

TAMIZAJE Y TRATAMIENTO CON MICRODOSIS DE BEVACIZUMAB DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN EL HOSPITAL PEDRO DE BETHANCOURTH ANTIGUA GUATEMALA

Manuel López Morales, Erick Vinicio Saenz Morales, Pablo Azurdia, Carlos Esquit, Paola Salgado, Karla Coronado, Cristian Rodríguez, María Teresa Rubio, Karina Hernández, Norma Pacaja, Sonia Gaytan, Miguel Ángel Soto. Hospital Pedro de Bethancourt, Instituto Panamericano Contra la Ceguera (IPC), Grupo Medico Asunción Sur, Universidad del Valle de Guatemala (UVG).

INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del Prematuro (ROP por sus siglas en inglés) es una causa importante de ceguera infantil en países totalmente industrializados desde 1942. Poco a poco en la medida que los servicios de atención en las unidades de neonatología en países en vías de desarrollo ha mejorado, esta patología es más frecuente.^{1,2,3} En algunos de éstos países la cobertura dentro de la ciudad capital o las ciudades más desarrolladas es buena según la evidencia publicada, siendo así el caso de Guatemala.^{4,5,6,7,8,9} Sin embargo, en provincia, el tamizaje no ha sido bueno o no ha existido en los últimos años.

En Guatemala los reportes de incidencia de ROP en revistas nacionales e internacionales ha sido variable. Con un porcentaje de pacientes que requieren tratamiento variable también, entre 6.75% a 16% en Hospitales de Guatemala de la red de salud (públicos) y entre 2.77% a 11.18% exclusivamente para El Instituto de Seguridad Social de Guatemala (IGSS) de la Ciudad de Guatemala. Centrándose las referencias en la ciudad capital, Cuilapa y Chimaltenango, donde se han realizado dichos tamizajes de ROP. No se tienen datos publicados en revistas

científicas actualmente de otras áreas del país. Toda información con respecto a incidencia en cualquier área de Guatemala no reportada es valiosa.^{5,6,7,8,9}

Actualmente en Guatemala se cuenta con una guía para el manejo de ROP en la cual se han estandarizado parámetros acordes a las características específicas de la población latinoamericana, tomándose como factor de riesgo una edad gestacional al nacimiento menor o igual a 37 semanas y/o peso al nacer menor o igual a 2000 gramos o cualquier recién nacido con factores de riesgo.

Se ha demostrado que las variaciones de las concentraciones de oxígeno durante las primeras semanas postnatales es perjudicial y favorece el desarrollo de ROP. Esto contribuye a las dos fases del desarrollo de la Retinopatía. En la primera fase del desarrollo de la enfermedad, la exposición a oxígeno elevado en el ambiente desencadena vasoconstricción y disminución de concentración de factor de crecimiento de endotelial vascular. En la segunda fase, la hipoxia induce la estimulación de la concentración de factor de crecimiento endotelial vascular y existe

proliferación de neovasos. Por tanto, ROP es una enfermedad isquémica retiniana de los nacidos prematuros, y se caracteriza por neovascularización retiniana, que puede extenderse hacia el vítreo, y de progresar, conlleva a desprendimiento de retina traccional.^{10,11,12}

Dado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) juega un papel importante en la patogénesis de ROP, se ha demostrado la viabilidad del uso intravítreo de los inhibidores de VEGF para el tratamiento de la ROP con éxito desde hace más de 10 años. Lo cual ha estimulado una reevaluación considerable de las estrategias de tratamiento para el manejo de ROP.

Mintz-Hittner HA, et al. en el 2011 investigaron los resultados en lactantes con ROP en etapa 3+ en la zona I o zona posterior II que recibieron monoterapia intravítrea de 0,625 mg (0.025ml) o terapia con LASER. Los resultados de este ensayo clínico llamado BEAT-ROP encontraron que el bevacizumab intravítreo mostró una eficacia significativa para la ROP en estadio 3+ de la zona I, con evidencia de una vascularización retiniana continua en la retina periférica,

junto con el desarrollo de una menor miopía para los ojos de la zona I y II, en comparación con terapia LASER. Otra característica importante reportada, es el menor número de recurrencias (6%) en los pacientes tratados con bevacizumab comparada con terapia LASER (42%).^{13,14}

Así pues, como parte de los beneficios de utilizar anti VEGF se incluyen: 1. menor pérdida permanente del campo visual periférico, 2. reducción de las anomalías del segmento anterior, 3. menor desarrollo de miopía alta, 4. menor tiempo quirúrgico (incluso no utilización de anestesia reportado por algunos autores) y 5. menor número de recurrencias.^{13,14,15, 16,17}

De todas las ventajas de la utilización de anti-VEGF el beneficio medible más dramático es con respecto a la miopía inducida por el procedimiento. En el estudio de resultados de errores refractivos con la utilización de bevacizumab intravítreo, Herder et al., incluyeron pacientes tratados con una inyección intravítreo de bevacizumab para la enfermedad umbral de ROP en la zona posterior II o zona I, encontrando que el bevacizumab produce un error refractivo promedio de -1.04 ± 4.24 dioptrías en comparación con terapia LASER que es de -4.41 ± 5.50 dioptrías.¹⁷

Dado la evidencia que la terapia anti-VEGF en ROP es efectiva, eficiente, no requiere anestesia general prolongada y presenta menos efectos adversos que la terapia convencional LASER, se decidió utilizar bevacizumab para el tratamiento de los pacientes en ésta serie de casos y reportar los resultados.

OBJETIVOS

1. Tamizar neonatos con factores de riesgo de desarrollo de ROP.
2. Administrar tratamiento con anti-VEGF (bevacizumab) a los pacientes que se presentaron con ROP estadio III.
3. Reportar los resultados.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio intervencional en infantes nacidos vivos en el Hospital Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala, Guatemala, entre junio del 2016 y marzo del 2019.

Se aplicó terapia antiangiogenica como inyección intravítreo con técnica de entrada oblicua en esclera (ver Código QR 1) con bevacizumab 30 microlitros. Dicho procedimiento se realizó en Sala de Operaciones del Hospital Pedro De Bethancourt de Antigua Guatemala, bajo anestesia general. Posterior a la aplicación de bevacizumab los pacientes ingresaron a Intensivo de Neonatos para observación.^{18,19}

La medición de bevacizumab se realizó utilizando un microdosificador automatizado, con el cual se calculó inyectar 30 microlitros. Los estudios consultados reportan utilizar 25 microlitros de bevacizumab. Sin embargo, no hemos encontrado que los estudios aclaren la forma en la cual es medida dicha dosis. Wallas et al. utiliza diluciones de bevacizumab; pero no utilizan microvolumenes.^{20,21}

Las siguientes características fueron tomadas en cuenta: el diagnóstico sistémico, diagnóstico ocular y hallazgos oculares.

Criterios de inclusión: Neonatos de 30 días de vida con peso al nacer menor a 2000 gramos y 37 semanas de gestación, y que haya recibido oxígeno.

Criterios de exclusión: Neonatos con peso al nacer mayor a 2000 gramos y 37 semanas de gestación y que no haya recibido oxígeno.

RESULTADOS

Se evaluaron para este estudio un total de 71 pacientes, de los cuales 54 cumplen criterios de inclusión (Tabla 1). Se encontró 4 pacientes con ROP de los cuales 2 cumplieron criterio para dar tratamiento (ROP Estadio III). Todos los ojos fueron tratados con bevacizumab. (Tabla 2).

Código QR 1.

Escanear código con Teléfono Celular para observar video Colocación de Bevacizumab técnica Oblicua en neonato.



TABLA 1. CARACTERISTICAS DE PACIENTES EVALUADOS	
Pacientes evaluados en total	71
Pacientes evaluados que cumplían criterios	54 (100%)
Pacientes con ROP	4 (7.4%)
Pacientes que requirieron tratamiento	2 (3.7%)
Promedio de Peso pacientes evaluados en Kg	1.5 ± 0.33
Rango de Peso de pacientes evaluados en Kg	0.8 a 2
Promedio de Edad Gestacional en semanas de gestación	32.89 ± 2.84
Rango de Edad Gestacional en semanas de gestación	21 a 36

TABLA 2. CARACTERISTIICAS DE PACIENTES QUE PRESENTARON ROP							
	PESO EN KG	EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	ESTADIO	TRATAMIENTO LASER	BEVACIZUMAB	REAPLICACIÓN BEVACIZUMAB	REGRESIÓN TOTAL
PACIENTE 1	0.9	31	GIII Z 2	NO	SI	SI OD Una vez	SI
PACIENTE 2	0.99	32	G I Z 3	NO	NO		SI
PACIENTE 3	1.25	32	G I Z 3	NO	NO		SI
PACIENTE 4	1.5	32	GIII Z 2	NO	SI	NO	SI

DISCUSIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa progresiva que continúa siendo la mayor causa de pérdida visual severa en niños de todo el mundo, por tracción de la mácula o desprendimiento de retina. La incidencia de ROP se ha incrementado globalmente debido al avance en los cuidados de los prematuros de muy bajo peso y actualmente estamos presenciando la tercera epidemia mundial de ROP.

En ésta serie de casos se examinó a 71 pacientes, de ellos 54 cumplían con todos los criterios de inclusión. El resto de las pacientes (18) fueron examinados a solicitud del servicio de neonatos por presentar alguna patología con asociaciones oculares, o sospecha de patología ocular. De los 54 pacientes (100%) que cumplieron los criterios, 4 pacientes (7.4%) presentaron ROP de algún tipo. Y de los que presentaron ROP, solo 2 (3.7%) requirieron tratamiento. Siendo los resultados comparables con lo reportado por otros estudios (Guatemala entre 6.75% a 16% y entre 2.77% a 11.18% IGSS Ciudad de Guatemala del 2012 al 2014.)

El bevacizumab es generalmente utilizado en oftalmología para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética proliferativa de manera rutinaria, aunque no está aprobado para su uso oftalmológico por la FDA.

Se han publicado múltiples estudios en donde se ha comprobado la eficacia de los antiangiogénicos en el tratamiento de la retinopatía del prematuro y se ha comprobado que han tenido menos efectos adversos que terapias convencionales como el LASER. ^{13,14,15,16,17}

En ésta serie de casos se evidencia una regresión total de dicha patología en los pacientes a quienes se les administró bevacizumab y ninguno requirió terapia LASER, respaldando el uso de anti-VGEF como tratamiento de primera línea del ROP. En uno de los ojos de los pacientes fue necesario administrar una segunda dosis de bevacizumab, y existió regresión total de la enfermedad después de la segunda dosis. Ninguno de los pacientes tratados presentó complicaciones asociadas a la administración de bevacizumab.

Hasta donde tenemos conocimiento este es el primer grupo de tamizaje y tratamiento de Guatemala que realizó tratamiento de ROP en un Hospital fuera de la Ciudad de Guatemala. Otros grupos que tamizan ROP en provincia, tradicionalmente refieren los casos susceptibles de tratamiento a la Ciudad de Guatemala. Algunos han comenzado a dar tratamiento en los distintos hospitales en el interior hasta hace poco tiempo. Sin embargo, como se demuestra en éste estudio, la modalidad de tratamiento con bevacizumab resulta ser más eficiente para el hospital, no consume recursos en transporte; disminuye también los riesgos de transporte de neonatos que pueden estar muy enfermos o débiles. El utilizar antiangiogénicos elimina la necesidad de adquirir y transportar equipo de alta tecnología (LASER) hacia los hospitales donde se realizaran los tratamientos.

Aunque se están realizando grandes esfuerzos por tamizar y tratar la ROP en Guatemala, todavía existen muchos intensivos de neonatos sin cobertura en el interior del país. Y seguirán de la misma forma hasta no existir una legislación que obligue el tamizaje de ROP en todos los intensivos de neonatos estatales, del Ministerio de Salud y centros privados de Guatemala.

Con respecto a la dosis de 25 microlitros, por estudios realizados en conjunto con la UVG, sabemos que esa dosis es imposible de calcular utilizando métodos tradicionales como jeringas de 1 ml para insulina; sin embargo, este es el primer estudio en Latinoamérica hasta donde tenemos conocimiento donde se utilizó microdosis calculadas, en nuestro caso microvolumenes; obteniendo buenos resultados. El perfeccionamiento en la obtención de dosis exactas sigue en desarrollo en trabajo conjunto con la UVG. Un nuevo dispositivo rediseñado por la UVG es capaz de calcular dosis del orden de 10, 20, 30 50 microlitros; también en este momento se está perfeccionando detalles sobre la precisión del procedimiento, pero en este momento no contamos con una casuística lo suficientemente grande para sugerir cual es la mejor dosis de tratamiento, para los pacientes que necesitan tratamiento. Pero se cuenta con instrumentos, mecatrónicos y de ingeniería biomédica novedosos con los cuales, si es posible obtener dicha información, si se reúne una muestra lo suficientemente grande.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinekar A, Dogra M, Azad RV, Gilbert C, Gopal L, Trese M. The changing scenario of retinopathy of prematurity in middle and low income countries: Unique solutions for unique problems. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:717-9
https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_496_19
2. 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):35-49
<https://doi.org/10.1038/pr.2013.205>
3. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS* 2012;16:501-7
<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2012.09.004>
4. Guía para la atención integral para la retinopatía del prematuro, Ministerio de Salud y Asistencia Social, Guatemala, octubre 2018.
5. Zimmermann M, Fang-Sung J, Porras-Jui D, Cotto E, Romero A, Retinopatía del Prematuro en un país en vías de desarrollo. 2009; 83 (6): 323-326.
6. Sanchez M, Andrews BJ, Karr D, Lansingh V, Withrop KL, The emergence of retinopathy of prematurity in Guatemala. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010; 21:47.
<https://doi.org/10.3928/01913913-20100324-06>
7. Zimmermann M, Rojas M, Galicia I. Características de pacientes con retinopatía del prematuro tratado con LASER en el Instituto Guatemalteco De Seguridad Social del 2012 al 2014. *Rev Mex Oftalmol*. 2017
<https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2017.02.001>
8. Zimmermann M, Fong-Sung J, Gaete T. Retinopatía del Prematuro en un Hospital Regional de Guatemala. *Revista del Colegio de Médicos de Guatemala*. 2012; VI (4): 36-40
9. Burgos V, Del Cid N, Sarti M, Paiz M, Rivas A. Caracterización de la retinopatía del prematuro en el Hospital Nacional de Chimaltenango. *Col Med. Guatem* 2017; 156 (1): 39-42.
<https://doi.org/10.36109/rmg.v156i1.53>

10. Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*. 1993; 362(6423):841–844. [PubMed: 7683111] <https://doi.org/10.1038/362841a0>
11. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(3):905–909. [PubMed: 7846076] <https://doi.org/10.1073/pnas.92.3.905>
12. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2012; 367(26):2515–2526. [PubMed: 23268666] <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208129>
13. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603–615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007374>
14. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–94. <https://doi.org/10.1001/archopht.121.12.1684>
15. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of pre-maturity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology*. 2011;118(1):176–183. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.018>
16. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with preth-reshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):150–158. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.010>
17. Harder BC, Schlichtenbrede FC, Von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intracitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Refractive Error Result. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 1119-1124. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.01.014>
18. Azurdia PJ, Squit C. Dosificador para el tratamiento De retinopatía del Prematuro. Tesis de Graduación Universidad Del Valle de Guatemala. 2013
19. Azurdi PJ, Squit C, Coronado K, Saenz EV. Calculation of the real and efficient bevacizumab dosage for ROP. Scientific poster. Wordl ROP Meeting Cancun 2017.
20. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR, Rogers DL, Yang MB, Haider KM, VanderVeen DK, Siatkowski RM, Dean TW, Beck RW, Repka MX, Smith LE, Good WV, Hartnett ME, Kong L, Holmes JM; Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG). Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun 1;135(6):654–656 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1055>
21. Wallace DK. Retinopathy of Prematurity: Anti-VEGF treatment for ROP: which drug and what dose? *J AAPOS*. 2016 Dec;20(6):476–478 <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.08.013>

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés. El estudio fue financiado con recursos de los autores.

Recibido: 16 de enero de 2020

Aceptado: 27 de abril de 2020

Publicado: 22 de mayo 2020

Derechos de Autor (c) 2020 Manuel López Morales; Erick Vinicio Saenz Morales; Pablo Azurdia; Carlos Esquit; Paola Salgado; Karla Coronado; Cristian Rodriguez; María Teresa Rubio; Karina Hernández; Norma Pacaja; Sonia Gaytan; Miguel Ángel Soto; Hospital Pedro de Bethancourt.



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumen de licencia - Texto completo de la licencia](#)