

Oftalmología clínica y experimental

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología · Volumen 16 · Suplemento 1 (2023) · ISSN e 2718-7446

CONSENSO SOBRE EL USO DE AVASTIN® PARA EL TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN LA ARGENTINA



OCE

16,S1

Oftalmología clínica y experimental

Volumen 16 • Suplemento 1 (2023)

Sumario

Introducción	eS2	6. ¿Cuál es la concentración de producto recomendada?	eS8
Materiales y métodos	eS4	7. ¿Cuál es el procedimiento para realizar el fraccionamiento del Avastin?	eS8
Diseño de estudio, aspectos éticos y descripción del desarrollo	eS4	8. ¿Cuáles son los aspectos relacionados con la seguridad oftalmológica y sistémica del uso de antiangiogénicos intravítreos en ROP?	eS8
Características del producto farmacológico en evaluación	eS5	9. ¿Cuál es el seguimiento recomendado?	eS9
Resultados	eS5	Conclusión	eS10
1. ¿Las evidencias científicas disponibles siguen avalando el uso de antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la ROP y en particular el Avastin?	eS5	Referencias	eS10
2. ¿Cuáles son las opciones de antiangiogénicos disponibles hasta la actualidad en ROP además del Avastin?	eS5	Anexo 1. Fisiopatología de la ROP	eS14
3. ¿Cuáles son las potenciales ventajas y desventajas del Avastin considerando aspectos científicos y económicos?	eS7	Anexo 2. Evolución de la ROP en la Argentina	eS15
4. ¿Cuáles son las indicaciones del uso de antiangiogénicos según estadios de ROP donde se puede aplicar el Avastin?	eS7	Anexo 3. Clasificación de ROP	eS16
5. ¿Cuál es el procedimiento de aplicación recomendado en su vía de administración intravítrea?	eS8	Anexo 4. Fraccionamiento de Avastin	eS18

Oftalmología clínica y experimental

La revista *Oftalmología clínica y experimental* es la publicación periódica científica del Consejo Argentino de Oftalmología. Tiene una frecuencia trimestral (cuatro números por año) y su objetivo es brindar acceso a material científico en español, en portugués y en inglés. Contiene trabajos originales de investigación clínico-quirúrgica y básica, comunicaciones breves, informe de casos y series, revisiones sistemáticas, apuntes en medicina basada en la evidencia, bioestadística y prevención de la ceguera, comentarios de resúmenes destacados para la práctica oftalmológica presentados en congresos y reuniones de la especialidad y referencias a publicaciones de otras revistas. Se estimula el envío de correspondencia para la sección de cartas de lectores abierta a todos los profesionales que deseen expresar sus comentarios sobre los

trabajos publicados y observaciones preliminares importantes para la práctica oftalmológica. Los trabajos recibidos son evaluados por profesionales (árbitros o revisores) con conocimiento del tema tratado de acuerdo con normas internacionales. La revista cuenta con un sistema de autoevaluación para contabilizar créditos de educación permanente. Los artículos podrán ser localizados e identificados a través de los buscadores usuales de la web abierta y bases de datos regionales.

El Comité Editorial de la revista adhiere a los principios establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki y a los principios de cuidados de animales para experimentación de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

Equipo

DIRECTOR

Dr. Rodrigo M. Torres (*Paraná*)

DIRECTORES ASOCIADOS

Dr. Franco Benvenuto (*Buenos Aires*)

Dr. Alejandra Carrasco (*Mendoza*)

Dr. Javier Casiraghi (*Buenos Aires*)

Dr. Jeremías Galletti (*Buenos Aires*)

Dr. Emilio Ladeveze (*Rosario*)

Dr. Andrés Lasave (*Mar del Plata*)

Dr. Tomás Ortiz Basso (*La Pampa*)

Dr. Fernando Pellegrino (*Buenos Aires*)

Dr. Ariel Schlaen (*Buenos Aires*)

DIRECTORES ANTERIORES

Dr. Juan Oscar Croxatto

2007-2011

Dr. Javier Casiraghi

2012-2019

COMITÉ EDITORIAL POR SECCIONES

Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

Dr. María Cecilia Sánchez

Asociación Argentina de Glaucoma (ASAG)

Dr. Marcos Geria

Centro Argentino de Estrabismo (CAE)

Dr. Fernando Prieto Díaz

Grupo Argentino de Uveítis (GAU)

Dr. Emilio Dodds

Sociedad Argentina de Córnea,

Refractiva y Catarata (SACRYC)

Dr. Mariana Palavecino

Sociedad Argentina de Plástica Ocular (SAPO)

Dr. Rodrigo Feldmann

Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Dr. Mariano Irós

Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO)

Dr. María Cecilia Marini

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dr. Emiliano Becerra

Dr. Alejandro Berra

Dr. Roberto Borrone

Dr. Cristóbal Couto

Dr. Pablo Chiaradía

Dr. Leonardo D'Alessandro

Dr. Juan E. Gallo

Dr. Pablo Larrea

Dr. Arturo Maldonado Bas

Dr. Alberto Naveyra

Dr. Javier Odoriz Polo

Dr. David Pelayes

Dr. Gustavo Piantoni

Dr. Ruth Rosenstein

Dr. Fernando J. Scattini

Dr. Felisa Shokida

Dr. Julio Urrets Zavalía

Dr. Alejo Vercesi

Dr. Ricardo Wainsztein

Dr. Daniel Weil

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. J. Fernando Arévalo, *Estados Unidos*

Dr. Paulo Augusto de Arruda Mello, *Brasil*

Dr. Fernando Gómez Goyeneche, *Colombia*

Dr. Van C. Lansingh, *Estados Unidos*

Dr. Jesús Merayo Lloves, *España*

Dr. Elisabetta Miserocchi, *Italia*

Dr. Cristina Muccioli, *Brasil*

Dr. Claudia Murillo Correa, *México*

Dr. Miguel Pedroza Seres, *México*

Dr. Marlene Vogel G., *Chile*

Dr. Tomás Blanco, *Estados Unidos*

Ing. Acner Camino, *Estados Unidos*

Dr. Roberto Gallego Pinazo, *España*

Dr. Jaime Soria, *Ecuador*

Dr. Alfredo Adán, *España*

Dr. Lihteh Wu, *Costa Rica*

CONSEJEROS EMÉRITOS

Dr. Myriam Berman

Dr. Alberto Ciancia

Dr. Enrique S. Malbran

Dr. Hugo Dionisio Nano †

Dr. Israel Jaime Yankelevich ☆

Dr. Jorge Zárate

EQUIPO EDITORIAL

Lic. Raúl Escandar

Sra. Débora Paschetta

Prof. Sebastián Centurión

Lic. Jorge Martins

Lic. Myriam Tencha

Lic. Inés Ramírez Bosco



COMITÉ EJECUTIVO 2022-2023

Presidente

Dr. Juan S. Rivero (*Córdoba*)

Vicepresidente

Dr. Virginia Zanutigh (*Quilmes*)

Secretaría

Dr. María Josefina Botta (*Buenos Aires*)

Prosecretario

Dr. Daniel Sabella (*Mar del Plata*)

Tesorero

Dr. Pablo Daponte (*Buenos Aires*)

Protesorera

Dr. Anabel Larrañaga (*Neuquén*)

Primer vocal

Dr. Gustavo Galperín (*Buenos Aires*)

Segundo vocal

Dr. Giselle Ricur (*Mendoza*)

Tercer vocal

Dr. Celeste Mansilla (*La Plata*)

Cuarto vocal

Dr. Fernando Scattini (*Buenos Aires*)

Domicilio editorial:

Consejo Argentino de Oftalmología,

Tte. Gral. J. D. Perón 1479, PB,

1037AAO Buenos Aires, Argentina.

Teléfono: (54-11) 4374-5400 líneas rotativas.

Correspondencia al editor:

secretaria@oftalmologos.org.ar

Número de propiedad intelectual

69974236.

www.revistaocce.com

Propiedad intelectual: ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. Los editores y miembros del comité asesor no tienen interés comercial, ni patrocinan o acreditan ninguno de los productos comerciales o procedimientos de diagnóstico o tratamiento mencionados en los artículos publicados.

ISSN 1851-2658 (impreso, 2007-2021)

ISSNe 2718-7446 (en línea)

Consenso sobre el uso de Avastin® para el tratamiento de la retinopatía del prematuro en la Argentina

Patricia Visintin^{a, b}

Lidia Galina^a

Marina Brussa^{a, e}

Celia Lomuto^a

Julio Urrets Zavalía^d

Celeste Mansilla^{a, b}

Alejandro Dinerstein^a

Vanina Schbib^f

Ricardo Silva Lara^f

Ernesto Alda^a

Alicia Benítez^a

Ana Quiroga^a

Guillermo Monteoliva^f

Patricia Larcher^f

Juan Rivero^b

Javier Casiraghi^b

Sandra Machado^c

Cristina de Gaetano^c

Gabriela Saidman^a

Celia Sánchez^a

Silvia Marinaro^a

Patricia Fernández^a

Viviana Heevel^a

^a Grupo Colaborativo Multicéntrico para la Prevención de la Ceguera por Retinopatía del Prematuro (Grupo ROP) del Ministerio de Salud de la Nación.

^b Consejo Argentino de Oftalmología (CAO).

^c Centro de Estudios Fetoneonatales (CEFEN), Sociedad Argentina de Pediatría.

^d Sociedad Panamericana de Retinopatía del Prematuro (SP-ROP).

^e Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil (SAOI).

^f OftalmoROP Argentina (OROPAR).

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2023; 16(S): eS1-eS20.

Resumen

Se entiende por utilización *off-label* al empleo de un fármaco que ya está aprobado para una indicación específica pero que se utiliza para otra prescripción diferente a la contemplada en su ficha técnica. El uso *off-label* del producto Avastin® (Roche) está aceptado desde un aspecto bioético para su uso en distintas patologías oftalmológicas, considerando su función antiangiogénica. La retinopatía del prematuro (ROP), enfermedad ocular provocada por una alteración de la vasculogénesis de la retina es la principal causa de ceguera en la infancia. Afecta únicamente a los niños prematuros y especialmente a los menores de 1.500 g de peso al nacer y/o niños de 32 semanas de edad gestacional. La aparición de esta enfermedad puede mitigarse con diferentes acciones. Asimismo, hace varios años que la comunidad científica ha comenzado a utilizar de modo *off-label* el Avastin® (Roche) para el tratamiento de algunas formas de la ROP, sea de manera única o asociada a la fotocoagulación láser. El presente trabajo tuvo el objetivo de evaluar aspectos relacionados con la seguridad, la eficacia

Agradecimientos

Al Dr. Rodrigo M. Torres, por su asesoramiento científico.

y las implicancias económicas para el empleo de Avastin en ROP dentro del territorio nacional argentino. Se aplicó una metodología en el formato de consenso científico mediante la cual, tras analizar las evidencias disponibles y en base a la opinión de expertos, se concluyó que la elección de este producto se sustenta tanto por ser económicamente más accesible y por demostrar equivalencia en aspectos de seguridad, y una no inferioridad terapéutica ante otros antiangiogénicos.

Palabras clave: retinopatía del prematuro, ROP, antiangiogénicos, Avastin, Argentina.

Consensus on the use of Avastin™ for the treatment of retinopathy of prematurity in Argentina

Abstract

Off-label use is defined as the use of a drug that is already approved for a specific indication but is used for a different prescription than the one stated in its label. The off-label use of the product Avastin™ (Roche) is accepted from a bioethical point of view, for its use in different ophthalmologic pathologies, considering its antiangiogenic function. Retinopathy of prematurity (ROP), an ocular disease caused by an alteration of retinal vasculogenesis, is the main cause of blindness in childhood. It affects only premature infants and especially those under 1,500 g birth weight and/or under 32 weeks gestational age. The onset of this disease can be mitigated by different actions. In addition, several years ago, the scientific community started to use Avastin off-label for the treatment of some forms of ROP, either alone or in association with laser photocoagulation.

The aim of this study was to evaluate aspects related to safety, efficacy and economic implications for the use of Avastin in ROP, within the national territory of Argentina. A scientific consensus methodology was applied, by means of which, after analyzing the available evidence and based on the experts' opinions, it was concluded that the choice of this product is supported by the fact that it is more economically accessible, and demonstrates equivalence in terms of safety and therapeutic non-inferiority to other antiangiogenic drugs.

Keywords: retinopathy of prematurity, antiangiogenic drugs, Avastin, ROP, Argentina.

Consenso sobre o uso de Avastin® para o tratamento da retinopatia da prematuridade na Argentina

Resumo

Entende-se por uso *off-label* o uso de um medicamento já aprovado para uma indicação específica, mas que é utilizado para uma prescrição diferente daquela contemplada em sua ficha técnica. O uso *off-label* do produto Avastin® (Roche) é aceito sob o aspecto bioético para seu uso em diversas patologias oftalmológicas, considerando sua função antiangiogênica.

A retinopatia da prematuridade (ROP), uma doença ocular causada por comprometimento da vasculogênese retiniana, é a principal causa de cegueira na infância. Afeta apenas bebês prematuros e especialmente aqueles com menos de 1.500 g de peso ao nascer e/ou crianças com 32 semanas de idade gestacional.

O aparecimento desta doença pode ser atenuado com diferentes ações. Da mesma forma, há vários anos a comunidade científica começou a usar o Avastin® (Roche) *off-label* para o tratamento de algumas formas de ROP, isoladamente ou associado à fotocoagulação a laser.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar aspectos relacionados à segurança, eficácia e implicações econômicas do uso de Avastin em ROP, no território nacional argentino. Aplicou-se uma metodologia em formato de consenso científico através da qual, após análise das evidências disponíveis e com base na opinião de especialistas, concluiu-se que a escolha deste produto se sustenta tanto por ser economicamente mais acessível como por demonstrar equivalência em aspectos de segurança e não inferioridade terapêutica em comparação com outros antiangiogénicos.

Palavras-chave: retinopatia da prematuridade, ROP, antiangiogénicos, Avastin, Argentina.

Introducción

El avance científico-tecnológico ha logrado que niños cada vez más prematuros puedan crecer y desarrollarse, pero uno de los problemas aso-

ciados es la potencial afectación visual. La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad ocular provocada por una alteración de la vasculogénesis de la retina que puede alterar su desarrollo normal y producir la pérdida total o parcial de la visión¹. (*Se encontrará información adicional sobre fisiopatología en el anexo 1.*)

Esta patología constituye la principal causa de ceguera en la infancia, tanto en los países de alto ingreso como en aquellos de medio y medio/alto ingreso como la Argentina²⁻⁵. (*Información adicional sobre evolución de ROP en la Argentina en anexo 2.*) Afecta únicamente a los niños prematuros y especialmente a los menores de 1.500 g de peso al nacer (PN) y/o menores de 32 semanas de edad gestacional (EG)⁶. Sin embargo, puede presentarse también en prematuros de mayor PN y EG, a los que se denomina “casos inusuales”⁶. La ROP se presenta en neonatos con evolución neonatal complicada por factores de riesgo tales como, por ejemplo, la administración de oxígeno (O₂) inadecuadamente controlada, falta de maduración pulmonar con corticoides prenatales, restricción del crecimiento intrauterino, desnutrición posnatal, sepsis y transfusiones sanguíneas^{2, 6-7}.

La aparición de esta enfermedad puede mitigarse con diferentes acciones por todo el grupo de neonatología, incluyendo en el equipo al médico oftalmólogo. En la mayoría de los casos esta enfermedad puede ser tratada eficientemente si se la diagnostica oportunamente, caso contrario puede provocar una pérdida de la visión total o parcial de por vida. Si bien la fotocoagulación láser ha sido y sigue siendo parte de la terapéutica utilizada para el tratamiento de esta anomalía, hace varios años que la comunidad científica ha comprobado que el uso *off-label* de un producto llamado Avastin (Roche) también es un gran recurso terapéutico, seguro y eficaz para el tratamiento de la ROP, sea como tratamiento único o asociado a la fotocoagulación láser⁸⁻¹⁰.

Se entiende por utilización *off-label* al empleo de un fármaco que ya está aprobado para una indicación específica pero que se utiliza para otra prescripción diferente a la contemplada en

su ficha técnica, sea porque se administra en un grupo de edad, dosis o vía de administración no aprobados originariamente. La utilización *off-label* de un fármaco está aceptada desde un aspecto bioético, ya que resulta una opción muy importante para que los médicos pueden prescribir medicamentos que sean convenientes para pacientes, aunque no tengan la indicación específica en la etiqueta del producto para el uso que le darán, pero que cuenten con el respaldo de pruebas científicas exhaustivas validadas por la comunidad de pares, dando tiempo para que se resuelvan aspectos administrativos, legales e incluso con intereses económicos que involucran a un fabricante y entidades regulatorias gubernamentales de diferentes territorios.

Por lo cual, ante la convicción de que el actual es un tema relevante y de que hay nuevos recursos terapéuticos que potencialmente son de gran utilidad —pero que deben ser administrados y aplicados basándose en evidencias científicas—, el comité interdisciplinario de expertos en ROP, conformado por representantes del Grupo Colaborativo Multicéntrico para la Prevención de la Ceguera por Retinopatía del Prematuro (Grupo ROP Argentina) del Ministerio de Salud de la Nación, el Consejo Argentino de Oftalmología, el Comité de Estudios Fetoneonatales de la Sociedad Argentina de Pediatría, la Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil, la Sociedad Panamericana de Retinopatía del Prematuro y OROPAR (OftalmoROP Argentina), han propuesto elaborar el presente estudio bajo el formato de consenso con el objetivo de unificar criterios y generar una declaración respecto del uso de la droga antiangiogénica bevacizumab y su nombre comercial Avastin®. El principal motivo que justifica el presente trabajo es que la aplicación intravítrea de este producto para el tratamiento de la ROP no está contemplada en su ficha técnica¹¹, aunque existe suficiente evidencia científica de su eficacia y seguridad¹²; asimismo, su uso ya está contemplado incluso en el consentimiento informado del Consejo Argentino de Oftalmología, lo que resulta imprescindible desde un aspecto bioético¹³.

Materiales y métodos

Diseño de estudio, aspectos éticos y descripción del desarrollo

Para realizar el presente estudio se utilizaron las bases del método Delphi para la generación de consensos científicos. Los participantes fueron los integrantes de los grupos mencionados en la introducción, quienes adhirieron a los enunciados presentes en la declaración de Helsinki. Se analizaron en primera instancia todas las evidencias científicas publicadas hasta el 31 de mayo de 2023 disponibles en base de datos electrónicas (PubMed, Cochrane, Scielo, Latindex) incluyéndose también datos epidemiológicos de la Argentina publicados en reportes almacenados en repositorios nacionales, como las estadísticas del Programa Nacional de ROP (PN-ROP)¹⁴ que, junto al Grupo ROP Argentina, analiza los datos desde el año 2004 a la fecha y la *Guía de práctica clínica ROP*¹⁵, que fue aprobada e incorporada al Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica mediante Resolución Ministerial N° 1996/2015, incluyendo la evaluación de su actualización 2021-2022.

Para la elaboración del presente consenso se emplearon distintas fuentes de evidencia.

1. Revisión sistemática según la metodología GRADE¹⁶ realizada por investigadores de la Universidad Nacional del Sur en el marco de la actualización de la *Guía para prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)* impulsada por el Grupo Colaborativo Multicéntrico para la Prevención de la Ceguera por Retinopatía del Prematuro (Grupo ROP)¹⁷.
2. Estudios primarios (unicéntricos) que el panel consideró relevantes para la elaboración de estas recomendaciones.
3. Recomendaciones de los expertos temáticos nacionales convocados, considerando aspectos de la realidad clínica relacionada con la práctica asistencial en la Argentina para el manejo terapéutico de esta patología (en ámbitos públicos y privados).

Por lo tanto, parte de la tarea realizada en este consenso fue evaluar si la información disponible en los estudios realizados en otros países era de

aplicación práctica en la Argentina, considerando aspectos socio-económicos e incluso culturales que pueden resultar relevantes para el manejo de un niño prematuro, ponderando también su núcleo familiar. Con el conjunto de la información se buscó dar respuestas a las preguntas que se enuncian más adelante.

Participaron del consenso 23 médicos de distintos puntos del país y el estudio comenzó en septiembre de 2021. La interacción inicial fue asincrónica virtual (correo electrónico) para el armado de grupos de trabajo, asignación de tareas, recolección de la información, lectura crítica de trabajos, selección de trabajos unificando criterios (guías GRADE) y armado de informes parciales. Se realizaron también dos encuentros presenciales entre neonatólogos y oftalmólogos y la licenciada en enfermería del grupo ROP, donde se discutieron los resultados obtenidos. Tras el primer encuentro, se armó un informe de consenso general y se envió para que cada integrante del grupo pudiera leerlo y evaluarlo. Dos semanas más tarde, se recopilaron las opiniones de todos y con eso se generó una segunda versión. Esta fue nuevamente enviada a los participantes para finalmente llegar a una versión final del presente consenso, que también fue leído y aprobado por los integrantes del estudio.

Como resultado se buscó obtener y generar un consenso que representara la posición científica del grupo de participantes, basándose en conceptos de medicina basada en evidencias y a la vez en aspectos de la práctica clínica en la realidad actual socio-económica de la Argentina, respondiendo a las siguientes preguntas:

1. ¿Las evidencias científicas disponibles siguen avalando el uso de antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la ROP y en particular del Avastin?
2. ¿Cuáles son las opciones de antiangiogénicos utilizados hasta la actualidad en ROP, además del Avastin?
3. ¿Cuáles son las potenciales ventajas y desventajas del Avastin, considerando aspectos científicos y económicos?
4. ¿Cuáles son las indicaciones del uso de antiangiogénicos, según estadios de ROP, donde se puede aplicar el Avastin?

5. ¿Cuál es el procedimiento de aplicación recomendado para su vía de administración intravítrea?
6. ¿Cuál es la concentración de producto recomendada?
7. ¿Cuál es el procedimiento para realizar el fraccionamiento del Avastin?
8. ¿Cuáles son los aspectos de su seguridad oftalmológica y sistémica?
9. ¿Cuál es el seguimiento recomendado?

Características del producto farmacológico en evaluación

En este consenso se ha evaluado un producto farmacológico en particular llamado Avastin® (Roche), que es un anticuerpo monoclonal denominado bevacizumab, que se utiliza originariamente para el tratamiento del cáncer colorrectal, que por su efecto terapéutico se encuentra dentro del grupo de fármacos “anti-VEGF” (*vascular endothelial growth factor*), comúnmente llamados antiangiogénicos¹⁷. Las actuales aplicaciones oftalmológicas de diferentes y nuevas opciones de antiangiogénicos debe su gran crecimiento gracias al Avastin, dado que luego de unos primeros indicios de su utilidad realizados en el año 2005¹⁹⁻²¹, se publicaron estudios a partir de 2006 que demostraron que la aplicación intravítrea de Avastin era superior a la terapia fotodinámica con verteporfina como tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE)²²⁻²⁴. El comienzo del uso de Avastin en oftalmología ha sido *off-label*, generando algunas controversias²⁵⁻²⁶. No es objeto del presente trabajo analizar las causas por las cuales un producto farmacológico —que ha demostrado su eficacia terapéutica y seguridad para diferentes aplicaciones oftalmológicas y que principalmente tiene el aval de toda la comunidad científica— no haya sido registrado para su uso oftálmico en general, y en particular por su vía de administración intravítrea para enfermedades retinales.

Este producto es de bajo costo, de fácil disponibilidad en farmacias hospitalarias, cuya aplicación requiere de un corto período de aprendizaje y el procedimiento se realiza bajo anestesia tópica, a diferencia de la aplicación de láser que requiere de un período de aprendizaje más prolongado,

en algunos casos demanda anestesia general e intubación endotraqueal, y son por lo tanto procedimientos más laboriosos y con un alto costo de equipamiento y también de recursos humanos.

Resultados

Los resultados serán presentados en diferentes secciones, considerando las preguntas enunciadas. Asimismo, para facilitar la lectura, en cada ítem se realizará también la discusión del tema.

1. ¿Las evidencias científicas disponibles siguen avalando el uso de antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la ROP, y en particular del Avastin?

A partir de la búsqueda en múltiples fuentes de información se recuperaron 943 citas, de las cuales 45 fueron consideradas como potencialmente relevantes para este estudio. Luego de eliminar los registros duplicados ($n = 24$), 19 citas fueron consideradas elegibles y de estas, 9 estudios cumplieron los criterios de inclusión^{8, 27-34}. Se consideraron finalmente 15 publicaciones de estudios controlados randomizados y revisiones sistemáticas³⁵⁻⁴⁹, muchos de los cuales ya habían sido evaluados previamente en las guías clínicas de ROP. Sus características principales se presentan en la tabla 1.

De forma contundente, las evidencias científicas internacionales, al igual que las experiencias nacionales, avalan el uso de antiangiogénicos intravítreos como una medida terapéutica en ROP. Más adelante se hará una disquisición respecto de los estadios para los cuales están indicados (ver información adicional sobre estadios de ROP en anexo 3). Asimismo, queda confirmado por unanimidad obtenida en el presente consenso, que en la actualidad el uso del Avastin cuenta con respaldo científico para ser utilizado en la Argentina.

2. ¿Cuáles son las opciones de antiangiogénicos disponibles hasta la actualidad en ROP, además del Avastin?

Existen actualmente en la Argentina tres drogas antiangiogénicas utilizadas en ROP:

Tabla 1. Publicaciones internacionales que evaluaron aspectos relevantes de seguridad y eficacia del empleo de antiangiogénicos como tratamiento de ROP, en particular del Avastin.

Primer autor de estudio y año de publicación	Cantidad de centros	País	Grupo experimental	Grupo de comparación
Mintz-Hittner ³⁵ 2011	Multicéntrico	Estados Unidos	Bevacizumab (0,625 mg)	Láser convencional
Autrata ³⁶ 2012	Único centro	República Checa	Pegaptanib + láser convencional	Láser convencional + crioterapia
Geloneck ³⁷ 2014	Multicéntrico	Estados Unidos	Bevacizumab (0,625 mg)	Láser convencional
Lepore ³⁸ 2014	Único centro	Italia	Bevacizumab (0,5 mg)	Láser convencional
Moran ³⁹ 2014	Único centro	Irlanda	Bevacizumab (1,25 mg)	Láser convencional
O'Keeffe ⁴⁰ 2016	Único centro	Irlanda	Bevacizumab (1,25 mg)	Láser convencional
Karkhaneh ⁴¹ 2016	Único centro	Irán	Bevacizumab (0,625 mg)	Láser convencional
Zhang ⁴² 2017	Único centro	China	Ranibizumab (0,3 mg)	Láser convencional
Lepore ⁴³ 2018	Único centro	Italia	Bevacizumab (0,5 mg)	Láser convencional
Kennedy ⁴⁴ 2018 (a)	Multicéntrico	Estados Unidos	Bevacizumab (0,625 mg)	Láser convencional
Roohipoor ⁴⁵ 2018	Único centro	Irán	Bevacizumab (0,625 mg)	Láser convencional
Sathl ⁴⁶ 2019 (Rainbow)	Multicéntrico	Internacional	G1: ranibizumab (0,2 mg) G2: ranibizumab (0,1 mg)	Láser convencional
Marlow ⁴⁷ 2021 (b)	Multicéntrico	Internacional	G1: ranibizumab (0,2 mg) G2: ranibizumab (0,1 mg)	Láser convencional
Chang ¹² 2022	Revisión sistemática	Internacional	Bevacizumab (0,625 mg) Ranibizumab (0,2 mg; 0,25 mg) Aflibercept (0,4 mg)	Láser convencional
Patel ⁴⁸ 2023	Multicéntrico	Internacional	Bevacizumab (dosis desde 0,03 hasta 1,25 mg) G2: ranibizumab (dosis de 0,15 a 0,30 mg)	Comparación de retratamientos en relación con la dosis de cada producto.

Nota: (a) Es la extensión del estudio de Mintz-Hittner *et al.*³⁵. (b) Es la extensión del estudio de Stahl *et al.*⁴⁶ de 2019.

Tabla 2. Descripción de antiangiogénicos disponibles en la Argentina en julio de 2023: aspectos de presentación y costos.

Producto (nombre y presentación)	Costo en pesos argentinos julio 2023	Comentarios
Avastin (Roche) 100 mg/4 ml amp x 1 400 mg/16 ml amp x 1	\$ 340.913,18 \$ 1.241.762,34	Sirve para al menos 60 dosis*
Lumiere (ELEA) 5 mg/0,2 ml vial x 1	\$ 211.099,46	Sirve para una sola dosis
Lucentis (Novartis) Vial x 1 x 0,23 ml + aguja filtro	\$ 649.484,85	Sirve para una sola dosis
Eylea (Bayer) 40 mg/ml vial x 1	\$ 607.988,57	Sirve para una sola dosis

*Fuentes consultadas: ar.kairos.com

- 1. Bevacizumab.** Están disponibles dos productos comerciales: uno es el Avastin® (requiere fraccionamiento dado que es para uso general) y el otro es el Lumiere® (está preparado en unidosis para uso exclusivamente ocular y aprobado para su uso en adultos para otro tipo de patología).
- 2. Ranibizumab.** Su nombre comercial es Lucentis®, ya viene preparada para uso ocular y está aprobada para el tratamiento de algunos casos de ROP.
- 3. Aflibercept** (cuyo nombre comercial es Eylea®), también está aprobado para uso intraocular en algunos casos de ROP.

3. ¿Cuáles son las potenciales ventajas y desventajas del Avastin, considerando aspectos científicos y económicos?

En la tabla 2 se describe la presentación, costos y comentarios de los productos disponibles en la Argentina. Considerando la cantidad de producto contenido en la ampolla y los posibles tratamientos que se pueden realizar, Avastin resulta ser el producto más económico. El costo es su principal ventaja.

Pero más allá de la preferencia del Avastin por su ventaja de costos (que es relevante) es importante remarcar que en su elección no se dejan de considerar los aspectos de seguridad y eficacia. En los estudios evaluados, el Avastin no ha presentado diferencias en cuanto a su seguridad e

incluso su eficacia es al menos equivalente al resto de los productos o aun superior, si consideramos lo publicado en el estudio de Chang y colaboradores, donde concluyeron que los pacientes con ROP tratados con bevacizumab tienen menor tasa de retratamiento que aquellos que utilizaron aflibercept¹². Además, recientemente Patel y colaboradores concluyeron algo similar al comparar el bevacizumab con el ranibizumab⁴⁸.

4. ¿Cuáles son las indicaciones del uso de antiangiogénicos según estadios de ROP donde se puede aplicar el Avastin?

Está indicado para la variedad agresiva de ROP que comprende:

- La zona I con estadios: 1 plus, 2 plus, 3 o 3 plus.
- La zona II posterior con estadios: 1 plus, 2 plus, 3 o 3 plus.

Asimismo, de acuerdo con las características de cada caso y con las posibilidades de efectuar controles estrictos, el médico oftalmólogo puede aplicar también antiangiogénicos en aquellos casos de ROP en zona II anterior estadio 3 plus (3+), teniendo en cuenta que esta indicación es para pocos casos seleccionados por el oftalmólogo tratante (siempre según criterio médico) ya que lo habitual es el tratamiento con láser diodo cuando está afectada la zona II anterior.

Además se utilizan los antiangiogénicos cuando existe una mala dilatación de la pupila o cuando la turbidez de los medios transparentes

del ojo (por persistencia de la túnica vasculosa lents, inflamación o hemorragia) imposibilita el uso del láser.

También, siguiendo el algoritmo de Kychenthal, se indica cuando la enfermedad no respondió en forma completa a la fotocoagulación con láser⁴⁹; o bien cuando las condiciones generales del niño impiden llevar a cabo la fotocoagulación por ser un procedimiento más largo que requiere sedación y en ocasiones, anestesia general. También se emplean como coadyuvantes en las vitrectomías para evitar hemorragias durante el procedimiento quirúrgico.

En casos en los que el tratamiento con antiangiogénicos se combine con láser —como es el caso de la ROP agresiva—, en general éste se hace unas semanas después de los antiangiogénicos a fin de permitir que continúe el desarrollo vascular normal de la retina, y que el tratamiento ablativo con el láser se realice lo más periféricamente posible para así ablacionar menos cantidad de retina.

5. ¿Cuál es el procedimiento de aplicación recomendado en su vía de administración intravítrea?

Se instilan sobre el ojo gotas de iodopovidona al 5% o 10% para desinfectar la superficie ocular y realizar el procedimiento bajo estrictas condiciones de asepsia. Para evitar el dolor se instilan gotas anestésicas estériles y se administran sedantes y analgésicos al niño. Finalmente se coloca un pequeño y delicado separador estéril de párpados y se realiza la inyección intravítrea del antiangiogénico mediante una aguja sumamente fina (calibre 30G o 32G) que penetra a 2 mm por detrás del limbo esclerocorneal, en el cuadrante que sea de mayor comodidad para el médico oftalmólogo que realiza el procedimiento.

Las inyecciones intravítreas pueden realizarse bajo anestesia tópica ya que es un procedimiento rápido. El uso de sedación/analgesia a pie de cama en los entornos de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) evita la intubación y el transporte al quirófano, reduciendo así el riesgo de hipotermia. Su realización en quirófano bajo anestesia general dependerá del estado general del paciente y/o de la disponibilidad de la unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN). En ambos casos se efectúa manteniendo un control estricto

de la temperatura corporal, la saturación y demás signos vitales.

6. ¿Cuál es la concentración de producto recomendada?

En neonatos, la dosis habitualmente empleada es 0,625 mg (la mitad de la dosis de adultos); sin embargo, se observa variación en la dosis, ya que en algunos estudios se emplea una cantidad menor (0,5 mg) con buenos resultados. Las dosis empleadas en las reinyecciones varían en función de la respuesta y de la evolución de cada caso.

7. ¿Cuál es el procedimiento para realizar el fraccionamiento del Avastin?

El Avastin® se comercializa en viales de 100 mg/4 ml y de 400 mg/16 ml, por lo cual, para utilizar la concentración necesaria para ROP debe fraccionarse. Este es uno de los aspectos relevantes para poder utilizar el Avastin de forma segura y asimismo tener certeza de que se empleará la dosis prevista, lo cual ya ha sido estudiado a nivel internacional²⁵⁻²⁶ y también en la Argentina, como se observa en el estudio que hicieron Larcher y colaboradores donde, además de evaluar su seguridad, dimensionaron también su eficacia y describieron metodológicamente el procedimiento utilizado en el fraccionamiento del Avastin⁵⁰.

Producto del presente consenso, se recomienda proceder según lo indicado en el anexo 4.

8. ¿Cuáles son los aspectos relacionados con la seguridad oftalmológica y sistémica del uso de antiangiogénicos intravítreos en ROP?

Seguridad ocular

Frecuentemente asociado al uso de antiangiogénicos se ha reportado la reactivación de la enfermedad. Como características, la reactivación de la ROP asociada a esta droga suele observarse tardíamente y no se la considera un efecto adverso directamente relacionado con el producto farmacológico, sino que está en combinación con la evolución propia de la enfermedad y con aspectos relacionados a la duración del efecto farmacológico.

Según la evidencia científica registrada hasta la actualidad, también pueden presentarse casos

de endoftalmitis, cataratas, hemorragia vítrea y hemorragia retinal.

Se han reportado también secuelas oftalmológicas y se incluyen en este grupo el desprendimiento de retina, la tracción o ectopia de la mácula y los errores de refracción. Estos últimos incluyen la prevalencia de miopía muy alta (menor o igual a -8 D), miopía alta (mayor a -8 D y menor a -5D) y equivalentes esféricos. Pero estas no son secuelas del tratamiento sino que se consideran secuelas de la propia enfermedad y del estadio en el cual el paciente sea tratado adecuadamente.

Seguridad sistémica-general

Entre los efectos sistémicos que más se han estudiado está el que se relaciona con las alteraciones del neurodesarrollo^{8, 28-30, 34}. En la revisión bibliográfica sistemática realizada no se encontraron diferencias en las alteraciones severas del neurodesarrollo entre los recién nacidos tratados con antiangiogénicos vs. el tratamiento con láser³⁴. Igualmente, hasta tanto se tenga evidencia fuerte del efecto de los antiangiogénicos en el neurodesarrollo durante el período crítico, se recomienda sólo emplear antiangiogénicos en los casos en donde no sea posible la fotocoagulación con láser.

No es absolutamente posible descartar que el uso de las drogas antiangiogénicas produzca efectos secundarios sistémicos, ya que una vez inyectada la droga en el ojo, una parte ingresa al torrente sanguíneo y llega, entre otros órganos, al cerebro, riñones y pulmones⁸. Estos órganos necesitan de las sustancias que estimulan el crecimiento de vasos sanguíneos (VEGF) para su desarrollo, por lo cual es razonable mantener la hipótesis de que bevacizumab, ranibizumab o aflibercept podrían interferir en este proceso. Por eso, las consecuencias del uso de estas drogas en otros órganos están siendo evaluadas por distintos grupos de investigadores en todo el mundo sin evidencias —hasta el momento— de que hayan obligado a suspender su administración en casos de ROP^{8, 27, 29, 34, 51-54}. Los efectos secundarios en el resto del organismo son difíciles de evaluar clínicamente ya que los niños con ROP tienen también riesgo de desarrollar trastornos neurológicos y otras alteraciones del

desarrollo vinculados con la prematurez^{34, 52}. Por lo tanto, se pone énfasis en este consenso en el aspecto de que los prematuros más pequeños y los que presenten un curso neonatal más complicado serán los que tengan mayor riesgo de desarrollar grados más severos de ROP y de presentar comorbilidades asociadas (hemorragia intracraneal, sepsis grave, meningitis, enterocolitis necrotizante, ductus arterioso persistente, etc.), que constituyen también factores que tendrán un fuerte impacto en el neurodesarrollo.

9. ¿Cuál es el seguimiento recomendado?

El uso de drogas antiangiogénicas en el tratamiento de la ROP no elimina la posibilidad de una reactivación de la enfermedad. Esto puede suceder precozmente o muy tardíamente, lo que obliga en ocasiones a realizar un seguimiento muy prolongado hasta las 80 semanas posmenstruales o más. El médico oftalmólogo es quien indica la frecuencia de los controles que deberán realizarse hasta la adultez. El seguimiento del recién nacido pretérmino (RNPT) se divide conforme con los plazos en dos períodos: temprano y tardío.

El seguimiento temprano incluye la evaluación del RNPT luego de inyección de antiangiogénicos. Una vez inyectada la droga debe hacerse una revisión del fondo de ojo a las 24 horas para descartar la posibilidad de endoftalmitis o lesiones secundarias consecuencia de la inyección del antiangiogénico. Si aquí no se observan complicaciones, el paciente será evaluado a la semana para constatar las modificaciones acontecidas postratamiento.

Si se observa estabilidad o mejoría se lo evaluará semanalmente teniendo presente que el pico de acción del antiangiogénico intravítreo ocurre aproximadamente a los 20 días posinyección. Cuando el paciente evoluciona de acuerdo con lo esperado se lo evaluará semanalmente o cada 15 días según criterio del médico oftalmólogo tratante, hasta ver la llegada de los vasos a la ora serrata, momento a partir del cual se explicará a la familia la posibilidad de alteraciones orgánicas y funcionales de largo plazo; subrayando la importancia de concurrir a todos los controles que le sean indicados. En el caso de

no completarse la vascularización hasta periferia extrema se estará frente al secundarismo de persistencia avascular retinal.

En esta instancia, se sugiere que el médico oftalmólogo examine al paciente cada 15 días donde deberá evaluar la necesidad de retratamiento según el algoritmo de Kychenthal e indicará los controles posteriores que considere pertinentes.

Finalizada la fase aguda, se inicia el seguimiento alejado o tardío.

- A partir del tercer mes de edad corregida para comenzar a evaluar el desarrollo madurativo, fijación, seguimiento, movimientos optoquinéticos, movimientos oculares, forias y tropías.
- Cuando el paciente haya recibido tratamiento antiangiogénico y/o láser deberá realizarse el control estricto de estas funciones en cada consulta, las que se repetirán cada 3 meses durante todo el primer año de vida y se espaciarán posteriormente conforme al criterio médico sin dilatar controles en ningún caso más allá de los 6 meses y brindando pautas de alarma claras a la familia para que no se demore la consulta temprana ante el mínimo síntoma de compromiso visual.

Conclusión

El presente estudio obtuvo un consenso favorable acerca de que en la actualidad se confirma y declara que los antiangiogénicos intravítreos en general son de utilidad como medida terapéutica para el tratamiento de la enfermedad definida como ROP en estadios específicos. Pero además, este estudio concluye, avala y declara a favor del uso del producto farmacológico Avastin luego de evaluar tanto aspectos relacionados con la medicina basada en la evidencia como los de su aplicación práctica en el territorio nacional argentino, en base a la opinión de expertos referentes del tema. La elección de este producto se sustenta no sólo por un valor económico que resulta relevante, sino que también se llega a esta decisión luego de haber comprobado que no es un producto menos seguro que otros antiangiogénicos

de mayor costo y que además, en relación con su eficacia terapéutica, es al menos equivalente. Se han considerado por lo tanto aspectos de costo-beneficio altamente relevantes para ofrecer la mejor opción a los pacientes.

Finalmente, se considera que el contenido del presente consenso podrá resultar en que se logre seguir mejorando los índices de atención y tratamiento de los pacientes afectados de ROP con el objetivo de continuar trabajando en la prevención de la ceguera.

Referencias

1. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR *et al.* International classification of retinopathy of prematurity, third edition. *Ophthalmology* 2021; 128: e51-e68.
2. Wood EH, Chang EY, Beck K *et al.* 80 years of vision: preventing blindness from retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2021; 41: 1216-1224.
3. Sabri K, Ells AL, Lee EY *et al.* Retinopathy of prematurity: a global perspective and recent developments. *Pediatrics* 2022; 150: e2021053924.
4. Esandi ME, Lomuto C, Alda E. Desigualdades en oftalmología: la atención de la retinopatía del prematuro como caso de análisis. En: Ortiz Basso T, Visintin P. *Responsabilidad social de los oftalmólogos*. Buenos Aires: Consejo Argentino de Oftalmología, 2022, p. 159-175. (Colección PROECO).
5. Herrod SK, Adio A, Isenberg SJ, Lambert SR. Blindness secondary to retinopathy of prematurity in Sub-Saharan Africa. *Ophthalmic Epidemiol* 2022; 29: 156-163.
6. De las Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius Díaz F *et al.* Risk factors associated with retinopathy of prematurity development and progression. *Sci Rep* 2022; 12: 21977.
7. Yu CW, Popovic MM, Dhoot AS *et al.* Demographic risk factors of retinopathy of prematurity: a systematic review of population-based studies. *Neonatology* 2022; 119: 151-163.
8. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD009734.

9. Jang JH, Kang YK, Park HS *et al.* Primary and additional treatment preference in aggressive retinopathy of prematurity and type 1 retinopathy of prematurity. *BMJ Open Ophthalmol* 2023; 8: e001166.
10. Hartnett ME, Stahl A. Laser versus anti-VEGF: a paradigm shift for treatment-warranted retinopathy of prematurity. *Ophthalmol Ther* 2023; s40123-023-00744-7.
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT). *Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria (IURETS)*. Buenos Aires: ANMAT, 2016. Disponible en: https://www.entreros.gov.ar/msalud/wp-content/uploads/2016/05/BZM-NF2_informe_final.pdf
12. Chang E, Josan AS, Purohit R *et al.* A Network meta-analysis of retreatment rates following bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, and laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2022; 129: 1389-1401.
13. Borrone R. Consentimiento informado para el tratamiento y seguimiento de la retinopatía del prematuro (ROP). En su: *Consentimientos informados oftalmológicos*. Buenos Aires: Consejo Argentino de Oftalmología (CAO), 2018. Disponible en: <https://oftalmologos.org.ar/images/herramientas/rop/5-1-consentimiento-informado-tratamiento-seguimiento-de-rop.pdf>
14. Lomuto C, Alda E, Avila A *et al.* *Retinopatía del prematuro en Argentina 2020* [en línea]. Buenos Aires: Ministerio de Salud. Dirección de Salud Perinatal y Niñez. Grupo ROP). Disponible en: <https://oftalmologos.org.ar/images/2021/202105-Estadisticas-del-Registro-ROP2020.pdf>
15. Argentina. Ministerio de Salud. Grupo ROP Argentina. *Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)*. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2016. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000723cnt-guia-rop-2016.pdf>
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
17. Esandi ME, Durán L, Uriarte E, Lauronce M. *Actualización de recomendaciones clave de la Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP) en el marco del contrato con OPS*. Buenos Aires: para el Ministerio de Salud, reporte interno CON21-00017300, marzo 2021.
18. Zondor SD, Medina PJ. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1258-1264.
19. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA *et al.* Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1047.
20. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.
21. Ahmadi H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. *Int Ophthalmol* 2005; 26: 191-193.
22. Rosenfeld PJ, Brown DM, MARINA Study Group *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
23. Brown DM, Kaiser PK, ANCHOR Study Group *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
24. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19: 361-372.
25. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 417-420.
26. Ip MS, Scott IU, American Academy of Ophthalmology *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American

- Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008; 115: 1837-1846.
27. Li Z, Zhang Y, Liao Y *et al.* Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 19.
28. Tan QQ, Christiansen SP, Wang J. Development of refractive error in children treated for retinopathy of prematurity with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2019; 14: e0225643.
29. Kaushal M, Razak A, Patel W *et al.* Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2021; 41: 1225-1235.
30. Pertl L, Steinwender G, Mayer C *et al.* A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2015; 10: e0129383.
31. Kong Q, Ming WK, Mi XS. Refractive outcomes after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11: e042384.
32. Wang SD, Zhang GM; Shenzhen Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2020; 13: 806-815.
33. Popovic MM, Nichani P, Muni RH *et al.* Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis of 3,701 eyes. *Surv Ophthalmol* 2020; 66: 572-584.
34. Tsai CY, Yeh PT, Tsao PN *et al.* Neurodevelopmental outcomes after bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2021; 128: 877-888.
35. 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: 603-615.
36. Atrata R, Krejčírová I, Senková K *et al.* Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: 687-694.
37. Geloneck MM, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group *et al.* Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1327-1333.
38. Lepore D, Quinn GE, Molle F *et al.* Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology* 2014; 121: 2212-2219.
39. Moran S, O'Keefe M, Hartnett C *et al.* Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: e496-e497.
40. O'Keefe N, Murphy J, O'Keefe M, Lanigan B. Bevacizumab compared with diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity: a 5 year follow up. *Ir Med J* 2016; 109: 355.
41. Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M *et al.* Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: e417-e420.
42. Zhang G, Yang M; Shenzhen Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group *et al.* Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina* 2017; 37: 710-717.
43. Lepore D, Quinn GE, Molle F *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; 125: 218-226.
44. Kennedy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2018; 22: 61-65.e1.
45. Roohipoor R, Torabi H, Karkhaneh R, Riazi-Eafahani M. Comparison of intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation

for type 1 zone II retinopathy of prematurity. *J Curr Ophthalmol* 2018; 31: 61-65.

46. Stahl A, Lepore D, Fielder A *et al.* Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 1551-1559.

47. Marlow N, Stahl A; RAINBOW Investigators Group *et al.* 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 698-707.

48. Patel NA, Acaba-Berrocal LA; Retinopathy of Prematurity Injection Consortium (ROPIC) *et al.* Comparison in retreatments between bevacizumab and ranibizumab intravitreal injections for retinopathy of prematurity: a multicenter study. *Ophthalmology* 2023; 130: 373-378.

49. Kychenthal BA, Dorta SP (eds.). *Retinopathy of prematurity: current diagnosis and management*. Cham, Suiza: Springer, 2017.

50. Larcher P, Franz G, Boggetti HJ. Eficacia de la concentración de bevacizumab fraccionado y utili-

zado durante un año en el tratamiento de AP-ROP en la Neonatología del Hospital Regional Ramón Carrillo. *RAOI: Rev Arg Ophthalmol Infant* 2020; 1:18-19. Disponible en: <https://saoi.org.ar/wp-content/uploads/2023/02/RAOI-V1-N1-ISSN.pdf>

51. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 2015; 122: 1008-1015.

52. Frosini S, Franco F, Vicini G *et al.* Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a single-center retrospective review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35: 3337-3342.

53. Stahl A, Sukgen EA; FIREFLEYE Study Group *et al.* Effect of intravitreal aflibercept vs laser photocoagulation on treatment success of retinopathy of prematurity: the FIREFLEYE randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 328: 348-359.

54. Tsiropoulos GN, Seliniotaki AK, Haidich AB *et al.* Comparison of adverse events between intravitreal anti-VEGF and laser photocoagulation for treatment-requiring retinopathy of prematurity: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2023; 43: 1027-1062.

Anexo 1

Fisiopatología de la ROP

En el embrión la retina primitiva es muy simple: consta de tres capas que se nutren por difusión desde la capa subyacente: la coroides. A partir de la semana 12 de gestación comienza a complejizarse e inicia el proceso de vascularización desde el nervio óptico hacia la periferia (ora serrata). Este proceso se completa hacia el término de la gestación. La formación de esta vascularización comprende dos procesos: la vasculogénesis o formación de Novo (semana 12 hasta semana 21-22) y la angiogénesis o formación de vasos sanguíneos a partir de los preexistentes (semanas 17-18 hasta 36-40).

La vascularización es dirigida por el tejido nervioso que se va desarrollando y aumenta así sus demandas metabólicas. Esto genera una onda de hipoxia tisular localizada que desencadena la liberación de factores angiogénicos (factor de crecimiento endotelio vascular: FCEV, eritropoyetina y otros) que darán origen a la formación de una extensa red de capilares que proveerán de oxígeno y nutrientes a la retina madura.

Al producirse el nacimiento antes de término y con el inicio de la respiración aumenta rápidamente el nivel de oxígeno en sangre. De una saturación aproximada de 70% que el feto recibía en el útero, alcanzará en pocos minutos niveles cercanos a 90%-95%. Este aumento hace que a nivel de la retina se frene la producción de factores angiogénicos con la consiguiente detención del proceso de vascularización normal. Si la hiperoxia es sostenida y por encima de los valores más adecuados/recomendados para los prematuros, no solo se produce la detención de la formación de vasos, sino la destrucción de los ya existentes y que aún no se habían estabilizado.

Por lo tanto, para el desarrollo de la ROP se necesitan dos condiciones:

1. La vascularización de la retina incompleta al nacer.
2. El ambiente posnatal que no coincide con el intrauterino que sostenía el normal desarrollo de la retina.

La enfermedad se desarrolla en dos fases claramente diferenciadas. Se conoce como fase 1 o de freno vascular la que se produce desde el momento del nacimiento hasta aproximadamente la semana 31-32 de edad gestacional corregida (EGC). Cuanto más profunda sea la fase 1, más grave será la segunda fase de la ROP, conocida como fase de neovascularización. En esta última, que se inicia hacia la semana 32 de EGC, pueden ocurrir dos cosas: que la enfermedad involucre y se resuelva, o que progrese a grados más avanzados.

La fase 1 está determinada por la hiperoxia. Al aumentar los niveles de oxígeno en sangre, la retina recibe de la capa subyacente —conocida como coroides o coriocapilar— altos niveles de oxígeno que dan como resultado la disminución de los factores angiogénicos: FCEV y eritropoyetina entre otros. A esto se suma que desaparece el factor de crecimiento insulino similar (IGF 1) que recibía a través de la placenta y que tiene acción sinérgica con el FCEV, lo que permitía que este último actuase. Todo esto genera el freno del desarrollo normal de los vasos y si la hiperoxia es mayor y sostenida, se produce la apoptosis de los vasos que aún no estaban estabilizados.

A partir de la semana 32, la retina retoma la formación de los vasos que se detuvo al nacer. Esto se conoce como fase 2 o de neovascularización. En la retina periférica que conocemos como avascular —ya que aún no tiene vasos—, la hipoxia desencadena la liberación de los factores angiogénicos y se reinicia el proceso de producción de vasos. Estos neovasos en la ROP se caracterizan por ser más gruesos y tortuosos. En su desarrollo comenzarán a protruir hacia el vítreo y de progresar la enfermedad a sus grados más avanzados, traccionarán de la retina hasta desprenderla.

Por lo explicado anteriormente, se comprende que el objetivo del tratamiento de la ROP es detener la formación de vasos sanguíneos anormales y lograr que la vascularización normal de la retina pueda completarse. Esto es algo para lo cual los fármacos anti-VEGF pueden contribuir positivamente.

Anexo 2

Evolución de la ROP en la Argentina

Ya desde los años 80 y 90 existían en el país varios servicios de Oftalmología con el equipamiento y la idoneidad para realizar el diagnóstico y tratamiento de la ROP en ciudades como Tucumán, Santiago del Estero, Resistencia, Corrientes, Mendoza, San Juan, Córdoba, Rosario y algunos de la provincia y ciudad de Buenos Aires. Pero eran insuficientes para cubrir las necesidades de todo el país, por lo que los niños debían derivarse a veces a enormes distancias, lo que dificultaba el diagnóstico y/o el tratamiento oportuno. La mayoría de los servicios de neonatología no disponía de médicos oftalmólogos de manera regular y se desconocían o no se priorizaban las medidas de prevención.

Cuando se agrega un aumento de la sobrevivencia de los prematuros más pequeños se produce una preocupante “epidemia” de ROP que hace que en el año 2003 se solicite a la entonces Dirección Nacional de Maternidad e Infancia la creación del Grupo ROP Argentino como asesor de la mencionada entidad, compuesto por neonatólogos, oftalmólogos y enfermeros expertos en la materia y representantes de sociedades como el CAO, la SAP y la SAOI. Se diseñó un programa de actividades que incluyó diagnóstico de situación inicial y posteriores con un sistema de registro, adhesión voluntaria de servicios de neonatología, especialmente de grandes maternidades públicas y privadas designando “referentes ROP” honorarios (neonatólogo, oftalmólogo y enfermero), actividades de capacitación regionales, nacionales, presenciales y virtuales, diseño de materiales docentes, adquisición de equipamiento tales como equipos de láser, oftalmoscopios binoculares indirectos y neonatológicos.

En el año 2007 se sancionó la Ley 26.279 que hizo obligatoria la pesquisa de ROP y posteriormente el Programa Médico Obligatorio (PMO) incorporó el uso de diodo láser para el tratamiento de la ROP. En 2010 se creó el Programa Nacional de Prevención de ROP por la Resolución 1613/2010 del Ministerio de Salud. Se agregaron programas provinciales. En 2015 se redactó una guía de práctica clínica con las mejores evidencias científicas incorporada

al Programa Nacional de Calidad de la Atención Médica (de cumplimiento obligatorio). Se creó un *blog* y una página en Facebook e Instagram donde se difunden bibliografía actualizada, materiales, clases en Power Point de jornadas, recomendaciones, noticias, etc. Se crearon redes de tratamiento con láser itinerante en la mayoría de las provincias, lo que permitió disminuir los traslados de los niños. En lugares alejados con pocos casos (Patagonia) se contratan oftalmólogos para ir a tratar a los niños en vez de derivarlos. Los oftalmólogos crean *chats* para consulta de casos priorizando el uso de telemedicina.

Los resultados muestran una importante adhesión al programa llegando en la actualidad a 114 servicios que trabajan en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ROP y reportan resultados. La accesibilidad ha ido en franco aumento con un diagnóstico del 90% en niños de riesgo y un tratamiento en el mismo lugar de internación que se incrementó del 57% al 90%. Ha disminuido el peso al nacer promedio en menores de 1.500 g tratados de 1.300 g a 1.000 g en la actualidad y la edad gestacional de 31 semanas a 28 semanas. Los casos inusuales que en los primeros años alcanzaron un 40% de los niños tratados descendieron paulatinamente hasta un 15% en 2022. Si bien el porcentaje de niños afectados por cualquier grado de ROP en menores de 1.500 g de peso al nacer se mantiene en alrededor de 30% y en los que han sido tratados permanece entre 8% y 9%, ha descendido casi en un 70% la cantidad de niños discapacitados visuales según informes de la Agencia Nacional de Discapacidad. Los servicios de neonatología aún mantienen dificultades en la prevención por déficit en recursos humanos, regionalización perinatal incompleta, baja proporción de administración de corticoides prenatales y consecuente disparidad en los resultados según servicios.

Respecto del uso de Avastin®, comenzó a utilizarse en el año 2011 en un 5% del total de casos tratados, aumentando de manera incesante hasta un 32% en 2022, por lo que se ha incrementado más de 6 veces. En este último año fue utilizado en la mitad de los casos en el tratamiento de ROP agresiva y la otra mitad en ROP grado 2 o 3, aunque el sistema de registros no permite saber si existía plus o no. Algunos servicios han utilizado Avastin® debido a la rotura de sus equipos láser y dificultades para la derivación para este último tratamiento.

Anexo 3

Clasificación de ROP

Para describir la progresión de la ROP se utiliza la *Clasificación internacional de la ROP* que en su tercera revisión describe el estado del fondo de ojo del recién nacido en zonas, estadios, extensión, muesca, enfermedad plus, enfermedad agresiva, regresión, reactivación, secuelas a largo plazo.

Zonas

- La *zona I* es la más posterior, es decir el área en cuyo centro se encuentra el nervio óptico e incluye la parte central de la retina (mácula) que es el zona de visión más precisa.
- La *zona II* es un área intermedia de la retina entre la zona I y la zona III. Se extiende hasta el límite periférico de la retina en el sector nasal (ora serrata) pero no llega hasta la ora serrata en el sector temporal. En la zona II hay un sector denominado zona II posterior ubicada en el margen de la zona I. Cuando esta área presenta la enfermedad se comporta en forma similar a la zona I en gravedad y evolución, por lo que se recomienda tratarla de la misma manera.
- La *zona III* es la más periférica. Adquiere la forma de una semiluna y se extiende desde el límite temporal de la zona II hasta la ora serrata temporal.

Estadios*

Estadio 1 se define por la aparición de una estructura en la unión vascular-avascular como estadio 1 (línea de demarcación)

Estadio 2 (cresta)

Estadio 3 (proliferación neovascular extrarretinal o neovascularización plana).

Estadio 4: desprendimiento de retina parcial (4A con fovea adherida, 4B con desprendimiento de fovea).

Estadio 5: desprendimiento de retina total.

*Si hay más de un estadio de ROP, el ojo se clasifica según el más grave.

Extensión

Definido como 12 sectores en el uso de designaciones de hora de reloj.

Muesca

El comité introdujo el término *muesca* para describir una incursión por la lesión de ROP de 1 a 2 horas a lo largo del meridiano horizontal hacia una zona más posterior que el resto de la retinopatía. Cuando está presente, debe registrarse por la zona más posterior de vascularización retinal con el calificativo “secundario a la muesca”.

Enfermedad plus

La enfermedad plus se define por la aparición de dilatación y tortuosidad de los vasos retinales.

Enfermedad agresiva (A-ROP)

El sello distintivo de A-ROP es el rápido desarrollo de neovascularización patológica y enfermedad plus grave sin que se observe progresión a través de las etapas típicas de ROP.

Regresión

Se refiere a la involución y resolución de la enfermedad, ya sea espontánea o tras el tratamiento con láser o antifactor de crecimiento endotelial vascular. La regresión puede ser completa o incompleta; en el último caso persiste retina avascular periférica (RAP).

Reactivación

Se refiere a la reactivación de la ROP después del tratamiento, que puede incluir nuevas lesiones de ROP y cambios vasculares. La reactivación se observa con más frecuencia después del tratamiento con anti-VEGF que después de la regresión espontánea y rara vez ocurre después de la fotocoagulación completa con láser. La reactivación puede ocurrir después de una regresión incompleta o completa de la lesión de ROP original. Aunque se desconoce el intervalo máximo hasta la reactivación después de la inyección de anti-VEGF, la evidencia actual sugiere que ocurre con mayor frecuencia entre las 37 y 60 semanas de edad posmenstrual. Sin embargo, esto puede verse afectado por la elección y la dosis del agente anti-VEGF y puede ocurrir significa-

tivamente más tarde, especialmente si se realizan reinyecciones.

Secuelas a largo plazo

Los pacientes con antecedentes de parto prematuro, incluso sin antecedentes de ROP, presentan un espectro de anomalías oculares que pueden dar lugar a secuelas permanentes, como las que se describen a continuación.

- *Desprendimientos de retina tardíos por tracción*, regmatógenos o, raramente, exudativos. El desprendimiento de retina que se produce en ausencia de signos de actividad de la ROP no debe designarse como resultado de una reactivación sino más bien como una secuela.
- *La retinosquiasis por tracción crónica* del estadio 3 involucionada puede progresar sin desprendimiento de retina hacia la mácula y puede amenazar el campo visual y la agudeza visual.
- *Retina avascular persistente*. La retina avascular está propensa a adelgazamiento de la retina, agujeros y cambios en forma de celosía y puede asociarse con desprendimientos de retina más adelante en la vida.
- *Anomalías maculares* que incluyen una zona avascular foveal más pequeña y embotamiento o ausencia de depresión foveal. Estos pueden estar relacionados con el grado de ROP en fase aguda y pueden ser más evidentes con la angiografía con fluoresceína o con la tomografía de coherencia óptica (OCT).
- *Cambios vasculares retinales*. Estos pueden incluir tortuosidad persistente, enderezamiento de las arcadas vasculares con arrastre macular y pliegue retinal falciforme. Con frecuencia ocurren ramificaciones anormales de los vasos retinales no dicotómicos, arcadas vasculares de interconexión circunferenciales y vasos telangiectásicos. Puede ocurrir hemorragia vítrea.
- *Glaucoma*. Los ojos con antecedentes de ROP pueden mostrar glaucoma secundario de ángulo cerrado más adelante en la vida.

Anexo 4

Fraccionamiento de Avastin

Objetivo

Fraccionamiento de dosis seguras para uso intravítreo.

Servicios solicitantes

Servicio de Oftalmología del HIGA General San Martín, La Plata.

RED Retinopatía del Prematuro (ROP).

Introducción

El uso intravítreo de bevacizumab todavía no ha sido aprobado por el organismo de contralor oficial de la Argentina —la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT)— ni por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos. Sin embargo, existe una amplia experiencia descrita en la bibliografía científica que respalda este uso. La ANMAT **no** autoriza **ni** prohíbe el uso “off label” de los medicamentos en plaza, quedando su utilización y sus condiciones de uso bajo la exclusiva responsabilidad del profesional tratante, debiendo mediar ineludiblemente el consentimiento informado firmado del paciente y el aval de la institución donde se realice el tratamiento.

Es requisito indispensable realizar acciones de farmacovigilancia intensivas, las cuales deben comunicarse al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través de las respectivas sociedades científicas de la especialidad oftalmológica.

Las presentaciones disponibles en el mercado de bevacizumab (100 mg/4 ml, 400 mg/16 ml) deben fraccionarse para obtener las dosis requeridas para la aplicación intravítrea.

Es por esto que, aplicando los procedimientos recomendados para preparaciones estériles, la Farmacia del Hospital Gral. San Martín elabora las mencionadas dosis según requerimiento médico para los pacientes atendidos en este hospital o en hospitales incorporados a la RED ROP región VI-XI.

En la Unidad Centralizada de Preparación de Citostáticos del Hospital San Martín de La Plata (UCPC) se diseñó un procedimiento para la preparación de dosis para uso oftálmico asegurando la esterilidad y la estabilidad durante el período de su conservación.

Características generales del medicamento

Denominación común internacional (DCI): bevacizumab.

Nombre comercial: Avastin®

Laboratorio: Roche

Código ATC: L01XC07

Grupo farmacológico: agentes antineoplásicos, anticuerpo monoclonal.

Presentación:

- Vial de 4 ml con 100 mg (25 mg/ml): cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/ml) en un excipiente compuesto por trehalosa dihidrato, fosfato sódico, fosfato monosódico monohidrato, polisorbato 20 y agua para inyectables (cantidad suficiente).
- Vial de 16 ml con 400 mg (25 mg/ml): cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/ml) en un excipiente compuesto por trehalosa dihidrato, fosfato sódico, fosfato monosódico monohidrato, polisorbato 20 y agua para inyectables (cantidad suficiente).

Almacenamiento: los viales deben conservarse en heladera entre 2° y 8°C. El vial debe mantenerse en su envase secundario para protegerlo de la luz. No congelar ni agitar los viales. Si por algún motivo se rompe la cadena de frío durante el almacenamiento, el producto original se mantiene estable por 9 horas a 30°C, 5 días a 15°C.

Estabilidad fisicoquímica: existe abundante información bibliográfica de referencia y estudios de investigación que avalan la estabilidad fisicoquímica de bevacizumab fraccionado de jeringas de polipropileno. El principio activo mantiene su estructura y actividad farmacológica por periodos prolongados, conservado a temperatura de heladera.

Estabilidad microbiológica: el laboratorio fabricante recomienda su uso inmediato y la eliminación de los remanentes de droga no usados. El uso posterior de los remanentes que quedan en los

viales es, por lo tanto, responsabilidad del usuario y queda supeditado a la preparación bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Por lo tanto, cada central de mezclas debe establecer sus propios límites máximos de tiempo de conservación en función de sus procedimientos y validaciones. Con respecto de este punto, se realizó un trabajo de investigación conjuntamente entre el Servicio de Farmacia del Hospital San Martín, la Unidad de Producción de Medicamentos (UPM) de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de La Plata y el Departamento de Control de Calidad del Instituto Biológico Dr. Tomás Perón —todas entidades situadas en la ciudad de La Plata— cuyo objetivo fue evaluar la estabilidad microbiológica del bevacizumab conservado en heladera, tanto las dosis fraccionadas en jeringas como los remanentes del vial original.

Cabe resaltar que los resultados obtenidos en este estudio no son extrapolables a otros centros de fraccionamiento, ya que cada farmacéutico debe evaluar la estabilidad de sus preparaciones teniendo en cuenta las instalaciones con las que cuenta, los procedimientos de trabajo y el entrenamiento del personal.

Procedimiento de preparación

La preparación de las dosis de bevacizumab en nuestra UCPC se realiza en una cabina de seguridad biológica clase IIB, que asegura un entorno ISO clase 5.

La cabina está ubicada en un ambiente de contaminación controlada ISO clase 7 lograda a través de la filtración del aire ambiental mediante una unidad de tratamiento de aire que posee filtro de alta eficiencia (HEPA). Estas condiciones ambientales, junto con la adecuada técnica aséptica, son excluyentes para la elaboración de fórmulas estériles.

La preparación de las jeringas de bevacizumab está a cargo de personal técnico calificado que ha recibido formación específica para el desempeño de su labor y técnicas aplicadas. Cada uno de los operadores fue evaluado mediante la validación microbiológica de técnica aséptica y se desempeña bajo la supervisión de farmacéuti-

cos hospitalarios con formación en preparación y fraccionamiento de medicamentos parenterales.

Fraccionamiento: las dosis empleadas son diferentes según su indicación.

Dosis para ROP: 0,625 mg/0,025 ml.

Dosis para retinopatía diabética: 1,25 mg/0,05 ml.

Debido al pequeño volumen que debe medirse, se preparan jeringas con exceso de volumen. Antes de la administración intravítrea se debe expulsar cuidadosamente el aire contenido en la jeringa y ajustar la dosis a la marca correspondiente en la jeringa: 0,025 ml o 0,05 ml para ROP y para maculopatía diabética, respectivamente. La jeringa ya está preparada para la inyección. Este exceso deberá eliminarse antes de su administración, previo paso de eliminación de burbujas, de modo de garantizar la inyección de la dosis adecuada.

Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o cambio de color o cualquier otro cambio del aspecto físico. En caso de observar alguna alteración, no utilizar el medicamento.

- a. Retirar la cápsula de cierre de plástico del vial y desinfectar la parte externa del tapón de goma del vial.
- b. Acoplar la aguja 18 G (40/12) a una jeringa estéril de 1 ml.
- c. Utilizando técnica aséptica y minimizando la formación de espuma, cargar 0,1 ml del vial de bevacizumab a la jeringa, manteniendo el vial en posición vertical y ligeramente inclinado para facilitar la extracción. Para evitar la introducción de aire, asegurar que el bisel de la aguja con filtro esté sumergido en la solución.
- d. Retraer el émbolo de la jeringa lo suficiente para vaciar por completo la aguja y su vástago.
- e. Utilizando técnica aséptica, acoplar un obturador estéril a la punta de la jeringa de 1 ml.
- f. Colocar rótulo adhesivo sobre la jeringa, dejando visible el volumen de líquido cargado en la ella (fig. 1).
- g. Colocar la jeringa en una bolsa estéril y cerrarla.

HIGA "General San Martín" – Hospital de día	
Paciente: <i>Fulano de Tal</i>	DNI: <i>00.000.000</i>
Sillón:	Hora
BEVACIZUMAB	
<i>0,625 mg</i>	
Volumen a administrar:	<i>0,025 ml</i>
Volumen de exceso:	<i>0,075 ml</i>
Intravítreo	
Fecha de elaboración: <i>21/03/2017</i>	
Conservar en heladera a 2-8°C. Estabilidad 48 horas	

Figura 1.

HIGA "General San Martín" – Hospital de día	
BEVACIZUMAB	
RED ROP	
Remanente:	<i>78 mg en 3,12 ml</i>
Lab:	Lote:
Fecha de apertura : <i>dd/mm/aa</i>	
Válido hasta: <i>dd/mm/aa</i>	
Conservar en heladera a 2-8°C.	

Figura 2.

- h. Colocar la/s jeringa/s preparada/s en una segunda bolsa para su protección durante su almacenamiento y/o transporte.
 - i. Colocar el frasco ampolla con el remanente de bevacizumab no utilizado en una bolsa estéril cerrada y rotulada con fecha de apertura de frasco, volumen remanente, lote y vencimiento otorgado. Guardarla en heladera (fig. 2).
 - j. Conservar y transportar las jeringas fraccionadas con cadena de frío hasta el momento de su aplicación.
 - k. Estabilidad:
 - Jeringas de bevacizumab fraccionadas: 48 horas en heladera a 2°-8°C.
 - Frasco ampolla con remanente de bevacizumab: se conserva durante 90 días en heladera en bolsa estéril cerrada.
- Nota:* Las dosis serán preparadas por prescripción médica individualizada para cada paciente.



Consejo Argentino de Oftalmología,
Tte. Gral. J. D. Perón 1479, PB,
1037AAO Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (54-11) 4374-5400 líneas rotativas.

www.revistaoce.com

Oftalmología
clínica y experimental