

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Retinopatía del prematuro: controversias en el uso de antiangiogénicos intraoculares

### *Retinopathy of prematurity: controversies in the usage of intraocular antiangiogenics*

Marco A. Ramírez-Ortiz,<sup>1</sup> Citlali Lara-Molina,<sup>1</sup> Dina Villanueva-García,<sup>1</sup> Mónica Villa-Guillén,<sup>1</sup> Luis Jasso-Gutiérrez,<sup>1</sup> Leyla Carolina Padilla-Sierra,<sup>2</sup> Violeta Robredo-Torres,<sup>2</sup> Juan Carlos Bravo-Ortiz,<sup>3</sup> José Alfonso Gutiérrez Padilla,<sup>4</sup> Eusebio Angulo Castellanos,<sup>4</sup> Javier Mancilla Ramírez,<sup>5</sup> Manuel Bernardo Salgado-Valladares,<sup>5</sup> María Graciela Hernández-Peláez,<sup>5</sup> Leonor Hernández Salazar,<sup>6</sup> Luis Porfirio Orozco Gómez,<sup>6</sup> Luz Consuelo Zepeda-Romero<sup>4</sup>

## RESUMEN

El aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros, las características del cuidado neonatal y la escasez de programas para la prevención, detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro provocan que esta enfermedad sea la principal causa de ceguera infantil prevenible en México.

El advenimiento de agentes antiangiogénicos de uso oncológico, y su uso —no autorizado, aunque con buenos resultados— en el tratamiento de enfermedades vaso proliferativas en la retina del paciente adulto, así como la presencia de reportes anecdóticos en la literatura y series de casos con serias fallas metodológicas han sugerido su utilización en el tratamiento de la retinopatía del prematuro. Desafortunadamente, estos agentes, utilizados indiscriminadamente, presentan absorción sistémica y causan efectos secundarios en el organismo del paciente prematuro. Además, no existen estudios de seguimiento a largo plazo que garanticen la seguridad de su uso en esta población. El presente artículo describe la situación en nuestro país y advierte sobre los riesgos de estos medicamentos en la población de pacientes prematuros.

**Palabras clave:** retinopatía del prematuro, antiangiogénicos, inyección intravítrea.

## ABSTRACT

The increase in survival rates among preterm infants, characteristics of neonatal care for such infants and a lack of suitable programs for preventing, detecting and treating retinopathy of prematurity (ROP) are factors that have made this disease the main cause of preventable blindness among children in Mexico.

The advent of antiangiogenic agents in cancer treatment and their off-label use with favorable results in the treatment of proliferative vessel disease of the retina among adult patients, as well as anecdotal reports in the literature and a series of cases showing serious methodological flaws, have prompted their use in the treatment of retinopathy of prematurity. Unfortunately, these agents used indiscriminately in our country have a systemic absorption and secondary effects on the preterm patient's body. There are no long-term monitoring studies that guarantee their safe use in this segment of the population. This article describes the situation in our country and warns of the risks posed by the use of this type of drug on the preterm infant population.

**Key words:** retinopathy of prematurity, antiangiogenics, intravitreal injections.

<sup>1</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez

<sup>2</sup> Instituto Oftalmológico Conde de Valenciana

<sup>3</sup> Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social

<sup>4</sup> O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

<sup>5</sup> Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

<sup>6</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado México D.F., México

Fecha de recepción: 24-03-13

Fecha de aceptación: 05-09-13

## INTRODUCCIÓN

En la primera década del siglo XXI, la disminución en la mortalidad de prematuros extremos, en la mayoría de las regiones de América Latina y en nuestro país, ha representado un logro importantísimo en la pediatría. Este cambio en el pronóstico de supervivencia en neonatología es el resultado del mayor entendimiento de esta condición, de la mejor atención médica por neonatólogos y enfermeras especializadas y de la disponibilidad de equipos médicos de alta tecnología que permiten controlar, de manera más eficaz, las enfermedades asociadas en estos pacientes.

Sin embargo, esta disminución de la mortalidad neonatal, en especial en los recién nacidos prematuros, ha traído consigo otro grave problema para el cual nuestro sistema de salud no está preparado: el diagnóstico y tratamiento oportuno de la retinopatía del prematuro (ROP). La reciente reforma al artículo 61, de la Ley General de Salud en el Congreso de la Unión, establece como obligatoria la realización de tamiz oftalmológico neonatal a la cuarta semana de nacimiento, para el diagnóstico temprano y tratamiento de malformaciones que puedan causar ceguera.<sup>1</sup>

Las estadísticas actuales sobre discapacidad visual en México y en otros países de alto y mediano desarrollo, ubican a la ROP como la causa principal de ceguera legal prevenible en la población pediátrica.<sup>2,3</sup>

### Problemática nacional en el tamiz de la retinopatía del prematuro

Aunque la tasa de nacidos prematuros en México es de las más bajas del continente (7.3 por cada 100 nacimientos),<sup>4</sup> la tendencia va en aumento.<sup>5</sup> Solamente la quinta parte de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en México cuentan con programas estructurados para realizar el tamiz de la ROP.<sup>6</sup> Por otro lado, son pocos los hospitales que incluyen, dentro de sus programas de especialización en oftalmología, la enseñanza de la evaluación del fondo de ojo en prematuros que aún se encuentran dentro de incubadoras en la UCIN. Y mucho más escaso es el entrenamiento de los residentes en la aplicación del láser a través del oftalmoscopio binocular indirecto. Este problema de capacitación en el tratamiento de la ROP no es exclusivo de nuestro país. En Estados Unidos (EUA) también existe un gran rezago en el entrenamiento de oftalmólogos que conozcan cómo revisar a un prematuro con riesgo de ceguera irreversible, y cuándo y de qué manera

debe darse el tratamiento adecuado. Es tal la magnitud del problema, que se ha sugerido la creación de un programa especial en el entrenamiento en ROP.<sup>7,8</sup>

La falta de capacitación en ROP no es el único problema. El advenimiento de nuevas terapias con anticuerpos monoclonales inyectables que bloquean la angiogénesis retiniana, en América Latina, está ocasionando su uso desmedido en la ROP grave. Incluso en prematuros que no cumplen con los criterios internacionales de tratamiento,<sup>9</sup> y en sitios donde la terapia láser es accesible.

### Uso terapéutico de antiangiogénicos en enfermedades sistémicas

Los antiangiogénicos son medicamentos que pueden inhibir la formación de nuevos vasos, prácticamente en cualquier parte del cuerpo. Desde hace muchos años se utilizan para diferentes enfermedades. Quizás el medicamento más conocido es la talidomida, cuyo uso indiscriminado (a mediados del siglo pasado en mujeres embarazadas) ocasionó malformaciones graves en el desarrollo de miembros pélvicos y torácicos de los fetos. Los anticuerpos monoclonales, desarrollados para bloquear de manera selectiva las vías moleculares de la angiogénesis, fueron inicialmente desarrollados para el tratamiento del cáncer, especialmente de colon y ovario. El más conocido es el bevacizumab (Avastin®, Roche, Genetech), el cual inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular A. En noviembre del 2011, este medicamento fue suspendido por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en el cáncer de mama metastásico, debido a la falta de eficacia y seguridad, ya que se encontró que causa efectos adversos graves, como hipertensión arterial, hemorragias y perforaciones intestinales, entre otros.<sup>10</sup>

### Papel del factor de crecimiento endotelial en la fisiopatología de la retinopatía del prematuro

La retina fetal se desarrolla antes de su red vascular. Los vasos sanguíneos inician su crecimiento desde el nervio óptico hasta la periferia. La alta demanda de oxígeno del tejido retiniano en desarrollo genera una onda de "hipoxia fisiológica", que precede al crecimiento de los vasos. En respuesta a la hipoxia, los astrocitos estimulan el crecimiento de los vasos sanguíneos mediante el factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF (*Vascular Endotelial Growth Factor*). La formación de estos nuevos vasos retinianos disminuye la hipoxia y,

a su vez, la expresión de VEGF. De este modo, el crecimiento vascular se reduce cada vez más a través de un mecanismo local de retroalimentación. El suplemento de oxígeno interfiere con el papel del VEGF en el desarrollo normal de la vasculatura. En la ROP se han reconocido dos fases. La fase 1 (entre la semana 22-30 postgestacional) se caracteriza por la relativa hiperoxia (mayor al ambiente intrauterino) que suprime la expresión de VEGF con disminución de sus niveles, lo que resulta en la pérdida de la onda fisiológica de VEGF necesaria para el crecimiento vascular. La fase 2 (entre la semana 31-44 postgestacional) que involucra relativa hipoxia y aumento de los VEGF. Esta disminución de las tensiones de oxígeno puede conducir a un aumento de la onda de la expresión del VEGF y al crecimiento anormal de nuevos vasos de la retina al vítreo, acompañado por tejido fibrovascular. Entender esta relación entre el oxígeno y los VEGF, ha permitido mejorar las estrategias de manejo de la retinopatía del prematuro, incluyendo la prevención y el manejo temprano en la fase 1 y el tratamiento tardío en la fase 2.<sup>11</sup> El bevacizumab ocasiona un bloqueo transitorio de la VEGF —a diferencia del láser, que produce una disminución progresiva y sostenida de este factor— por lo que la historia natural de la ROP puede modificarse de manera impredecible, generando, entre otras cosas, fallas en la interpretación y seguimiento de estos cambios.

### Uso de antiangiogénicos en enfermedades oculares

En 2007 se publicaron las primeras series de casos sobre la utilización de antiangiogénicos intravítreos (AAIV) en el tratamiento de la ROP grave.<sup>12,13</sup> A partir de estos reportes se han publicado, hasta la fecha, más de cincuenta artículos sobre AAIV (la mayoría de ellos, series de casos de corto seguimiento). En 2009, Micieli y colaboradores realizaron una revisión de las publicaciones sobre el uso no autorizado (*off-label*) de bevacizumab para ROP grave. Los datos disponibles hasta ese momento fueron considerados de muy bajo nivel de evidencia clínica dada la aleatoriedad de los estudios, especialmente los reportes de casos y revisiones retrospectivas.<sup>14</sup> Mintz-Hittner y colaboradores publicaron el primer ensayo clínico aleatorizado donde compararon el tratamiento estándar con láser y las inyecciones intravítreas de bevacizumab.<sup>15</sup> Los autores

concluyeron que el bevacizumab era superior al láser en la resolución de la ROP grave. Sin embargo, graves errores metodológicos y una mayor frecuencia de muertes neonatales en el grupo de bevacizumab intravítreo (aunque no estadísticamente significativa), fueron señalados en diversas cartas al editor.<sup>16-19</sup> La experiencia de oftalmólogos mexicanos reportada en una pequeña muestra no aleatoria sin grupo control en este tratamiento también ha sido seriamente cuestionada, debido a que el bevacizumab fue mostrado como un medicamento “milagro” para todo estadio 3+ de ROP, sin probar su seguridad. Además, las indicaciones médicas para su uso y el seguimiento de los pacientes no se encontraron establecidos de forma clara.<sup>20,21</sup>

Esta reciente adquisición en el armamento terapéutico de la oftalmología parece una opción muy tentadora para el tratamiento de la ROP grave por varias razones. En primer lugar, la experiencia en la administración intraocular en adultos con una enfermedad retiniana —también potencialmente fatal para la visión y la degeneración macular relacionada con la edad— ha sido exitosa con este medicamento a través de un procedimiento rápido, aparentemente sencillo y con raros efectos colaterales.<sup>22,23</sup> En segundo lugar, la falta de entrenamiento de los oftalmólogos mexicanos en el tratamiento con láser a través de un oftalmoscopia indirecto ha hecho que la opción terapéutica anterior esté ganando seguidores, por ser un procedimiento más rápido y menos complejo de realizar. Incluso, se ha observado la aplicación de AAIV en repetidas inyecciones y de forma “profiláctica” en casos que no han desarrollado ROP grave. La escasez de ensayos clínicos con validez interna y externa, y con seguimiento a largo plazo, que demuestren seguridad y superioridad de esta modalidad, han producido una inquietud entre expertos neonatólogos y oftalmólogos de países industrializados (Cuadro 1).<sup>24,25</sup>

**Cuadro 1.** Inquietudes en el tratamiento con bevacizumab intraocular en prematuros con retinopatía grave

- 
- Dosis
  - Efectos colaterales
    - Desarrollo anormal de órganos dependientes de angiogénesis
    - Aumento de la mortalidad neonatal
  - Seguimiento oftalmológico prolongado
  - Abuso en países en vía de desarrollo
  - Implicaciones legales
-

El ranibizumab es otro antiangiogénico que se está utilizando en enfermedades oftalmológicas. Se trata de un aptámero de un anticuerpo monoclonal, que actúa directamente sobre todas las isoformas del VEGF. Si bien, fue aprobado por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad en su variedad húmeda, no ha sido aprobado para su uso en ROP grave. Se están efectuando múltiples estudios multicéntricos en otras patologías proliferativas oculares, como la retinopatía diabética y las oclusiones venosas, con excelentes resultados anatómicos y funcionales.<sup>26</sup>

Las características moleculares de los diferentes antiangiogénicos son determinantes para su utilización en recién nacidos prematuros. La molécula del ranibizumab es más pequeña que el bevacizumab (40 kDa vs 149 kDa) y su efecto farmacológico es más corto (2.88 días, a diferencia del bevacizumab cuya vida media es de 8.82 días).<sup>27</sup> A diferencia del bevacizumab, no se ha encontrado presencia de anticuerpo en el ojo contralateral después de administrar ranibizumab de manera intravítrea. En un estudio experimental prospectivo, no comparativo ni aleatorizado, Orozco-Gómez y colaboradores utilizaron el ranibizumab junto con láser transpupilar en pacientes con ROP preumbral, con aparentes buenos resultados a tres años de seguimiento.<sup>28</sup> El ranibizumab podría ofrecer mayor seguridad que el bevacizumab en el paciente prematuro; sin embargo, se requiere de ensayos clínicos controlados con seguimiento a largo plazo para probar esta teoría.<sup>29</sup>

### Efectos secundarios sistémicos y locales de los antiangiogénicos intravítreos

No sorprende que empiecen a aparecer reportes de efectos oculares y sistémicos secundarios al uso de antiangiogénicos (Cuadro 2).<sup>30-38</sup> Recordemos que el VEGF es una glucoproteína producida por varios tipos celulares en respuesta a diversos estímulos. Actúa sobre las células endoteliales vasculares a través de receptores de membrana tirosina-cinasa específicos, regulando de esta manera funciones celulares como proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular.<sup>39</sup> También tiene efectos más allá de la vasculogénesis y angiogénesis: en el ojo es necesario para el desarrollo normal de la retina neural independiente de angiogénesis; en el cerebro es neurotrópico y neuroprotector; en los pulmones juega un papel importante en la alveolización pulmonar, así como en la síntesis del surfactante. También es fundamental para la glomerulogénesis y el crecimiento esquelético.<sup>40</sup>

Se ha demostrado la persistencia de niveles séricos de bevacizumab por más de quince días.<sup>27</sup> Los antiangiogénicos intravítreos podrían disminuir los niveles de VEGF sistémicos y afectar órganos en desarrollo, que de por sí se encuentran comprometidos en el paciente prematuro, como el sistema renal y respiratorio, en los cuales se han reportado complicaciones, en modelos experimentales y en adultos, al utilizar estos medicamentos.<sup>41</sup>

Otra de las inquietudes sobre este tratamiento es la necesidad de un seguimiento oftalmológico prolongado de los pacientes. Hu y colaboradores demostraron que la ROP

**Cuadro 2.** Efectos colaterales locales y sistémicos reportados del bevacizumab y ranibizumab

Agente	Efectos colaterales			
	Locales		Sistémicos	
	Prematuros	Adultos	Prematuros	Adultos
Bevacizumab	Fibrosis-tracción en retina <sup>30</sup> Detención permanente del desarrollo vascular <sup>43</sup> Ruptura coroidea <sup>33</sup> Reactivación de la enfermedad hasta cinco meses posteriores al tratamiento <sup>43</sup>	Uveítis <sup>34</sup> Endoftalmitis <sup>35</sup> Hemorragia vítrea <sup>34</sup> Desgarro retiniano <sup>34</sup> Oclusión arteria central retina <sup>34</sup> Isquemia retiniana <sup>34</sup>	Mayor mortalidad posiblemente por complicaciones pulmonares <sup>15,31</sup>	Tromboembolia <sup>34</sup> Hipertensión arterial <sup>34</sup> Perforación intestinal <sup>34</sup> Retraso en cicatrización de heridas <sup>36</sup> Toxicidad pulmonar <sup>31,38</sup> Toxicidad renal <sup>37</sup>
Ranibizumab	Reportes escasos, su alto costo ha limitado su uso	Uveítis <sup>34</sup> Endoftalmitis <sup>34</sup> Hemorragia vítrea <sup>34</sup> Desgarro retiniano <sup>34</sup>	Reportes escasos, su alto costo ha limitado su uso	Eventos tromboembólicos arteriales <sup>32</sup> Infarto agudo del miocardio <sup>32</sup> Accidente vascular cerebral <sup>32</sup>

grave puede reactivarse tardíamente en pacientes tratados con bevacizumab, pues modifica la historia natural de la enfermedad.<sup>42</sup> En estos pacientes se ha observado que la ROP grave puede reactivarse hasta cinco meses después de que fueron aplicados los AAIV, y que finalmente requerirán láser para su control.

### Implicaciones legales del uso de antiangiogénicos

El uso de una terapia *off label* no aprobada aún para una enfermedad ocular en prematuros graves podría tener implicaciones legales.<sup>43</sup> La compañía más importante en EUA, que asegura oftalmólogos contra mala práctica (*Ophthalmic Mutual Insurance Company*, San Francisco CA), emitió un comunicado donde advierte el perfil impreciso de seguridad de esta terapia. Enfatiza que el tratamiento aprobado para la ROP grave es el láser, y patrocina a sus médicos afiliados a tomar cursos y asistir a conferencias sobre ROP.<sup>44</sup>

La prevención primaria de la ROP debe realizarse mediante un adecuado cuidado neonatal, evitando la variabilidad de la saturación de oxígeno mediante los niveles recomendados y tratando adecuadamente los factores de riesgo asociados, como sepsis, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y todas aquellas enfermedades que pudieran causar estrés metabólico al prematuro.

El tratamiento médico de la ROP grave mediante la inyección de AAIV debe restringirse en la gran mayoría de los prematuros. La ablación de la retina avascular mediante la aplicación de láser transpupilar o crioterapia con oftalmoscopia binocular indirecta, siguen siendo los tratamientos de elección. Los buenos resultados funcionales y estructurales de estos tratamientos a largo plazo han sido extensamente estudiados en ensayos clínicos, como CRYO-ROP<sup>45</sup> y ETROP<sup>46</sup> (*Early Treatment of Retinopathy of Prematurity*) que avalan su eficacia.

La inyección de AAIV no debe utilizarse como sustituto del tratamiento con láser, y mucho menos como profilaxis en el desarrollo de ROP grave ya que, hasta la fecha, la evidencia médica existente sobre sus efectos colaterales—tanto oculares como sistémicos— es muy limitada, y los estudios que se han publicado al respecto tienen graves errores metodológicos y sesgos que podrían interpretarse de manera equivocada.

El neonatólogo siempre debe participar activamente en la decisión final del uso de esta terapia. El oftalmólogo que aplique este tratamiento debe comprometerse a realizar revisiones semanales de fondo de ojo al menos por cinco meses. Asimismo, los padres deben recibir información completa sobre los riesgos que presentan los AAIV—a corto, mediano y largo plazo—, sobre la necesidad de revisiones oftalmológicas frecuentes durante varios meses—incluso cuando el paciente haya sido dado de alta— y sobre otras opciones terapéuticas para el tratamiento de la ROP grave.

Aquellas UCIN que no cuenten con el personal entrenado y el equipo oftalmológico adecuados, deben buscar, como medida temporal, apoyo en otras unidades que sí lo tengan. Al mismo tiempo deberán promover el entrenamiento de sus oftalmólogos en el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta enfermedad y gestionar inmediatamente, ante las autoridades de la Secretaría de Salud, Instituto Mexicanos del Seguro Social o Instituto de Seguridad Social y Servicios para los Trabajadores del Estado, el equipamiento necesario para atender este grave problema de salud.

Aún se está muy lejos de contar con la evidencia científica suficiente que demuestre la superioridad o equivalencia terapéutica de los AAIV en comparación con el láser transpupilar. Queda mucho por hacer en cuanto a la regulación del uso terapéutico de medicamentos de reciente aparición en neonatos pues, como se sabe, los ensayos terapéuticos farmacológicos rara vez incluyen prematuros en sus estudios.<sup>47</sup> Es probable que los AAIV sean una valiosa arma terapéutica para ciertos casos de ROP. Sin embargo, mientras se carezca de evidencia suficiente, se debe procurar el tratamiento con láser, pues esta terapia ha demostrado su eficacia y eficiencia durante más de veinte años, con una mínima morbilidad sistémica. Son bienvenidos aquellos estudios realizados de manera rigurosa y apegados a las normas de ética vigentes en la investigación en neonatología, que aporten pruebas suficientes para identificar nuevas terapias, seguras y efectivas en el tratamiento de esta terrible enfermedad.

*Autor de correspondencia:*

Dra. Luz Consuelo Zepeda-Romero  
Correo electrónico: drconsuelo@yahoo.com

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Reforma Artículo 61 de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación 25 de enero 2013;DCCXII (19, segunda sección):1.
2. Zepeda-Romero LC, Barrera-de-León JC, Camacho-Choza C, Gonzalez Bernal C, Camarena-García E, Díaz-Alatorre C, et al. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1502-1505.
3. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS* 2012;16:501-507.
4. World Health Organization. Born too soon: the Global Action Report on preterm birth. The Partnership for Maternal, Newborn and Child Health. Disponible en: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/en/index.html](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index.html)
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas de Natalidad. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/natalidad/default.aspx>
6. Zepeda-Romero LC, Gutiérrez-Padilla JA, De la Fuente-Torres-MA, Angulo-Castellanos E, Ramos Padilla E, Quinn GE. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: need for effective programs. *J AAPOS* 2008;12:225-226.
7. Bradley MH, Motley WW 3rd. Pediatric ophthalmology fellowship training in laser ablation for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2012;16:539-542.
8. Wong RK, Ventura CV, Espiritu MJ, Yonekawa Y, Henchoz L, Chiang MF, et al. Training fellows for retinopathy of prematurity care: a Web-based survey. *J AAPOS* 2012;16:177-181.
9. Darlow BA, Eells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F170-F174.
10. US Food and Drug Administration. News and Events. FDA Commissioner announces Avastin decision. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280536.htm>.
11. Harnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012;367:2515-2526.
12. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1727-1730.
13. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:233-237.
14. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536-543.e2.
15. 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.
16. Good WV, Palmer EA. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:2359; author reply 2361-2362.
17. Gilbert CE, Zin A, Darlow B. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:2359-2360; author reply 2361-2362.
18. Lim LS, Mitchell P, Wong TY. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:2360; author reply 2361-2362.
19. Gole GA, Camuglia JE, Eells AL. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:2360-2361; author reply 2362.
20. Quiroz-Mercado H, Martínez-Castellanos MA, Hernández-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(suppl 3):S19-S25.
21. Azad R, Dave V, Jalali S. Use of intravitreal anti-VEGF: retinopathy of prematurity surgeons' in Hamlet's dilemma? *Indian J Ophthalmol* 2011;59:421-422.
22. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
23. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
24. Hård AL, Hellström A. On the use of antiangiogenic medications for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2011;100:1063-1065.
25. Raizada S, Kandari JA, Sabti KA. Will the BEAT-ROP study results really beat ROP? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9288-9289.
26. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezza MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-2182.
27. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153:327-333.
28. Orozco-Gómez LP, Hernández-Salazar L, Moguel-Ancheita S, Ramírez-Moreno MA, Morales-Cruz MV. Láser-ranibizumab para tratar retinopatía del prematuro en estadio umbral-preumbral. Tres años de experiencia. *Cir Cir* 2011;79:225-232.
29. Avery RL. Bevacizumab (Avastin) for retinopathy of prematurity: wrong dose, wrong drug, or both? *J AAPOS* 2012;16:2-4.
30. Zepeda-Romero LC, Liera-García JA, Gutiérrez-Padilla JA, Valtierra-Santiago CI, Avila-Gómez CD. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye* 2010;24:931-933.
31. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, Padhi TR, Rani PK. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F327-F333.
32. Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol* 2012;47:275-279.
33. Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjunctive intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2010;30:497-499.
34. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;152:266-272.

35. Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2012;153:204-208.e1.
36. Erinieri JP, Fong AJ, Kemeny NE, Brown KT, Getrajdman GI, Solomon SB. Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects wound healing after chest wall port placement. *Cancer* 2011;117:1296-1301.
37. Zhao J, Li H, Zhang L, Zhong W, Li LY, Wen YB, et al. Clinical and pathological analyses of bevacizumab-induced renal impairment in four patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2012;34:153-158.
38. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol* 2011;6:235-243.
39. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:361-370.
40. Gruenewald F., Prota A., Giese A. and Ballmer-Hofer K. Structure-function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling. *Biochim Biophys Acta* 2010;1804:567-580.
41. Machado FG, Kuriki PS, Fujihara CK, Fanelli C, Arias SC; Malheiros DM, et al. Chronic VEGF blockade worsens glomerular injury in the remnant kidney model. *PloS One* 2012;7:e39580.
42. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1000-1006.
43. Kaiser PK, Cruess AF, Bogaert P, Khunti K, Kelly SP. Balancing risk in ophthalmic prescribing: assessing the safety of anti-VEGF therapies and the risks associated with unlicensed medicines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1563-1571.
44. Ophthalmic Mutual Insurance Company: A Risk Retention Group. Anti-VEGF intravitreal injections for ROP: risk management analysis and recommendations. Disponible en: <http://www.omic.com/rop-intravitreal-anti-vegf-injections-risk-management-recommendations/>
45. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Hardy RJ, Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residua of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:199-202.
46. Phelps DL; ETROP Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: better outcomes, changing strategy. *Pediatrics* 2004;114:490-491.
47. Wiles JR, Vinks AA, Akinbi H. Federal legislation and the advancement of neonatal drug studies. *J Pediatr* 2013;162:12-15.