

REVISIÓN DE LA LITERATURA

# ACTUALIZACIÓN EN TRATAMIENTOS PARA LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

## UPDATE ON TREATMENTS FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

Serrano Arias, Bruno<sup>1</sup>; Araya Zúñiga, Adriana<sup>2</sup> y Waterhouse Garbanzo, Johan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico Hospitalario, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9571-0878>. Correo: [brunoserranoarias@hotmail.com](mailto:brunoserranoarias@hotmail.com)

<sup>2</sup>Trabajadora independiente, Santa Ana, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4995-0464>. Correo: [adriana.arayazuniga@ucr.ac.cr](mailto:adriana.arayazuniga@ucr.ac.cr)

<sup>3</sup>Trabajador independiente, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-083>. Correo: [johan.waterhouse@ucr.ac.cr](mailto:johan.waterhouse@ucr.ac.cr)

**RESUMEN:** La retinopatía del prematuro es una patología vasoproliferativa que resulta en una incompleta vascularización de la retina y es una de las principales causas importantes de ceguera infantil. Esta revisión bibliográfica descriptiva busca establecer una actualización sobre esta patología, así como dar a conocer los tratamientos actuales e innovadores que se están utilizando alrededor del mundo. Se utilizó información consultada en las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica. La búsqueda principal de artículos se limitó a información publicada a partir del 2016 al 2021. Criterios de inclusión: se utilizaron en la revisión todos los artículos en inglés que incluyeran alguna de las palabras clave y que fueran del tipo revisión bibliográfica, artículos originales, revisiones sistemáticas o metaanálisis. Se excluyeron artículos sobre otras patologías oftalmológicas, otras poblaciones que no fueran prematuros, reportes de casos y nuevas terapias sin evidencias robusta. El tratamiento estándar respaldado es la aplicación de láser para la ablación de neovasos patológicos en la retina avascular periférica. Recientemente, se ha determinado que la terapia anti-VEGF tiene ventajas sobre la fotocoagulación, es menos invasiva y estresante para el neonato, tiene una respuesta más rápida con menos resultados oculares desfavorables que este procedimiento, y presenta un perfil de seguridad aceptable. Existen nuevas terapias promisorias para contrarrestar la fisiopatología oxidante dentro de los que se encuentran ácidos grasos esenciales, propranolol, antioxidantes y demás agentes que concomitantemente con las terapias clásicamente utilizadas, como la fotocoagulación con láser y los anti-VEGF, resultan promisorias y beneficiosas para el manejo de la retinopatía del prematuro. Finalmente, al dar

a conocer la actualidad en el tema se concluye que es importante generar un consenso basado en evidencia y en la práctica clínica para abordar ROP de manera estandarizada a nivel mundial.

**Palabras clave:** Retinopatía del prematuro, Factor de crecimiento endotelial vascular, Fotocoagulación con láser. **Fuente:** MeSH.

Recibido: 28 Enero 2022. Aceptado: 28 Febrero 2022. Publicado: 20 Abril 2022.

**DOI:** <https://doi.org/10.15517/RMUCRV1611.50856>

**ABSTRACT:** Retinopathy of prematurity is a vasoproliferative pathology that results in an incomplete vascularization of the retina and is one of the main causes of early childhood blindness. This descriptive bibliographic review aims to establish an update on this pathology, as well as to present the current and innovative treatments that are being used around the world. Information consulted in the databases available on the platform of the Library, Documentation and Information System (SIBDI) of the University of Costa Rica was used. The main search for articles was limited to information published from 2016 to 2021. Inclusion criteria: All articles in English that included any of the keywords and were bibliographic reviews, original articles, systematic or meta-analyses. In contrast, articles on other ophthalmological pathologies, other populations that were not premature, case reports and new therapies without robust evidence were excluded. We found that the preferred standard treatment is the use of laser for ablation of pathological neovessels in the peripheral avascular retina. Anti-VEGF therapy has recently been found to have advantages over photocoagulation, being less invasive and stressful to the neonate, with faster response, fewer adverse outcomes, and an acceptable safety profile. There are new promising therapies to counteract the oxidative pathophysiology, including essential fatty acids, propranolol, antioxidants and other agents that, associated with the classically used therapies such as laser photocoagulation and anti-VEGF, are showing promising results in the management of retinopathy of prematurity. Finally, when presenting the current situation on the subject, it is concluded that it is important to generate a consensus based on evidence and clinical practice to address ROP in a standardized manner worldwide.

**Key words:** Retinopathy of Prematurity, Vascular Endothelial Growth Factors, Laser Coagulation. **Source:** MeSH.

## GLOSARIO

**HIP:** Factores inducibles por hipoxia

**ICROP:** Clasificación Internacional de Retinopatía del Prematuro

**IGF-1:** Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I

**IGFBP-3:** Insulin-like growth factor-binding protein 3

**ROP:** Retinopatía del prematuro

**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular

**ROS:** Especies Reactivas de oxígeno

**PGE<sub>2</sub>:** Prostaglandinas E<sub>2</sub>

**COX-2:** Ciclooxygenasa-2

**PaO<sub>2</sub>:** Presión parcial de oxígeno arterial

**mmHg:** Milímetros de mercurio

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP, por sus siglas en inglés) es una patología vasoproliferativa. La ROP resulta de una incompleta vascularización de la retina, característica en niños prematuros y con bajo peso al nacer; estos usualmente requieren terapia con oxígeno a saturaciones elevadas



relacionadas a la supresión de factores de crecimiento **(1-3)**.

La ROP ocurre por un desarrollo inmaduro de la retina, en la cual hay zonas de isquemia con consecuente liberación de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y neoformación de vasos sanguíneos **(4,5)**. Es una causa importante de ceguera infantil que, a pesar de múltiples esfuerzos, sigue siendo prevalente en la actualidad **(4,6)**.

De esta manera, esta revisión busca establecer una actualización sobre esta patología, así como dar a conocer los tratamientos actuales y promisorios que se están utilizando alrededor del mundo. Debido a la falta de información sobre dosificación de las terapias farmacológicas y datos de eficacia, esto se vuelve relevante, ya que el diagnóstico de esta enfermedad ha incrementado en los últimos 20 años **(4,7)**. A partir de lo anterior, este trabajo consiste en una revisión bibliográfica descriptiva para brindar información actualizada de las generalidades y tratamiento de la retinopatía del prematuro.

Se estima que aproximadamente 14000 infantes pretérmino en los Estados Unidos son portadores de retinopatía del prematuro (ROP) de los cuales un 90 % presenta regresión espontánea. A pesar de ello, un aproximado de 400-600 niños desarrollan ceguera por ROP. El Grupo Cooperativo de Crioterapia para la Retinopatía del Prematuro estima que el riesgo de desarrollar ROP depende principalmente del peso al nacer. Se observó que un 66 % de los niños con un peso al nacer igual o menor a 1250 g; 82 % de aquellos con un peso de menos de 1000 g; y un 90 % de aquellos con peso menor o igual a 750 g llegaron a desarrollar la patología **(4, 8, 9)**.

Existen estudios en los que se observa que, en países desarrollados, aunque ha aumentado el número de partos pretérmino, el porcentaje de niños que llegan a desarrollar ROP se ha mantenido estable. Mientras que, en países menos desarrollados, el aumento de partos de niños

prematuros sí se correlaciona con un aumento en el porcentaje de pacientes con ROP por un inadecuado tamizaje y manejo de estos. Sin embargo, otros estudios demuestran que ha incrementado el número de casos de ROP, con incremento de diez veces en la incidencia desde 1990 al 2011. Esto por un crecimiento en el número de partos de niños con peso <1500 g, así como un declive en muertes de niños prematuros, por mayores guías en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la patología **(4,7,10)**.

En un estudio prospectivo se observó que existen diferencias en cuanto al desarrollo de ROP dependiendo de la etnia. Existe una incidencia menor en aquellos pacientes de raza negra en comparación con las demás razas. Se observó también que no existían diferencias en la incidencia de ROP entre diferentes sexos, en gestaciones múltiples versus gestaciones de un solo producto y, además, que no había mayor diferencia en la incidencia entre el ojo derecho y el ojo izquierdo **(8)**.

#### METODOLOGÍA

El presente trabajo es una revisión bibliográfica descriptiva. Su objetivo es brindar información actualizada sobre la retinopatía del prematuro, así como de las últimas tendencias en cuanto a su tratamiento. Para esta publicación se utilizó información consultada en idioma inglés de las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (Clinical Key, ScienceDirect, Cochrane, EBSCOHost, Scopus, Springer, Willey, Embasse) y otras bases de datos de uso libre como PubMed. Se utilizaron revisiones bibliográficas, artículos originales, revisiones sistemáticas o metaanálisis.

Criterios de inclusión: se utilizaron los artículos del 2016 al 2021 que incluyera alguna de las palabras clave u otros términos como: ceguera infantil, enfermedad vasoproliferativa, entre otros. Criterios de exclusión: se descartaron artículos sobre otras patologías oftalmológicas, poblaciones que no fueran prematuros, y medicamentos anti-



VEGF indicados en otras patologías. En total se encontraron 91 artículos, de los cuales se utilizaron 70.

**RESULTADOS**

**Factores de riesgo y factores protectores**

Los dos principales factores de riesgo son la prematuridad y el bajo peso al nacer. Se ha documentado que conforme disminuye el peso al nacer aumenta el riesgo; por el contrario, cuando este aumenta disminuye la incidencia de ROP. En un estudio se observó una disminución de un 27 % en el riesgo de desarrollar ROP por cada 100 g extra al nacer. Asimismo, se encontró una disminución del 19 % por cada semana adicional a la edad gestacional (11, 12).

El desarrollo de ROP es mayor en infantes con un peso al nacer menor a 1000 g y se ha visto que es poco frecuente en aquellos con un peso mayor a 1250 g (2,12,14). Asimismo, como se observa en la tabla No. 1, la suplementación con oxígeno es otro factor determinante, se ha visto que por cada hora de suplementación con oxígeno con una concentración igual o mayor a 80 mmHg se duplica el riesgo de que el infante desarrolle ROP (12).

Por otro lado, existen también factores protectores para el desarrollo de ROP. Así, se ha documentado que la lactancia materna reduce la incidencia de ROP, no obstante, se necesitan más estudios para llegar a una conclusión certera (11, 21, 22).

**Tabla No. 1.** Factores de riesgo y factores protectores para ROP (2,12,14-18,20).

Factores de riesgo asociados al neonato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parto pretérmino</li> <li>- Bajo peso al nacer (menor a 1000 g)</li> <li>- Duración de oxígeno terapia postparto</li> <li>- Uso de ventilación mecánica</li> <li>- Etnia asiática</li> </ul>
Factores de riesgo asociados a la madre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión arterial</li> <li>- Fármacos: Factor surfactante, eritropoyetina, antihistamínicos, dexametasona, e indometacina.</li> <li>- Diabetes mellitus gestacional</li> <li>- Fumado</li> </ul>
Factores protectores	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lactancia materna</li> </ul>

**Vascularización normal**

La angiogénesis de la retina, durante el estadio embrionario, se lleva a cabo gracias a la hipoxia fisiológica *in utero* con una PaO<sub>2</sub> de 30-35 mmHg. Esto favorece la liberación de factores de crecimiento y el desarrollo tisular (20, 23).

La primera parte del proceso se lleva a cabo entre las semanas 12 y 21 de edad gestacional. En este momento se depositan las células precursoras vasculares, que provienen del nervio óptico en la retina. Estas van a crear el primordio de la red vascular retiniana al formar las cuatro arcadas principales de la retina posterior (23). La segunda parte se lleva a cabo durante las semanas 16-17 de

edad gestacional; gracias a la hipoxia fisiológica se favorece tanto la producción como la liberación de factores vasoactivos como el IGF-1, VEGF y eritropoyetina. Estos permiten la angiogénesis de vasos maduros a partir de los vasos preexistentes y la creación de nuevos vasos sanguíneos que suplirán la demanda metabólica de la retina. Este proceso termina en la retina nasal a las 36 semanas de edad gestacional, mientras que en la retina temporal a las 40 semanas de edad gestacional (20, 24).

**Fisiopatología**

La retinopatía del prematuro (ROP) se caracteriza por un cese del desarrollo normal a nivel vascular



y neuronal de la retina. Lo anterior conlleva a la generación de mecanismos compensatorios patológicos, produciendo, a su vez, una angiogénesis aberrante (1). Afecta principalmente la retina temporal (su desarrollo se da en la semana 40) (20). El neonato pretérmino presenta una retina periférica incompletamente vascularizada. Durante el nacimiento estará expuesto a un estado de hiperoxia, debido al oxígeno atmosférico y al oxígeno suplementario, necesario para su reanimación. Esto lleva a una disrupción del estado fisiológico de hipoxia que, a su vez, produce una cascada de alteraciones fisiopatológicas que resultan en una neovascularización anormal de la retina (23). Existen dos fases para el desarrollo de la ROP: la Fase 1 de vaso-obliteración y la Fase 2 de neovascularización

#### Fase I

La primera fase, que puede durar hasta la semana 32 de edad posparto, comienza en el parto del prematuro, en el cual se da el aumento de la PaO<sub>2</sub> de 30-35 mmHg a 55-80 mmHg, secundario a la exposición del aire ambiente y oxígeno suplementario. Lo anterior genera un estado de hiperoxia, el cual conlleva a la supresión de la estimulación de los factores de crecimiento angiogénico regulados por oxígeno (eritropoyetina y factor de crecimiento endotelial vascular) (1, 20, 25). Además, secundario al aumento de la PaO<sub>2</sub>, se da la generación de especies reactivas de oxígeno, las cuales generan daño retiniano, pues esta estructura presenta especial susceptibilidad ante los ROS porque es rica en fosfolípidos (26). Asimismo, se genera pérdida de los factores de crecimiento placentarios, deficiencia de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (proporcionados por la madre *in utero*) y una disminución de la producción y liberación de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e IGF-1, ya previamente comprometidos por el parto prematuro y por mala nutrición (1, 4, 20). Todo este proceso, genera un estado de vaso-obliteración, en el cual se da tanto la interrupción del desarrollo de los vasos retinianos como la atrofia de vasos preexistentes (1, 20). Es por esto

que en diversos estudios se ha estudiado el papel de la hiperoxia en el neonato como en el estudio SUPPORT, en el cual se comparan los rangos de saturación de oxígeno de los neonatos pretérminos. Se concluyó que los rangos más bajos reducían la incidencia de ROP severa, sin embargo, aumentaban el riesgo de mortalidad (25).

#### Fase II

En la Fase 2, se da la neovascularización patológica. Se lleva a cabo entre las semanas 32-34 después del nacimiento, pues a medida que el bebé crece y debido a la primera fase, la retina avascular se vuelve metabólicamente activa, pero al estar poco vascularizada, ocurre un estado de hipoxia tisular. En consecuencia, se generan los Factores Inducibles por Hipoxia (HIP), los cuales actúan como factores de transcripción sensibles a hipoxia y a estrés oxidativo. Estos se unen al ADN y permiten la transcripción de genes angiogénicos de VEGF, angiopoyetinas y eritropoyetina que, para compensar el desequilibrio metabólico, se liberan hacia el humor vítreo en niveles extrafisiológicos desde las células gliales de la retina, el epitelio pigmentario de la retina, y la retina isquémica (1, 20, 25, 26).

Todo ello genera vasos sanguíneos dilatados y tortuosos aberrantes, con fugas que generan cicatrices fibrosas y desprendimiento de retina según el estadio de la enfermedad (1, 23).

#### Clasificación

Para estratificar la retinopatía del prematuro se utiliza la Clasificación Internacional de Retinopatía del Prematuro (ICROP), la cual se divide según la zona afectada y estadio de la enfermedad (8, 27, 28).

La zona indica la ubicación de la neovascularización anormal retiniana. Existen 3 zonas: la Zona I, la cual corresponde a un círculo alrededor del disco óptico con un diámetro dos veces mayor que la distancia entre el centro del nervio óptico y el centro de la mácula; la Zona II, que corresponde a un círculo concéntrico cuyo radio se extiende a la retina nasal; la Zona III, la



cual es la media luna temporal restante de la retina (27, 29, 30).

Por su parte, el estadio corresponde a la gravedad de la enfermedad. De esta manera, el estadio 0 es cuando hay presencia de vascularización inmadura sin crecimiento anormal visible de los vasos. En el estadio 1 se forma una línea visible entre las formas de retina vascular y avascular. En el estadio 2 se genera una cresta de tejido. En el estadio 3 los vasos anormales proliferan a lo largo de la cresta y dentro de la cavidad vítrea. Durante el estadio 4 y

5 se genera una contracción cicatricial progresiva de los vasos sanguíneos anormales y el gel vítreo, que produce desprendimiento de retina traccional, parcial en el estadio 4 y total en el estadio 5 (4, 27). Además, la clasificación incluye la presencia o ausencia de enfermedad plus, que se refiere a la tortuosidad arteriolar y a la congestión venosa de los vasos del polo posterior, indicadores de la presencia de ROP grave (27, 31, 30).

**Tabla No. 2.** Clasificación Internacional de Retinopatía del Prematuro (ICROP) (2, 28)

Localización	Zona I: círculo alrededor del disco óptico con un diámetro dos veces mayor que la distancia entre el centro del nervio óptico y el centro de la mácula Zona II: círculo concéntrico cuyo radio, se extiende a la retina nasal Zona III: media luna temporal restante de la retina
Estadio	Estadio 0: presencia de vascularización inmadura sin crecimiento anormal visible de los vasos Estadio 1: línea visible entre las formas de retina vascular y avascular Estadio 2: una cresta de tejido entre las formas de retina vascular y avascular Estadio 3: vasos anormales proliferan a lo largo de la cresta y dentro de la cavidad vítrea Estadio 4: desprendimiento parcial de la retina 4a: Desprendimiento de retina extrafoveal 4b: Desprendimiento de retina foveal Estadio 5: desprendimiento total de retina
Enfermedad Plus	Presencia de tortuosidad arteriolar y la congestión venosa de los vasos del polo posterior

**TERAPIAS**

**Fotocoagulación con láser**

Es bien conocido que el tratamiento estándar para ROP es la aplicación de láser para la ablación de la retina avascular periférica. Esta es una recomendación respaldada por la experiencia de 30 años de tratamiento (32). En el 2017 la Organización Panamericana de la Salud publica la

Guía Práctica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. En este documento se insiste en que la terapia con láser es la primera línea de tratamiento para ROP Tipo I (33, 34).

Esta intervención ablativa posee excelentes resultados, pero aumenta el riesgo de desprendimiento de retina hasta un 20 %. Otros



efectos adversos de este procedimiento son la destrucción de una porción considerable de la retina, la pérdida de campo visual y alta probabilidad de desarrollar miopía **(35, 36)**. Es por eso que varias entidades coinciden en que se debe realizar el procedimiento con rapidez y no se debe postergar a más de 72 horas después del diagnóstico **(35, 37, 38)**.

### Terapia anti VEGF

No obstante, gran cantidad de casos progresan a pesar de la terapia con láser incluso con una ablación a tiempo. Esto conlleva a que los especialistas tengan que optar por opciones farmacológicas para el tratamiento **(39, 40)**. La terapia anti-VEGF supone varias ventajas sobre la fotocoagulación: es menos invasiva y estresante para el neonato, tiende a tener una respuesta más rápida que al láser y representa un menor riesgo de miopía para el infante **(36, 40-42)**. Esta terapia está indicada en caso de falla terapéutica de la ablación por láser cuando la misma: no está disponible en el centro hospitalario, si el paciente se encuentra en estado crítico o en caso de que el recién nacido presente ROP de Tipo I en la Zona I **(36, 43, 44)**.

Los agentes bevacizumab y ranibizumab son anticuerpos monoclonales que, a lo largo del tiempo, han sido utilizados para otras indicaciones oncológicas y también oftalmológicas como degeneración macular y retinopatía diabética **(20, 43)**. En el caso particular del bevacizumab, este es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido VEGF-A y esto inhibe su interacción con sus receptores en las células endoteliales impidiendo la formación de nuevos vasos sanguíneos **(25)**. Por otro lado, el ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que tiene la capacidad de unirse a varias isoformas de VEGF y, así, disminuye también la neovascularización. Ninguno de estos dos anticuerpos ha sido aprobado por la FDA con la indicación para ROP **(43)**.

Varios estudios han comparado el bevacizumab con el ranibizumab en términos de eficacia y

seguridad para evaluar cuál de estos dos agentes es superior. Un estudio retrospectivo que contó con 142 pacientes encontró que al comparar en eficacia el bevacizumab a dosis altas de 0,625 mg contra ranibizumab a dosis usuales de 0,25 mg el primero obtuvo un 0 % de pacientes con reactivación de la enfermedad contra un 83 % de reactivación en el caso del ranibizumab, pero hay que resaltar que este (ranibizumab) tuvo menos efectos adversos reportados **(44)**.

Estos dos anticuerpos han demostrado ser equivalentes en eficacia, así como en reducir el riesgo de errores refractivos, pero no hay diferencia entre ambos al disminuir la incidencia de los desprendimientos de la retina asociadas al postratamiento en ROP Tipo I. Asimismo, el bevacizumab es adquirible por una fracción del precio que su homólogo, pero posee mayor incidencia de miopía **(43-45)**. De igual manera el ranibizumab cuenta con una menor vida media que el bevacizumab, esto le ha valido cierta ventaja al demostrar en varios estudios menor cantidad de efectos adversos que su análogo **(44, 46)**. Con respecto a la dosificación, farmacocinética y efectos sistémicos se existen muchas dudas, pero se han publicado resultados en los que no demuestran afecciones a nivel de otros sistemas incluso se ha sugerido con evidencia reciente que, por ejemplo, las dosis de ranibizumab usuales de 0,2 mg y dosificaciones bajas de 0,12 mg han logrado controlar la enfermedad en pacientes en Estadio 2 **(46)**.

Por otro lado, el bevacizumab sigue la misma tendencia en la dosificación en pacientes con Estadio 3, Zona I y II. Se ha visto que en dosis bajas de hasta 0,031 mg son igual de efectivas para evitar la recurrencia, frente a dosis cotidianas de 0,25 mg **(47-49)**. Estos hallazgos se han dado gracias a la búsqueda de nuevas dosis mínimas efectivas para evitar las anomalías de la periferia provocadas por este fármaco **(47)**.

Al comparar estos fármacos con la terapia de láser en pacientes en Estadio 2 y 3, Zona II, el ranibizumab tuvo significativamente una mayor



recurrencia de la enfermedad en comparación con la terapia láser y con bevacizumab. Por lo que no se recomienda en monoterapia (50, 51). En contraste, el estudio RAINBOW, randomizado, en donde se evaluó superioridad en eficacia y seguridad en más de 200 pacientes entre el ranibizumab a una dosis de 0,2 mg y la terapia láser, se demostró que el anticuerpo monoclonal podría ser superior a la terapia ablativa, con menos resultados oculares desfavorables que este procedimiento y con un perfil de seguridad aceptable (52).

Por su parte, el bevacizumab, en estudios randomizados, presentó mayor cantidad de efectos adversos y anomalías a largo plazo en pacientes con ROP Tipo I. Por estas razones, se han buscado dosificaciones menores efectivas -como ya se mencionó- para evitar las anomalías de la periferia (área avascular, fuga de vasos, derivaciones y ramificaciones anormales de vasos) y las afecciones neuro-oftalmológicas, ocasionadas por el bevacizumab a corto y largo plazo (32, 47, 53-55).

Existe otro fármaco llamado pegaptanib, un inhibidor selectivo del factor de crecimiento endotelial vascular extracelular. Este inhibe la unión a los receptores y suprime así la neovascularización patológica, que fue la primera terapia aprobada por FDA para tratar la degeneración macular y que, también, se ha utilizado junto con la terapia láser para tratar ROP (43, 56, 57). De manera llamativa, esta combinación ha demostrado reducir el riesgo de desprendimiento de retina, en contraste con el láser como monoterapia (43).

### Prevención y otras terapias

#### Omega-3 y omega-6

El omega-6 y omega-3 corresponden a ácidos grasos esenciales necesarios para el crecimiento normal, la visión y el desarrollo neurológico. Se caracterizan por ser factores angiogénicos no regulados por el oxígeno. Estos se acumulan rápidamente durante el último trimestre por transferencia de la madre al feto y corresponden a

componentes importantes de la bicapa de fosfolípidos de las membranas celulares, ya que contribuyen a la integridad y función estructural de las células. Además, brindan protección contra el estrés oxidativo e inflamación y reducen la formación de las prostaglandinas PGE2 derivadas de la COX-2, esenciales para aumentar la invasividad y angiogénesis estimuladas por VEGF (20, 26).

Los productos de la oxidación del omega-3 tienen efectos protectores en la ROP. Asimismo, estimulan el crecimiento de los vasos retinianos. En dos estudios realizados en ratones se demuestra que la suplementación con omega-3 genera un efecto protector contra la neovascularización retiniana característica de la ROP, mediante la supresión del factor de necrosis tumoral alfa (5, 26, 58). A pesar de la evidencia documentada anteriormente, no se han encontrado beneficios claros para la prevención de ROP, por lo que se requieren más estudios para llegar a una conclusión definitiva (5, 20, 26).

#### Propranolol

El propranolol se utiliza por su función antiangiogénica, ya que la angiogénesis inducida por hipoxia utiliza vías beta-adrenérgicas (41). Este disminuye la sobreproducción de VEGF en la retina hipóxica al promover una disminución de los factores pro-angiogénicos como el VEGF. Mediante estudios se determinó que el propranolol oral reduce la progresión de la enfermedad; sin embargo, altera la hemodinamia del neonato, produciendo bradicardia e hipotensión en un 20 % de los pacientes. (57-59). Otra ventaja es que no afecta los niveles de VEGF en corazón, cerebro o pulmones, pues la liberación es independiente a la hipoxia (57).

#### Antioxidantes

Las especies reactivas de oxígeno se generan a partir del metabolismo aeróbico de la mitocondria, estas son moléculas altamente reactivas que generan reacciones de peroxidación lipídica y daño al ADN. En la retina hipóxica los antioxidantes exógenos son incapaces de superar la reacción



oxidativa. Es por ello que se ha estudiado la suplementación con vitaminas antioxidantes, principalmente, de vitamina E y otras como luteína, zeaxantina, y Coq10 (5). Estos últimos disminuyen los niveles de radicales libres de la peroxidación lipídica. No obstante, según múltiples estudios, no más de un 4 % de los neonatos con bajo peso al nacer se benefician de la suplementación. De igual manera, múltiples ensayos clínicos han determinado que ningún antioxidante ha disminuido la señalización oxidativa para vascularizar la retina (5, 20, 26, 60).

### Inhibidores de la ciclooxigenasa

La exposición a niveles supra fisiológicos de oxígeno genera estrés oxidativo y activación de mediadores proinflamatorios, incluidos los prostanoïdes, los cuales se derivan de la reacción del ácido araquidónico con la enzima ciclooxigenasa. Por ello, existe la premisa de que, al bloquear la COX, se podría disminuir la activación de los prostanoïdes y obtener efectos beneficiosos. En un estudio se administró ketorolaco tóxico a 59 neonatos de menos de 30 semanas de gestación y menos de 1 250 gramos de peso al nacer y se concluyó que se redujo el riesgo de desarrollar ROP severa sin efectos adversos. Sin embargo, solo se ha iniciado un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y controlado para investigar los beneficios de los inhibidores de la COX y para la prevención de la ROP (20).

### Inositol

El inositol es un carbohidrato que se presenta en altas concentraciones en el cordón umbilical y la leche materna. Se ha estudiado ampliamente el uso de esta sustancia para prevenir la ROP. Así, en el 2015, un metanálisis de cuatro ensayos clínicos demostró una reducción de la ROP en etapa tres, en dos de los cuatro ensayos. En la actualidad, se están realizando investigaciones para demostrar los beneficios de este compuesto (20).

### IGF-1 / IGF-IGFBP-3

Existen estudios en donde se administra IGF-1 recombinante (rhIGF-1) con su proteína de unión 3

(rhIGFBP-3) en pacientes prematuros, lo que aumenta los niveles séricos de IGF-1 (57). Por otro lado, en un ensayo clínico en marcha en Europa se está desarrollando el uso de IGF-1 e IGF-IGFBP-3 para probar su papel en el crecimiento infantil, lo que aumenta el desarrollo vascular fisiológico de la retina para prevenir la fase vascular de la ROP. Para reducir el potencial de causar vasoproliferación, se están haciendo intentos para reponer IGF-1 a niveles que serían normales en recién nacidos prematuros con bajo riesgo de desarrollar ROP grave (26).

Mediante el estudio prospectivo por Pérez-Muñuzuri y colaboradores, se determinó que la determinación de IGF-1 sérico a la tercera semana postparto, es una herramienta pronóstica para identificar bebés con alto riesgo de desarrollar ROP (57). Existe también un pequeño estudio que utiliza rhIGF1/rhIGFBP-3 en prematuros, en el cual ninguno desarrolló ROP grave. Por lo que se sugiere realizar más ensayos clínicos para determinar la dosis de hIGF-1/rhIGFBP-3 administrada como infusión continua, para establecer y mantener los niveles fisiológicos de los niveles séricos de IGF-1 y prevenir la ROP (20).

### Crioterapia

Consiste en la utilización de una criosonda, con el fin de tratar la retina avascular y de reducir las complicaciones de la ROP. No obstante, no se utiliza en pediatría por la necesidad de anestesia general y la inflamación periocular subsecuente (57).

### Factor estimulante de colonias de granulocitos

Corresponde a un medicamento utilizado para aumentar la producción de leucocitos en pacientes neutropénicos. En un estudio retrospectivo de 213 pacientes neonatos que recibieron G-CSF por indicaciones no oftálmicas, solamente el 10 % de los pacientes necesitaron fototerapia, comparado con el 18,6 % del grupo control. Sin embargo, la diferencia observada no fue estadísticamente significativa. Se recomiendan más estudios para determinar su eficacia (57).



### Comparación de terapias

Una de las formas de determinar la efectividad, es mediante la recurrencia de la enfermedad y la necesidad de retratamiento, en general, diversos estudios han demostrado que la incidencia de recurrencia es similar entre terapia con láser y el uso de anti-VEGF, siendo esta de 0 % a 21,4 %, y 0 % a 21,9 %, respectivamente. No obstante, se ha llegado a la conclusión que la incidencia de retratamiento es en general menor en los pacientes sometidos a fotocoagulación láser (61-63). Característicamente, esto es dependiente de la habilidad del cirujano, los cirujanos más experimentados tuvieron menores tasas de retratamiento, mientras que los cirujanos no especialistas en ROP al dejar a menudo un área sin tratar, llamada área omitida, solían tener un riesgo de recurrencia y de retratamiento de un 30% (64, 65). Asimismo, al tratarse de la anatomía de un recién nacido, aplicar el láser conlleva una mayor dificultad (66).

En cuanto a la recurrencia de la enfermedad, en general es mayor en los pacientes sometidos a terapia anti-VEGF, esto puesto a que los cambios entre las concentraciones efectivas intravítreas podrían variar (64). Sin embargo, se ha visto que si se combina la terapia anti-VEGF con la terapia de fotocoagulación con láser, las tasas de recurrencia son mínimas (66).

Dentro de los aspectos de seguridad, los efectos adversos tienen una incidencia reducida cuando se utiliza terapia anti-VEGF, siendo la principal complicación de esta la endoftalmitis. Todavía no existen estudios que determinen los efectos sistémicos que representa la absorción sistémica de los fármacos anti-VEGF en la población neonatal, sin embargo, al antagonizar los factores de crecimiento endotelial, en un estadio neonatal se vio que podría interferir en la organogénesis del lactante (62). De igual manera, una desventaja respecto al uso de esta terapia es que no existe ni un consenso claro, ni indicaciones establecidas

respecto al momento en el cual se debe aplicar el retratamiento (67).

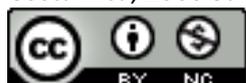
Por otro lado, respecto a la terapia con fotocoagulación con láser, un 37% de los pacientes llegan a presentar complicaciones, dentro de las cuales se encuentran iatrogenia a la retina, la cual al ser incapaz de regenerarse podría cursar con pérdidas irreversibles del campo visual, miopía severa, glaucoma, desprendimiento de retina y cataratas (64, 67).

La evaluación de los resultados del desarrollo neurológico después de la aplicación de anti-VEGF se ha realizado en varios estudios. Algunos de ellos no mostraron una diferencia significativa en el desarrollo de discapacidad intelectual entre el uso de fototerapia y anti-VEGF (discapacidad intelectual moderada de 40% vs 67% respectivamente) (68,69). No obstante, al combinar ambas terapias, se observó un aumento en el riesgo de desarrollar una discapacidad intelectual severa (68,70). Ahora bien, los estudios realizados respecto a este tema se han llevado a cabo en poblaciones de estudio pequeñas, por lo que se necesitan estudios a gran escala para comprender el impacto real (70).

### CONCLUSIONES

La retinopatía del prematuro es una afección global y gracias a los avances tanto en el tamizaje como en la detección temprana se han podido mitigar sus efectos en infantes pretérmino. Estudios recientes han demostrado que la terapia farmacológica con Anti-VEGF es superior al tratamiento clásico con láser en términos de eficacia y efectos adversos. Por ello, es pertinente que se apruebe su uso en esta población por parte de entidades reguladoras y que se inicien mayor cantidad de estudios para justificar la indicación de estos agentes biológicos.

Por otro lado, existe gran oferta de tratamientos promisorios tanto preventivos como curativos. Al tener un gran componente oxidante, es pertinente estudiar abordajes multifocales en donde se incluyan alternativas antioxidantes y otros agentes



para abordar ROP. La utilización de terapias preventivas y/o alternativas concomitantemente con las terapias clásicamente utilizadas, como la fotocoagulación con láser y los anti VEGF, resultan promisorias y beneficiosas para el manejo de la retinopatía del prematuro.

Finalmente, si bien es cierto, se debe individualizar cada caso para determinar cuál terapia es la más apropiada para cada paciente, es importante generar un consenso basado en evidencia y en la práctica clínica para abordar ROP de manera estandarizada a nivel mundial.

### CONFLICTO DE INTERESES

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

### FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada con fondos públicos, los cuales provenían en su totalidad de la Universidad de Costa Rica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Hellström A, Smith L, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-1457. Consultado: el 12 de diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782686/>.
- Promelle V, Milazzo S. Rétinopathie du Prématuré. *J Fr Ophtalmol*. 2017 Mar;40(5):430-437. Consultado: el 12 de diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385272/>.
- Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *NEJM*. 2020 Ene;382(3):233-243. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1907423>.
- Bashinsky A. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J*. 2017 Mar;78(2):124-128. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420777/>.
- Aranda JV, Qu J, Valencia GB, Beharry KD. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2019 Oct;43(6):360-366. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153620/>.

6. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, Thevarajah TS, McCourt EA, Cerda AM et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3): 354e1-354.e8. Consultado: el 13 diciembre 2021. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30640-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30640-3/fulltext)

7. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, Goldacre M, Patel C. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jun;99(6):807-811. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427778/>.

8. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer D et al. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1991 Nov;98(11):1628-1640. Consultado: el 28 de noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1800923/>.

9. Silva JC, Zin A, Gilbert C. Retinopathy of prematurity prevention, screening and treatment programmes: Progress in South America. *Semin Perinatol*. 2019 Oct;43(6):348-351. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182224/>.

10. Taner A, Tekle S, Hothorn T, Adams M, Bassler D, Gerth-Kahlert C. Higher incidence of retinopathy of prematurity in extremely preterm infants associated with improved survival rates. *Acta Paediatr*. 2020 Oct;109(10):2033-2039. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991001/>.

11. Binenbaum G, Tomlinson L, De Alba Campomanes A, Bell E, Donohue P, Morrison D et al. Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Screening Criteria. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Ene 1;138(1):31-37. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725856/>.

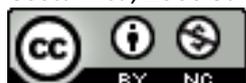
12. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell J, Chan R, Chiang M. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018 Set;63(5):618-637. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679617/>.

13. Fielder A, Blencowe H, O'Connor A, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Mar;100(2):F179-F184. Consultado: el 28 de noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336678/>.

14. Hellgren G, Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Gram M, Smith LE, Ley D et al. Increased postnatal concentrations of pro-



- inflammatory cytokines are associated with reduced IGF-I levels and retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2018 Abr;(39):19-24. Consultado: 28 de noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274846/>.
15. Bancalari A, Schade R. Retinopathy of the premature: Update in screening and treatment. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Feb; 91(1):122-130. Consultado: el 20 de diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730423/>.
16. Vannadil H, Moulick PS, Khan MA, Shankar S, Kaushik J, Sati A. Hyperglycaemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity: A cohort study. *Med J Armed Forces India.* 2020 Abr;76(1):95-102. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377123719300553?via%3Dihub>
17. Lei C, Duan J, Ge G, Zhang M. Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021 Dic;180(12):3433-3442. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34114080/>.
18. Podraza W. A new approach to neonatal medical management that could transform the prevention of retinopathy of prematurity: Theoretical considerations. *Med Hypotheses.* 2020 Dic;(137):109541. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808450/>.
19. Fukushima Y, Kawasaki R, Sakaguchi H, Winegarner A, Ineyama H, Imanishi Y. Characterization of the Progression Pattern in Retinopathy of Prematurity Subtypes. *Ophthalmol Retina.* 2020 Mar;4(3):231-237. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982389/>.
20. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol.* 2016 Abr;40(3):189-202. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808450/>.
21. Zhou J, Shukla V, John D, Chen C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015 Dic;136(6):e1576-e1586. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26574589/>.
22. Wade KC, Ying G-shuang, Baumritter A, Gong A, Kemper AR, Quinn GE. Factors in Premature Infants Associated With Low Risk of Developing Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2019 Feb;137(2):160-166. Consultado: 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452500/>.
23. Dogra M, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr.* 2017 May;84(12):930-936. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674824/>.
24. Darlow BA, Gilbert C. Retinopathy of prematurity- A world update. *Semin Perinatol.* 2019 Oct;43(6):315-316. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151777/>.
25. Eldweik L, Mantagos IS. Role of VEGF Inhibition in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Semin Ophthalmol.* 2016 Mar;31(1-2):163-168. Consultado: el 13 de diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959143/>.
26. Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 2015 Ene;122(1):200-210. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444347/>
27. Broxterman E, Hug D. Retinopathy of Prematurity: A review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. *Mo Med.* 2016 Jun;113(3):187-190. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443043/>.
28. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021 Oct;128(10):e51-e68. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247850/>.
29. Fielder AR, Wallace DK, Stahl A, Reynolds JD, Chiang MF, Quinn GE. Describing retinopathy of prematurity: Current Limitations and New Challenges. *Ophthalmology.* 2019;126(5):652-654. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005186/>.
30. Cao JH, Wagner BD, McCourt EA, Cerda A, Sillau S, Palestine A, et al. The Colorado-retinopathy of prematurity model (CO-ROP): postnatal weight gain screening algorithm. *J AAPOS.* 2016 Feb. 20(1):19-24. Consultado: el 13 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917066/>.
31. Bellsmith KN, Brown J, Kim SJ, Goldstein IH, Coyner A, Ostmo S, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity: Clinical and Quantitative Imaging Features in a Large North American Cohort. *Ophthalmology.* 2020 Feb;127(8):1105-1112. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://ohsu.pure.elsevier.com/en/publications/aggressive-posterior-retinopathy-of-prematurity-clinical-and-quan>.



32. Lepore D, Quinn G, Molle F, Orazi L, Baldascino A, Ji M 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):218-226. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867130/>.
33. Pan American Health Organization. Clinical Practice Guidelines for the Management of Retinopathy of Prematurity. *Rev Panam Salud Publica*. 2021 Dic; 45(1):1-9. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51089/PAHOFPL19001\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51089/PAHOFPL19001_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
34. Hartnett ME. Retinopathy of Prematurity: Evolving Treatment with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Am J Ophthalmol*. 2020 Oct;218:208-213. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450064/>.
35. Fierson W, Chiang M, Good W, Phelps D, Reynolds J, Robbins S et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dic;142(6):e20183061. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478242/>.
36. Hwang C, Hubbard G, Hutchinson A, Lambert S. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2015 May;122(5):1008-1015. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687024/>.
37. 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 Dic;121(12):1684-1694. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662586/>.
38. 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 Set;111(9):1734-1738. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15350330/>.
39. Darlow B. Retinopathy of prematurity: New developments bring concern and hope. *J Paediatr Child Health*. 2015 Ago;51(8):765-770. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25757043/>.
40. Berrocal AM, Fan KC, Al-Khersan H, Negron CI, Murray T. Retinopathy of prematurity: Advances in the screening and treatment of retinopathy of prematurity using a single center approach. *Am J Ophthalmol*. 2022 Ene;(233):189-215. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34298009/>.
41. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 2016 Jun;109(4):369-376. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27251645/>.
42. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb;1(1):CD009734. Consultado: el 28 noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491066/>.
43. Adams GG, Bunce C, Xing W, Butler L, Long V, Reddy A et al. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. *BMJ Open*. 2017 Mar 21;7(3):e013366. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325857/>.
44. Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina*. 2015 Abr;35(4):675-680. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768252/>.
45. Chen S, Lian I, Hwang Y, Chen Y, Chang Y, Lee K et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina*. 2015 Abr;35(4):667-674. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25462435/>.
46. Stahl A, Krohne T, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity. *JAMA Pediatr*. 2018 Mar 1;172(3):278-286. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309486/>.
47. Wallace D, Dean T, Hartnett M, Kong L, Smith L, Hubbard G et al. A Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2018 Dic;125(12):1961-1966. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(18\)30491-3/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(18)30491-3/fulltext)
48. Wallace D, Kraker R, Freedman S, Crouch E, Hutchinson A, Bhatt A et al. Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1



Dosing Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jun;135(6):654-656. Consultado: 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448664/>.

49. Mintz-Hittner H, Geloneck MM, Chuang A. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology.* 2016 Set;123(9):1845-1855. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241619/>.

50. 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 Abr;37(4):710-717. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388026/>.

51. Jeon SH, Roh Y-J. Ten-year outcomes after initial management with laser photocoagulation versus intravitreal bevacizumab injection in a pair of identical twins with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021 May 2; (22):101097. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34027226/>.

52. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds J, Chiang M 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 Oct 26;394(10208):1551-1559. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522845/>.

53. Morin J, Luu T, Superstein R, Ospina L, Lefebvre F, Simard M et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2016 Abr 16;137(4):e20153218. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/137/4/e20153218/81499/Neurodevelopmental-Outcomes-Following-Bevacizumab?redirectedFrom=PDF>.

54. Kennedy K, Mintz-Hittner H, BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2018 Feb;22(1):61-65.e1. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826862/>.

55. Fan Y, Huang Y, Huang C, Hsu J, Shih C, Hwang Y et al. Neurodevelopmental Outcomes after Intravitreal Bevacizumab Therapy for Retinopathy of Prematurity: A Prospective Case-Control Study. *Ophthalmology.* 2019 Nov;126(11):1567-1577. Consultado: el 15 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954553/>.

56. Gaynon MW, Wong RJ, Stevenson DK, Sunshine P. Prethreshold retinopathy of prematurity: VEGF inhibition without VEGF inhibitors. *J Perinatol.* 2018 Oct;38(10):1295-1300. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046180/>.

57. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 2016 Feb 8;5(1):35-46. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862500/>.

58. Hellström A, Hård A. Screening and novel therapies for retinopathy of prematurity – A review. *Early Hum Dev.* 2019 Nov;138:104846. Consultado: el 20 diciembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474316/>.

59. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 2;3(3):CD011893. Consultado: el 20 noviembre del 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499081/>.

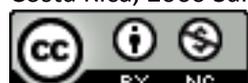
60. Banjac L, Banjac G, Kotur-Stevuljević J, Spasojević-Kalimanovska V, Gojković T, Bogavac-Stanojević N et al. Prooxidants and antioxidants in retinopathy of prematurity. *Acta Clin Croat.* 2018 Sep;57(3):458-463. Consultado: el 30 noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536293/>.

61. Rajan RP, Kohli P, Babu N, Dakshayini C, Tandon M, Ramasamy K. Treatment of retinopathy of prematurity (ROP) outside International Classification of Rop (ICROP) guidelines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Abr 22;258(6):1205-10. Consultado el 12 febrero del 2022. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-020-04706-8>

62. Spandau U, Kim SJ. Stage 5 ROP. *Pediatric Retinal Vascular Diseases.* 2019;183-5. Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-13701-4\\_25](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-13701-4_25)

63. Sen P, Agarwal AA, Bhende P, Ganesan S. Treatment outcomes of combination of anti-vascular endothelial growth factor injection and laser photocoagulation in Type 1 ROP and APROP. *Int Ophthalmol.* 2021 Ago 20;42(1):95-101. Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10792-021-02004-8>

64. Spandau U, Kim SJ. Persistence of ROP Disease After Laser Coagulation or Anti-VEGF: What to Do? *Pediatric Retinal Vascular Diseases.* 2019;153-9. Consultado: el 12 febrero del 2022.



2022. Disponible en:  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-13701-4\\_20](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-13701-4_20)

65. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Prevalence and outcomes of laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Ene 23;42(5):459-65. Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ceo.12280>

66. Laveti V, Balakrishnan D, Rani PK, Mohamed A, Jalali S. Prospective clinical study of two different treatment regimens of combined laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: The Indian Twin Cities ROP Study (ITCROPS) database report number 9. *Int Ophthalmol*. 2020 Ago 10;40(12):3539-45. Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10792-020-01543-w>

67. Ekinci DY, Vural AD, Bayramoglu SE, Onur IU, Hergunsel GO. Assessment of vascular leakage and its development with FFA among patients treated with intravitreal anti-VEGF due to aggressive posterior ROP. *Int Ophthalmol*. 2019 Mar 4;39(12):2697-705. Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10792-019-01088-7>

68. Chou H-D, Shih C-P, Huang Y-S, Liu L, Lai C-C, Chen K-J, et al. Cognitive Outcomes Following Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: 4- to 6-year Outcomes in a Prospective Cohort. *Am J Ophthalmol*. 2022 Feb;234:59-70. Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en:  
[https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(21\)00363-9/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(21)00363-9/fulltext)

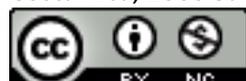
69. Stahl A, Bründer MC, Lagrèze WA, Molnár FE, Barth T, Eter N, et al. Ranibizumab in retinopathy of prematurity – one-year follow-up of Ophthalmic Outcomes and two-year follow-up of Neurodevelopmental Outcomes from the CARE-ROP study. *Acta Ophthalmol*. 2021 Mar 19;100(1). Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.14852>

70. Spandau U, Kim SJ. Combined Laser and Anti-VEGF Treatment for Zone I ROP. *Pediatric Retinal Vascular Diseases [Internet]*. 2019;145-7. Consultado: el 12 febrero del 2022. Disponible en:  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-13701-4\\_18](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-13701-4_18)

**CORRESPONDENCIA:** Serrano Arias, Bruno  
 Correo electrónico:  
[brunoserranoarias@hotmail.com](mailto:brunoserranoarias@hotmail.com)

**DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES**

Autor	Labor
Serrano Arias, Bruno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar y evaluar la literatura pertinente</li> <li>• Participar en la redacción y revisión del manuscrito</li> <li>• Redacción del resumen</li> <li>• Redacción de la metodología</li> <li>• Redacción de resultados y discusión</li> <li>• Redacción de conclusiones</li> <li>• Revisión crítica del manuscrito final</li> <li>• Encargado de todos los aspectos del trabajo, garantizando que los asuntos relativos a la exactitud, la confiabilidad y la integridad de cualquier parte del trabajo puedan ser adecuadamente investigadas y resueltas</li> <li>• Correcciones complementarias a las recomendaciones de la filóloga y del editor de la revista.</li> </ul>
Araya Zúñiga, Adriana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar y evaluar la literatura pertinente</li> <li>• Participar en la redacción y revisión del manuscrito</li> <li>• Participar en la redacción del resumen del trabajo</li> <li>• Participar en la elaboración y diseño de la Tabla 1</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participar en la discusión de los resultados</li> <li>• Participar en la redacción de las conclusiones</li> <li>• Revisión y organización de las referencias bibliográficas</li> <li>• Revisión y corrección de la versión final del trabajo</li> <li>• Correcciones complementarias a las recomendaciones de la filóloga y del editor de la revista.</li> </ul>
<p>Waterhouse Garbanzo, Johan</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redacción de la fisiología, fisiopatología y clasificación de la enfermedad</li> <li>• Participar en la elaboración y diseño de la Tabla No. 2</li> <li>• Participación en la discusión de los resultados</li> <li>• Revisión de las referencias bibliográficas</li> <li>• Revisión y corrección de la versión final del trabajo</li> <li>• Correcciones complementarias a las recomendaciones de la filóloga y del editor de la revista.</li> </ul>

