recém nacido, dende perda de agudeza visual hasta desprendemento de retina e mesmo cegueira irreversible. Co fin de evitar estes desenlaces, resulta vital o cribado neonatal precoz e a aplicación do tratamento no momento axeitado, ben sexa láser ou os novos fármacos anti-vegf.

Objetivos: Comparar as dúas modalidades terapéuticas dispoñibles hoxe en día, fotocoagulación láser da retina fronte a inxección intravítrea de fármacos anti-vegf e comparar a súa eficacia e seguridade en termos de resultados anatómicos e funcionas da retina e perfil de seguridad ou efectos adversos atopados.

Material e métodos: realizouse una busca en PUBMED. Os idiomas incluídos na mesma foron español e inglés de xeito exclusivo. Os estudos seleccionados incluíron ensaios clínicos e estudos comparativos que estivesen formados por dos grupos: un grupo control formado por pacientes (ou ollos) sometidos a terapia láser versus un grupo intervención con inxección intravítrea dun fármaco anti-vegf, ven sexa só ou en combinación coa terapia láser.

Resultados: finalmente incluíronse 22 estudos que avaliaron a eficacia das terapias tendo en conta varios parámetros: anomalías estruturais e funcionais, posibles alteracións no neurodesenvolvemento ou efectos adversos graves e recorrencia da enfermidade. A maioría dos estudos non atoparon diferenzas estatisticamente significativas en termos de alteracións do desenvolvemento ou efectos adversos graves pero sí en canto a erros de refracción, anomalías estruturais, tempo ata a regresión e necesidade de novo tratamento.

Conclusión: a nova terapia anti-vegf constitúese como unha opción tentadora, pois, non so o procedemento implica menor estrés para o neno, senón tamén menor erro refractario, menor modificación anatómica da cámara anterior ocular, regresión rápida da enfermidade, especialmente zona I ou II periférica. A pesar de isto, a taxa de re-tratamento é maior neste grupo intervención, polo que é importante avaliar o caso e a gravidade de xeito individualizado e de acordo cos pais para aplicar a mellor opción terapéutica en cada caso.

Palabras chave: ROP, prematuro, anti-vegf, láser, ablación retiniana

Introduction: Retinopathy of prematurity (ROP) is a peripheral vitreoretinopathy that is based on an excessive and abnormal proliferation of retinal blood vessels. Although the etiology is considered multifactorial, its main risk factor is prematurity. Mild or moderate forms can return spontaneously, however severe forms of the disease can have serious consequences for the newborn, from loss of visual acuity to retinal detachment and even blindness. In order to avoid these outcomes, early neonatal screening and treatment at the right time is vital, be it laser or newer anti-vegf drugs.

Objectives: To compare the two main therapeutic modalities available, laser photocoagulation of the retina versus intravitreal injection of anti-vegf drugs and to compare their efficacy and safety based on the anatomical and functional results of the retina, safety profile and adverse events found.

Material and methods: a PUBMED search was carried out. The languages were English and Spanish exclusively. The studies included in clinical trials and comparative case studies that were made up of two groups: a control group formed by patients (or eyes) receiving treatment with laser therapy versus an intervention group with intravitreal injection of an anti-vegf drug, either alone or in combination with laser therapy.

Results: 22 studies were finally included that evaluated the efficacy of the therapies based on various parameters: structural and functional abnormalities, possible neurodevelopmental alterations or serious side effects and disease recurrence. Most of the studies did not find statistically significant differences in terms of developmental alterations or serious side effects, but they were found regarding refractive error, structural abnormalities, time to regression, and need for re-treatment.

Conclusion: the new anti-vegf therapy is a tempting option because, not only does the procedure entail less stress for the child, but also smaller refractive errors, less anatomical modification of the anterior ocular chamber, rapid regression of the disease, especially in posterior zone I and II, not showing as much efficacy, however, in peripheral zone II. Despite this, the re-treatment rate is higher in this intervention group, therefore it is important to assess the case and severity individually and in agreement with the parents in order to apply the best therapeutic option in each case.

Keywords: ROP, premature, anti-vegf, laser, retinal ablation

1. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una grave enfermedad cuyo desarrollo se fundamenta en una alteración del desarrollo de los vasos sanguíneos retinianos y puede llevar al recién nacido prematuro a sufrir desprendimiento retiniano e incluso ceguera, constituyendo, además, una de las principales causas de ceguera en los niños prematuros, por ello, surge la necesidad de métodos diagnósticos y tratamiento precoz (1). Fue descrita por primera vez por Terry en 1940 como fibroplasia retrolental, forma cicatricial de la enfermedad, en 1952, en pacientes prematuros sometidos a ventilación mecánica y tratamiento con oxígeno. Heath acuñó el término de ROP. Con la administración controlada de oxígeno disminuyó drásticamente la incidencia de ROP, pero se produjo un aumento de las muertes neonatales debidas a complicaciones respiratorias y neurológicas. A partir de la década de los 80, el avance en las técnicas y métodos de cuidado neonatal, ha permitido una mayor supervivencia de los RN prematuros de menor edad gestacional y de más bajo peso al nacimiento, es decir, de aquellos prematuros que presentan un mayor riesgo de ROP.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE ROP

A lo largo de las últimas décadas han sido descritas diversas epidemias de ROP. La incidencia varía según las características de la población a estudio, aumenta proporcionalmente con el grado de inmadurez del recién nacido y está influenciada por las tasas de supervivencia, lo que, a su vez, se relaciona con el grado de desarrollo socioeconómico de cada región, acceso a los servicios médicos así como a métodos de cribado precoz e instauración de tratamiento.

La primera epidemia data de la década de 1940 en EEUU y Europa occidental debido al aporte elevado e incontrolado de oxígeno a prematuros, lo que llevó a un control exhaustivo del mismo en las unidades de neonatología con la consecuente disminución de la incidencia de ROP pero aumento de la mortalidad y parálisis cerebral. La segunda de ellas, en torno a la década de los 70-80, se debe a una mejoría sustancial de los cuidados neonatales y por ende, la supervivencia de los prematuros, la mayor incidencia de ROP se produjo en prematuros extremos, con edad gestacional menor a 28 semanas en la mayoría de casos; en esta época, el desarrollo del oftalmoscopio indirecto también ayudó a detectar casos en estadios tempranos. Los programas de detección precoz en países industrializados están perfectamente establecidos y los criterios de los mismos se van modificando y refinando a medida que lo hace también la población de recién nacidos que es subsidiaria de tratamiento, con el objetivo de resultar costo-efectivos y eficientes (15).

Actualmente nos encontramos en la tercera epidemia, inicialmente descrita en Latino América y Europa del Este, está afectando ya a países del sur y este asiático y ya ha comenzado en África Subsahariana, todos ellos tienen en común el ser países en vías de desarrollo o subdesarrollados, donde los cuidados intensivos neonatales no están consolidados y los niños pre-término tienen tasas de mortalidad y morbilidad todavía muy elevadas (2).

Hay múltiples causas que pueden explicar esta tercera epidemia- en primer lugar, las tasas de nacimientos pre-término son mayores (el embarazo adolescente es una causa frecuente) -las tasas de ROP grave son mayores respecto a los países industrializados (lo que podría indicar que los recién nacidos están expuestos a factores de riesgo ya controlados en países industrializados), ejemplo curioso es el de Latinoamérica, donde existen unidades de cuidados neonatales con características muy dispares, lo que hace que algunos recién nacidos sean cuidados en ambientes de la primera epidemia mientras que otros en un ambiente semejante al de la segunda, hecho que provoca que esta tercera epidemia mezcle características de las dos anteriores - y la última, y más relevante característica, es que los programas de cribado y tratamiento son muy dispares a lo largo de la geografía de estas regiones (15).

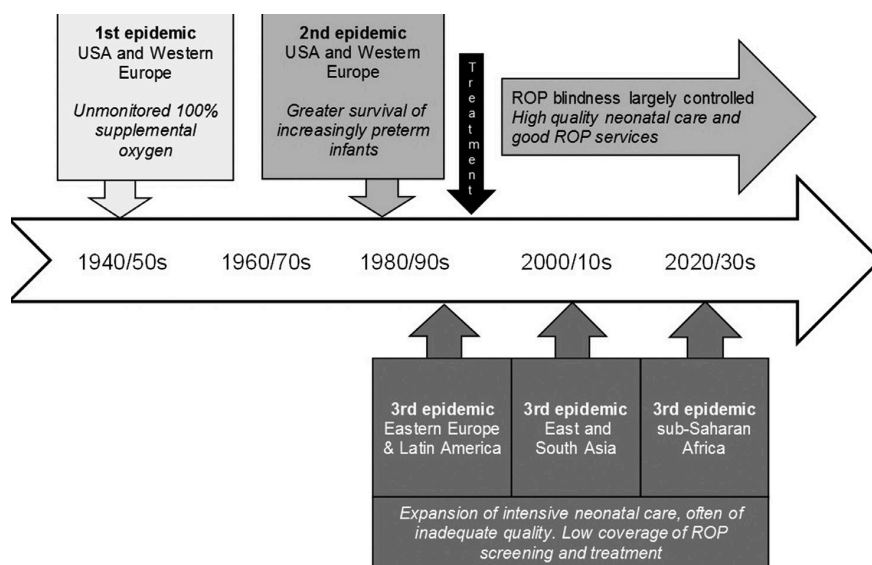


Fig. 1- Epidemiología de la ceguera debida a ROP (2)

Se ha estimado que de forma global, en 2010, aproximadamente 184.700 niños pretérmino desarrollaron algún grado de ROP, de los cuales 20.000 casos desarrollaron ceguera y hasta 12.300 casos padecen alguna deficiencia visual leve-moderada como estrabismo, disminución de la sensibilidad al contraste, defectos visuales campimétricos, alteración de la refracción, déficits en la percepción de los colores... Muchos casos de ROP, sin embargo, se resuelven espontáneamente. (3)

En países de altos ingresos económicos se ha visto una reducción de la incidencia de ROP en niños con baja edad gestacional y bajo peso al nacimiento, situación opuesta es la que se observa en países en vías de desarrollo, donde no sólo el acceso a cuidados neonatales es insuficiente, sino también la formación de oftalmólogos y neonatólogos resulta deficiente, lo cual, hace que tanto formas leves como graves de ROP tengan incidencias mucho mayores, y

no sólo en el caso de prematuros que logren sobrevivir, sino también en niños con edad gestacional mayor a 30 semanas y peso superior a 1500g desarrollan esta patología (4).

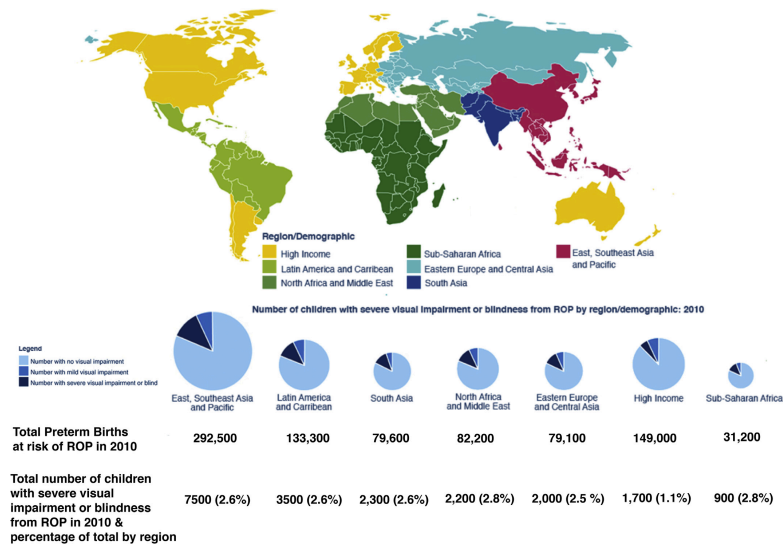


Fig 2.- Tercera epidemia de ROP.

1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La retina como órgano, es uno de los últimos en adquirir su completa vascularización, esta se inicia en torno a la semana 17 de gestación desde un tallo mesenquimático del nervio óptico hacia la periferia, y va progresando mes a mes. El nervio óptico no está ubicado de forma exacta en el centro del globo ocular, sino hacia la zona nasal, de ese lado se completa la vascularización aproximadamente a los 8 meses de gestación, no ocurre así en el lado temporal, en el que se completa poco después del nacimiento. Finaliza la vascularización cuando los vasos retinianos alcanzan el límite entre la retina y el cuerpo ciliar, y como hemos mencionado, ocurre antes en la zona nasal, no concluye dicho proceso hasta la semana 36-40, momento en el cual se alcanza dicho límite en la zona temporal.

Uno de los factores fundamentales para que este proceso tenga lugar es la propia hipoxia generada por una cada vez mayor demanda metabólica retiniana. Esta hipoxia fisiológica induce la liberación local por células endoteliales de VEGF (secretado por células de la retina avascular), que junto con IGF-1 (aportando por la placenta y líquido amniótico de forma independiente a los niveles de oxígeno, y sin el cual, no se produce el crecimiento de los vasos sanguíneos a pesar de niveles normales de VEGF) constituyen los principales reguladores de la angiogénesis retiniana.

La fisiopatología de esta enfermedad tiene dos fases claras: una primera fase que se caracteriza por un retraso de la maduración y obliteración de los vasos sanguíneos y una segunda fase caracterizada por una anormal vasoproliferación. En las primeras fases del ROP, en el momento del nacimiento prematuro caen súbitamente los niveles de IGF-I por cesar el aporte materno, fundamental para el desarrollo de múltiples tejidos y órganos, entre ellos, lógicamente, la retina y se va consolidando una clara línea entre la zona vascular y avascular retiniana y los vasos formados se obliteran. El desarrollo retiniano, que continúa de forma activa, especialmente el desarrollo de los fotorreceptores, provoca que el aporte de oxígeno por estos vasos pobremente formados sea insuficiente y la hipoxia sea aún mayor, que es lo que causa, en esencia, esta segunda fase de ROP, mediado por un aumento de VEGF (cuya expresión genética está mediada por la hipoxia y cuya activación está regulada por IGF-I) y la proliferación vascular que su aumento conlleva (5).

1.3 FACTORES DE RIESGO PARA ROP

Como ha sido mencionado, dos son los factores de riesgo principales de ROP y están relacionados con la inmadurez del recién nacido: bajo peso al nacimiento (<1500g) y la prematuridad (<30 semanas), sin embargo, se han visto implicados en el desarrollo de ROP otros factores como: etnia, niveles de oxígeno, hipercapnia, enfermedades concomitantes (sepsis, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular), acidosis, niveles de luz ambiental, parto vaginal, anemia, transfusiones sanguíneas frecuentes, etc (6-9).

La administración de oxígeno al recién nacido, su concentración, duración y la ventilación mecánica prolongada (definida como mayor a 7 días) es un tema que genera controversia por ser considerado uno de los principales factores de riesgo para esta patología, como ya se ha mencionado previamente, sin embargo, después de diversos estudios comparando diferentes rangos de saturación de oxígeno, el nivel adecuado de oxígeno ronda del 90 al 95%. El tiempo de administración del mismo debe ser el adecuado, pues la exposición prolongada al mismo podría ser responsable de causar pérdida de vasos sanguíneos en los prematuros. Contrariamente, el no aporte de oxígeno también conlleva riesgos para el prematuro(9).

Las transfusiones de concentrados de hematíes y el tratamiento con eritropoyetina (EPO) de forma precoz se cree que están asociados también a un mayor riesgo de ROP grave, a pesar de que no hay suficiente evidencia científica para poder afirmarlo con plena seguridad, por ello debería seguirse en la práctica clínica las recomendaciones de transfusiones de forma estricta (26). Se debe fundamentalmente debido a una mayor presencia de hemoglobina del adulto en lugar de la fetal, aumentando de tal forma la disponibilidad de oxígeno tisular.

Diversos genes han sido identificados por poder tener un papel en la fisiopatología de la enfermedad, varios de ellos se presentan mutados y son responsables de una enfermedad con cierto parecido, la vitreoretinopatía exudativa familiar (FEVR), y tienen en común el

participar en la vía de señalización celular Wnt. Los polimorfismos de estos genes en cuestión, NDP, FZD4 y LRP5, podrían explicar las similitudes clínicas entre estas dos patologías y podrían ser una diana interesante para el tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos no resultan suficientemente concluyentes para poder explicar la fisiopatología de la ROP en su totalidad y se cree que hay un mayor número de genes también implicados y, quizás, cuya expresión se ve sometida a la exposición a determinados factores ambientales. Se ha sugerido que otros genes de la vía Wnt pueden estar mutados, así como otros factores genéticos que implicarían a VEGF, IGF-I, mediadores de la inflamación... Conviene seguir realizando estudios que logren dilucidar los factores de riesgo genético que subyacen en esta patología (16, 18).

Diversos factores maternos se han sugerido como posibles factores de riesgo para ROP. La patología hipertensiva durante el embarazo es una de ellas por estar asociada con niveles elevados de factores antiangiogénicos, los resultados de los diversos estudios no son, sin embargo, concluyentes, lo mismo ocurre en el caso de la Diabetes mellitus gestacional, uso de fármacos como beta bloqueantes y antihistamínicos durante el embarazo y una edad materna avanzada (9).

Factores prenatales y perinatales como la reproducción asistida, vía de parto, ruptura prematura de membranas resultan también discordantes en los distintos estudios, sin embargo sí parece haber una mayor evidencia sobre la corioamnionitis como factor de riesgo para ROP (9). La alimentación a base fundamentalmente de leche materna frente a leche formulada parece reducir la incidencia de ROP (17).

En cuanto a las comorbilidades del recién nacido, el Síndrome de Distress Respiratorio, apnea y Displasia Bronco-pulmonar han sido asociadas a un mayor riesgo de ROP, sin embargo, en estas patologías suele ser necesario el uso de ventilación mecánica asistida y oxigenoterapia, con lo cual, resulta comprensible esta asociación. También se ha identificado la persistencia del ductus arterioso y su tratamiento como factor de riesgo para ROP, debido fundamentalmente a la perfusión sistémica disminuida en esta patología, lo que puede afectar también al desarrollo o progresión de ROP. Otras muchas comorbilidades del recién nacido se han asociado a ROP: hemorragia intraventricular, sepsis bacteriana y fúngica, poca ganancia ponderal tras nacimiento y poco aumento de los niveles de IGF1 en sangre (9).

1.4 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existe una Clasificación Internacional para la ROP (ICROP). Se publicó en dos partes, la primera en 1984 y fue posteriormente ampliado en 1987. Fue una declaración de consenso de un grupo internacional de expertos en la retinopatía del prematuro (10).

La retinopatía de la prematuridad se clasifica en 5 estadios y se localiza por extensiones horarias y zonas (Fig. 3) , todo ello junto con las características de los vasos del polo posterior nos indicará la gravedad de la retinopatía y la necesidad de tratamiento (11).

Se determinaron los siguientes estadios (ICROP):

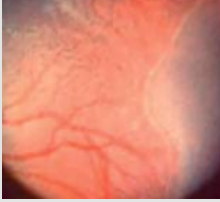



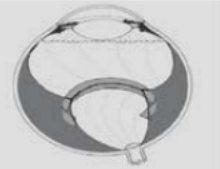
ESTADÍO (ICROP)	CARACTERÍSTICAS
<p data-bbox="395 539 512 566">ESTADÍO 1</p> 	<p data-bbox="767 539 1355 779">Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular (posterior) de la avascular (anterior). Los vasos que terminan aquí son perpendiculares a la línea de demarcación y se denominan clásicamente “tallos de escoba”; en el 80% de los casos el proceso evoluciona hacia la regresión y la curación espontánea sin secuelas o con secuelas mínimas, aunque puede evolucionar al estadio II (14).</p>
<p data-bbox="395 824 512 851">ESTADÍO 2</p> 	<p data-bbox="767 831 1310 936">Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina. En muchos casos se produce también involución.</p>
<p data-bbox="395 1093 512 1120">ESTADÍO 3</p> 	<p data-bbox="767 1095 1302 1149">Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.</p>
<p data-bbox="395 1361 512 1388">ESTADÍO 4</p> 	<p data-bbox="767 1364 1361 1444">Desprendimiento de retina parcial. Se subdivide es 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida.</p>
<p data-bbox="395 1626 512 1653">ESTADÍO 5</p> 	<p data-bbox="767 1628 1342 1733">Desprendimiento de retina total. (Más de un estadio puede ser encontrado en un mismo globo ocular, por lo cual, el área de mayor gravedad de afectación es la que determina el estadio de ROP.)</p>

Tabla 1: estadios de ROP

Se define Enfermedad Plus como un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de retinopatía. En la última clasificación se ha introducido el término “pre-plus”, vasos más tortuosos y dilatados de lo esperado pero sin llegar a las características de enfermedad plus.

La localización se divide en: Zona I: Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fovea. – Zona II: Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal. – Zona III: El espacio semilunar restante, por fuera de la zona II (final de la zona II hasta la ora serrana temporal).

Se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios (ver Fig. 3).

Retinopatía umbral se denomina a una retinopatía en estadio 3 con presencia de enfermedad plus en zona I o II y que se extienda al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas. Indica necesidad de tratamiento (11). Es la indicación de tratamiento más aceptada.

En 2005 ha sido revisada la ICROP, realizándose algunas aportaciones nuevas respecto a la clasificación original. Se introduce una forma de ROP agresiva posterior (AP-ROP) observada en niños de menor peso al nacimiento, que rápidamente progresa al desprendimiento de retina (DR). La AP-ROP se observa más frecuentemente en la zona I, aunque puede también presentarse en la zona II posterior (12).

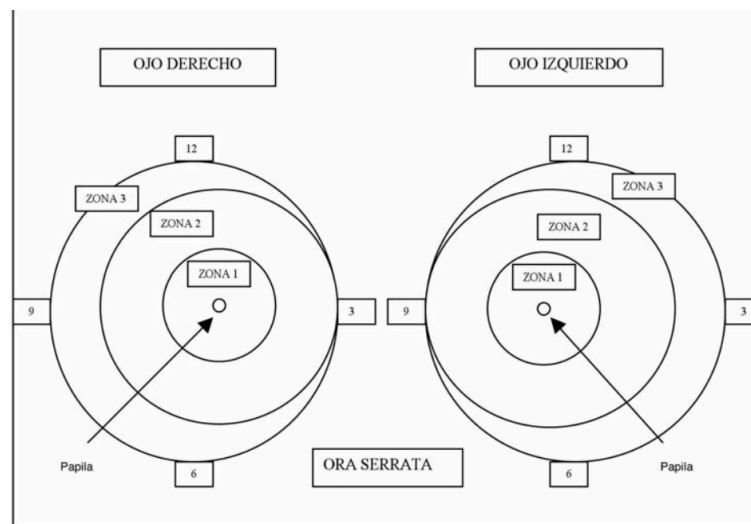


Fig 3.-Representación de la retina en sectores horarios y dividida por horas

1.5 INVOLUCIÓN DE ROP

La mayor parte de casos de ROP regresan espontáneamente por medio de un proceso de involución, es decir, mediante la evolución de una fase donde predomina la proliferación a otra esencialmente fibrótica. Uno de los primeros signos de estabilización de la enfermedad consiste en la no progresión al siguiente estadio de ROP de la ICROP. Se producen algunos signos morfológicos en la retina que permitirán al oftalmólogo caracterizar la regresión.

El proceso de involución tiene lugar fundamentalmente en la unión entre la retina vascular y avascular a medida que avanza periféricamente la vascularización retiniana y la cresta monticular cambiar en este proceso de color rosa salmón a blanco.

Las secuelas de este proceso incluyen un amplio espectro de cambios retinianos y vasculares posteriores. Cuanto más grave sea la fase aguda de la retinopatía, más probable será que los cambios involutivos sean graves a medida que la enfermedad cicatriza: áreas vasculares de gran extensión, ramificación anormal de vasos con formación de arcadas vasculares, vasos telangiectásicos....Los cambios pigmentarios pueden ser desde cambios sutiles a grandes zonas de hipo/hiperpigmentación tanto en vasos como en el epitelio retiniano pigmentario subyacente y los cambios en la interfase retinovitrea pueden mostrarse como líneas o crestas. Generalmente, a mayor gravedad de cambios periféricos, mayor gravedad de cambios en el polo posterior.

Todo esto lleva, de forma resumida, a fenómenos de tracción que pueden variar desde una ligera distorsión de la arquitectura de la fovea a graves desplazamientos de los grandes vasos retinianos y frecuentemente acompañados del arrastre de la retina sobre el disco óptico (heterotopia macular o ectopia). Como complicaciones tardías del ROP involutivo pueden producirse el desprendimiento de retina regmatógeno o, menos frecuentemente, exudativo (13).

1.6 CRIBADO DE ROP

El propósito del cribado es, por supuesto, detectar aquellos pacientes que requerirán tratamiento. Las indicaciones del mismo fueron establecidas como resultado del estudio CRYO-ROP y se mantuvieron vigentes desde el año 1988 hasta el 2003, consistían fundamentalmente en instaurar tratamiento en la enfermedad umbral. Posteriormente, esta indicación fue revisada (estudio ETROP) y se establecieron dos nuevas indicaciones para el tratamiento, vigentes a partir del año 2003 (20, 28):

- ROP Tipo I:
 - Zona I: cualquier estadio ROP con enfermedad plus o estadio 3 sin enfermedad plus.
 - Zona II: estadio 2 o 3 con enfermedad plus.

- ROP tipo II:
 - Zona I, estadio 1 o 2 sin enfermedad plus.
 - Zona II, estadio 3 sin enfermedad plus

El CRYO-ROP, Ensayo Multicéntrico de la crioterapia para la ROP en el que originariamente se incluyeron 291 niños pretérmino con peso al nacimiento inferior a 1251g que desarrollaron enfermedad umbral (aquella que necesita tratamiento) en uno o ambos ojos, tenía como objetivo evaluar a lo largo de 10 años de seguimiento la eficacia o no del tratamiento basado en crioterapia (crioablación de la retina periférica inmadura sin vascularizar), comparando un grupo sometido a tratamiento frente a otro control. El estudio permitió confirmar los beneficios de dicho tratamiento, ya que se observó una disminución consistente de los resultados tanto funcional como estructuralmente desfavorables en los prematuros sometidos a tratamiento y estos resultados permitieron afianzar la idea de la necesidad de un cribado que mejorase el pronóstico visual de los niños con esta patología (19).

Instaurando el tratamiento en estado umbral se consigue una reducción de hasta el 50% en la tasa de daño retiniano, con el objetivo de mejorar todavía más esta cifra y de la propuesta de algunos investigadores de instaurar un tratamiento todavía más precoz nace un estudio conocido como ETROP, anteriormente mencionado, que aboga por instaurar el tratamiento en la etapa “preumbral” de alto riesgo, definida como:

- Cualquier estado de ROP en zona I categorizado como inferior a ROP umbral.
- Estadio 2 en zona II con enfermedad plus.
- Estado 3 en zona II con enfermedad plus pero menor a cinco horas contiguas o ocho horas acumulativas.

El mencionado estudio demostró el beneficio de instaurar el tratamiento de forma aún más precoz, y este hecho, junto con la mayor supervivencia de los prematuros constituyen dos motivos fundamentales para el incremento que ha experimentado en los últimos años el cribado ocular en estos pacientes (20).

Son múltiples los países que cuentan con guías de actuación en función de la EG y PN, con las debidas modificaciones en función de la población, en la cual se deben basar los criterios de cribado, debido a las diferencias en cuanto a incidencias ya mencionadas. (21)

La Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Oftalmología y la Asociación americana de oftalmología pediátrica y estrabismo publicaron una serie de recomendaciones para llevar a cabo este cribado, cuyo objetivo para ser efectivo debe ser identificar adecuadamente aquellos pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento y programar de forma correcta futuras revisiones, evitando de esta forma la ceguera en niños no diagnosticados o tratados tardíamente. (22)

Dichas recomendaciones son las siguientes (22):

- 1) Todos los niños con un PN menor o igual a 1500g o EG menor o igual a 30 semanas, y niños entre 1500 y 2000g o EG>30 semanas que sean categorizados como en riesgo de sufrir ROP por sus pediatras deben ser sometidos a screening. Este screening debe ser realizado con un oftalmoscopio binocular indirecto después de la dilatación pupilar. Dicha dilatación debe ser suficiente para permitir una adecuada visualización del fondo de ojo pero no debe abusarse del número de gotas, pues la dilatación puede estar suprimida en estados avanzados de ROP y suponer por tanto, un riesgo para la salud cardiovascular y respiratoria del infante.
- 2) El examen de fondo de ojo debe ser llevada a cabo por un oftalmólogo con suficiente experiencia y conocimiento para poder identificar de forma precisa la localización y cambios secuenciales de ROP en la retina. La ICROP debe ser usada para clasificar los hallazgos.
- 3) Autores que han desarrollado recientemente nuevos algoritmos de cribado como WIN-ROP, CHOP-ROP... tienen otros factores en cuenta además de los dos mencionados en el punto 1. Según las academias, aún no hay suficiente evidencia en la literatura científica como para sustituir los actuales criterios por los nuevos algoritmos.
- 4) Exploraciones de seguimiento deben ser recomendadas por los oftalmólogos en base a los hallazgos en el fondo de ojo de acuerdo con la ICROP.
- 5) El final de dichas exploraciones será también algo a valorar por el oftalmólogo en base a la edad del paciente y hallazgos oftalmológicos.
- 6) El uso de imágenes fotográficas digitales de la retina y su posterior interpretación remota es una alternativa novedosa y en desarrollo al oftalmoscopio indirecto. Sin embargo, se han publicado pocos resultados de la comparación de ambos métodos y por ello se recomienda que un oftalmólogo cualificado realice una oftalmoscopia indirecta al menos una vez antes del tratamiento o de la finalización del cribado y sucesivas exploraciones de seguimiento.

El inicio del screening, según estas recomendaciones, debe iniciarse basándose en la edad post-menstrual (suma de la EG y la edad cronológica), en lugar de en la EG de forma aislada, ya que tiene una mejor correlación con el inicio de ROP. La tabla (Fig 4) que mostramos a continuación representa la edad sugerida para llevar a cabo el primer examen oftalmológico, evitar el desarrollo de ROP grave y al mismo tiempo evitar exámenes oftalmológicos traumáticos e innecesarios para el recién nacido. Fue desarrollada a partir de los datos extraídos en el ensayo CRYO-ROP y posteriormente confirmada por LIGHT-ROP, una década más tarde.

Gestational Age at Birth, wk	Age at Initial Examination, wk	
	Postmenstrual	Chronologic
22 ^a	31	9
23 ^a	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
Older gestational age, high-risk factors ^b	—	4

Shown is a schedule for detecting prethreshold ROP with 99% confidence, usually before any required treatment. —, not applicable.

^a This guideline should be considered tentative rather than evidence based for infants with a gestational age of 22 to 23 wk because of the small number of survivors in these postmenstrual age categories.

^b Consider timing on the basis of the severity of comorbidities.

(FIG 4.- PRIMER SCREENING OFTALMOLÓGICO BASADO EN EC).

La existencia de un programa de cribado en la unidad neonatal disminuye la incidencia de la enfermedad ya que por un lado se sensibiliza al personal implicado (pediatras, neonatólogos, oftalmólogos, personal de enfermería...) y además se minimizan los factores clínicos de riesgo relacionados.

Para asegurar la calidad del programa de cribado se han establecido las siguientes recomendaciones (23, 24):

- Información oral y escrita a los padres antes de la primera exploración.
- las guías de cribado y tratamiento deberían constar por escrito en las unidades neonatales.
- Un neonatólogo y un oftalmólogo deben revisar y analizar periódicamente los criterios de cribado y tratamiento.
- La existencia de un sistema que evalúe el correcto cumplimiento del cribado.
- La existencia de un plan de traslado, alta y seguimiento de los pacientes.

1.6.1 PROCEDIMIENTO (21)

1- DILATACIÓN PUPILAR: se administrará colirio de ciclopentolato al 0.5% y de fenilefrina al 2,5%, una gota cada 30 minutos; será necesario repetir 2-3 dosis. Tras cada instilación se realizará una compresión con una gasa en el borde interno del ojo para evitar el paso de las sustancias utilizadas al conducto lacrimal. Posibles efectos secundarios de estos colirios son: apnea, bradicardia, hipotension, etc, debido a su absorción sistémica.

2- ANALGESIA: se debe intentar en la medida de lo posible asegurar el bienestar del RN durante la exploración mediante anidamiento y contención, paracetamol (15mg/kg vía oral, 30 minutos antes de la exploración), colirio anestésico de oxibuprocaina (una gota antes de iniciar la exploración), sacarosa en solución oral al 24% según peso del RN, lubricación de la córnea con suero salino fisiológico y mantener medidas de bienestar neonatas en las 8.12 horas siguientes a la intervención, evitando estímulos visuales (luz) con un protector de incubadora.

3- EXPLORACIÓN: realizada por un oftalmólogo experimentado mediante oftalmoscopio binocular indirecto y una lente convergente esférica, tras amplia dilatación pupilar y el uso de espejo e indentor escleral neonatal desechable.

4-REGISTRO DE LA EXPLORACIÓN: el oftalmólogo deberá anotar en cada exploración la filiación y fecha de nacimiento, EG y PN, fecha del examen y edad en semanas, diagnóstico (si tiene ROP o no) así como la zona, estadio, extensión, sectores horarios y si hay o no enfermedad plus.

1.6.2 INTERVALO ENTRE CONTROLES:

Será el oftalmólogo el que deba indicar la fecha de la próxima examinación de fondo de ojo y dejarlo reflejado en la historia clínica del paciente. El próximo control se realizará en (25, 13):

- 1) Una semana o menos:
 - Estado 1 o 2 de ROP en zona I
 - Estadio 3 de ROP en zona II
 - Cualquier enfermedad plus o preplus.
- 2) Una a dos semanas:
 - Vascularización inmadura en zona I (no ROP)
 - Estadio 2 de ROP en zona II
 - Regresión en zona I
- 3) Dos semanas:
 - Estadio 1 de ROP en zona II
 - Regresión de ROP en zona II
- 4) Dos a tres semanas:
 - Vascularización inmadura en zona II (no ROP)
 - Estadio 2 o 3 de ROP en zona III
 - Regresión de ROP en zona III.

Los controles de fondo de ojo podrán finalizarse si se presenta en el paciente alguna de las siguientes condiciones (25):

- Edad posmenstrual de 45 semanas y ausencia de enfermedad preumbral.

- Vascularización en zona III si previamente no ha existido ROP y si la EG posmenstrual es superior a 36 semanas.
- Regresión de ROP con certeza de no reactivación que se define cuando al menos en dos exámenes consecutivos exista: pérdida de aumento de gravedad, resolución parcial que progresa a resolución completa, cambio en el color de la cresta monticular de salmón a rosa, transgresión de los vasos a través de la línea de demarcación e inicio del proceso de reemplazar las zonas de enfermedad activa por tejido cicatricial.

1.6.3. OTROS MÉTODOS DE CRIBADO

Estas recomendaciones, establecidas por la APA en 2013, son seguidas en la mayor parte de Norteamérica y Europa occidental y gracias a las cuales se consiguen captar a la práctica mayoría de pacientes que requerirán tratamiento en países desarrollados. Por contraposición, este cribado (EG y PN) en países con economías emergentes pierde muchos pacientes que sufrirán ROP subsidiario de tratamiento, por ello es necesario la aplicación de cribados ampliados o de forma individualizada.

Otros métodos de cribado han sido desarrollados, los cuales, comentaremos a continuación .

Los niveles de IGF-I han sido monitorizados en diversos estudios con el fin de determinar su relación con la ROP y poder establecerlo como un predicador fiable del riesgo de padecer la enfermedad (29, 30, 31, 33). AP. Muñuzuri et al. demostraron la relación que existe entre niveles bajos de IGF-I medidos en la tercera semana post-parto y el riesgo de desarrollo de ROP, estableciendo como punto de corte la cifra de 30ng/mL, la cual tiene una sensibilidad del 90% en el diagnóstico de ROP, constituyendo un factor independiente de la edad gestacional. Estudiaron también los cambios en los niveles de dicha sustancia de la 3-5 semana post parto, y aunque no se encontraron resultados estadísticamente significativos, sí se observó que aquellos niños que desarrollaban altos grados de ROP sufrían un rápido incremento de las cifras séricas de IGF-I en sangre en ese período, mientras que aquellos que no desarrollaban la enfermedad, o lo hacían en estadios leves, sufrían tan solo un ligero aumento, sin embargo esta afirmación debe seguir siendo objeto de estudio (1).

El estudio G-ROP-1 permitió desarrollar un nuevo método de cribado basado en la ganancia ponderal al nacimiento, cuya sensibilidad fue del 100% y permitió reducir exámenes oftalmológicos innecesarios en un 30% de casos. Fue validado posteriormente por el estudio G-ROP-2, demostrando que tiene mayor sensibilidad y especificidad de que las recomendaciones de screening actuales (35).

WINROP (weight, insuline-like growth factor I, neonatal, retinopathy of prematurity) fue un algoritmo de riesgo desarrollado por Lofqvist, Hellstrom, Smith, et al. en un intento por reducir el número de niños que requieren controles, está disponible online y permite

determinar el riesgo de desarrollar ROP introduciendo: PN, EG y mediciones semanales del peso como sustitutas de los niveles de IGF-I en sangre. En 2009 publican los resultados, encontrando que este algoritmo consigue una sensibilidad del 100% y una especificidad que ronda el 80% (32, 33), aunque estas cifras bajan en países en vías de desarrollo por múltiples causas, entre las cuales se encuentra la dificultad que existe para realizar un seguimiento riguroso de la ganancia ponderal de los niños (34).

El modelo CHOP-ROP intenta predecir aquellos infantes con riesgo de ROP basándose en tres parámetros: edad gestacional, peso al nacimiento y ganancia ponderal post-nacimiento. En estudios posteriores cuyo objetivo es la validación de este método de screening para instaurarlo en la práctica clínica, se demostró que el modelo aporta una alta sensibilidad, pero no alcanza el 100% (36), hasta el 2,5% de los niños con ROP tipo I o tipo II podrían perderse. Por ello, este modelo podría utilizarse para establecer un cronograma de exploraciones modificado y reducir el número de exploraciones innecesarias en hasta un 28,4%, pero no identificaría a todos los pacientes en riesgo de ROP con plena confianza.

Existen muchas razones por las que un modelo predictivo puede no funcionar correctamente cuando se aplica a una nueva muestra con individuos de características demográficas y médicas diferentes. Por tanto, la validación de un modelo es un paso fundamental antes de la implementación clínica. Al igual que en CHOP-ROP, el modelo WINROP y otros existentes, tenían en los estudios de desarrollo una sensibilidad del 100% para ROP grave, pero demostraron una menor sensibilidad en diversos estudios de validación multicéntricos y en parte por ello, ninguno se ha propuesto como sustituto definitivo de los criterios de screening actuales (36, 37, 38).

1.6.4. SITUACIÓN ACTUAL DEL SCREENING EN LAS UNIDADES NEONATALES ESPAÑOLAS

Lo expuesto a continuación es resumen con las conclusiones principales de un estudio transversal en el que se elaboró un cuestionario con 50 preguntas abiertas y cerradas sobre los criterios de screening de las unidades neonatales españolas tanto del sector público como privado, que atienden a prematuros de menos de 1500g de peso al nacimiento. Se obtuvieron respuestas de las 17 comunidades autónomas y de las 2 ciudades autónoma del territorio español. La tasa de respuesta fue del 90% y el período de envío y recepción del cuestionario fue el comprendido entre enero de 2002 y mayo del 2003.

Las conclusiones del estudio fueron las siguientes:

- En todos los centros participantes se realiza el cribado de ROP.
- Sólo el 62,9% de los centros disponen de un protocolo de cribado de forma escrita.
- El 79,8% realiza la exploración de fondo de ojo a todos los RN con un peso inferior a 1500g al nacer.

- El 51,6% de los centros incluidos establece el punto de corte en 32 semanas de EG para realizar el cribado.
- El 73% de los centros considera la administración de suplementos de oxígeno en los niños prematuros como criterio de cribado independiente.
- El 51% de centros no usa otros criterios aparte de EG, PN y suplementación de oxígeno.

Las recomendaciones internacionales y de otros estudios, como ya hemos mencionado, aconsejan contar con protocolos por escrito y comunes de este screening, no solo debido a que facilitan en gran medida el correcto cumplimiento del mismo, sino que también son una forma de defensa legal en caso de que ocurra algún problema, de hecho, en EEUU, una de las causas más frecuentes de demandas a servicios de neonatología es por problemas que surgen en este procedimiento. Facilitaría también la realización de estudios comparativos multicéntricos y aportaría datos de incidencia más ciertos (27).

1.7 TRATAMIENTO DE ROP

Las estrategias terapéuticas actuales se centran en la fase II de la enfermedad, donde habíamos mencionado que predominaba la proliferación, pues, en la actualidad, no hay ninguna terapia que tenga como diana la cascada patogénica de la primera fase de la enfermedad, por tanto, todo tratamiento hoy en día está dirigido a detener la proliferación vascular incontrolada que se produce en esta segunda fase. Hay tres pilares fundamentales en los que se apoya el tratamiento: crioterapia, laser (ambas se fundamentan en la ablación de la retina periférica) y más recientemente se ha introducido la terapia con fármacos anti-VEGF, en lo que constituiría un uso “off-label” de los mismos. Todas estas terapias tienen un objetivo común: reducir los niveles de VEGF, bien sea mediante ablación de la retina periférica o inactivando las moléculas VEGF.

El estudio CRYO-ROP, llevado a cabo desde 1986 al 1988, demostró la eficacia y beneficios del tratamiento con crioblación de la retina en el estadio umbral de la enfermedad. Posteriormente se demostraron las ventajas del láser frente a la crioblación, que demostraba efectos iguales o incluso mejores y mejores tasas de complicaciones a nivel sistémico (46), y el estudio ETROP recomendó el tratamiento en fase “pre-umbral de alto riesgo”, conocida como ROP tipo I y una estrategia de observación y seguimiento para ROP tipo II.

Actualmente, la ablación láser de la retina constituye el tratamiento de elección, con muy buenos resultados tanto estructurales como funcionales, aunque no exenta de complicaciones como quemaduras de cornea e iris, hemorragia o isquemia del segmento anterior, elevación aguda de la presión tras fotocoagulación panretinal extensa e incluso glaucoma de ángulo cerrado, de hecho, la elevación aguda de la presión intraocular es algo que ocurre con relativa frecuencia y, por ello, la mayoría de niños reciben medicación anti-glaucoma durante unos días tras la intervención, también se han notificado casos de cataratas y ptosis bulbo tras el tratamiento. (39, 40, 41, 42). La miopía también constituye una complicación visual relevante

a largo plazo en los pacientes tratados, y parece estar en relación con el número de “quemaduras” que han sido recibidas, lo que está en estrecha relación con la gravedad de la enfermedad (43). Otras complicaciones frecuentes son anisometropía y estrabismo (47).

Por otro lado, los fármacos anti-VEGF pueden ser administrados fácilmente mediante una inyección intravítrea, evitando así la sedación en el paciente. Las inyecciones pueden ser administradas rápidamente (2-3 minutos por ojo) en comparación con el tratamiento láser, en el cual se requieren unos 30-40 minutos por ojo, requiere menos equipo especializado, menor estrés para el recién nacido y parece ser una opción atractiva en situaciones donde el tratamiento láser resultaría dificultoso, como niños en situación inestable o con opacidades de la capa media (44). Además, en países en vías de desarrollo donde no hay fácil acceso a equipos láser o a oftalmólogos especializados, suponen una opción tentadora, aunque necesitarían una monitorización posterior para vigilar posibles recurrencias o complicaciones sistémicas a largo plazo derivadas del tratamiento (45). Sin embargo, aunque el uso de este tipo de fármacos está ampliamente extendido en problemas retinianos vasculares del paciente adulto, presenta más problemática en el prematuro, pues VEGF tiene un papel crucial en el normal desarrollo de muchos órganos como los riñones, cerebro y pulmones, donde la vascularización necesita seguir desarrollándose, y una vez administrados de forma intravítrea, permanecen durante semanas a concentraciones séricas significativas, además, se han asociado a mayores tasas de recurrencia de la enfermedad (48). Cada día se constituyen los anti-VEGF como una opción terapéutica más plausible, resulta tentador especialmente por su rapidez en actuación, pues inhibe directamente a las moléculas de VEGF, en lugar de atacar a su formación (mecanismo de acción del láser), sin embargo es necesaria una mayor investigación sobre su vida media, efectos a largo plazo, posibles reactivaciones de la enfermedad, toxicidad ocular... para que puedan consolidarse como un tratamiento de rutina en ROP.

Existen actualmente 4 opciones diferentes de fármacos anti-VEGF que se posicionan como opciones para el tratamiento de ROP: Bevacizumab (nombre comercial: Avastin), Ranibizumab, Pegatinib y Aflibercept.

Bevacizumab, se presenta como la opción más barata pero también cuenta con una vida media mayor, no solo en la zona vítrea, sino también a nivel sistémico, se trata de un anticuerpo monoclonal de 149 kDa y que tiene una vida media sérica de 21 días tras la inyección intravítrea en prematuros (49), otras opciones, por ejemplo, Ranibizumab, cuya vida media sérica es de aproximadamente 9 días, cae lenta, pero notablemente tras 29 días post-inyección (50).

2. OBJETIVOS

La necesidad de un diagnóstico precoz para establecer un plan terapéutico adecuado, bien sea fotocoagulación láser o administración intraocular de nuevos fármacos anti-VEGF ha llevado a la AAP (Asociación Americana de Pediatría) a establecer unas recomendaciones para la realización sistemática y protocolizada de la exploración ocular en los niños prematuros, de forma que todos aquellos con un peso igual o inferior a 1500gr o edad gestacional igual o menor a 30 semanas, así como aquellos pacientes entre 1500 y 2000g o de edad gestacional superior a 30 semanas con clínica inestable o que precisen soporte respiratorio, deben ser sometidos de igual forma a estas exploraciones (13).

Todas estas exploraciones tienen la finalidad de instaurar un tratamiento de forma precoz, evitando así los resultados desfavorables, tanto anatómica como funcionalmente hablando, en la visión del recién nacido. Por ello, el objetivo fundamental y primario de este trabajo es hacer una revisión de la bibliografía disponible para evaluar la eficacia en cuanto a resultados estructurales y funcionales retinianos y seguridad de la terapia láser (de elección actualmente), respecto a los nuevos fármacos anti-VEGF.

Por otra parte, tiene una intención de aprendizaje que está destinada a la adquisición de competencias procedimentales en cuanto al uso de la medicina basada en la evidencia por parte de la persona que realiza este trabajo. Para ello se hace uso de un protocolo estructurado, el cual se inicia con la formulación de la pregunta clínica, continua con una localización de los estudios disponibles sobre el tema en cuestión, análisis de los resultados hallados en estos estudios e intentar juzgar la aplicabilidad de los mismos en la práctica clínica diaria, aspecto fundamental de la actividad investigadora en el ámbito sanitario.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA

La recogida bibliográfica se realizó a partir de la base de datos PubMed. Todas las referencias fueron importadas al gestor bibliográfico Mendeley.

Se utilizaron como palabras clave los términos: ROP, LASER y ANTIVEGF, utilizando los operadores booleados “AND” y “OR”, de tal forma que en el gestor de búsqueda se introdujo lo siguiente: ROP AND LASER OR ANTIVEGF. El día de la realización de la búsqueda fue el 19/04/2021.

Todas las publicaciones recuperadas de la búsqueda fueron examinadas mediante lectura de sus correspondientes título y resumen, aplicando en ese momento los criterios de inclusión o elegibilidad y exclusión que ahora detallaremos. Finalmente, el análisis de texto completo se realizó solo en aquellas que se consideraron potencialmente elegibles después de este primer cribado.

3.2 CRITEROS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los filtros de búsqueda incluyeron: ensayos clínicos y estudios de casos comparativos, sin límite en la fecha de publicación, que tengan como idioma inglés o castellano y deberán ser estudios hechos en humanos, desde el nacimiento hasta los 23 meses.

Como criterios de inclusión, las muestras poblacionales deben incluir a pacientes prematuros con ROP, debe existir un grupo intervención a tratamiento con anti-vegf, bien sea solo o de forma combinada con láser y un grupo control a tratamiento con láser y atendiendo a los resultados, deben incluir discusiones sobre eficacia del tratamiento en cuanto a resultados estructurales y/o funcionales de la retina o perfil de seguridad.

Los criterios de exclusión fueron: Resumen no visible de una publicación sin acceso como miembro de la USC, uso terapéutico de los fármacos anti-vegf en otras patologías que no son objeto de estudio de este trabajo, población a estudio que no sean pacientes prematuros que sufren ROP, publicaciones que hagan mención de condiciones especiales o enfermedades concomitantes en los pacientes y estudios centrados en la dosificación de fármacos.

Criterios PICOS	
Participantes	Pacientes prematuros que sufren ROP.
Intervención	Aplicación de medidas terapéuticas basadas en la inyección intravítrea de fármacos anti-vegf o anti-vegf combinado con láser en prematuros que sufren ROP.
Comparación	Aplicación del tratamiento de ROP estándar hasta el momento: terapia láser, en recién nacidos con ROP.
Resultados	Repercusión de ambos tratamientos a nivel estructural y funcional de la retina y globo ocular así como perfil de seguridad y eficacia.
Diseño del estudio	Revisión bibliográfica, detallada y selectiva.

Tabla 2: criterios PICOS

3.3 BÚSQUEDA DETALLADA EN PUBMED (CRITERIOS PRISMA).

La búsqueda detallada se expone en la Figura 5, empleando los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 33.649 artículos y tras la aplicación de los filtros de búsqueda anteriormente mencionados, resultaron en 215, de los cuales, ninguno estaba duplicado. De los 215 artículos candidatos a ser seleccionados para esta revisión, tras leer el título y resumen de todos ellos, se descartaron aquellos que no tratasen sobre recién nacidos prematuros con ROP, del tratamiento de la patología a estudio y aquellos que no comparasen un grupo intervención con la nueva terapia anti-vegf sola o en combinación con láser en contraposición al grupo control con láser únicamente y que no tuviesen un tiempo de seguimiento adecuado para poder valorar los resultados de las distintas terapias. Finalmente, 24 publicaciones fueron seleccionadas para su lectura completa. De las 24 publicaciones, las siguientes fueron eliminadas, quedan un total de 22 publicaciones (51-72):

1. Kuo H-K, Sun I-T, Chung M-Y, Chen Y-H. Refractive Error in Patients with Retinopathy of Prematurity after Laser Photocoagulation or Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmol J Int d'ophthalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift fur Augenheilkd.* 2015;234(4):211–7. Por no adecuarse los grupos a comparar con los definidos en los criterios de inclusión.
2. Mintz-Hittner HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5):685–6. Fue eliminado por no tratarse de un estudio comparativo ni un ensayo clínico.

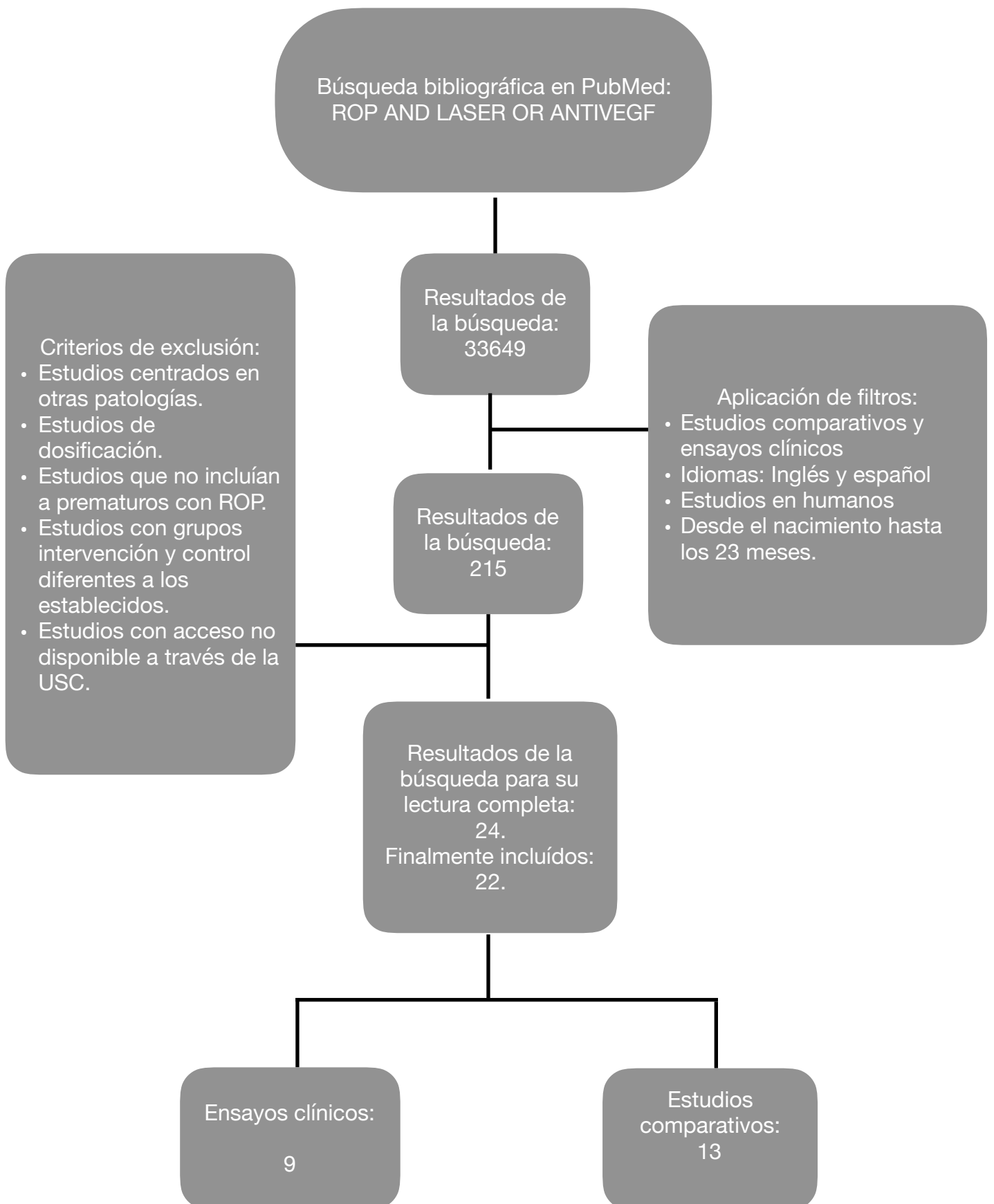


Fig 5. Cribado de la búsqueda. Criterios PRISMA

4. RESULTADOS

Autores y año de publicación	Diseño del estudio	Tiempo de seguimiento post-tratamiento	Dosis y condiciones de administración de tratamiento	Estadios de ROP incluidos.
Ahmed et al.	Estudio comparativo retrospectivo.	Evaluación a los 2 años de edad.	IVB combinada con terapia láser vs láser solo.	
Autrata et al.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.	Media seguimiento en Pegatinib+láser: 19,3 semanas (5-37), Media de seguimiento en laser: 21.5 semanas (4-38).	Dosis de pegatinb: 0.3mg/0.02mL.	Estado 3+ en zona I o zona II posterior.
Barry GP et al. 2019	Estudio comparativo retrospectivo	Se evalúan a las 8 semanas post-tratamiento.	Dosis de bevacizumab: 0.375-0.625mg/ojo. A pie de cama y con sedación intravenosa. Terapia láser: intubación y anestesia general en quirófano.	ROP Tipo I.
Geloneck MM et al. 2014	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Se evalúan a los dos años y medio los pacientes pertenecientes al ensayo clínico BEAT-ROP.	Dosis de bevacizumab: 0.625mg, con anestesia tópica. Terapia láser: anestesia general en quirófano.	Estadio 3+ de ROP o AP-ROP en zona I o II posterior.
Ekinci et al.	Estudio comparativo retrospectivo	Evaluación a los 6 meses de edad corregida.	Dosis de aflibecept: 1mg/0.025mL bajo anestesia tópica en px (paciente) con enfermedad en zona I o AP-ROP sin adecuada dilatación por rubeosis y presencia de hemorragia vítrea o condiciones generales que impedían láser. Tratamiento con láser diodo: en px que no cumplían los criterios anteriores y cuya enfermedad se localizaba en zona II. Bajo anestesia general en quirófano	Rop tipo I o AP-ROP.

Autores y año de publicación	Diseño del estudio	Tiempo de seguimiento post-tratamiento	Dosis y condiciones de administración de tratamiento	Estadios de ROP incluidos.
Harder BC et al. 2013	Estudio comparativo retrospectivo	Se evalúan los pacientes periódicamente tras el procedimiento y a los 12 meses tras el nacimiento.	Dosis de bevacizumab: 0.375 (n=9) o 0.625mg (n=3) a pie de cama, con sedación y anestesia tópica. Terapia láser de argón.	Estado 3+ de ROP en zona I o II posterior.
Hwang CK et al. 2015	Estudio comparativo retrospectivo	Mínimo 6 meses post-tratamiento.	Dosis de bevacizumab: 0.625mg Terapia láser con intubación y sedación.	Rop Tipo I en zona I o II posterior.
Isaac M et al. 2015	Estudio comparativo retrospectivo	Seguimiento durante al menos 6 meses.	Dosis de bevacizumab: 0.625mg/0.025ml con anestesia tópica a pie de cama. Terapia con láser diodo	Rop tipo I en zona I o II posterior.
Karkhaneh R et al. 2016	Ensayo clínico aleatorizado no enmascarado.	Seguimiento hasta 90 semanas de EP (edad post-menstrual).	Dosis de bevacizumab: 0.625mg/0.025ml en quirófano con anestesia tópica. Terapia con láser bajo anestesia general o anestesia tópica y sedación si el estado general del pretérito lo determinaba.	Top tipo I en zona II.
Kennedy KA et al. 2018	Ensayo clínico controlado y aleatorizado, no enmascarado.	Evaluación de los resultados médicos y de neurodesarrollo entre la 18-22 meses de edad corregida.	Dosis de bevacizumab: 0.0625mg/0.025mL. Terapia láser convencional.	Estado 3+ en zona I o zona II posterior.
Lee Y-S et al. 2018	Estudio comparativo retrospectivo	Evaluación a los 4-6 años.	Dosis de bevacizumab: 0.0625mg/0.025mL. Terapia con láser de diodo.	Rop tipo I.
Lepore D et al. 2014	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Evaluación a los 9 meses del tratamiento.	Dosis de bavacizumab: 0.5mg/0.02mL. Terapia con láser. Terapia láser en un ojo vs anti-vegf en el contrario.	Rop tipo I en zona I.

Autores y año de publicación	Diseño del estudio	Tiempo de seguimiento post-tratamiento	Dosis y condiciones de administración de tratamiento	Estadios de ROP incluidos.
Lepore D et al. 2018.	Estudio de seguimiento mediante FA (angiografía fluorescente).	Evaluación a los 4 años de edad.		Rop tipo I en zona I.
Lepore D et al. 2020.	Estudio de seguimiento mediante OCT y OCTA.	Evaluación a los 4 años de edad.		Rop tipo I en zona I
Mintz-Hittner HA. 2011	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Evaluación a las 54 sem EPM.	Dosis de bevacizumab: 0.625/0.025mL. Terapia láser	Rop Tipo I en zona I o II posterior, estadio 3+.
Moran S et al. 2014	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Hasta los 2 años de edad.	Dosis de bevacizumab: 1.25mg/0.1mL y terapia láser convencional. Ambas bajo sedación con morfina.	ROP estadio 3+ en zona I (n=4) y ROP en estadio 3+ zona II posterior (n=10).
Morrison D et al. 2018	Estudio comparativo retrospectivo de los pacientes tratados en estudio G-ROP (1004 ojos de 512 px sometidos a tratamiento, de los 7483 px diagnosticados de ROP)	Seguimiento hasta 15 meses post-tratamiento.		Rop tipo I y ROP en zona III con enfermedad plus. Rop tipo II y ROP en zona III sin enfermedad plus.
Mueller B et al. 2017	Estudio comparativo retrospectivo.	Seguimiento hasta 12-15 meses de edad.	Dosis de bevacizumab: 0.625mg/0.025mL. bajo sedación. Terapia láser bajo anestesia general.	Rop tipo I en zona I o II posterior y zona II periférica.
Raghuram K et al. 2019	Estudio comparativo retrospectivo.	Seguimiento hasta los 18-24 meses de edad corregida.	Dosis de bevacizumab: 0.625mg/0.025ml. Terapia con láser diodo.	Rop en zona I: cualquier estadio con enfermedad plus y estadio 3 sin enfermedad plus. Rop en zona II: estadio 2 o 3 con enfermedad plus, estadio 3 o 4a sin enfermedad plus.
Shah PK et al. 2019	Estudio comparativo retrospectivo.	Seguimiento hasta que ROP regresó o, en caso de px tratados con anti-vegf, hasta que la enfermedad recurre o la retina se vasculariza por completo.		AP-ROP

Autores y año de publicación	Diseño del estudio	Tiempo de seguimiento post-tratamiento	Dosis y condiciones de administración de tratamiento	Estadíos de ROP incluidos.
Stahl A et al. 2019	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Seguimiento hasta las 24 semanas (día 169) tras tratamiento.	Dosis de ranibizumab: 0.2 mg o 0.1 mg en ambos ojos. Terapia láser convencional.	Rop zona I, estadio 1+, 2+, 3 y 3+ o zona II, estadio 3+ y AP-ROP.
Zhang G et al. 2017	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Intervalo de seguimiento mín. de 6 meses post-tratamiento.	Dosis de Ranibizumab: 0.3mg/0.03mL con anestesia tópica en quirófano de oftalmología. Terapia láser bajo sedación en uci neonatal.	Estadio 2+ o 3+ en zona II.

	n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
Autrata et al.	76px/ 152 ojos. 34px/ 68 ojos pegatinib+láser. 42px/ 84 ojos en láser.	Pegatinib+ láser: 24.9±1.3 y 773±158 Láser: 25.2±1.4 y 795±166	<ol style="list-style-type: none"> 1. No recurrencia:85.4% (29/34 pacientes) en pegatinib+láser, 50% (21/42 pacientes) en láser. P valor=0.0197 2. Resultados estructurales desfavorables:10,3% vs 39.2% (p valor=0.0149) 3. Intervalo desde tratamiento hasta recurrencia en semanas: 15.1±4.1 vs 5.9±4.8 (p valor=0.0172) 4. Disminución de los signos de enfermedad plus en semanas: 1.29±0.24 vs 2.61±0.73 (p valor= 0.0043).

	n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
Lee et al.	17px/33 ojos IVB 13px/24 ojos Láser 12px/ 23 ojos laser+ IVB	IVB: 26.6±1.6 y 874.1±228.7 Laser: 26.6±2.5 y 803.1±144.9 Laser+IVB: 24.8±1.9 y 717.4±115.6.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Miopía (D): 0.2±4.4 en IVB, -2.0±4.0 en Laser, -1.5±3.2 en láser+IVB;(p valor: 0.001) 2. Astigmatismo(D): -1.3±0.9 en IVB, -1.4±0.7 en laser, -1.8±1.2 en láser+IVB; (p valor=0.14) 3. Error de refracción (D): -0.1±3.3 en IVB, -2.5±4.2 en laser, -2.6±3.5 en laser+IVB (p valor= 0.003).
Harder et al.	12px/23 ojos IVB (uno fue eliminado por recibir doble terapia IVB+Laser). 13px/26 ojos láser	IVB: 25.2±1.6 y 622±153. Laser: 25.3±1.8 y 717±198	<ol style="list-style-type: none"> 1. Miopía (D): -1.04±4.4 en IVB, -4.41±5.5 en laser; (p valor=0.02). 2. Astigmatismo (D): -1.0±1.04 en IVB, 1.82±1.41 en laser; (p valor= 0.03). 3. Efectos sistémicos durante seguimiento: no.
Kennedy et al.	18 px inicialmente fueron seleccionados, 1 no se incluyó por pérdida de seguimiento, 1 falleció. 16 px finalmente incluidos, IVB: 7 px, Láser: 9 px. (Estudio con limitaciones debido al pequeño tamaño muestral, su fin es notificar algún posible caso de anomalía en el neurodesarrollo para los niños tratados con IVB vs laser.)	IVB: media 25 sem (rango 23.7-26.0) y 678g (rango 600-780) Laser: media 24.4 sem (rango 23.4-25.7) y 605g (rango 489-715).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Score cognitivo (diferencia en medianas, 95% IC): 10 (rango -5 a 30); p valor= 0.06 2. Score de lenguaje ("): 12 (rango -5 a 30); p valor= 0.18 3. Score motor ("): 8 (rango -15 a 33); p valor= 0.22. 4. Parálisis cerebral ("): 1.29 (0.24 a 6.99); p valor= 1.
Karkhaneh et al.	46px/ 86 ojos IVB 36px/ 72 ojos láser	IVB: 28.37 ±1.96 y 1133±344 Laser: 28.50±1.99 y1202±321	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retratamiento por fallo del primero (=persistencia/ recurrencia de ROP): 9 (10.5%) en IVB, 1 (1.4%) en laser; P valor =0.018. 2. Necesidad de cirugía tras tratamiento: 1(1.4%) en IVB, 0 en láser. P valor= 0.54.

	n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
Hwang et al.	11px/ 22 ojos IVB 17px/ 32 ojos Laser (1 ojo de 2 px fueron eliminados del estudio por no cumplir criterios de inclusión).	IVB: 24.2±1.0 y 668.1±127.3 Laser: 24.8±1.2 y 701.4±118.8	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recurrencia: 14% en IVB, 3% en laser. 2. Poder de refracción en zona I: -3.7±3.3 en IVB, -10.1±10.5 en Laser; p valor: 0.41; en zona II: 0.6±1.7 e IVB y -4.7±4.6 en laser; p valor= 0.002. 3. Complicaciones: desprendimiento de retina en 1 ojo de laser, ectopia macular en 5 ojos de laser.
Isaac M. et al	13px/23 ojos IVB 12px/22 ojos láser	IVB: 25.2±1.4 y 722±131 Láser: 25.0±1.1 y 674±175	<ol style="list-style-type: none"> 1) Resultados estructurales desfavorables: 0 en ambos grupos 2) Agudeza visual (media±DE logMAR): 0.99±0.38 en IVB y 0.71±0.36 en láser (p valor= 0.34) 3) Error de refracción(D): -3.57±6.19 en IVB y -6.39±4.41 en láser (p valor=0.33). 4) Número de visitas durante el seguimiento: 16±6 en IVB y 6±3 en láser (p valor<0.0001)
Zhang et al.	25px/ 50 ojos IVR 25px/ 50 ojos laser diodo Los 50 px fueron randomizados.	IVR: 28.96±1.59 y 1220±320 Laser: 28.27±1.84 y 1060±240	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recurrencia: 52% en IVR (26 ojos) y 4% (2 ojos) en laser; p valor= 0.001. 2. Complicaciones: no se encontraron en ningún grupo.

n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
<p>Lepore et al. 2014.</p> <p>Un ojo fue aleatoriamente seleccionado para terapia láser y el otro, para bevacizumab. 13 px en total. 12 ojos IVB 11 ojos láser.</p>	<p>Zona I, estadio 3+ (6 ojos): media EG 25 (24-27), media PN 693 (615-710) Zona I, estadio 3 (20 ojos): media EG 25.7 (23-29), media PN 705 (450-750).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Anomalías maculares: 75% en IVB, 36.5% en láser (p valor < 0.05) 2) Pérdida del lecho capilar: 91.6% en IVB, 27.3% en láser (p valor: <0.001) 3) Patrón coroidal anormal: 50% en IVB, 27.7% en láser (p valor no significativo). 4) Shunts arterio-venosos: 91.6% en IVB, 18.2% en láser (p valor<0.001) 5) Ovillos vasculares: 91.6% en IVB, 27,3% en láser (p valor<0.001)
<p>Lepore et al 2018</p> <p>Continúa el seguimiento de los pacientes del ensayo realizado previamente. 21 px 20 ojos IVB 19 ojos láser</p>	<p>Pacientes incluidos en el ensayo clínico llevado a cabo por Lepore et al. en 2014, analizados a la edad de 4 años mediante FA (angiografía fluorescente)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Anomalías maculares: 50% en IVB vs 15.8% en láser. 2) Pérdida de lecho capilar: 75% en IVB vs 10.5% en láser 3) Patrón coroidal anormal: 55% en IVB vs 5.3% en láser 4) Shunts arterio-venosos: 85% en IVB vs 10.5% en láser. 5) Anomalías de ramificación: 85% en IVB vs 0% en láser.
<p>Lepore et al. 2020</p> <p>18px/ 36 ojos</p>	<p>Pacientes incluidos en el ensayo clínico llevado a cabo por Lepore et al. en 2014, analizados a la edad de 4 años mediante OCT (optical coherence tomography) y OCTA(OCT angiography).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Agudeza visual 0.61±0.36 en IVB, 0.71±0.43 en láser. P valor= 0.360. 2) Refracción equivalente esférica 0.18±3.04 en IVB, -0.64±4.55 en láser. P valor= 0.328. 3) Hallazgos morfológicos mediante OCT (optical coherence tomography): no difieren de forma estadísticamente significativa entre ambos grupos.

	n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
Barry et al.	Se dividen los pacientes en dos grupos, aquellos tratados <36 EPM y aquellos ≥36 EPM. 115px/ 222 ojos que cumplían los criterios fueron seleccionados de los 139 iniciales. <36 sem EPM: 17px/34 ojos IVB, 28px/56 ojos láser. ≥38 sem EPM: 1px/ 2 ojos IVB, 70px/132 ojos láser.	<36 sem EPM, media EG total: 24.8, media PN total: 694.8. ≥36 sem EPM, media EG total: 25.6, media PN total: 737.2.	1) DR (estadio 4A, 4B o 5) en aquellos tratados <36 sem EPM: 0% en IVB, 16.1% en láser (p valor= 0.012). 2) DR (“) en aquellos tratados ≥36 sem EPM: 0% en IVB, 0.8% en láser (no estadísticamente significativo por bajo n° px en láser).
Mintz-Hittner et al. 2011.	150 pacientes inicialmente incluídos. 143 sobrevivieron a las 54sem EPM. Zona I: 64 px total, 31 px en IVB, 33 en láser. Zona II: 79 px total, 39 en IVB, 40 en láser.	Zona I IVB: 24.2 ±1.3 y 615.2±139.5 Zona I láser:24.3±1.6 y 657.9±159.5 Zona II IVB: 24.5±1.2 y 689.2±111.3 Zona II láser: 24.5±1.4 y 680.7±156.8	1) Recurrencia de ROP en la 54 sem EPM Zona I: IVB 6%, láser 42%; p valor= 0.003 Zona II: IVB 5%, láser 12%; p valor= 0.27.
Mueller et al.	37px/ 74 ojos IVB. 17px/ 34 ojos láser.	Zona I posterior (4 px), media: 24 y 461 Zona II posterior (29px), media: 24.9 y 642.5 Zona II periférica (21ox), media: 25.4 y 575.	1) Tiempo en completar regresión de la enfermedad (media de días): Rop posterior: 12 en IVB (RIQ: 9-15), 57 en láser (RIQ: 28-63). P valor= 0.002 Rop periférico: 25 en IVB (RIQ: 13.5-34.5), 24 en láser (RIQ: 12-45). P valor>0.05 2) Recurrencia: 12% en IVB, 0% en láser. 3) Agudeza visual y error de refracción: no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre zonas ni tratamiento.

	n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
<p>Geloneck et al.</p>	<p>150px/300 ojos (BEAT-ROP). 131 px/ 255 ojos finalmente incluidos.</p>	<p>Zona I IVB: 24.3±1.3 y 625±150 Zona I laser: 23.9±0.8 y 648±89 Zona II IVB: 24.4±1.2 y 699±116 Zona II laser: 24.5±1.5 y 681±150</p>	<p>1) Error de refracción a los 2.5 años (0.9): media (DE) Zona I: -1.51(3.42)D en IVB (52 ojos), -8.44 (7.57)D en láser (35 ojos). P valor < 0.001 Zona II: -0.58(2.53)D en IVB (58 ojos), -5.83 (5.87)D en láser (66 ojos). P valor < 0.001</p> <p>2) Miopía elevada (>8D): Zona I: 3.8% en IVB, 51.4% en láser. P valor<0.001. Zona II: 1.7% en IVB, 36.5% en láser. P valor <0.001.</p>
<p>Shah et al.</p>	<p>199px/ 398 ojos en total. 84px/ 168 ojos en laser 115px/ 230 ojos en anti-vegf</p> <p>*Estudio realizado en India, AP-RO supuso un 28% de los dx totales de ROP. Pacientes con mayor peso (p<0.001), mayor edad gestacional (p<0.001) y expuestos menos días a oxígeno (p=0.02).</p>	<p>Laser: 31.5±2.1 y 15532±363. Anti-vegf: 30.1±2.7 y 1298±3.71</p>	<p>1) DR 1% en anti-vegf (1 de 230 ojos) y 10% en láser (10 de 168 ojos). P valor= 0.002.</p>

	n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
<p>Morrison et al.</p>	<p>512 px tratados de la base de datos del estudio G-ROP. 970 ojos en láser. 34 ojos en anti-vegf.</p> <p>El estudio posee poco poder de inferencia estadística debido al bajo n° de px en el brazo de tratamiento con anti-vegf.</p>	<p>Láser: 25±2 y 719±206 Anti-vegf: 25±1 y 609±127.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Complicaciones post-tratamiento (catarata, hipema, glaucoma, úlcera o abrasión corneal y opacidad corneal). 2.6% (1.8-3.8%, IC 95%) en láser. 0% (0%-10.1%, IC 95%) en anti-vegf. 2) Progresión de la enfermedad 9.2% (7.6%-11.2%, IC 95%) en láser. 0% (0%-12.9%, IC 95%) en anti-vegf. 3) Hemorragia vítrea* 5.4% (4.1%-7%, IC 95%) en láser. 0% en IVB. La hemorragia vítrea se analizó de forma separada porque puede deberse a efectos del tratamiento o de la enfermedad.
<p>Stahl et al.</p>	<p>225 px incluídos inicialmente. 218 recibieron tratamiento. 201 completaron el estudio.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mediana (rango) de EG: Ranibizumab 0.2 mg (n= 74): 25 (23-32) Ranibizumab 0.1mg (n= 77): 26(23-32) Láser (n= 74): 26 (23-32) 2. Media de PN en g (DE): Ranibizumab 0.2mg: 791 (244) Ranibizumab 0.1mg: 886 (299) Láser: 831 (284) 	<p>De los 3 grupos, finalmente resultaron para análisis: Ranibizumab 0.2: 70 px Ranibizumab 0.1: 76 px Láser: 68 px.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Éxito del tratamiento: 56/70 (88%) en ranibizumab 0.2mg, 57/76 (75%) en ranibizumab 0.1 y 45/74 (66%) en láser. No se definió como éxito del tratamiento si se encontraban los siguientes hallazgos: ROP activo, resultados estructurales desfavorables, cambio de tratamiento, muerte del paciente.

	n°px/n° ojos	EG(sem) y PN(g) (media± DE)	Resultados.
Ekinci et al.	15px/27 ojos en láser. 12px/24 ojos en IVA	IVA: 27.3±2.8 y 1095±442 Láser: 28.7±3.0 y 1281±438	<ol style="list-style-type: none"> 1) Complicaciones oculares/sistémicas en relación con tratamiento: no ocurrieron. 2) Regresión de la enfermedad: 100% en IVA, 92.6% en láser. P valor> 0.05 3) Recurrencia de la enfermedad: 30% en IVA. P valor <0.05 4) Refracción: 1.10±2.3D en láser, 1.50±2.41D en IVA. P valor> 0.05
Moran et al.	14 px/ 28 ojos aleatorizados para recibir en un ojo IVB y en láser en el contrario.	Edad gestacional media en el momento del tratamiento: IVB: 35 semanas Láser: 35 semanas	<ol style="list-style-type: none"> 1) Recurrencia que requirió re-tratamiento: 21.4% en IVB (2/14 ojos), 7.1% en láser (1/14 ojos). P valor no suministrado. 2) Efectos adversos oculares/sistémicos: no encontrados.
Raghuram et al	64 px en total. 34 px en IVB 30 px en láser.	IVB: 24.4±1.1 y 722±136 Láser: 25.1±1.9 y 749±200	<ol style="list-style-type: none"> 1) Deterioro del neurodesarrollo (NDI) moderado-severo: 26 (76,5%) en IVB, 20 (66,7%) en láser. OR 1,63 (IC 95%: 0,54-4,87 usando láser como valor referencia).
Ahmed et al	66 px en total 18 px en IVB+láser 48 px en láser	IVB + láser (media): 24.5 y 0.65kg Láser (media): 25.3 y 0.70kg	<ol style="list-style-type: none"> 1) Score en BSID-III en IVB+ láser vs láser (bayley Scale of Infant Development): Cognición: 82 vs 82 (P valor= 0.82) Lenguaje: 76 vs 86 (p valor= 0.22) Función motora: 79 vs 85 (p valor= 0.35)

5. DISCUSIÓN

Autrata et al reportaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en donde los pacientes recibían una inyección vítrea con Pegatinib en combinación con láser de diodo (grupo intervención), frente a láser de forma única (grupo control) en pacientes con enfermedad plus en zona I o II posterior. Los resultados: estado anatómico o estructural desfavorable de la retina (definido como estadio 4A o mayor) y las tasas de recurrencia fueron diferentes en ambos grupos. Mientras el grupo con terapia combinada mostró resultados estructurales mejores y de forma más precoz, también se demostró una aparición de recurrencia más tardía, lo que implica un seguimiento mayor de estos niños a largo plazo.

Lee et al llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo, en el cual comparaban el grupo intervención (ivb sólo o en combinación con láser diodo) frente al grupo control (sólo láser diodo), y tenían como objetivo analizar el estado de las estructuras maculares, componentes ópticos y la agudeza visual de los niños en edad preescolar, es decir, valorar en cierto modo los efectos a largo plazo de ambas modalidades terapéuticas. Todos los pacientes incluidos cumplían los criterios para ser designados como ROP tipo I. El grupo intervención (IVB) tenía un grado de miopía significativamente más bajo que los otros dos (láser + IVB y láser sólo), los niveles de astigmatismo fueron semejantes en los tres grupos y menor error de refracción fue observado también en el grupo tratado de forma única con IVB. En cuanto a resultados estructurales, la profundidad de la cámara anterior ocular (mm) fue significativamente mayor en el grupo tratado exclusivamente con IVB, no observándose esta diferencia en la longitud axial del globo ocular, curvatura corneal o grosor de la córnea. Además, los ojos tratados con láser de forma única o combinada, muestran un mayor grosor de la retina en el área foveal y ausencia de depresión en dicha zona y eso se cree que puede influir en la migración de células retinianas durante la fase de desarrollo de la fovea, que continúa más allá del nacimiento.

Harder et al llevaron a cabo de igual forma un estudio comparativo retrospectivo en el que en el grupo intervención, tratados exclusivamente con IVB, demostró grados menores de miopía y astigmatismo respecto a grupo control, analizados aproximadamente un año después de aplicar el tratamiento. Ningún efecto adverso fue notificado en ninguno de los dos grupos y ningún resultado anatómico fue desfavorable en el grupo intervención, mientras que un ojo tratado con láser desarrolló desprendimiento de retina (estadio 4A). Cabe destacar que dos dosis diferentes de Bevacizumab fueron inyectadas, en base a la decisión del oftalmólogo que llevó a cabo la intervención, ambas dosis parece que tuvieron el mismo efecto y por tanto, los efectos sistémicos que los anti-vegf pueden provocar son un tema que genera suspicacia respecto a su uso, esto supondría un pequeño avance hacia su aceptación.

Kennedy et al seleccionaron a 18 pacientes que inicialmente también formaron parte del estudio BEAT-ROP, de los cuales uno fue eliminado por no cumplir los criterios de inclusión y otro falleció. Fueron evaluados a los 18-22 meses de edad corregida. Su objetivo era determinar resultados no visuales (parálisis cerebral, evaluación del lenguaje, función motora

y cognición) en los dos grupos a estudio. En ninguno de ambos se encontró diferencias estadísticamente significativas, tan solo en la diferencia de medias respecto a días de hospitalización tras tratamiento, mucho más corta en el grupo tratado con IVB (p valor= 0.03). Sin embargo, el tamaño muestra en este estudio resulta tan pequeño que es difícil poder inferir diferencias estadísticamente significativas en este estudio, su finalidad era meramente poder notificar alguna alteración del neurodesarrollo que pudiera reflejarse en el grupo tratado con IVB.

Karkhaneh et al ejecutaron un ensayo clínico aleatorizado en niños pretérmino con ROP tipo I en zona II, tanto anterior como posterior. Fueron examinados a las 54 y 90 semanas de edad postmenstrual. El principal resultado a determinar era el fallo de tratamiento, definido como persistencia o recurrencia de ROP, para el cual se requirió re-tratar, en el caso de la inyección intravítrea se aplicó una nueva y en el caso del grupo intervenido con láser, se volvió a aplicar de igual forma el mismo tratamiento. el grupo intervención (IVB) requirió retratamiento en mayor proporción que el grupo control, p valor= 0.018. Ninguna complicación ocular mayor ocurrió a lo largo del tratamiento (catarata, endoftalmitis, hemorragia vítrea...) y la reinyección vítrea de bevacizumab provocó la regresión de la enfermedad en la mayoría de casos. En este estudio, por tanto, podemos afirmar que hay una diferencia estadísticamente significativa entre IVB y láser en términos de necesidad de re-tratamiento, para aquellos prematuros con ROP en zona II.

Hwang et al llevaron a término en estudio comparativo retrospectivo, en donde el grupo intervención (IVB sólo) frente al control (láser) fueron comparados para analizar los resultados a unos 6 meses de seguimiento post-tratamiento aproximadamente. Los prematuros incluidos presentaban Rop tipo I. Los principales resultados analizados fueron la tasa de recurrencia que necesita tratamiento, desprendimiento de retina, complicaciones y errores de refracción al final del seguimiento. La tasa de recurrencia fue del 14% en IVB y del 3% en el grupo láser (todas ellas en zona I), las complicaciones solo se observaron en el grupo control: 1 ojo sufrió DR estadio 5 y 5 ojos ectopia macular. De igual forma que la mayoría de estudios, mayor grado de miopía fue observado en el tratamiento con láser. El seguimiento se llevó a cabo hasta que los pacientes alcanzaron la resolución de la neovascularización.

Isaac et al condujeron un estudio comparativo retrospectivo en prematuros con ROP tipo I en zona I o II posterior. En ningún de las dos modalidades de tratamiento se hallaron resultados estructurales desfavorables ni se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a agudeza visual ni error de refracción, si bien es cierto que en los pacientes sometidos a tratamiento con láser la prevalencia de miopía fue mayor. Sin embargo, la diferencia entre estos hallazgos y los de otros estudios anteriores pueden deberse al pequeño tamaño muestral del estudio, añadido al corto período de seguimiento. Sin embargo, sí resultó estadísticamente significativa la diferencia en el número de semanas de seguimiento necesarias para determinar el final de la neovascularización, 16 ± 6 semanas en el grupo IVB frente a las 6 ± 3 en el grupo láser (p valor < 0.0001).

Zhang et al mostraron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparaba un grupo intervención con IVR con uno control con terapia láser. Todos los prematuros fueron diagnosticados de ROP tipo I en zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad plus y tuvieron un período de seguimiento de al menos 6 meses. Los principales resultados obtenidos fueron la regresión de la enfermedad y necesidad de re-tratamiento y complicaciones. En ninguno de los dos grupos se observaron complicaciones. La proporción de pacientes del grupo intervención que necesitó retratamiento fue del 52%, mientras que fue tan solo de 4% en el grupo control (p valor= 0.001). Así que de nuevo observamos peores resultados en zona II con la terapia basada en anti-vegf.

Barry et al llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo donde el grupo intervención recibía una inyección de bevacizumab y el control terapia láser convencional. Se divide al mismo tiempo a los pacientes en función de la edad post-menstrual a la que recibieron el tratamiento (</>36 semanas EPM) y como resultado principal pretende determinar la presencia de desprendimiento de retina (estadio 4A,4B o 5) en cada grupo en las 8 semanas siguientes al tratamiento. En el grupo tratado con láser <36 EPM, 16.1% de prematuros presentaron DR respecto al 0% del grupo intervención (p valor= 0.012), esta diferencia no se encontró en aquellos tratados >36EPM, pero el bajo número de pacientes analizados en el brazo IVB es un factor a tener en cuenta que puede colaborar en el hecho de no encontrar diferencias estadísticamente significativas. Aquellos ojos tratados con láser >36 EPM desarrollaron DR con una frecuencia mucho menor que aquellos que fueron tratados <36EPM (p valor= 0.0001).

Mintz-Hittner et al llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado y estratificado por zonas de enfermedad, los pacientes sufrían Rop en zona I o II posterior, en estadio 3 con enfermedad plus y los participantes fueron aleatorizados para recibir IVB o terapia láser bilateralmente. El objetivo del estudio fue establecer la tasa de recurrencia de retinopatía a las 54 semanas de edad post-menstrual que necesita re-tratamiento. Estratificado por zonas, la proporción de recurrencia en zona I fue del 6% en el grupo IVB frente al 42% en láser de forma estadísticamente significativa (P valor = 0.03), esto no ocurre en zona II, donde la proporción de recurrencia fue del 5% en IVB y 12% en láser (p valor= 0.27). Los intervalos desde el tratamiento inicial hasta la recurrencia fueron en términos generales mayores en el grupo IVB, tanto en zona I como zona II (19.2±8.6 y 14.4±0.8 respectivamente, frente al tratamiento con láser (6.4±6.7 y 6.8±4.2). Se reportaron 4 casos de complicaciones estructurales: un caso de opacidad corneal y 3 de opacidad de lentes, todos ellos en el brazo de tratamiento con láser en zona II. Este ensayo remarca, por tanto, el beneficio de la terapia anti-vegf en zona I, no así en zona II. Otro hallazgo relevante observado fue el hecho de que la terapia láser convencional destruía de forma permanente los vasos sanguíneos de la retina periférica, mientras que IVB permite que la vascularización hacia la retina periférica siga su curso.

Mueller et al llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo con pacientes con Rop tipo I en zona I y II posterior y zona II periférica y fueron seguidos hasta los 12-15 meses de

edad. El objeto primario del estudio era observar la diferencia en tiempo en completar la regresión en ambos grupos. El tiempo más corto para conseguir la regresión de la enfermedad fue visto en pacientes con Rop en zona I posterior tratados con IVB, con una mediana de 12 días (RIQ: 9-15), respecto al láser, con una mediana de 57 días (RIQ:28-63) (p valor<0.001). Esta diferencia no fue significativa sin embargo en los pacientes con enfermedad en zona II periférica. En ambas zonas no se hallaron diferencias significativas entre las modalidades de tratamiento en términos de agudeza visual (p valor= 0.298). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a errores de refracción tras los 12 meses de seguimiento, sí se observó mayor grado de miopía en ojos con ROP en zona posterior que periférica. En este caso el 12% de los pacientes tratados con IVB desarrolló recurrencia de la enfermedad unas 12-15 semanas después de haber sido tratados, lo que implicaría vigilancia estrecha de estos pacientes durante un período mayor.

Geloneck et al publican los errores de refracción de los pacientes involucrados en el estudio BEAT-ROP (Mintz-Hittner et al), de los 150 participantes originales, 137 sobreviven y varios son excluidos, 255 ojos de 131 pacientes son finalmente tenidos en cuenta. Fueron evaluados a una edad media de 2.5 ± 0.9 años. El principal resultado fueron los errores de refracción y grado de miopía. Ambos fueron considerablemente menores, de forma estadísticamente significativa, en aquellos niños que habían sido sometidos a la terapia con bevacizumab, tanto en zona I como II posterior. Por tanto, de nuevo, niveles mayores de miopía se asocian a la terapia láser, y esto puede ser debido a las alteraciones en la cámara anterior del globo ocular producidas por esta modalidad de tratamiento. Sin embargo, estas afirmaciones deben ser consideradas con precaución debido a ciertas limitaciones del estudio, como el hecho de que un número relevante de participantes en el estudio BEAT-ROP fueron perdidos, la población a estudio la constituyen fundamentalmente niños de origen hispanico, por lo que se pone en duda su extrapolación a otras poblaciones con características diferentes y la medición de los errores de refracción no fue llevada en todos los casos por el mismo investigador de forma estandarizada.

Shah et al publican un estudio comparativo retrospectivo en que los pacientes son tratados bien con IVB, bien con láser y todos ellos presentan APROP, por tanto, riesgo aumentado de padecer desprendimiento de retina. Hay que tener en cuenta que la población en India de niños prematuros que padecen APROP no es el fenotipo característico del paciente en países desarrollados, donde su causa fundamental es una edad gestacional extremadamente baja. En India, por el contrario, este fenotipo suele asociarse a niños de mayor EG y mayor peso que fueron sometidos a una excesiva exposición a oxígeno. 3 de 230 ojos tratados con IVB sufrieron DR (todos en estadio 4) mientras que 17 de 168 ojos lo hicieron en el brazo láser (7 en estadio 5 y 12 en estadio 4) (p valor= 0.002). Sin embargo, el 22% de los pacientes a tratamiento con anti-vegf requirieron re-tratamiento en una media de 3 ± 1.5 meses más tarde del inicial. Este estudio tiene también ciertas limitaciones para extraer conclusiones, en primer lugar la población a estudio no muestra características típicas para que los resultados obtenidos sean completamente extrapolables y, además, un 10% de los prematuros incluidos en el grupo IVB no pudieron ser evaluados, por lo que sus resultados estructurales son desconocidos, y lógicamente, podrían haber cambiado los resultados del estudio en

consecuencia. Sin embargo, sí permite sugerir que la nueva terapia anti-vegf puede resultar prometedora en casos graves de retinopatía.

Morrison et al llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo a partir de datos extraídos del estudio G-ROP. La información fue recolectada desde el momento del tratamiento hasta los sucesivos 15 meses tras el mismo. De los 7483 pacientes incluidos en el estudio, 1004 ojos fueron subsidiarios de tratamiento (512 pacientes); 970 recibieron láser como terapia inicial y tan solo 34 recibieron IVB, esta diferencia se debe a que el estudio original, G-ROP, recolectó información sobre los pacientes entre 2006 y 2012, por aquel entonces el uso de IVB no estaba plenamente extendido y por eso los resultados mostrados a continuación no tienen suficiente poder de detección de diferencias significativas en las tasas de complicaciones o progresión de la enfermedad entre ambas modalidades terapéuticas. A rasgos generales, 25 de 970 ojos tratados con láser tuvo una o más complicaciones, de las cuales el hipema fue la más frecuente, seguida de la opacidad corneal (otras: catarata, glaucoma y úlcera o abrasión corneal) mientras que ninguno de los 34 ojos tratados con IVB presentó complicaciones. Respecto a la progresión de la enfermedad, fue de un 9.2% en el grupo tratado con láser, y del 0% en el grupo anti-vegf. Varias son las debilidades de este estudio que hacen que tengamos que ser cautos a la hora de analizar sus resultados: la diferencia en el número de pacientes de cada brazo de tratamiento, los pacientes no fueron aleatorizados para recibir uno u otro tratamiento, algunos de los pacientes que recibieron inicialmente IVB fueron sometidos de forma posterior a tratamiento con láser ante la ausencia de regresión de la enfermedad para evitar una posible reactivación posterior lo que haría seguramente que la tasa de complicaciones posteriores en el grupo IVB fuese mayor de lo percibido y finalmente, el 15% de pacientes que fueron tratados no padecían Rop tipo I, principal indicación para el tratamiento, y la decisión de tratar obedecía a razones como, por ejemplo, elevada edad post-menstrual.

Stahl et al condujeron un ensayo clínico aleatorizado con 3 brazos de tratamiento: 225 participantes fueron aleatorizados para recibir Ranibizumab 0.2mg, Ranibizumab 0.1mg o terapia láser y estratificados por zonas de enfermedad. De los participantes iniciales, de 214 se obtuvieron los resultados finales y el período de seguimiento finalizó a las 24 semanas post-tratamiento. El objetivo primario, de interés en este estudio, fue la superioridad o no de eficacia de Ranibizumab 0.2mg respecto a la terapia láser. El éxito del tratamiento en el grupo de terapia láser fue del 66%, en el grupo de Ranibizumab fue del 80% (OR: 2,19, IC 95% 0,99-4.82, p valor= 0.051 en comparación con la terapia láser). En el grupo ranibizumab 0.1mg la tasa de éxito fue del 75% (en comparación con la terapia láser: OR 1,57, IC 95% 0.76-3.26). Un análisis posterior ajustado a otras variables: edad gestacional, región geográfica y sexo del paciente fue llevado a cabo, la OR a favor de Ranibizumab 0.2mg fue de 2,32 (IC del 95%: 1.04-5.16). En los tres brazos de tratamiento, el éxito del tratamiento fue superior para los tres grupos en zona II respecto a zona I. El 31% de pacientes en el grupo ranibizumab 0.2mg precisó uno o más re-tratamientos (mediana e intervalo entre el primero y re-tratamiento: 55 días (20-111)), 31% también en el grupo ranibizumab 0.1mg (57 días (20-128)). Los casos de muerte y efectos adversos sistémicos fueron igualmente distribuidos

en ambos grupos, se notificó una muerte en el grupo Ranibizumab 0.1mg en donde el investigador sospechó que podría tener relación con el fármaco o el procedimiento (muerte en las 24 horas posteriores al tratamiento por fallo respiratorio grave). En términos generales, la proporción de pacientes con un resultado exitoso fue superior en el brazo ranibizumab 0.2 respecto a la terapia láser. Este estudio, al igual que los anteriores, tiene sus limitaciones, no se trata de un ensayo clínico enmascarado, de hecho, al igual que los anteriores, pues a la hora de examinar los resultados estructurales, la terapia láser deja marcas en las estructuras oculares que denotan el tratamiento que se llevó a cabo y además cuenta con un número de participantes bajo, lo que reduce su poder de detectar diferencias significativas.

Ekinci et al llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo comparado un grupo a tratamiento con Aflibercept respecto al grupo láser con un período de seguimiento suficiente para poder determinar la regresión de la enfermedad, que fue de 45.2 ± 11.1 y 47.0 ± 10.1 semanas respectivamente. Los pacientes a tratamiento presentaban Rop tipo I o AP-ROP. Aflibercept fue administrado a aquellos pacientes en los que la enfermedad se encontraba en zona I o II posterior y en donde no se pudo conseguir una buena dilatación debido a rubeosis, donde la terapia láser no se podía llevar a cabo de forma efectiva debido a hemorragia vítrea y en aquellos prematuros en los que su condición general tampoco resultaba adecuada para láser. El tratamiento láser se aplicó a aquellos que no cumplían estos criterios y en donde la enfermedad se situaba en zona II periférica. No se observaron complicaciones oculares ni sistémica relacionadas con el tratamiento en ningún grupo. Al final del período de seguimiento, la tasa de necesidad de re-tratamiento fue superior en el grupo anti-vegf (p valor <0.05). A la luz de los resultados obtenidos, ambas terapias obtuvieron un resultado similar, pero es necesario tener en cuenta que aquellos prematuros sometidos a la inyección intravítrea de Aflibercept fueron tratados a una edad gestacional menor, la mayoría padecían Rop en zona I (se ha demostrado que se asocia a menor EG, PN y peores resultados anatómicos y funcionales(20)) y muchos de ellos presentaban rubeosis al momento del diagnóstico de Rop, lo cual empeoraría ya de base su pronóstico.

Moran et al condujeron un ensayo clínico aleatorio en 14 prematuros con Rop en estadio 3+ en zona I (4 pacientes) o II posterior (10 pacientes) comparando la terapia láser en un ojo frente a IVB en el ojo contralateral. El propósito era analizar los resultados anatómicos (recurrencia o regresión) y funcionales y evaluar posibles eventos adversos sistémicos, oculares o relacionados con el desarrollo que pudiesen aparecer a lo largo del seguimiento, que se prolongó con visitas hasta los 2 años post-tratamiento. En el brazo IVB, en el que se observó una rápida regresión de la enfermedad, 3 ojos sufrieron recurrencia de la enfermedad (21,42%) y en el brazo láser tan sólo 1 (7,14%), a las 51 y 37 semanas respectivamente. No fueron observados sin embargo, ningún evento adverso, ocular ni sistémico, tras los dos años que duró el período de seguimiento.

Lepore et al condujeron un ensayo clínico aleatorizado en 13 pacientes reclutados desde el 1 de septiembre de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2010, todos ellos con Rop tipo I en zona I. Todos fueron aleatorizados para recibir IVB en un ojo y terapia láser en el ojo

contiguo. Un paciente falleció 3 meses después del nacimiento y 1 ojo en el brazo láser sufrió DR. 23 ojos fueron finalmente incluidos. Los prematuros fueron analizados de forma previa al tratamiento y tras 9 meses del mismo mediante angiografía fluorescente. En la zona de unión de la retina avascular con la vascular, previo al tratamiento, en ambos brazos (91,6% y 81,8% para IVB y láser respectivamente) se observaban shunts arterio-venosos, tras observar los hallazgos de FA post-tratamiento, el 91,6% de los ojos tratados con IVB mantenían esta anomalía, mientras que en el brazo láser la proporción disminuyó al 18,2% (p valor<0.001). Entre las anomalías detectadas en la retina vascular a los 9 meses, presentaron anomalías maculares (ausencia de la zona avascular foveal o lesiones hiperfluorescentes) 75% de IVB y el 36,4% de los ojos tratados a láser (p valor<0.05) , pérdida del lecho capilar un 91,6% vs 27,3% (p valor<0.001) y un patrón de relleno coroideo lineal 50% vs 27,7% (el patrón más común en prematuros suele ser el lobular) (estadísticamente no significativo). Las anomalías maculares fueron observadas de forma previa al tratamiento en ambos grupos, persistiendo más frecuentemente en el grupo tratado con Bevacizumab, lo mismo ocurre con la pérdida del lecho capilar. Por tanto, aunque se trate de un estudio con una muestra de pequeño tamaño, se pone de evidencia la existencia de un número mayor de estructuras anómalas maculares y también en la vascularización periférica de los pacientes a tratamiento con IVB y para poder determinar si estos efectos son duraderos o permanentes a lo largo del tiempo, Lepore et al continuaron realizando un seguimiento exhaustivo a estos pacientes, lo que les llevó a publicar en el año 2018 un nuevo estudio, a los 4 años de edad de los prematuros, en el que se incluyeron más pacientes reclutados hasta el año 2012 que fueron objeto de tratamiento. En el mismo, los ojos tratados con bevacizumab continuaban teniendo extensas áreas avasculares de retina periférica, shunts arterio-venosos, anomalías maculares, pérdida del lecho capilar y patrón lineal de relleno coroideo, en una proporción mucho mayor respecto a los ojos tratados con láser, donde sí se halló atrofia coriorretinal típica de esta modalidad de tratamiento. También tras estos 4 años evaluaron el estado funcional y estructural obtenido en estos niños, la agudeza visual y la refracción esférica equivalente no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo, los ojos tratados con IVB mostraron un menor grosor foveal. Todas las demás mediciones realizadas sobre la fovea no mostraron diferencias significativas.

Raghuram et al condujeron un estudio comparativo retrospectivo cuyo objetivo primordial era determinar las diferencias en el grupo IVB respecto al láser en cuanto a alteraciones moderadas en el neurodesarrollo. También analizaron, como objetivos secundarios: la presencia de parálisis cerebral, diferencias en los scores de la Escala Bayley-III para cognición, lenguaje y función motora, pérdida auditiva que requiera amplificación y diferencias en resultados estructurales, visuales y de refracción. No encontraron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento respecto a ninguno de los aspectos mencionados, a excepción del grado de miopía, que fue significativamente menor en el grupo a tratamiento con IVB (miopía \geq 0.25D: 66% en IVB, 84% en láser, p valor= 0.04). El 72% de los prematuros desarrollaron un deterioro del neurodesarrollo moderado de forma global en el estudio, indicando que aquellos prematuros que requieren tratamiento de ROP, por sus condiciones basales, tienen un riesgo de base mayor que la población general para el mismo. Sin embargo, al igual que ocurre en gran parte de los anteriores, el tamaño de la muestra es

reducido para poder poner de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Ahmed et al analizaron los datos obtenidos retrospectivamente de pacientes tratados con IVB y terapia láser de diodo frente a otro grupo tratados únicamente con láser para poder valorar, a los dos años de edad, las diferencias en cuanto a deterioro en el neurodesarrollo. Para ello utilizaron la escala Bayley, tercera edición, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El retraso en el neurodesarrollo se diagnosticó en 14 de 18 pacientes en el grupo IVB+ láser y en 39 de 81 en el grupo láser (p valor= 0,98).

6. CONCLUSIÓN

Los fármacos anti-vegf tras lo expuesto en este estudio, resultan una opción terapéutica emergente y muy tentadora en la retinopatía del prematuro que cada día resulta más frecuente, mientras la terapia láser va dirigida a frenar la producción de esta molécula, estos agentes actúan de forma más precoz inhibiéndola. Antes del estudio BEAT-ROP, esta opción terapéutica se reservaba exclusivamente para aquellos pacientes que por su condición médica o estado estructural del globo ocular, no eran subsidiarios de recibir terapia láser, como tratamiento compasivo “off-label”, sin embargo, tras las conclusiones extraídas a raíz de dicho estudio, los fármacos anti-vegf, y más concretamente Bevacizumab, se propuso como opción terapéutica en niños que sufrían Rop y fueron numerosos los ensayos que se llevaron a cabo para conocer mejor el perfil de seguridad y eficacia de este método.

A rasgos generales, algunas de las ventajas que presenta esta terapia y que podemos extraer como conclusión de los estudios analizados en el presente documento es que el grado de miopía y otros errores de refracción son menores, en muchos estudios se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, mientras que en otros, aunque dicha diferencia no se alcanzaba, sí se mostraba una mayor tendencia a la miopía en el grupo a tratamiento con láser, el cual provoca ciertas anomalías en la cámara anterior ocular. Otro punto a su favor también lo constituye el hecho de que la regresión de la enfermedad se consigue a mayor velocidad respecto al láser, no precisa de intubación, anestesia general ni la disponibilidad de un quirófano para su aplicación, resultando en menos estrés durante el procedimiento para el recién nacido. Ha demostrado su eficacia para el tratamiento de Rop en zona I y zona II posterior, sin embargo, no para la zona II periférica, donde la terapia láser obtuvo mejores resultados. La rápida respuesta que conseguimos en términos de regresión de la enfermedad puede resultar de gran utilidad en casos de AP-ROP, donde los pacientes avanzan rápidamente hacia el desprendimiento de retina y otras complicaciones.

Por contrapartida, en cuanto a tasa de recurrencia, los resultados son contradictorios, mientras Mintz-Hittner detecta poco número de recurrencias con la inyección vítrea de anti-vegf, mayoría son los estudios que correlacionan esta terapia con mayores niveles de recurrencia respecto a la terapia láser convencional, especialmente en zona II. Teniendo en cuenta además que esta recurrencia suele ser más tardía, lo que implicaría un seguimiento exhaustivo con controles periódicos durante un periodo de tiempo mayor, si bien es cierto, que no todas las recurrencias terminaron requiriendo retratamiento.

Tras la inyección intravítrea, los niveles de VEGF en sangre del prematuro decaen, esto, pese a ser beneficioso para evitar la neovascularización que caracteriza la segunda fase de la fisiopatología de la enfermedad, puede resultar dañino para el prematuro si interfiere en el desarrollo de otros órganos, especialmente en el caso del sistema nervioso. En varios estudios incluidos en esta revisión se analiza y compara mediante escalas el neurodesarrollo, comprendiendo el mismo varios ámbitos: cognición, lenguaje, función motora, presencia de parálisis cerebral... No encontrándose diferencias significativas entre ambos tratamientos, sin embargo, son estudios que no cuentan con un gran tamaño muestral y es necesaria más investigación en este aspecto, además, al tratarse de niños prematuros resulta dificultoso conocer qué nivel de relación presenta el deterioro en el neurodesarrollo presente en alguno de estos niños con el propio tratamiento anti-vegf o en contraposición, con la propia condición de prematuridad del paciente.

Mayor evidencia es necesaria para poder evaluar los efectos a largo plazo de esta nueva terapia, no sólo en términos de eficacia y seguridad a corto, y largo plazo, sino también sobre la dosificación para cada fármaco, efectos a nivel sistémico, la influencia de la raza de los pacientes y otros factores. Muchos de los estudios aquí incluidos cuentan con un número bajo de pacientes reclutados, no son estudios enmascarados y provienen de localizaciones geográficas muy diversas, lo cual se traduce en una variabilidad considerable en cuanto a las características de los recién nacidos y las estrategias en el cuidado de los prematuros de las distintas unidades neonatales, por ello debemos ser cautos a la hora de trasladar y aplicar los resultados a otras poblaciones y a la práctica clínica diaria, y ofrecer cautelosamente esta nueva modalidad terapéutica como una opción real a los padres, que deben ser en todo momento conscientes de los beneficios y riesgos que conlleva para poder tomar una decisión de forma consensuada.

- 1) Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo J, Couce-Pico M, Blanco-Teijeiro M, Fraga-Bermúdez J. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2010;99(4):519–25.
- 2) Gilbert C, Malik ANJ, Nahar N, Das SK, Visser L, Sitati S, et al. Epidemiology of ROP update - Africa is the new frontier. *Semin Perinatol*. 2019;43(6):317–22.
- 3) Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1(S1):35–49.
- 4) Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:77–119.
- 5) Blanco Teijeiro MJ. Retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(3):129–30.
- 6) Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):654–7.
- 7) Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*. 1977;60(5):655–68.
- 8) Kitzmann A, Leske D, Chen Y, Kendall A, Lanier W, Holmes J. Incidence and severity of neovascularization in oxygen- and metabolic acidosis-induced retinopathy depend on rat source. *Curr Eye Res*. 2002;25(4):215–20.
- 9) Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):618–37.
- 10) Firman G. Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro [Internet]. *Medicalcriteria.com*. 2010 [cited 2021 Feb 24]. Available from: <https://medicalcriteria.com/web/es/ophrp/>
- 11) Longueira FC. Retinopatía de la prematuridad [Internet]. *Aeped.es*. [cited 2021 Feb 24]. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/46.pdf>
- 12) Palacios PT. Retinopatía de la prematuridad. ¿Qué debe saber el pediatra? *An Pediatr Contin*. 2014;12(1):10–6.
- 13) Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6).
- 14) Orozco-Gómez, Luis Porfirio, Moguel-Ancheita, Silvia, Ruiz-Morfin, Iván, Lámbarry-Arroyo, Andrés, Evolución de los pacientes con retinopatía del prematuro en estadio umbral tratados con láser de argón mediante oftalmoscopia indirecta. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2006;74(2):73-78. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66274202>
- 15) Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77–82.
- 16) Swan R, Kim SJ, Campbell JP, Paul Chan RV, Sonmez K, Taylor KD, et al. The genetics of retinopathy of prematurity: a model for neovascular retinal disease. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(9):949–62.

- 17) Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016;36(11):913–20.
- 18) Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci.* 2010;17:69.
- 19) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(8):1110–8.
- 20) Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:233–48; discussion 248-50.
- 21) Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M. Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines. *An Pediatr.* 2009;71(6):514–23.
- 22) Fierston WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2018;142(6).
- 23) UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Pediatrics & Child Health & Royal College of Ophthalmologists; London:2007.
- 24) Phelps D, Glodsmith JP. Retinopathy of prematurity. Hot Topics in Neonatology. Ross Conference. December 2007 Washington.
- 25) Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR, Guideline Development Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists, et al. UK retinopathy of prematurity guideline. *EYE.* 2009;23(11):2137–9.
- 26) Romagnoli C, Tesfagabir MG, Giannantonio C, Papacci P. Erythropoietin and retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2011 Mar;87 Suppl 1:S39-42.
- 27) Moral Pumarega MT, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J, Tejada Palacios P, Caserío Carbonero S. Cribado de la retinopatía de la prematuridad en las unidades neonatales españolas. *An Pediatría.* 2008;69(6):548–56.
- 28) Wilson CM, Ells AL, Fielder AR. The Challenge of Screening for Retinopathy of Prematurity. *Clin Perinatol.* 2013;40(2):241–59.
- 29) Villegas Becerril E, Fernández Molina F, González R, Gallardo Galera JM. Valores de IGF-I séricos en la ROP. Buscando nuevas indicaciones para su screening. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80(4):233–8.
- 30) Kant, S., Usha, Bhatia, Anthony, K., & Seth, G. (2009). Pattern of retinopathy of prematurity and its correlation with insulin-like growth factor-1 (IGF-1). *Annals of Ophthalmology (Skokie, Ill.),* 41(3–4), 157–161.
- 31) Jensen AK, Ying G-S, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Postnatal serum insulin-like growth factor i and retinopathy of prematurity. *Retina.* 2017;37(5):867–72.
- 32) Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LEH, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(5):622–7.
- 33) Hellström A, Engström E, Hård A-L, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with

- retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016–20.
- 34) González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V. El algoritmo WINROP y otras novedades en el cribado de la retinopatía del prematuro. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(2):43–4.
 - 35) Binenbaum G, Tomlinson LA, de Alba Campomanes AG, Bell EF, Donohue P, Morrison D, et al. Validation of the Postnatal Growth and retinopathy of prematurity screening criteria. *JAMA Ophthalmol*. 2019;138(1):31.
 - 36) Binenbaum G, Ying G-S, Tomlinson LA, Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study Group. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Retinopathy of prematurity (CHOP ROP) model. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(8):871–7.
 - 37) Desai S, Athikarisamy SE, Lundgren P, Simmer K, Lam GC. Validation of WINROP (online prediction model) to identify severe retinopathy of prematurity (ROP) in an Australian preterm population: a retrospective study. *EYE*. 2021;35(5):1334–9.
 - 38) Jagła M, Peterko A, Olesińska K, Szymońska I, Kwinta P. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a cohort from Malopolska. A retrospective, single-center study. *Dev Period Med*. 2017;21(4):336–43.
 - 39) Axer-Siegel R, Bourla D, Friling R, Shalev B, Sirota L, Benjamini Y, et al. Intraocular pressure variations after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1734–8.
 - 40) Lee GA, Lee LR, Gole GA. Angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 1998;2(6):383–4.
 - 41) Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(4):615–7.
 - 42) Ferrone PJ, Banach MJ, Trese MT. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(6):948–9.
 - 43) Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Wallace DK, Hardy RJ, Tung B, et al. Progression of myopia and high myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. *J AAPOS*. 2013;17(2):124–8.
 - 44) Klufas MA, Chan RVP. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(2):77–84.
 - 45) Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1000–6.
 - 46) Simpson JL, Melia M, Yang MB, Buffenn AN, Chiang MF, Lambert SR. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119(4):873–7.
 - 47) Al-Otaibi AG, Aldrees SS, Mousa AA. Long term visual outcomes in laser treated threshold retinopathy of prematurity in Central Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(3):299–303.

- 48) Darwish D, Chee R-I, Patel SN, Jonas K, Ostmo S, Campbell JP, et al. Anti-vascular endothelial growth factor and the evolving management paradigm for retinopathy of prematurity. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(3):136–44.
- 49) Kong L, Bhatt AR, Demny AB, Coats DK, Li A, Rahman EZ, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):956–61.
- 50) Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1551–9
- 51) Ahmed K, Ali AS, Delwadia N, Greven MA. Neurodevelopmental Outcomes Following Intravitreal Bevacizumab With Laser Versus Laser Photocoagulation Alone for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020 Apr;51(4):220–4.
- 52) Autrata R, Krejčířová I, Senková K, Holoušová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(5):687–94.
- 53) Barry GP, Tauber KA, Fisher M, Greenberg S, Zobal-Ratner J, Binenbaum G. Short-term retinal detachment risk after treatment of type 1 retinopathy of prematurity with laser photocoagulation versus intravitreal bevacizumab. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019 Oct;23(5):260.e1-260.e4.
- 54) Ekinci DY, Çelik K. Comparison of the Efficacy Between Intravitreal Aflibercept and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2020 Jan;57(1):54–60.
- 55) Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov;132(11):1327–33.
- 56) Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jun;155(6):1119-1124.e1.
- 57) Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015 May;122(5):1008–15.
- 58) Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015 Apr;19(2):140–4.1.
- 59) Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, Roohipoor R, Ghassemi F, Imani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):e417-20.
- 60) Kennedy KA, Mintz-Hittner HA. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018 Feb;22(1):61-65.e1.

- 61) Lee Y-S, See L-C, Chang S-H, Wang N-K, Hwang Y-S, Lai C-C, et al. Macular Structures, Optical Components, and Visual Acuity in Preschool Children after Intravitreal Bevacizumab or Laser Treatment. *Am J Ophthalmol*. 2018 Aug;192:20–30.
- 62) Lepore D, Ji MH, Quinn GE, Amorelli GM, Orazi L, Ricci D, et al. Functional and Morphologic Findings at Four Years After Intravitreal Bevacizumab or Laser for Type 1 ROP. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020 Mar;51(3):180–6.
- 63) Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2212–9.
- 64) Lepore D, Quinn GE, Molle F, Orazi L, Baldascino A, Ji MH, et al. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology*. 2018 Feb; 125(2):218–26.
- 65) Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb;364(7):603–15.
- 66) Moran S, O’Keefe M, Hartnett C, Lanigan B, Murphy J, Donoghue V. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. Vol. 92, *Acta ophthalmologica*. England; 2014. p. e496-7.
- 67) Morrison D, Shaffer J, Ying G-S, Binenbaum G. Ocular complications following treatment in the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018 Apr;22(2):128–33.
- 68) Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, Jousseaume AM, Schmalisch G, Czernik C, et al. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol*. 2017 Mar;101(3):365–70.
- 69) Raghuram K, Isaac M, Yang J, AlAli A, Mireskandari K, Ly LG, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants treated with intravitreal bevacizumab versus laser. *J Perinatol*. 2019 Sep;39(9):1300–8.
- 70) Shah PK, Subramanian P, Venkatapathy N, Chan RVP, Chiang MF, Campbell JP. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in two cohorts of patients in South India: implications for primary, secondary, and tertiary prevention. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019 Oct;23(5):264.e1-264.e4.
- 71) Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019 Oct;394(10208):1551–9.
- 72) Zhang G, Yang M, Zeng J, Vakros G, Su K, Chen M, et al. COMPARISON OF INTRAVITREAL INJECTION OF RANIBIZUMAB VERSUS LASER THERAPY FOR ZONE II TREATMENT-REQUIRING RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina*. 2017 Apr;37(4):710–7.