



HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA  
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE PUEBLA



TESIS

**“USO DE BEVACIZUMAB COMO TERAPIA ÚNICA Y EVALUACION  
DE LA REMISION EN PACIENTES CON RETINOPATIA DEL  
PREMATURO TIPO 1 , MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN  
Y PESO MENOR A 1750 GRS. AL NACIMIENTO.”**

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD EN:

**NEONATOLOGIA**

**AUTOR**

DRA.VIRGINIA ABIGAIL VELASCO JUÁREZ

**ASESORES DE TESIS**

DRA.JEANNETTE CORTÉS MIRANDA – PEDIATRA NEONATOLOGA

DR.LUIS ALBERTO RAMÍREZ PONCE – RETINÓLOGO

**ASESOR METODOLÓGICO**

DRA.MIREYA MONTESANO VILLAMIL M. EN CIENCIAS DE LA SALUD

PUEBLA, FEBRERO DE 2015



**AUTORIZACIÓN DE DE TESIS DE POSGRADO**



**TITULO DE LA INVESTIGACIÓN**

**“USO DE BEVACIZUMAB COMO TERAPIA ÚNICA Y EVALUACION DE LA REMISION EN PACIENTES CON RETINOPATIA DEL PREMATURO TIPO 1 , MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN Y PESO MENOR A 1750 GRs. AL NACIMIENTO.”**

**INVESTIGADOR:**

Dra. Virginia Abigail Velasco Juárez  
Residente de 2º año de Neonatología

FIRMA: 

**ASESORES EXPERTOS:**

Dra. Jeannette Cortés Miranda  
Pediatra-Neonatóloga

FIRMA: 

Dr. Luis Alberto Ramírez Ponce  
Retinólogo

FIRMA: 

**ASESOR METODOLÓGICO:**

Dra. Mireya Montesano Villamil  
M. en Ciencias de la Salud

FIRMA: 

**JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA:**

Dr. Ary Pérez Jaramillo  
Pediatra Neonatólogo


FIRMA: 

**JEFE DE ENSEÑANZA:**

Dr. Guillermo Castellanos Barroso

FIRMA: 

PUEBLA, PUE., FEBRERO 2015



**“USO DE BEVACIZUMAB COMO TERAPIA ÚNICA Y EVALUACION DE LA REMISION EN  
PACIENTES CON RETINOPATIA DEL PREMATURO TIPO 1 , MENORES DE 34  
SEMANAS DE GESTACIÓN Y PESO MENOR A 1750 GRS. AL NACIMIEN**

## DEDICATORIA

*A DIOS, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme la dado salud para lograr mis objetivos, además de regalarme una maravillosa familia.*

*A mi hija Ximena, por ser lo más grande y valioso que Dios me ha regalado, quien es mi fuente de inspiración y la razón que me impulsa a salir adelante.*

*A mis Padres Jaime y Vicky, mi hermana Viry; quienes con su amor son mi mayor ejemplo de vida, por creer en mí, por la paciencia, por su apoyo incondicional en estos años de distancia, les agradezco con el corazón que estén conmigo.*

*A mi esposo Felipe, quien ha hecho tuyas mis preocupaciones y problemas, que ha estado a mi lado dándome cariño, confianza y apoyo incondicional para seguir adelante, para cumplir otra etapa en mi vida profesional. Gracias por tu amor, paciencia y comprensión.*

*A los niños, los mejores libros y maestros, por quienes vale la pena todo esfuerzo realizado.*

Usted dice: "Trabajar con niños es cansador porque hay que ponerse a su nivel, agacharse, inclinarse, encorvarse, hacerse pequeño. En esto está usted equivocado; no es lo que más cansa, sino el estar obligado a elevarse a la altura de sus sentimientos, estirarse, alargarse, alzarse en la punta de los pies para no herirlos...."

***Janusz Korcz***

## RESUMEN

### “USO DE BEVACIZUMAB COMO TERAPIA ÚNICA Y EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN EN PACIENTES CON RETINOPATIA DEL PREMATURO TIPO 1 , MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN Y PESO MENOR A 1750 GRS. AL NACIMIENTO.”

*Autores: Velasco J.V.A Residente de 2º año de Neonatología, Cortés M.J. Neonatología  
Pediatra, Ramírez P.L.A.- Retinólogo, Montesano V.M. M en C.*

**OBJETIVO:** Conocer si existe remisión de la retinopatía del prematuro (ROP) tipo I con aplicación intravítrea de Bevacizumab en pacientes menores de 34 semanas de gestación (SDG) y peso menor de 1750 gr. al nacer.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Es un estudio de cohorte ambilectivo, analítico, intervencional en 110 pacientes evaluados en el Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla (H.M.P), en el periodo del 31 de Marzo de 2011 al 31 de Marzo de 2014.

Criterios de Inclusión: Pacientes <34 SDG, nacidos en el H.M.P con ROP Tipo I, ambos sexos, peso al nacimiento <1750 gr., seguimiento de 2 hasta 6 semanas.

Criterios de Exclusión: Recién nacidos de término, Recién nacidos >34 SDG, peso >1750 gr. al nacimiento. Malformaciones congénitas mayores, fallecimiento, expediente clínico incompleto.

VARIABLES: Sexo, edad gestacional, peso al nacer, días de oxígeno complementario, días de aplicación de fases de ventilación (I, II, III), SDG corregidas, peso a la fecha de aplicación de bevacizumab, resultados posterior a la aplicación de bevacizumab (presencia o no de datos clínicos de retinopatía del prematuro a la exploración ).

Métodos estadísticos: Medidas de prevalencia, OR, significancia estadística (prueba de Z, I.C y P). Medidas de frecuencia expresadas en gráficas y cuadros.

**RESULTADOS:** Se observó remisión en 77 pacientes (70%), Presentaron mejoría (datos de regresión de ROP): 21 pacientes (19%) ,12 pacientes (11%): presentaron progresión de ROP y secuelas. La prevalencia de ROP en el último año en nuestra Unidad Hospitalaria es de 1/1000 prematuros menores de 34 SDG comparado con la literatura mundial de 0.5 en /1000 RN vivos.

**CONCLUSIÓN:**

En nuestra unidad, si observamos beneficios directos en la evolución o remisión de la enfermedad, observando en esta ultima el mayor impacto de este fármaco. En hospitales donde no es posible el uso de la cirugía láser, puede ser conveniente implementar su uso.

## **ABSTRACT**

"BEVACIZUMAB USE ONLY AS A THERAPY AND EVALUATION IN PATIENTS WITH ROP TYPE I, LESS THAN 34 WEEKS OF GESTATIONAL AGE AND WEIGHT LESS THAN 1750 GRS. AT BIRTH. "

*Authors: Velasco JVA 2nd year Resident of Neonatology, Cortés MJ Neonatal Pediatrician, Ramirez PLA- retinologist, Montesano VM M in C.*

### **OBJECTIVE:**

To determine whether there is remission of retinopathy of prematurity (ROP) type I with intravitreal application of bevacizumab in patients less than 34 weeks gestation (SDG) and weighing less than 1750 grams. at birth.

### **MATERIAL AND METHODS:**

A cohort study ambilectivo, analytical, en110 interventional patients evaluated in Neonatology Service of Puebla's Woman's Hospital (PWH), for the period from March 31, 2011 to March31,2014.

Inclusion Criteria: Patients <34 SDG, HMP born with Type I ROP, both sexes, birth weight <1750 g, tracking 2-6 weeks..

Exclusion Criteria: Term Newborns, Infants > 34 SDG, weight > 1750 g. birth. Major congenital malformations, death, incomplete clinical record.

Variables: sex, gestational age, birth weight, days of supplemental oxygen, days of ventilation application phases (I, II, III), SDG corrected weight at the time of application of bevacizumab, after application of bevacizumab results (presence or absence of clinical data of ROP exploration).

Statistical Methods: Measures of prevalence, OR, statistical significance (Z-test, and P IC) .Medidas frequency expressed in graphs and tables.

**RESULTS:** Remission was observed in 77 patients (70%) showed improvement (regression data ROP): 21 patients (19%), 12 patients (11%) had progression of ROP and sequels. The prevalence of ROP in the last year in our hospital unit is 1/1000 infants less than 34 SDG compared to world literature of 0.5 / 1000 live RN.

**CONCLUSION:**

In our hospital, we observed direct benefits or remission, noting the greatest impact of this drug in premature newborns with ROP type I. In hospitals where it is not possible to use laser as a therapy may be appropriate to implement its use.

## INDICE

I.	Introducción.....	7
II.	Antecedentes.....	8
III.	Justificación.....	21
IV.	Objetivos.....	22
V.	Metodología.....	23
VI.	Resultados.....	26
VII.	Discusión.....	31
VIII.	Conclusiones.....	33
IX.	Bibliografía.....	34
X.	Anexos.....	38

## I. INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa de origen multifactorial caracterizada por la existencia de una retina inmadura, parcialmente vascularizada al momento de interrumpirse su desarrollo al presentarse el nacimiento en forma prematura.<sup>6</sup>

La enfermedad fue descrita como Fibroplasia retrolental por Theodore Lasater Terry en 1942. La primera gran epidemia de niños con ceguera en E.U. ocurrió entre 1948 -1952 y en la década de los 50's se empezó a relacionar con el oxígeno (O<sub>2</sub>), lo que llevó a un control estricto del mismo, restringiendo su uso en las Unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN), provocando disminución de la incidencia de ROP aunque aumentó drásticamente el daño cerebral grave y las muertes en bebés prematuros. Se estimó que por cada caso que se previno ROP al disminuir el uso de oxígeno, murieron 16 niños prematuros. En 1951 el Dr. P. Heath introdujo el término "Retinopatía de la prematurez".<sup>6, 7</sup>

En países industrializados, los bebés prematuros en riesgo de presentar ROP se limita a recién nacidos (RN) extremadamente prematuros (es decir; aquellos con peso al nacimiento (PN) igual o menor a 1,000 gramos). En estos países se evalúa sólo a los bebés con PN <1,500 gr. y edad de gestación (EG) menor de 32, 31 o 29 semanas al nacer.<sup>22</sup>

Se estima que la incidencia de ROP en una población de RN menores de 500 gr. y/o menor a 30 semanas de gestación (SDG) en países desarrollados será entre el 16-56 % dependiendo de la terapia neonatal. La frecuencia de ROP en países en desarrollo se reporta de 21.7% hasta 71.2%.<sup>22</sup> Actualmente la Retinopatía del Prematuro es una de las causas de ceguera que puede ser prevenible en un 50%.<sup>7</sup>

## II. ANTECEDENTES

La **Retinopatía del Prematuro (ROP)** es un trastorno de la retina en los niños prematuros de bajo peso, caracterizado por proliferación de tejido vascular que crece en el límite entre la retina vascular y avascular que potencialmente puede provocar ceguera. <sup>1</sup>

Su fisiopatología consiste en una **interrupción de la vasculogénesis**, cuyos cambios son: isquemia local, angiogénesis y la inducción de neo vascularización. Dado que existe una relación indirecta entre la edad gestacional y el tiempo de inicio de la enfermedad, se recomienda utilizar la edad post-menstrual (PM) o semanas corregidas para determinar la primera revisión oftalmológica. <sup>2</sup>

Su origen es multifactorial, caracterizada por la existencia de una retina inmadura y parcialmente vascularizada; se interrumpe su desarrollo al presentarse el nacimiento en forma prematura. La alteración del desarrollo de la vasculatura retiniana debido a las situaciones de hipoxia e hiperoxemia relativas en las semanas posteriores al nacimiento desencadenan un desequilibrio en la producción de factores de crecimiento vascular y desarrollo de tejido fibrovascular generando tracción y como consecuencia desprendimiento de retina (DR) con pérdida de la función visual. <sup>2,3,4</sup>

A nivel global existen al menos 50,000 niños ciegos debido a ROP, siendo una causa importante para ceguera en la infancia en países desarrollados y la principal causa de ceguera en países subdesarrollados; ocurre alrededor del mundo, excepto en países donde tienen alta mortalidad en recién nacidos, donde los prematuros no sobreviven (ejemplo: África Sub sahariana). <sup>5</sup>

Dentro de los factores de riesgo confirmados para ROP se encuentra el peso extremadamente bajo al nacimiento (PEB), uso del O<sub>2</sub>, sexo masculino y raza caucásica. <sup>6</sup>

**La principal estrategia para disminuir ROP en países en vías de desarrollo es reduciendo la incidencia de la prematurez;** promoviendo la atención prenatal y perinatal adecuada. <sup>7,9</sup>

La primera epidemia de ROP ocurrió en 1940 y 1950 con la administración del O<sub>2</sub> no monitorizado para tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en prematuros. Con el inicio de la UCIN en los años 1970's ocurre la segunda epidemia en países desarrollados, la cual fué controlada con la crioterapia y posteriormente el láser.<sup>6,7</sup>

La tercera epidemia se dio al incrementar los nacimientos de prematuros a nivel global, más del 10%, traduciéndose en más de 15 millones de bebés prematuros en el mundo. Avances como el uso de esteroides prenatales, estrategias ventilatorias y nutricionales han contribuido a disminución de la mortalidad en prematuros en países en vías de desarrollo.<sup>5</sup>

En el año 2005 en el Hospital General de México se realizó un estudio para conocer los principales factores de riesgo asociados a ROP. Se estudiaron 86 prematuros con peso < 1,500 gr. en el hospital durante 1 año, 57 ingresaron a la UCIN del hospital y permanecieron hospitalizados por más de tres semanas. A menor peso y edad gestacional en los niños con ROP con respecto a los que no tuvieron esta enfermedad fué la diferencia de 2 semanas para la edad de gestación y de 112 gr. para el peso.

El estudio señaló que los niños sin retinopatía se sometieron a concentraciones altas de oxígeno, incluso a concentraciones más altas que los que tuvieron la retinopatía, se observó que la enfermedad se asocia a ciertas intervenciones terapéuticas tales como ventilación mecánica prolongada, el uso de surfactante, dopamina, antibióticos, nutrición endovenosa, exanguinotransfusión, transfusión de hemoderivados y la hospitalización prolongada. Algunos de estos problemas, frecuentes en prematuros, también se han asociado a ROP, como: el síndrome de dificultad respiratoria, la persistencia del conducto arterioso, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y apnea recurrente; estos factores tienen un denominador en común: la inestabilidad hemodinámica, la que parece jugar un papel importante en la ROP. La transfusión de paquete globular fue uno de los factores con significancia estadística.<sup>30</sup>

El proceso normal de vascularización de la retina se inicia a partir de la semana 16 de gestación desde el nervio óptico y alcanza la ora serrata nasal a las 36 SDG en promedio, y alcanza la ora serrata temporal entre las semanas 39 y 41. En algunos casos se puede dar un desarrollo

normal de la retina inmadura en los prematuros sin desarrollar retinopatía; en otros casos las condiciones de hipoxia o hiperoxia alteran dicho proceso generando la retinopatía. <sup>2,4,8</sup>

Para el desarrollo vascular de la retina hay dos teorías:

**-Teoría Vasculogénica:** a partir de células fusiformes se desarrollan células endoteliales que forman cordones sólidos que luego se ahuecan formando los nuevos vasos.

**-Teoría Angiogénica:** a partir de vasos ya existentes se desarrollan brotes que formarán los nuevos vasos. <sup>6</sup>

En un estudio observacional realizado por el Grupo de ROP de México, para determinar los factores de riesgo asociados a ROP, en relación a la edad gestacional, en el prematuro de 35 semanas de gestación, saturaciones mínimas de 89-94 % o máximas de 96-99%, no incrementó la severidad de la ROP pero sí prolonga la inflamación a nivel pulmonar, recaídas por neumonía y displasia broncopulmonar (DBP) ,así como riesgo de rehospitalización mayor con la consecuente utilización de O2 por más tiempo y a mayor concentración. <sup>6</sup>

Otro estudio reportó la experiencia en prematuros que mantienen saturación entre 93- 95% y se observó una disminución en la frecuencia y necesidad de manejo de ROP. Así también se valoraron prematuros con saturación de O2 entre 85-93 % en los que también encontraron disminución en la presentación de ROP y DBP, y concluyeron que los recién nacidos prematuros podrían manejarse con saturación menor a 95% con lo que se disminuyen los efectos adversos por radicales de oxígeno específicamente relacionados con DBP y ROP. <sup>6,29,30</sup>

Ante un agente tóxico, como el O2, se interrumpe la vasculogénesis, pudiendo permanecer así días o semanas sin cambios, (se ha determinado que más de 10 horas de O2 inspirado sin control puede ser responsable de producir un cierre definitivo de los vasos sanguíneos. Casi la totalidad de los recién nacidos pretérmino (RNPT) que desarrollan algún estadio de ROP grados I-II, luego completan su vascularización sin problemas, con una resolución total de la enfermedad. **El de ROP** es cuando los vasos continúan su camino superando la línea de demarcación, se vasculariza la zona avascular, evento que puede ocurrir hasta 20 semanas

después de que se vieron los primeros signos de la enfermedad.<sup>29,30,31</sup>

De acuerdo a las estadísticas del estudio **SUPPORT** (Surfactant , positive pressure and pulse oximetry randomized trial) en Estados Unidos la mayor incidencia de ROP severa se ha demostrado en prematuros extremos de 24 a 27 SDG, de los cuales el 14% reúnen criterios para ROP severa en una revisión realizada entre las 32-53 SDG PM.<sup>21</sup>

La **Clasificación** es de acuerdo a la ubicación y el grado de la cicatrización que ha ocurrido en la retina. Los números de zona se refieren al diagrama de Clasificación Internacional de ROP que designa tres zonas en la retina.<sup>9</sup>

### **Zonas:**

**-1 ó Polo posterior:** Centrado en la papila, un círculo cuyo radio es el doble de la distancia papila-macula.

**-2 ó Retina periférica:** Centrado en la papila abarca una zona circular entre el círculo interior de la zona I y una circunferencia exterior hasta la ora serrata nasal.

**-3 ó Extrema periferia:** Zona residual en forma de medialuna entre el círculo exterior de la zona II y ora serrata del lado temporal. <sup>9</sup>

### **Grados:**

**I.** Línea de demarcación de una zona avascular con bordes nítidos pero no sobre elevado.

**II.** Línea de demarcación sobre elevada de la zona avascular o "cordón". Cresta o muralla.

**III.** Proliferación fibrovascular extrarretinal con vasos terminales en "abanico", con "ovillos" vasculares y hemorragias sobre el "cordón" .

**IV.** Desprendimiento traccional de retina periférico:

IV a: El desprendimiento no llega a la zona macular o fóvea.

IV b: El desprendimiento llega hasta la macula o fovea.

V. Desprendimiento total de retina (fibroplasia retrolental) que, a su vez, se clasifica según la conformación que adopte la retina desprendida en forma de un "túnel" abierto o estrecho.<sup>9</sup>

**Enfermedad Plus:** Al agregarse alteración de los vasos a nivel de su emergencia papilar que puede corresponder con: dilatación venosa, tortuosidad leve, moderada a grave; tortuosidad grave con dilatación arterial y venosa.<sup>9</sup>

**Enfermedad Umbral:** Estadio umbral. Estadio III "más" en zonas 1 ó 2 y en más de cinco meridianos contiguos u ocho separados.<sup>9</sup>

Los criterios de inclusión para el tamizaje en países desarrollados incluyen neonatos menores de 31 SDG o menores de 1250grs. al nacimiento, aunque puede ocurrir en neonatos más maduros. La progresión de ROP se establece predominantemente por la edad gestacional postmenstrual (PM) y postnatal, la tasa de progreso en los estadios es aproximadamente de 1 estadio por cada 7-10 días, en el estudio ET-ROP por sus siglas en inglés (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity cooperative group) se observó una edad media para los estadios 1,2,3 más enfermedad plus de 34.1,35.1,36.6, y 36 semanas PM respectivamente. Raramente requirieron tratamiento antes de las 31 SDG PM en ET-ROP. En pacientes sin diagnóstico de ROP la guía de Reino Unido recomienda tamizaje hasta cumplir las 37 SDG PM y se ha observado que existe evidencia de factores genéticos relacionados con la severidad de ROP. Se ha observado que menos del 10% de neonatos con ROP requieren tratamiento.<sup>10,24,25</sup>

Actualmente en México contamos con los protocolos de tamizaje del **Lineamiento técnico para el manejo de la ROP editado por la Secretaria de Salud en el año 2007**, donde se establece que se debe revisar a:

- Todos los RNPT de 34 o menos SDG y/o menos de 1750grs. de peso al nacimiento.
- A criterio del médico tratante, los RNPT mayores a 34 semanas de gestación y con peso al nacimiento igual o mayor de 1750grs. que hayan recibido O2 suplementario.
- A criterio del médico tratante, los RNPT que tengan factores de riesgo asociados.<sup>9</sup>

En cuanto al inicio de las revisiones se basa en las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría (AAP), para prematuros de por lo menos 28 semanas, los exámenes deben iniciar a las 4-6 semanas después del nacimiento.<sup>6,7</sup> Del estudio multicéntrico ET-ROP surgió una propuesta para establecer los criterios de vigilancia o tratamiento de estos pacientes y es la **Clasificación actual para el manejo de ROP**.<sup>7</sup>

Pacientes ROP tipo I necesitan tratamiento antes de las 72 hr. del diagnóstico. Los pacientes con ROP tipo II, se mantienen en vigilancia semanal o quincenal, hasta la semana 45 SDGC o hasta que la vasculatura temporal alcance la ora serrata.



El **factor de crecimiento endotelial vascular** (VEGF: Vascular endothelial growth factor) es una citoquina angiogénica que es primordial en el desarrollo de la patogénesis de ROP. En el desarrollo normal de la retina, el VEGF es liberado en respuesta a la demanda de O<sub>2</sub> de éste tejido neural, impulsando el desarrollo de vasos sanguíneos desde el nervio óptico a la periferia.<sup>11,26</sup>

La disminución de la tensión de O<sub>2</sub> puede llevar a un incremento de expresión del VEGF y crecimiento anormal de nuevos vasos desde la retina al vítreo acompañado por tejido fibrovascular.<sup>30,31</sup>

Estudios experimentales recientes, reportes de casos clínicos y pequeños estudios de series de casos han reportado el uso inhibitorio del VEGF, mediante ranimizumab y bevacizumab, para la terapia de ROP. El **Bevacizumab** es un anticuerpo extenso de 149 kD, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en el tratamiento de cáncer colorectal y usado de manera no aprobada para el tratamiento de la degeneración macular exudativa relacionada con la edad (AMD) así como en la retinopatía diabética proliferativa (RPD) , y en el tratamiento de la ROP severa sin ensayos controlados aleatorizados o evidencia de su uso.  
12,13,17,23

El ranibizumab es un aptámero de un anticuerpo monoclonal que **actúa directamente sobre todas las isoformas del VEGF**; fue aprobado por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento de la AMD, se están efectuando múltiples estudios multicéntricos en otras patologías proliferativas oculares como la RPD y las oclusiones venosas con excelentes resultados anatómicos y funcionales, ya que limita el crecimiento de vasos anómalos sin afectación de los vasos normales; su aplicación es local a través de una inyección intravítrea a 3 o 3.5 mm del limbo corneo-escleral y no se han descrito complicaciones sistémicas ni locales por su uso intraocular; la dosis aprobada es de 0.5 mg en 0.05 ml.<sup>22</sup>

Recientes publicaciones han mostrado utilidad combinando el láser con el antiangiogénico en prematuros con ROP tipo I en estadios pre-umbral, con excelentes resultados anatómicos y funcionales, no mostrando alteraciones sistémicas ni en el neurodesarrollo. Sin embargo, se

ha informado que pequeñas dosis pueden llegar a la circulación general donde se puede poner en peligro el efecto neuroprotector de este factor para mantener sanas las neuronas del sistema nervioso central en casos de isquemia, por lo que hay controversia en la inocuidad de esta modalidad terapéutica.<sup>22</sup>

Las características moleculares de los diferentes antiangiogénicos son determinantes para su utilización en prematuros. Dado que la molécula del ranibizumab es más pequeña, tiene un efecto es más corto, 2.88 días, a diferencia del bevacizumab cuya vida media es de 8.82 días, su concentración en el humor acuoso es de 17.9  $\mu\text{g}$  a los tres días comparado con 37.7  $\mu\text{g}$  a los tres días del bevacizumab; en el humor vítreo se demuestran concentraciones de ranibizumab de 0.1  $\mu\text{g}$  por  $\mu\text{l}$  a los 30 días, y de 10  $\mu\text{g}$  por  $\mu\text{l}$  para el bevacizumab, así como ausencia de ranibizumab en el ojo contralateral al inyectado mientras que para bevacizumab se han encontrado concentraciones en el ojo contralateral al inyectado y en la circulación sistémica. Por lo que se prefiere utilizar el ranibizumab asociado con el láser en pacientes con retinopatía preumbral.<sup>22</sup>

En un estudio de cohorte, prospectivo, no aleatorizado en el Hospital de la asociación para evitar la Ceguera en México durante el año 2008 se realizaron fotografías con angiografía fluorescente en pacientes con diagnóstico de ROP grado III con enfermedad umbral o preumbral antes y después de un mes de aplicación de bevacizumab mostrando involución de la neovascularización, aplanamiento de la línea de demarcación y crecimiento posterior de vasos en zonas libres de capilares. En las siguientes semanas se observaron zonas desprovistas de microvasos, remodelación vascular, distribución desigual de capilares de la retina. En algunos pacientes los vasos de la retina en la periferia nunca se desarrollaron, pacientes con estos hallazgos no desarrollaron neovascularización patológica.<sup>15,27,28</sup>

Para investigar de forma prospectiva la seguridad y eficacia de el bevacizumab intravítreo en ROP tipo1 se diseñó el estudio **BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity)** y el estudio BLOCK- ROP (Pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity) . En febrero del 2011 Mintz-Hittner y colaboradores presentaron los resultados del estudio BEAT-ROP, el cual demostró la

superioridad del bevacizumab intravítreo sobre el láser convencional en ROP zona I, estadio 3 con enfermedad plus.<sup>22,24</sup>

Aunque los resultados del estudio BEAT-ROP son prometedores, las complicaciones a largo plazo del bevacizumab siguen siendo una preocupación.<sup>6</sup> Hay reportes de efectos adversos locales como hemorragia vítrea y progresión del desprendimiento de retina en estadio 4 después de la aplicación de la terapia. Infección, desprendimiento de retina y catarata son complicaciones que pueden estar presentes por sí mismas después de cualquier inyección y estos estudios no encontraron en su grupo este tipo de complicaciones.<sup>6,24</sup>

El estudio multicéntrico de crioterapia (**CRYO-ROP**: Outcome Study of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, ET-ROP) y el estudio BEAT-ROP tuvieron reportes similares con la incidencia de ROP severa, siendo la incidencia más alta para neonatos con peso bajo, menor de 750gr. (90%) que en aquellos con peso entre 751 a 1000gr. (78%) o de 1001 a 1250gr. (47%). Una década después del estudio CRYO-ROP el estudio ETROP reveló una incidencia similar.<sup>5</sup>

Aún los estudios realizados no han comprobado efectos sistémicos con la administración de bevacizumab intravítreo, se han demostrado potenciales beneficios previniendo las múltiples complicaciones con la terapia con láser, como es eliminando la pérdida del campo visual debido a la atrofia de la retina (especialmente en los casos en zona I), disminuyendo la miopía relacionada a debilidad escleral y reduciendo el estrabismo con ambliopía.<sup>16,23</sup>

En un análisis sistemático del uso no autorizado de bevacizumab en ROP severa se reportan 9 artículos representando 77 ojos de 48 recién nacidos, 6 estudios fueron reporte de casos, 2 revisiones retrospectivas y sólo uno fue prospectivo. Se aplicó bevacizumab en ambos ojos de 7 pacientes como tratamiento de primera línea y todos los pacientes tenían enfermedad en zona I o zona II posterior; la dosis utilizada fue de 0.75 mg. Dos pacientes reportaron empeoramiento de un DR ya presente y hubo dos estudios de casos que usaron el medicamento inmediatamente después de la fotocoagulación con láser. En éste último caso la enfermedad se encontraba en un estadio zona I caso con enfermedad plus severa y extensa proliferación vascular epi-retinal. Un día después de la aplicación de bevacizumab hubo

disminución del engrosamiento vascular y tortuosidad y se notó una clara regresión a los tres meses de seguimiento.<sup>17,27,28</sup>

En otros estudios hubo necesidad de repetir la dosis del medicamento o complementar el tratamiento con fotocoagulación. El primero de los dos casos reportaron resultados de estabilización de la enfermedad, similar al tercer paciente que inicialmente fue referido con DR parcial y exudado bilateral. En pacientes en los que solo se aplicó bevacizumab experimentaron una respuesta benéfica definido por la regresión neovascular extensa y disolución completa de la túnica lentis vascular. No hubo complicaciones sistémicas de la aplicación intravítrea del medicamento en ningún estudio ni en reporte de casos a corto plazo.<sup>18,27</sup>

En un reporte de un caso de una recién nacida de 415 gr. y 25 SDG PM que desarrolló ROP umbral (zona I, estadio 3, enfermedad plus moderada), aplicando inyección bilateral de bevacizumab a las 35 semanas de edad PM, el seguimiento semanal demostró regresión de la retinopatía, con desaparición de la enfermedad plus y de la proliferación fibrovascular extraretinal. La revisión bisemanal de la paciente durante los siguientes 4 meses reveló crecimiento anterior progresivo de los vasos retinianos. Los intervalos de revisión fueron extendiéndose cada 6 meses. El examen a la semana 81 PM mostró un DR en ambos ojos y la paciente tuvo que ser referida para tratamiento. Este caso demuestra la necesidad de exámenes posteriores frecuentes después de la inyección de bevacizumab para ROP como un buen seguimiento a largo plazo.<sup>19,23</sup>

En un estudio retrospectivo realizado en Alemania en pacientes con ROP y enfermedad umbral en zona I o II se aplicó bevacizumab como terapia única en 23 ojos de 20 pacientes incluidos en este estudio, con una media de peso al nacimiento de 625 gr. y una media de 25.1 SDG al nacer, se observó en todos los pacientes regresión de la enfermedad plus a los 2-6 semanas de haber administrado bevacizumab, disminuyendo la rigidez pupilar, resolución de la túnica vascular y regresión completa de la neovascularización en retina en 2-3 semanas; en ninguno de los pacientes fue necesario una segunda aplicación de bevacizumab.<sup>20</sup>

El láser transpupilar fue la primera técnica usada para el tratamiento de la ROP por Nagata y cols. en 1967, pero debido a las dificultades técnicas que implicaba el uso de láser de xenón fue reemplazado por la criocoagulación; con la necesidad de mejorar los resultados con el tratamiento de crioterapia para la enfermedad umbral en el estudio CRYO-ROP en donde el 44.4% de los pacientes a 10 años de seguimiento presentaron una agudeza visual 20/200, llevó a la búsqueda de nuevos tratamientos y a la realización en el año 2003 del estudio ET-ROP demostrando mejores resultados cuando se realiza ablación de la zona avascular con láser de diodo transpupilar en fases menos evolucionadas de la enfermedad denominadas preumbrales.<sup>6</sup>

La incertidumbre respecto a que la ablación de la retina periférica pudiera tener un efecto benéfico, motivó el diseño de un costoso estudio que permitiera conocer la utilidad o no de la crioterapia como método terapéutico para detener la progresión de la enfermedad (ET-ROP). Fue organizado en 1985 bajo la dirección de Dr. Earl A. Palmer, y auspiciado por el Instituto Nacional de Ojos de Estados Unidos (NEI, por sus siglas en inglés), diseñado para concluir en junio de 1988, este estudio permanece como uno de los estudios más prestigiados y largos, con más de 10 años de seguimiento, realizado en 23 centros en los Estados Unidos, que ha producido datos de alta calidad acerca del beneficio del tratamiento con ablación de la retina periférica. Con los reportes del estudio del tratamiento temprano de ROP el uso de láser se recomienda como primera opción para el tratamiento ROP tipo I.<sup>6</sup>

Se sabe que el riesgo de progresión de la enfermedad umbral a pesar del tratamiento con láser es de 15.6% y de la enfermedad preumbral de 9.1%, los factores de riesgo más importantes para esta progresión son: menor edad gestacional, menor peso al nacimiento, sepsis y ventilación mecánica y que sólo 50% de los casos tratados con láser serían exitosos y 30% de los tratados son criocoagulación. En los pacientes tratados con láser, aunque éste haya sido aplicado correctamente, pueden mantener una progresión de la enfermedad. En estos casos en que puede presentarse un empeoramiento significativo y ausencia de regresión de la enfermedad o en ausencia de DR de retina, se puede considerar un re-tratamiento con láser o la posibilidad de inyectar un antiangiogénico.<sup>6,12,22.</sup>

En la actualidad se utilizan dos tipos de láser térmico (el de argón y el de diodo) con resultados de hasta 83% de regresión solo en enfermedad en zona I. La cirugía está reservada para los casos de desprendimiento total de la retina (Estadio IV o V).<sup>6</sup> En múltiples estudios se ha demostrado la eficacia de la terapia con antiangiogénicos como terapia única en el tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro tipo I.<sup>10</sup>

### III. JUSTIFICACIÓN

El Hospital de la Mujer de Puebla es un centro importante de referencia de embarazos de alto riesgo, de los cuales gran parte resulta en nacimiento prematuro, la tasa de parto prematuro en nuestra unidad es de 18% de los nacimientos.

En el Hospital de la Mujer de Puebla la supervivencia de los prematuros es cada vez mayor; la retinopatía del prematuro es una de las complicaciones que en casos severos puede provocar ceguera, siendo la retinopatía de la prematurez una causa de ceguera que puede ser prevenible en un 50%.

En nuestro hospital contamos con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la angiogénesis, que se ha utilizado en adultos para la retinopatía proliferativa diabética, y en países de primer mundo como terapia alternativa para ROP ; es de gran interés conocer el seguimiento a prematuros en quienes se haya administrado tratamiento para ROP Tipo I con bevacizumab y tener conocimiento de la efectividad del mismo como tratamiento único ya que no contamos en nuestra unidad con cirugía láser , aún no hay datos en el estado de Puebla sobre la incidencia de ROP y su evolución en pacientes prematuros.

El objetivo del presente estudio es mostrar los resultados clínicos obtenidos en pacientes con retinopatía del prematuro tipo I en terapia única con aplicación intravítrea de bevacizumab.

## **IV. OBJETIVO DE LA INVESTIGACION**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer si existe remisión de ROP con la aplicación intravítrea de bevacizumab como terapia única y seguimiento en pacientes con retinopatía del prematuro tipo I.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Conocer si hay remisión de ROP con la aplicación intravítrea de Bevacizumab como terapia única y seguimiento en pacientes con retinopatía del prematuro tipo I, en neonatos menores de 34 semanas de gestación al nacimiento y peso menor a 1750 grs. al nacimiento puede tener remisión total del padecimiento en el prematuro.
- Conocer las semanas de gestación corregidas en quienes se tuvo mejor resultado con la aplicación de bevacizumab.
- Determinar si existe relación con los días de administración de oxígeno y presencia de ROP tipo I
- Determinar si existe relación con las fases de ventilación y los días en que se utilizaron con la presencia de ROP tipo I
- Conocer si existen complicaciones o secuelas a corto plazo con la administración de bevacizumab

## **V. METODOLOGIA**

Se realizó un estudio de cohorte, ambilectivo, analítico, intervencional, en prematuros diagnosticados con ROP tipo I, evaluados en las unidades de cuidados intensivos neonatales, unidades de terapias intermedias, unidad de crecimiento y desarrollo y consulta externa del Hospital de la Mujer, Secretaria de Salud, Puebla. En el período comprendido del 31 de Marzo de 2011 al 31 de Marzo de 2014. UCIN, Terapias Intermedias y consulta externa del Hospital de la Mujer de Puebla

### **Participantes:**

Recién nacidos prematuros menores de 34 SDG y con peso menor a 1750 gr. al nacimiento, en el servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla, que cuenten con todos los criterios de inclusión, que hayan nacido en el Hospital de la Mujer, ambos sexos, con diagnóstico de ROP en quienes se administró bevacizumab intravítreo como terapia única, que tuvieron un seguimiento de 2 hasta 6 semanas posterior a la administración del medicamento, con expediente clínico completo.

### **Tiempo comprendido para el estudio:**

Del 31 de Marzo de 2011 al 31 de Marzo del 2014.

### **Tamaño de la muestra:**

Todos los pacientes que nacieron en el Hospital de la Mujer menores de 34 semanas de gestación al nacimiento y peso menor a 1750gr. con diagnóstico de ROP Tipo I que cumplieron con los criterios de inclusión. Durante el periodo comprendido del estudio se revisaron 190 pacientes, siendo eliminados 80 por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando para el estudio 110 pacientes.

## MATERIAL E INSTRUMENTOS

La evaluación de los pacientes se llevó a cabo de acuerdo a los tiempos indicados en el lineamiento técnico del manejo de la retinopatía del recién nacido prematuro de la Secretaría de Salud. Todos mediante oftalmoscopia indirecta previa midriasis pupilar con tropicamida mas fenilefrina diluida al 50%, con ayuda de blefarostato pediátrico e indentador escleral.

Los pacientes con diagnóstico de ROP tipo I, de acuerdo al lineamiento para el manejo de pacientes con retinopatía del recién nacido prematuro de la secretaría de salud , recibieron mediante oftalmoscopia indirecta previa midriasis pupilar con tropicamida mas fenilefrina diluida al 50%, aplicación de inyección intravítrea de Bevacizumab a una dosis de 0.625 mg (0.025 ml), en el ojo o los ojos afectados. En todos los casos la aplicación se realizó antes de las 72 hr. a partir del diagnóstico. Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia local en condiciones de antisepsia, campos estériles y uso de blefarostato pediátrico. La inyección se realizó con aguja de 30 Gauge, y la punción se realizó a 1 milímetro del limbo corneal, y se colocaron gotas de Netilmicina solución oftálmica después del procedimiento y cada seis horas durante cinco días posteriores de forma profiláctica. En todos los casos se obtuvo autorización con consentimiento informado por parte de los padres. En algunos casos se cambió la valoración de quincenal a semanal, considerando el estado general del paciente, si se encuentra aún con exposición a oxígeno suplementario o con parámetros de O2 altos, presencia de sepsis o mayor número de transfusiones sanguíneas. Previa autorización firmada en hoja de consentimiento informado se realizó el procedimiento (aplicación de bevacizumab) y previa autorización del comité de Ética se revisaron los expedientes de los pacientes menores de 34 SDG y con peso menor a 1750gr. al nacer ,con ROP tipo I en quienes se administró bevacizumab.

A los pacientes posterior a la aplicación de bevacizumab se dio seguimiento semanal hasta la semana 40 corregida, de continuar con datos de remisión de ROP o mejoría , posterior a la semana 40, se mantuvo su vigilancia quincenal hasta las 45 semanas corregidas.

Los datos se analizaron con paquete estadístico SPSS y programa Microsoft Excel, se obtuvieron medidas de frecuencia simples, las cuales se expresaron en tablas y gráficos

Previa autorización firmada en hoja de consentimiento informado se realizó el procedimiento (aplicación de bevacizumab) y previa autorización del comité de Ética se revisaron los expedientes de los pacientes menores de 34 SDG y con peso menor a 1750gr. al nacer ,con ROP tipo I en quienes se administró bevacizumab.

Los datos se analizaron con paquete estadístico SPSS y programa Microsoft Excel, se obtuvieron medidas de frecuencia simples, las cuales se expresaron en tablas y gráficos.

## VI. RESULTADOS

Se estudiaron 110 pacientes diagnosticados con ROP tipo I durante el periodo de estudio, 89 pacientes fueron eliminados por no contar con alguno de los criterios de inclusión.

La primera variable fue el sexo en los pacientes con ROP tipo 1 tratados con bevacizumab en el servicio de Neonatología en HM durante el periodo comprendido del estudio, de los cuales 64 (58%) fueron masculinos y 46 (42%) fueron femeninos, no se contaron con neonatos con sexo indiferenciado. *(Ver Anexo 2. Gráfica 1).*

En las semanas de gestación al nacimiento predominó el grupo entre 28.1-31 SDG: 46(42%), siguiendo en menor frecuencia el grupo entre 31.1-34 SDG: 39(35.5%), y por último el grupo entre 26-28 SDG: 25 (22.8%). *(Ver Anexo 2. Gráfica 2).*

En cuanto al peso que presentaron los pacientes al nacer ,predominó el rango entre 1000-1200grs. en un 35.5%, continuando en forma descendente el grupo de 1251-1500grs. en un 32%, el grupo de menores de 1000grs. en un 17.3%, y al final el grupo con peso de 1501-1750 grs. en un 15.5%. De igual forma igual que en el párrafo anterior, el peso menor de 1500grs. ocupa entre la población de estudio el 84.8%. *Ver Anexo 2. Gráfica 3).*

La edad gestacional corregida de los pacientes al momento de aplicación de bevacizumab fue de 36 SDGC en 17 pacientes (15.5%), el grupo de 36-38 SDGC:45 (41%), el grupo de 38.1-40 SDGC con una frecuencia de 23 pacientes (21%) y el grupo de mayores de 40 SDGC: 25 pacientes (22.7%). *Ver Anexo 2. Gráfica 4).*

El peso que presentaron nuestros pacientes al momento de la aplicación de bevacizumab menores de 1500gr.: 8 pacientes (7.3%), en el grupo de 1500 a 2000grs.:53 (48.2%) en el grupo de 2001-2500grs.:42(38.2%) y por último siendo menor el grupo de mayores de 2500gr.:7(6.4%). *(Ver Anexo 2. Gráfica 5).*

Se analizaron los días en que ameritaron administración de oxígeno los pacientes con retinopatía tipo 1, tratados con bevacizumab, predominó el grupo que requirió más de 30 días con administración de oxígeno, siendo 75 pacientes ( 68.2%), siguiendo en frecuencia el grupo

que ameritó de 11 a 20 días oxígeno por 17 pacientes (15.5%), el grupo en que se administró oxígeno de 21 a 30 días con 15 pacientes (13.6%), disminuyendo en frecuencia el grupo que ameritó oxígeno de 1 a 10 días (2.7%).(Ver Anexo 2.Gráfica 6).

De la población en estudio 82 pacientes (74.5%) ameritaron ventilación mecánica (fase III de ventilación). Predominó el rango entre 1 a 10 días , siendo 43 (39%) pacientes los que se mantuvieron en ese rango en fase III de ventilación. Los pacientes que no ameritando fase III de ventilación fueron 28 (25.5%), los pacientes que se mantuvieron de 11 a 20 días con ventilación mecánica fueron 12 (11%), los pacientes que tuvieron ventilación mecánica de 21 a 30 días fueron 11 (10%) y los pacientes que ameritaron más de 30 días con ventilación mecánica fueron 16 (14.5%).(Ver Anexo 2.Gráfica 7).

Los pacientes que ameritaron fase II de ventilación fueron el 100% de la población en estudio, predominó el grupo de 1 a 10 días siendo 55 pacientes, continuando en forma descendente el grupo que ameritó oxígeno de 11 a 20 días siendo 41 pacientes, el grupo que ameritó fase II de ventilación durante 21 a 30 días fue de 10 pacientes y por último los pacientes que ameritaron más de 30 días la fase II de ventilación fue de 4 pacientes. (Ver Anexo 2.Gráfica 8).

Los pacientes que ameritaron fase I de ventilación fueron el 100% de la población, predominó el grupo que se mantuvo de 1 a 10 días ,siendo 67 pacientes (61%), el grupo que ameritó fase I de ventilación de 11 a 20 días fueron 24 (22%), el grupo de 21 a 30 días conformado por 13 pacientes (12%), el grupo que requirió fase I de ventilación por más de 30 días fue de 6 pacientes (5.5%). (Ver Anexo 2.Gráfica 9).

En los resultados obtenidos con la aplicación de bevacizumab; predominó la remisión de los datos de retinopatía en 77 pacientes (70%), hubo mejoría en 21 pacientes (19%). Los pacientes en los que se encontraron complicaciones de ROP fueron 12 pacientes (11%) de las cuales encontramos tracción de la banda fibrosa ,tortuosidad de los vasos, hemorragia, no remisión de la rubeosis y en el peor de los casos desprendimiento de retina; en quienes fue necesario una segunda dosis de bevacizumab a la semana posterior de la 1ra. aplicación de bevacizumab en 10 de éstos pacientes; sin embargo sin mostrar mejoría, por lo que fueron enviados al Hospital para Prevención de la Ceguera de México para tratamiento con cirugía

láser, desafortunadamente no contamos con seguimiento en éstos pacientes ya que no regresaron a seguimiento en el Hospital de la Mujer de Puebla.

En 2 de los pacientes que presentaron complicaciones de ROP ,fueron revisados 1 semana posterior a la aplicación de 1 dosis de bevacizumab, no se administró una segunda dosis de bevacizumab por presentar tracción total de retina en 1 ojo y el otro paciente en ambos ojos, fueron referidos de manera inmediata.

Se demuestra la efectividad del uso de bevacizumab como terapia única para el tratamiento de ROP tipo I en la mayoría de los casos con remisión total de la enfermedad. (*Ver Anexo 2.Gráfica 10*).

De acuerdo a la estadística obtenida, se puede observar que en el OR existe una asociación entre el uso de CPAP y las semanas de edad gestacional. De acuerdo a los datos obtenidos de los pacientes, 31 de éstos (28%) únicamente requirió uso de CPAP sin ventilación mecánica; 79 pacientes (72%) requirió ventilación mecánica y posteriormente uso de CPAP. En cuanto a los grupos de edades gestacionales, el grupo de edad gestacional de 25-28 SDG: 2 pacientes (1.8%) requirieron CPAP sin ventilación mecánica, 22 pacientes (20%) requirieron CPAP más ventilación mecánica. En el grupo de los pacientes entre 28.1-31 SDG al nacimiento 12 pacientes (11%) requirieron CPAP únicamente, 35 pacientes (32%) requirieron ambas fases de ventilación. En el grupo de edad gestacional al nacer de 31.1-34 SDG, 17 pacientes (15.4%) utilizaron CPAP, 22 pacientes (20%) requirieron CPAP y ventilación mecánica. (*Ver Anexo 2.Gráfica 11*).

Se intentó mediante las pruebas estadísticas aplicadas con el paquete, estadísticamente no fue significativo el cruce de variables, por presencia de factores protectores, el oxígeno como factor protector para retinopatía, lo cual no es congruente ya que el oxígeno si está demostrado en la literatura nacional e internacional como el los datos que presentamos en este trabajo, sin embargo al hacer el análisis de los datos, se encontró que existe una relación entre mayor tiempo de oxígeno , el 6% de los pacientes desarrollaron ROP de forma temprana (antes de

los 30 días de vida) y un 94% la desarrolla en forma tardía (posterior a los 30 días de vida).  
(Ver Anexo 2. Tabla 1)

Cabe mencionar que como se observa en la tabla 1 (Véase Anexo 2) , el 98% pasa de fase III a fase II y fase I de ventilación; sin embargo el 2% no ameritó fase de ventilación mecánica, de los 82 que requirieron fase III de ventilación mecánica (74.5%) permaneciendo con un promedio de 10 días intubado, pasando inmediatamente a fase II de ventilación en promedio de 7 días y posteriormente a fase I de ventilación con un promedio de 12 días.

De acuerdo a la estadística obtenida, se puede observar que en el OR existe una asociación entre el uso de CPAP y las semanas de edad gestacional, en donde el OR tenemos que en los pacientes de 25-28 SDG presentan casi 6 veces más probabilidad de presentar ROP por el uso de CPAP, con un intervalo de confianza y la prueba de Z apoyan el OR; por lo tanto se acepta la hipótesis y los datos no son dados al azar y la muestra fue representativa para este tipo de estudio. Por otra parte, es importante resaltar que los de las semanas 31.1-34 SDG el OR se presenta como un factor protector entre el uso de CPAP y el desarrollo de retinopatía, lo cual no es congruente con la literatura y por lo tanto en este caso los datos no son estadísticamente significativos para este grupo de edad. Y de igual forma para el grupo de edad de 28.1-31 SDG el OR presenta 1 vez más riesgo de padecer ROP por el uso del CPAP, confirmando nuevamente que los datos estadísticamente son significativos. (Ver Anexo 2. Tabla 2.)

Las complicaciones inmediatas asociadas a la administración de bevacizumab únicamente se identificaron hemorragias retinianas en 6 pacientes, ninguno presentó endoftalmitis debido a que el procedimiento se realiza con la debida técnica de asepsia y antisepsia. De éstos pacientes que no tuvieron remisión de ROP posterior al tratamiento con bevacizumab 1 presentó rubeosis, 1 paciente presentó endodesviación, 1 paciente presentó ptisis, 3 pacientes presentaron tracción parcial de ambos ojos y 6 pacientes presentaron tracción parcial de un ojo además de las hemorragias subretinianas. En ninguno de los pacientes se presentó endoftalmitis una de las complicaciones temibles relacionadas a la administración de bevacizumab. Los pacientes que continuaron con datos de ROP fueron enviados al Hospital

para prevención de la ceguera en México y Hospital Infantil de México (*Ver Anexo 2.Gráfica 13*).

## VII. DISCUSIÓN

En este estudio observamos que en prematuros de 28.1 a 31 SDG, y en las semanas corregidas a la fecha de diagnóstico de ROP tipo I predominó el rango entre 36-38 SDG, coincidiendo con la literatura ya que durante este periodo en un promedio de 36 SDG la vascularización normal de la retina alcanza la ora serrata nasal, y la ora serrata temporal entre las semanas 39-41, lo que disminuye el riesgo en esta población para presentar a esta edad ROP.<sup>2,5,4,8.</sup>

Nuestro estudio concuerda en que existe mayor riesgo para el sexo masculino para presentar ROP, se presenta esta variable así como en la literatura se menciona como factor de riesgo para ROP.<sup>6</sup> A diferencia de lo que se menciona en la literatura que recomienda el tamizaje en prematuros entre 4 a 6 semanas después del nacimiento, encontramos en nuestro estudio pacientes que presentaron ROP antes de las 4 semanas de vida.<sup>6,7.</sup>

De acuerdo con el estudio ET-ROP y CRYO-ROP se encontraron resultados similares con el peso en la incidencia de ROP, predisponiendo el menor peso al nacer a tener ROP.<sup>6,9,24</sup>

Al igual que en la literatura nacional e internacional observamos que hay mayor riesgo para ROP entre más días de administración de oxígeno, siendo este mismo un factor importante predisponente para ROP, así mismo mayor tiempo de estancia intrahospitalaria como complicaciones propias de la prematurez: síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal, anemia, lo que incrementa el tiempo de administración de oxígeno.<sup>6,29,30</sup>

En estudios realizados a nivel internacional hubo necesidad de repetir la dosis del medicamento o complementar el tratamiento con fotocoagulación, así como con los pacientes en nuestro estudio que continuaron con progresión de ROP posterior a 1 dosis de bevacizumab; siendo necesario repetir la dosis una 2ª. Ocasión, posteriormente al evaluarlos se encontraron con complicaciones de ROP, siendo necesario su referencia a otro centro especializado. En nuestro estudio dentro de las secuelas de ROP posterior a la administración de bevacizumab encontramos que predominó el desprendimiento parcial de retina en uno o

ambos ojos, lo cual también concuerda con las investigaciones realizadas a nivel nacional e internacional <sup>18,27</sup>

De acuerdo a la literatura, la remisión de ROP posterior a la administración de bevacizumab se logra apreciar de manera importante a las 2-6 semanas de haber administrado bevacizumab.<sup>20</sup>

A diferencia de los estudios realizados a nivel internacional con la administración de bevacizumab, el tamaño de nuestra muestra sobrepasa los estudios publicados, sin embargo no contamos aún con el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, lo cual sería un tema importante para continuar la investigación y conocer si existen efectos sistémicos a largo plazo secundarios a la administración de bevacizumab.<sup>19,23</sup>

## VIII. CONCLUSIONES

La retinopatía se podría convertir en una patología determinante para la vida futura de cada uno de los recién nacidos prematuros. Se demostró en este estudio que la retinopatía es totalmente prevenible y el tratamiento único con bevacizumab si ha demostrado tener beneficios en esta patología, remitiendo la enfermedad en la mayoría de los casos y con poca incidencia de secuelas. En hospitales donde no es posible el uso de la cirugía láser, es necesario implementar el uso de bevacizumab.

A pesar de que en la mayoría de la población de este estudio se diagnosticó ROP entre un periodo de 31 a 60 días de vida, se presentaron casos en los que se presentó antes de los primeros 30 días de vida, sobre todo en el grupo de 31 a 34 SDG al nacimiento lo que nos lleva a considerar, ampliar los criterios de tamizaje en prematuros.

El principal factor de riesgo para que se presente la ROP es el nacimiento prematuro por lo que se deben incrementar los esfuerzos en lograr una atención prenatal de calidad para evitar el nacimiento pretérmino. Otro factor de riesgo en nuestros pacientes fue el uso prolongado de oxígeno a concentraciones altas del mismo por lo que es necesario el uso de mezcladores de gases con flujómetro para abatir los estados de hiperoxemia pues si tomamos en cuenta aspectos como costo/beneficio, es considerablemente menor el costo de dichos mezcladores que el tratamiento con el Bevacizumab.

En el Hospital de la Mujer de Puebla es necesario continuar con el tamizaje oportuno de ROP, y dar mayor importancia a su prevención, se deben incrementar los recursos para el Departamento de Oftalmología así como incrementar el personal del mismo, ya que nuestro hospital podría llegar a ser uno de los pioneros a nivel nacional en la detección oportuna y el manejo de retinopatía en los prematuros y así mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes evitando la ceguera.

## **IX. BIBLIOGRAFIA**

- 1.** Jonathan A.Micieli, Michael Surkont and Andrew F. Smith. A Systematic Analysis of the Off-Label use of Bevacizumab for Severe Retinopathy of Prematurity . American Journal of Ophthalmology. 2009;148:536-543.
- 2.** Gaurav Sanghi,Mangat R.Dogra,Deeksha Katoch and Amod Gupta. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity:Risk Factors for Retinal Detachment Despite Confluent Laser Photocoagulation.American Journal of Ophthalmology 2013;155:159-164.
- 3.** Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control.Early Hum Dev. 2008;84:77–82.
- 4.** Andrea Zin,MD, MSc,PhD, Glen A. Cole, MD BS(NSW),FRANZCO,FRACS. Retinopathy of Prematurity,Incidence Today. Clin Perinatology 40 (2013) 185-200.
- 5.** Joaquín Velásquez Z,<sup>1</sup> Diego Mejía G,<sup>2</sup> Nelly A. Suazo. Retinopathy of prematurity in the National Hospital Doctor Mario Catarino Rivas de Honduras.Rev. Med.Hondur. Vol 80,No 2,2012
- 6.** Grupo ROP México. Asociación para Evitar la Ceguera en México Hospital “Luis Sánchez. Bulnes”. Prematuro; 2011.
- 7.** Secretaria de Salud. Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro. Lineamiento Técnico. 1ª. Edición 2007 .
- 8.** Recchia F., Capone A Jr, Contemporary Understanding and Management of Retinopathy of Prematurity. Retina, Vol 24, 2: 283-292
- 9.** Helen A. Mintz-Hittner, M.D., Kathleen A. Kennedy, M.D., M.P.H., and Alice Z. Chuang, Ph.D., for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3.Retinopathy of Prematurity N Engl J Med. 2011 February 17; 364(7): 603–615.

- 10.** Clare M.Wilson,MRCOphth,Phd, Anna L.Ells,MD, FRCS (C ), Alistair R.Fielder, FRCP,FRCS, FRCOphth. The Challenge of Screening for Retinopathy of Prematurity. Clin Perinatology (2013) 241-259.
- 11.** Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J.Clin. Invest. 120:3022-3032,2010.
- 12.** Gil Binenbaum,MD,MSCE. Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity Based on Postnatal Weight Gain. Clinical Perinatology 40 (2013) 161-270
- 13.** Brian A. Darlow,MD, FRCP, FRACP, FRCPC. Claire E.Gilbert ,MD,MSc, FRCOphth,Ana M.Quiro'ga,RN,BSN. Setting up and improving Retinopathy of Prematurity Programs. Interaction of Neonatology,Nursing and Ophthalmology. Clin Perinatology 40(2013) 215-227.
- 14.** Norie Ito Nonobe,MD, Shu Kachi,MD,PHD, Mineo Kondo,MD, PHD, Yoshiko Takai,MD, PHd,Koji Takemoto,MD et Al. Concentration of Vascular Endotelial Growth Factor in Aqueous Humor of Eysers with Advanced Retinopathy of Prematurity before and after intravitreal injection of Bevacizumab.
- 15.** Shou I.Blair MP,Shapiro MJ Lichstenstein SJ.Intravitreal bevacizumab for retiopathy of prematurity .J of ocular pagrmacol and therapeut. 2011;27(6):623-627.
- 16.** Helen A.Mintz –Hittner,MD.Ronald R.Kuffel,JR,MD. Intravitreal injection of Bevacizumab(Avastin) for treatment of stage 3 Retinopathy of Prematurity in zone I or posterior zone II. Retina 28:831-838,2008.
- 17.** Schounten JS,LA Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F.A systematic review of the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration.Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol 2009;247:1-11.
- 18.** Shaun Ittiara,MD,Michael P.Blair,MD,Michael J.Shapiro,MD and Steven J. Llichtenstein,MD. Exudative retinopathy and detachment: A late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab-. Journal of AAPOS 2013;17:323-325.

- 19.** Jörn C. Harder, Stefan von Baltz, Jost B. Jonas, and Frank C. Schlichtenbrede. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. Vol 27, No.6. 2011.
- 20.** KA Kennedy, LA Wrage, RD Higgins, NN Finer, WA Carlo, MC Walsh, AR Laptook, et AL. Evaluating retinopathy of prematurity screening guidelines for 24 to 27-week gestational age infants. *Journal of Perinatology* 34, 311-318; 2014.
- 21.** Quiroz-Mercado H, Martínez-Castellanos MA, Hernández – Rojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:s 19-s25, 2009; 29:127.
- 22.** Wei-Chi Wu, Po-thing Yeh, San-Ni Chen, Chung-May Yang, Chi-Chun Lai, Kungh Kuo. Effects and complications of Bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: A multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology* 2011;118;176-183.
- 23.** Graham E. Quinn, MD, MSCE, Alistair R. Fielder, FRCP, FRCS, FRCOphth. Preface Prevention of ROP Blindness. *Clin Perinatology* 40 (2013) XVII-XVIII.
- 24.** Brian W. Fleck, MD, FRCOph, Ben J. Stenson, MD. Retinopathy of Prematurity and the Oxygen Conundrum. Lessons learned from recent randomized trials. *Clin Perinatology* 40(2013) 229-240.
- 25.** Altinsoy HI, Mutlu FM, Güngör R, Sarici SU. Combination of laser Photocoagulation and intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. (2010) March 9.
- 26.** David K. Wallace, MD, MPH, Katherine Y. Wu, BS. Current and Future Trends in Treatment of Severe Retinopathy of Prematurity. *Clin. Perinatology* 40 (2013) 297-310.
- 27.** Dan L. Ellsbury, MD, Robert Ursprung, MD, MMSc. Comprehensive Oxygen Management for the Prevention of Retinopathy of Prematurity: The Pediatrix Experience. *Clinical Perinatology* 37(2010) 203-215.

- 28.** Graham E.Quinn,MD,MSCE , Alistair R.Fielder,FRCP,FRCS,FRCOphth, Rajvardhan Azad,MBBS,MD, FRCSEd, Peiquan Zhao,MD. Lessons in Retinopathy of Prematurity from Shangai. Clin Perinatology 40 (2013) 323-327.
- 29.** Gerd Holmstrom,MD,PhD, Eva Larsson ,MD,PhD. Outcome of Retinopathy of Prematurity. Clin Perinatology 40(2013) 311-321.
- 30.** Andree Henaine-Bera,MN, Gerardo Garcia-Aguirre,MD, Hugo Quiroz-Mercado,MD,and Maria Martínez Castellanos,MD. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti –VEGF therapy. JAAPOS 2014;18:120-123).

## XI. ANEXOS

### ANEXO I.HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### HOJA DE RECOLECCIÓN

Nombre: \_\_\_\_\_ No.Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

**1.Sexo:** 1)Masculino 2)Femenino 3)Indeterminado

**2.SDG al nacer:**

1) 25-28 SDG 2) 28.1-31 SDG 3)31.1 -34 SDG

**3.Peso al nacer:**

1)menor de 1000gr 2)1001-1250gr. 3) 1251gr-1500grs. 4)1501gr.-1750grs.

**4.Fecha de Dx:**

\_\_\_\_\_

**5.Fecha de aplicación:** \_\_\_\_\_

**6.Peso al momento de la aplicación:**

1)<1500grs. 2)1501- 2000gr. 3)2001-2500gr. 4)>2500gr.

**7.Edad en dias de administración de Bevacizumab:**

1)Menor de 30 dias. 2)30-50 dias 3) 51-70 dias 4) 71-90 dias 5) mayor a 90 dias

**6.Semanas corregidas al momento de la administración de Bevacizumab:**

1)Menor de 36 SDG 2)36-38 SDGC 3) 38.1-40 SDGC 4)Mayor de 40 SDGC

**9.Fecha de Última valoración:** \_\_\_\_\_

**10-Resultado:**

1)Remisión 2)Mejoría 3)Secuelas

**11).Dias de uso de oxigeno:**

1)1-10 dias 2)11-20 dias 3)21-30 dias 4)Mayor de 30 dias

**12)Uso de Fase III de ventilación:**

1)No ameritó 2)1-10 dias 3)11-20 dias 4)21-30 dias 5)Mayor de 30 dias

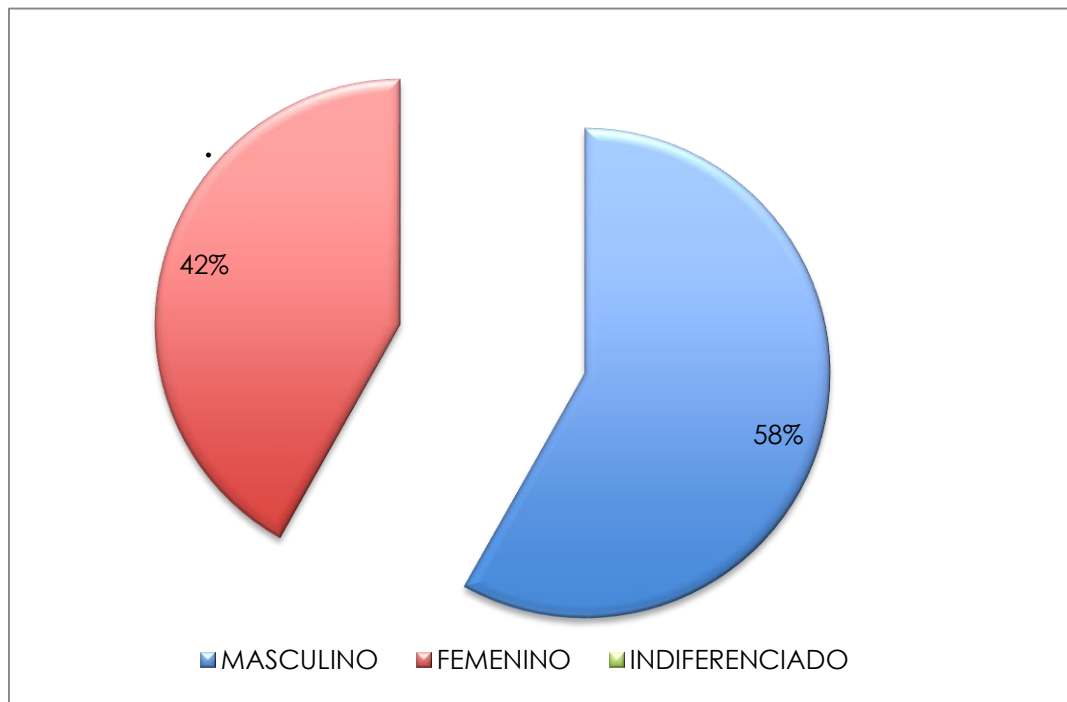
**13))Uso de fase II de ventilación:**

1)No ameritó 2)1-10 dias 3)11-20 dias 4)21-30 dias 5)Mayor de 30 dias

**14)Uso de fase I de ventilación:**

1)No ameritó 2)1-10 dias 3)11-20 dias 4)21-30 dias 5)Mayor de 30 dias

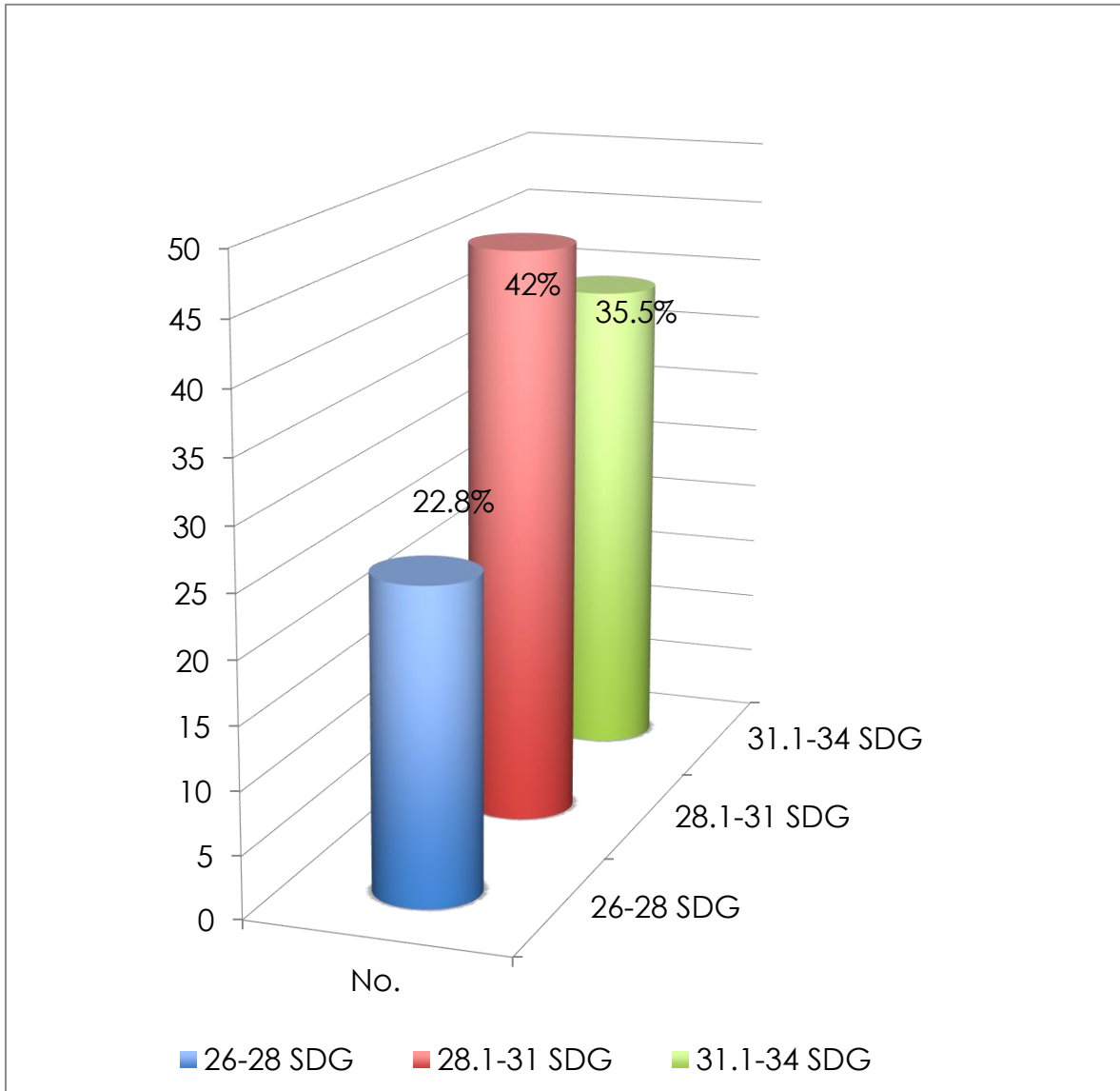
**GRAFICA 1**  
**SEXO DE LOS RECIEN NACIDOS CON ROP TIPO 1 TRATADOS CON BEVACIZUMAB EN**  
**H.M.P.**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

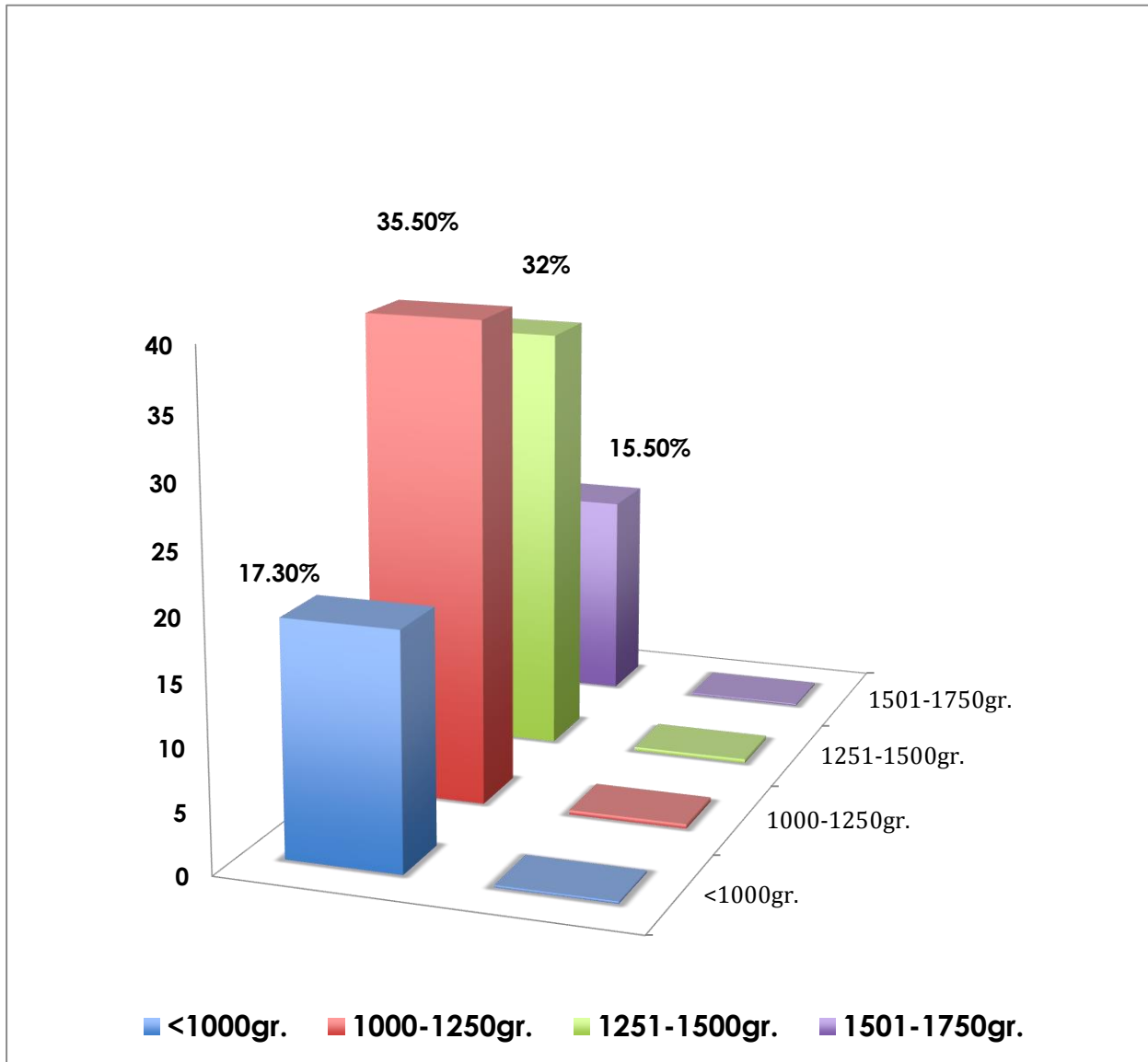
**GRAFICA 2.  
SEMANAS DE GESTACION AL NACER EN LOS PACIENTES  
CON ROP TIPO 1 TRATADOS CON BEVACIZUMAB EN EL H.M.**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

**GRAFICA 3.  
PESOS AL NACIMIENTO EN PACIENTES CON ROP TIPO I TRATADOS CON BEVACIZUMAN EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA**

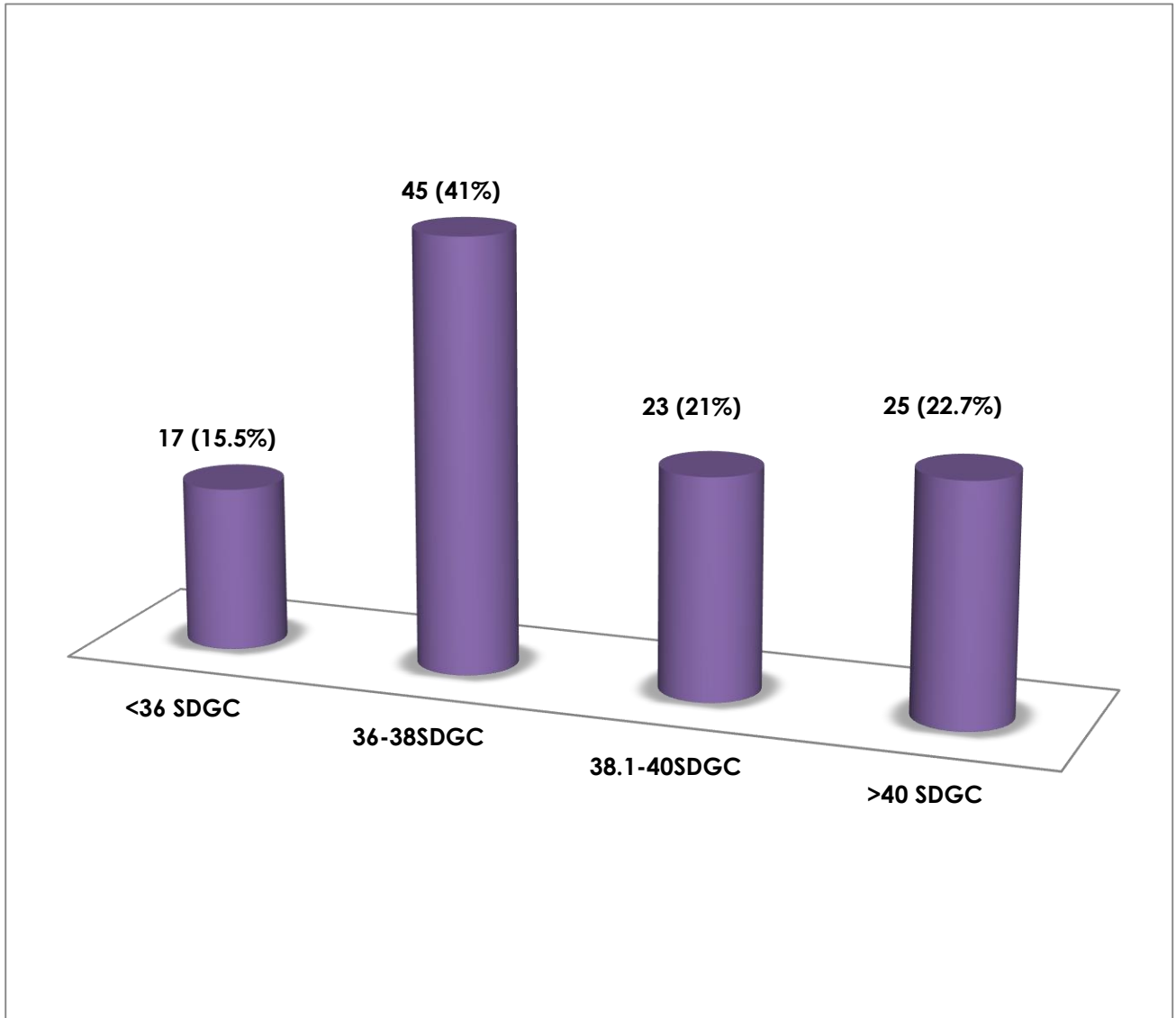


**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

**GRAFICA 4.**

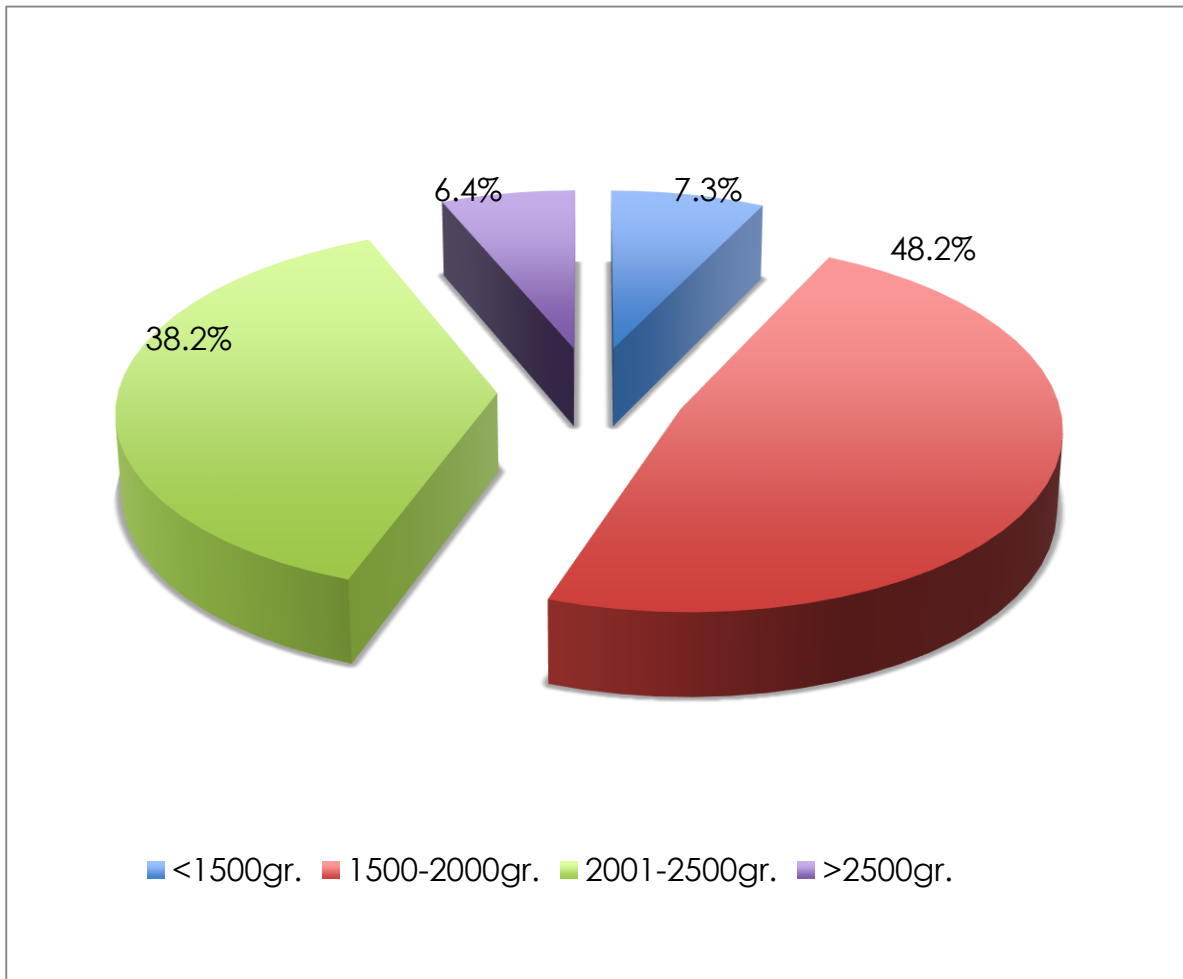
**SEMANAS DE GESTACIÓN CORREGIDAS A LA FECHA EN QUE SE ADMINISTRÓ BEVACIZUMAB A PACIENTES CON RETINOPATÍA TIPO 1 EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA EN HM DURANTE EL PERIODO DE MARZO 2011 A MARZO 2014**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

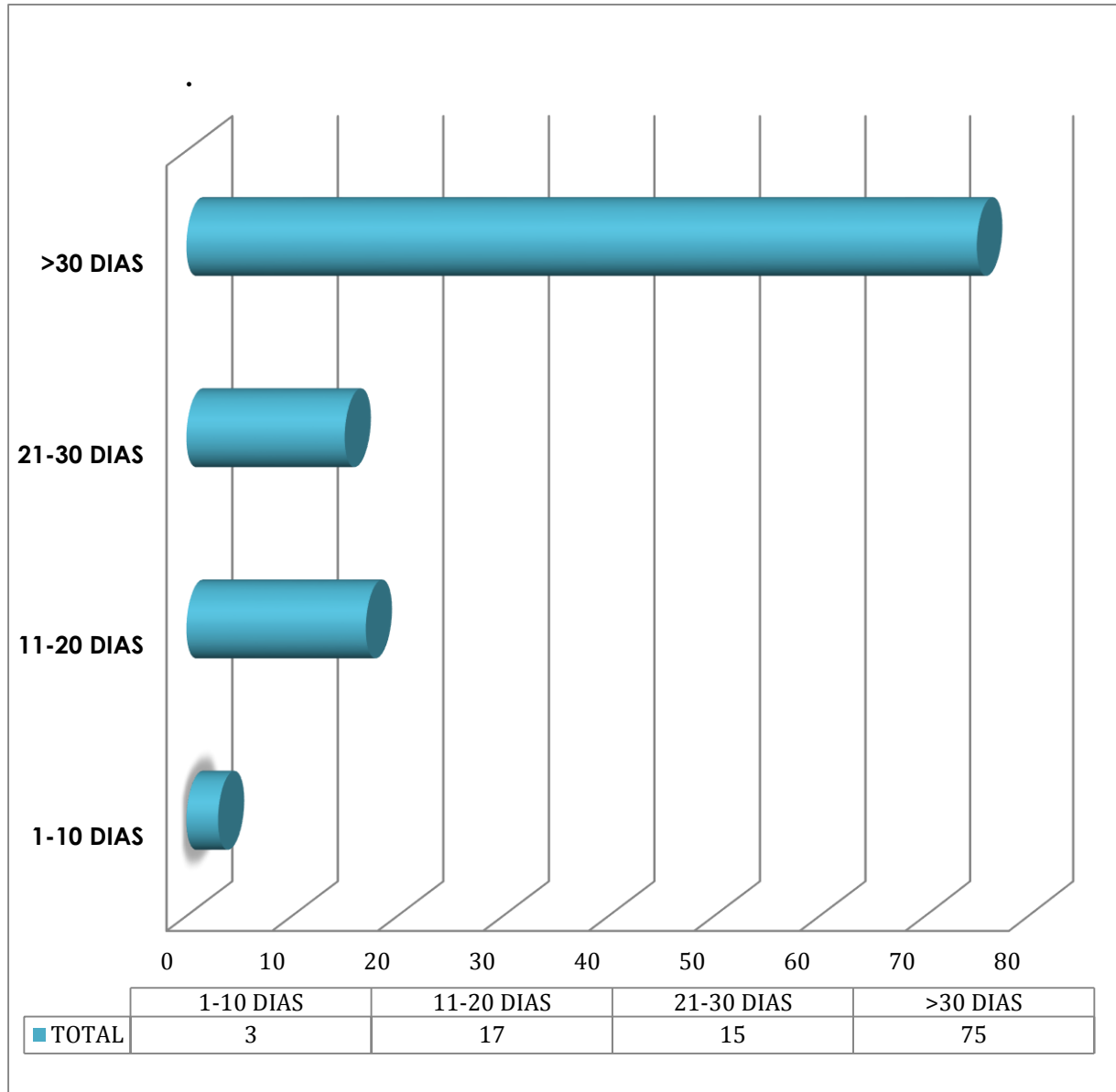
**GRAFICA 5.  
PESO A LA FECHA DE ADMINISTRACIÓN DE BEVACIZUMAB**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

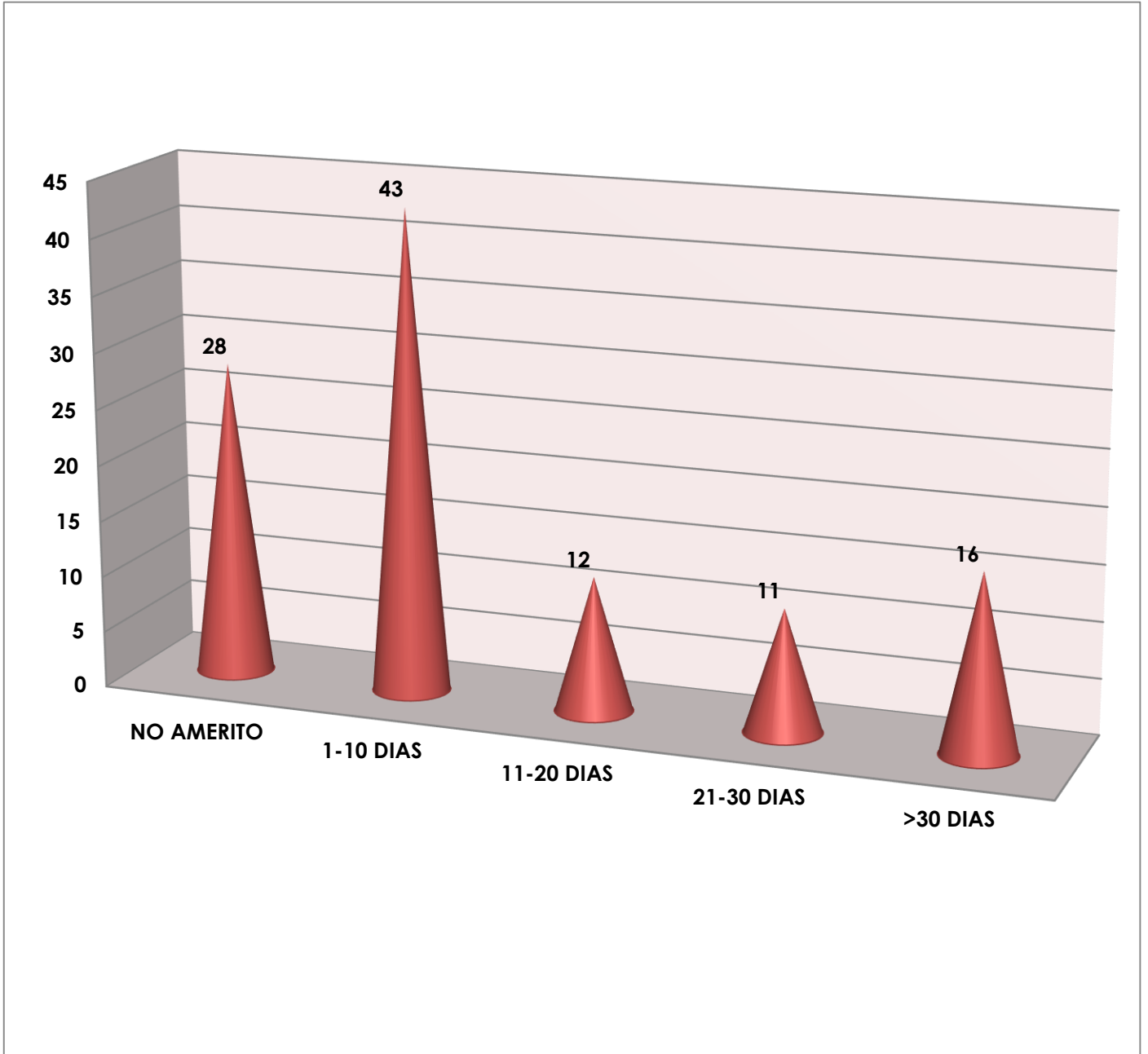
**GRAFICA 6.  
TOTAL DE DIAS CON ADMINISTRACION DE OXIGENO EN PREMATUROS CON ROP  
TIPO I TRATADOS CON BEVACIZUMAB DURANTE EL PERIODO DEL ESTUDIO**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

**GRAFICA 7.**  
**DIAS EN FASE III DE VENTILACION EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA DEL 31 DE MARZO 2011 AL 31 DE MARZO DE 2014**

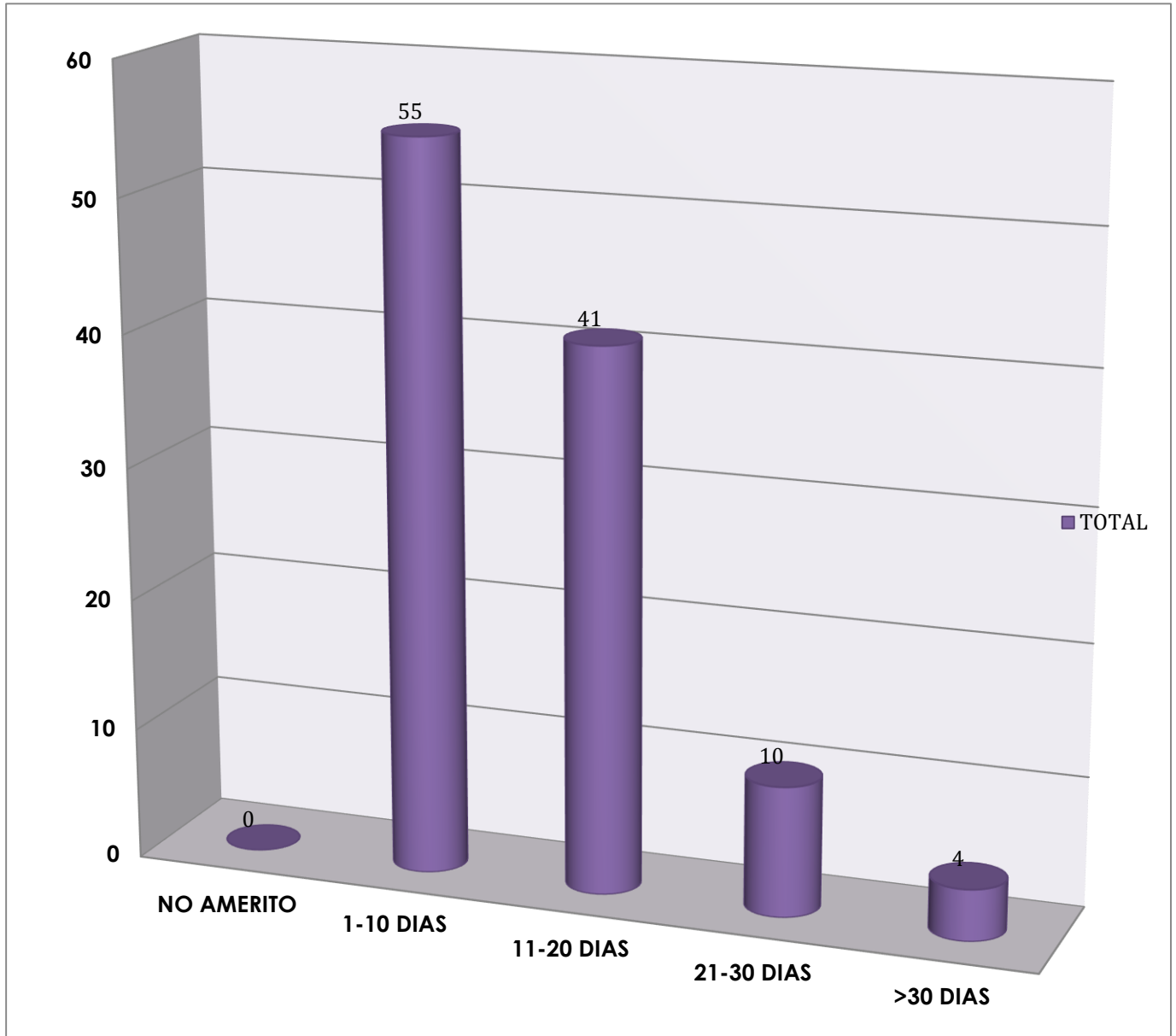


**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

**GRAFICA 8.**

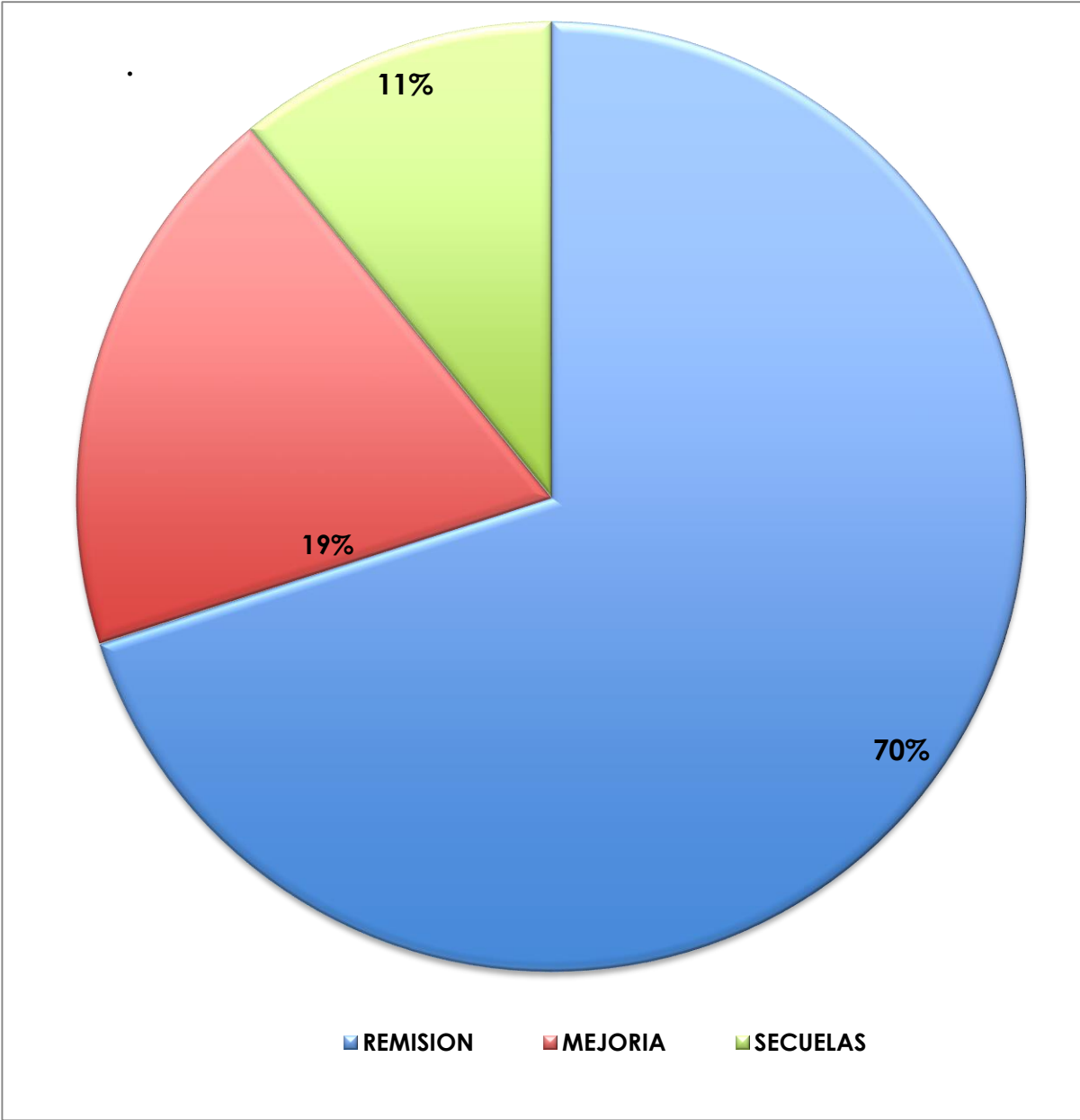
**DIAS EN FASE II DE VENTILACION EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA DEL 31 DE MARZO 2011 AL 31 DE MARZO DE 2014**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

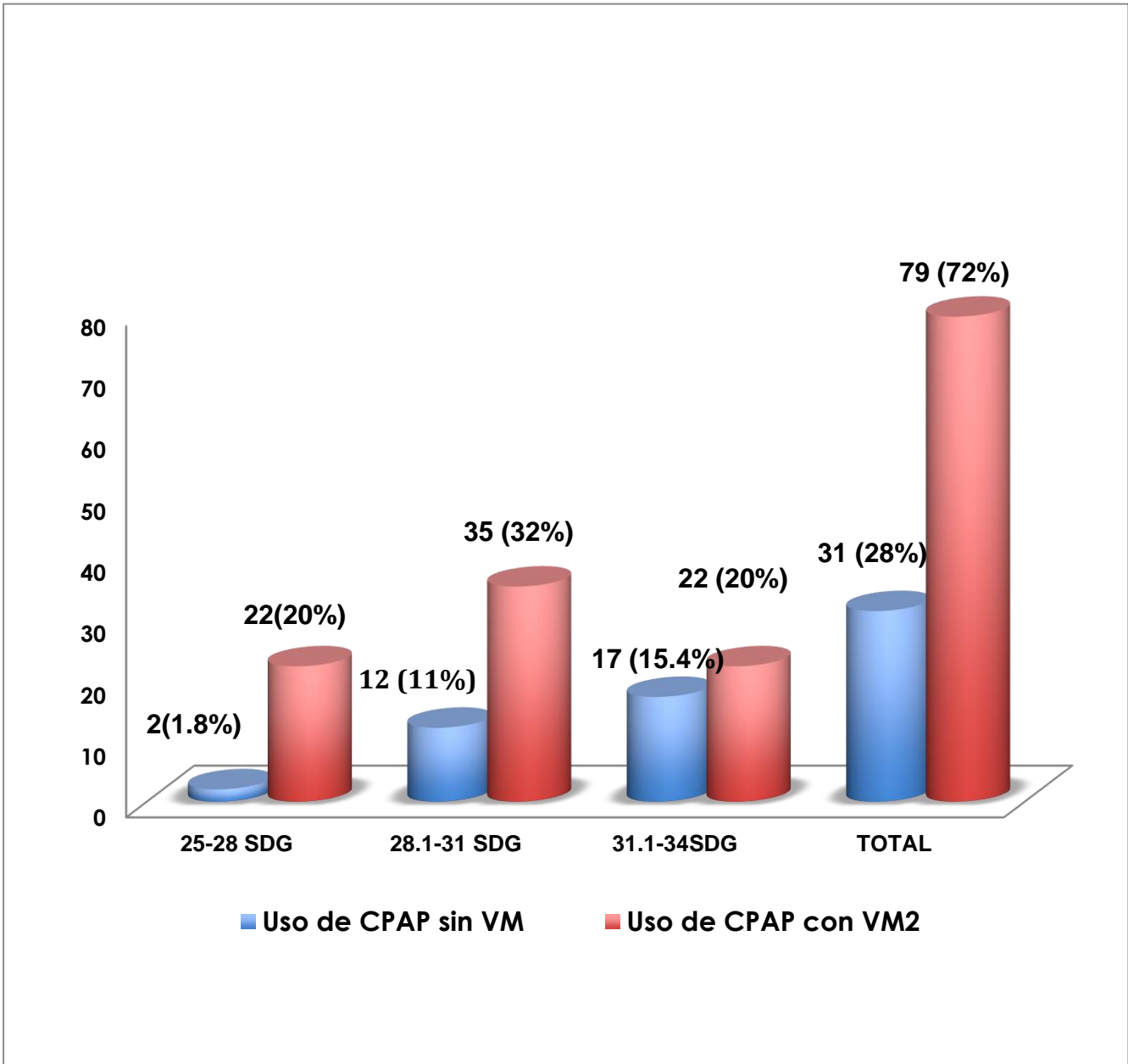
**GRAFICO 10.  
RESULTADOS OBTENIDOS CON LA APLICACION DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES  
CON ROP TIPO I EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA DE MARZO 2011 A  
MARZO 2014**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

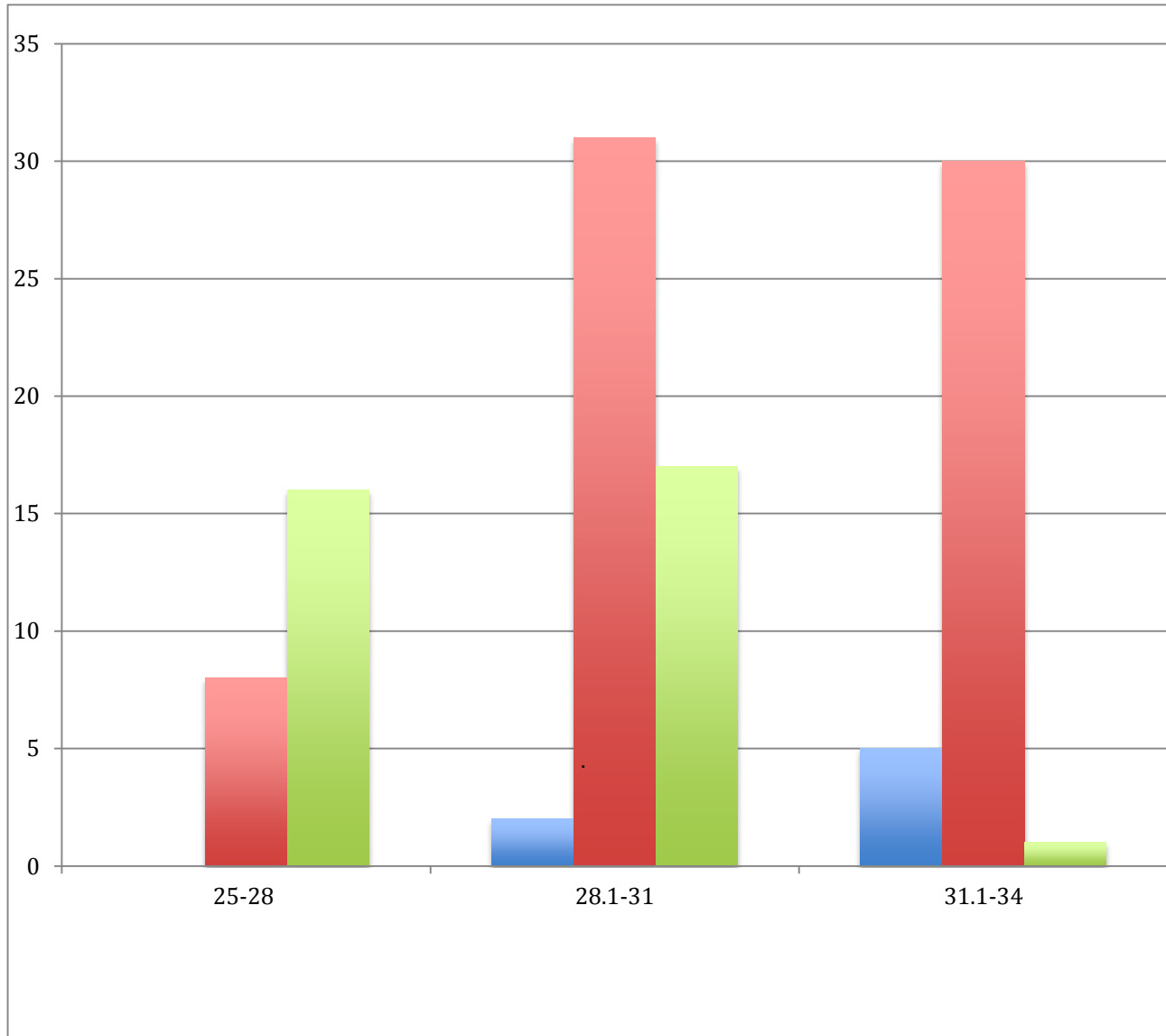
**GRAFICA 11**  
**RELACION DE LOS PREMATUROS CON DIAGNOSTICO DE ROP TIPO I**  
**EN EL HOSPITAL DE LA MUJER ,TRATADOS CON BEVACIZUMAB.**  
**RELACIONDE LOS PACIENTES QUE REQUIRIERON FASE II DE VENTILACION**  
**(CPAP) UNICAMENTE Y PACIENTES QUE REQUIRIERON CPAP**  
**Y VENTILACIÓN MECANICA**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

**GRAFICA 12.  
DIAS DE VIDA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ROP TIPO I EN  
PREMATUROS QUE INGRESARON AL HOSPITAL DE LA MUJER DE  
PUEBLA DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DEL ESTUDIO**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.  
TABLA 1.**

**FASES DE VENTILACION RELACIONAS A LAS SEMANAS DE GESTACION AL NACIMIENTO.**

	<b>FASE I</b>	<b>DE</b>	<b>VENTILACION</b>	
<b>SEMANAS DE GESTACION</b>	<b>No ameritó</b>	<b>1-20 dias</b>	<b>21-30 dias</b>	<b>Mayor de 30 dias</b>
<b>25-28 SDG</b>	0	6	8	11
<b>28.1-31 SDG</b>	0	22	13	11
<b>31.1-34SDG</b>	0	26	10	4
	<b>FASE II</b>	<b>DE</b>	<b>VENTILACION</b>	
<b>25-28 SDG</b>	0	19	4	3
<b>28.1-31 SDG</b>	0	30	4	1
<b>31.1-34SDG</b>	<b>0</b>	<b>36</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
	<b>FASE III</b>	<b>DE</b>	<b>VENTILACION</b>	
<b>25-28 SDG</b>	1	12	3	10
<b>28.1-31 SDG</b>	10	23	7	5
<b>31.1-34SDG</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

**ANEXO II. TABLAS Y GRAFICAS.**

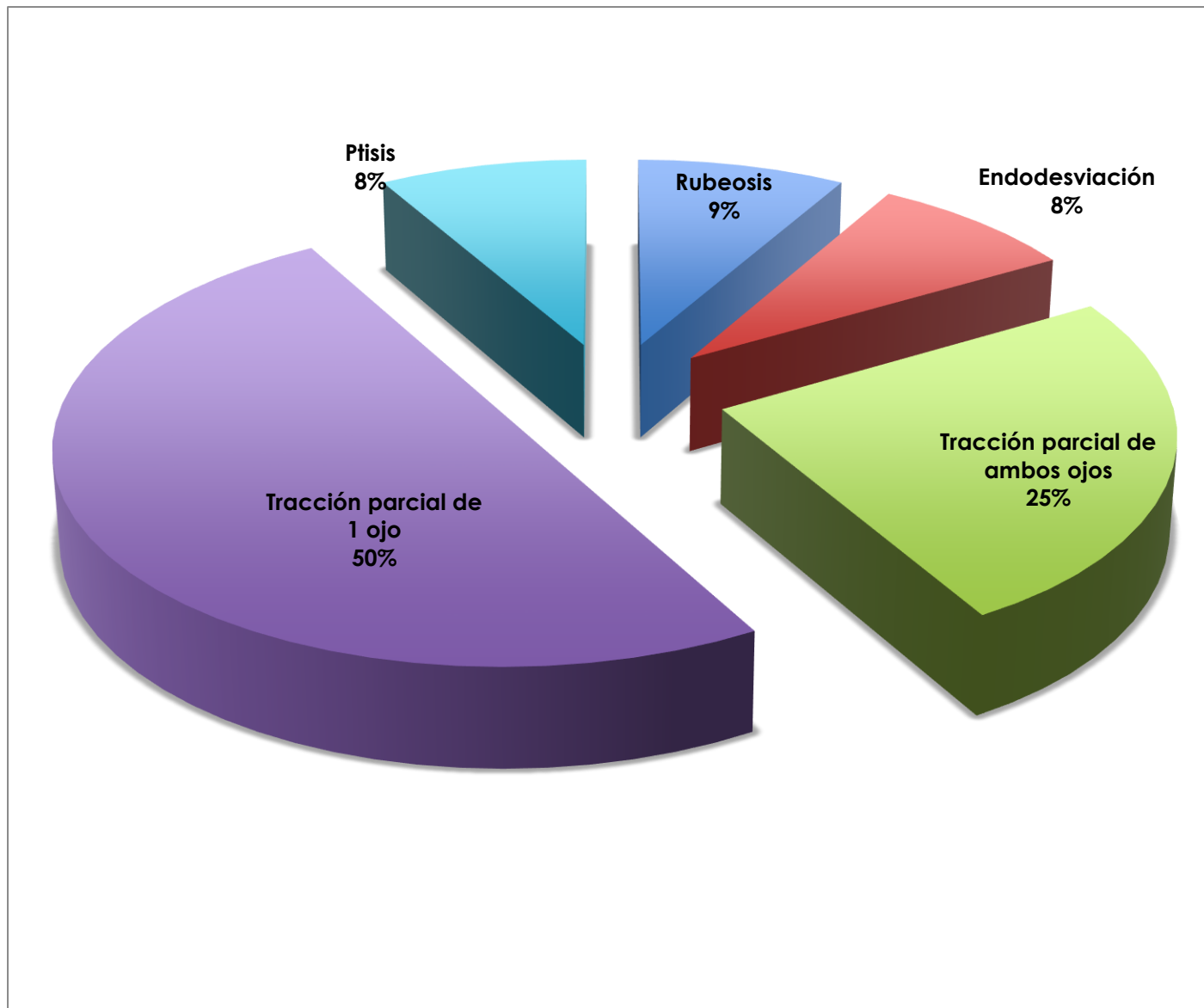
**TABLA 2.**

**ESTADISTICA DEL USO DE CPAP PARA EL DESARROLLO DE RETINOPATIA DE ACUERDO A LAS SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL.**

<b>SEMANAS DE GESTACION</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>Z</b>	<b>P</b>
<b>25-28</b>	5.5	1.2-25.4	2.2	0.025
<b>28.1-31</b>	1.2	0.53-29.4	0.53	0.59
<b>31.1-34</b>	0.3	0.13-0.75	2.6	0.009

**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

**GRAFICA 13.**  
**SECUELAS DE ROP EN PREMATUROS CON ROP TIPO 1 TRATADOS CON BEVACIZUMAB DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DEL ESTUDIO**



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA.

### **ANEXO III. ABREVIATURAS**

<b>AAP</b>	Academia americana de Pediatría
<b>CPAP</b>	Presión positiva continua de la vía aérea
<b>DBP</b>	Displasia broncopulmonar
<b>O2</b>	Oxígeno
<b>RNPT</b>	Recién nacido pretérmino
<b>ROP</b>	Retinopatía del prematuro
<b>SDG</b>	Semanas de gestación
<b>SDGC</b>	Semanas de gestación corregidas
<b>VEGF</b>	Factor estimulante del crecimiento endotelial
<b>VM</b>	Ventilación mecánica