

Actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)

Año 2024



AUTORIDADES NACIONALES

Presidente de la Nación

Javier Gerardo Milei

Ministro de Salud de la Nación

Mario Antonio Russo

Secretario de Acceso y

Equidad en Salud

Pablo Enrique Bertoldi Hepburn

Secretario de Calidad en Salud

Leonardo Oscar Busso

Subsecretaria de Relaciones Sectoriales y

Articulación

Paula Lorena Zingoni

Subsecretario de Institutos

y Fiscalización

Enrique Alberto Rifourcat

Directora Nacional de Abordaje

por Curso de Vida

María de las Mercedes Ibero

Directora Nacional de Calidad

en Servicios de Salud y

Regulación Sanitaria

María Teresita Ithurburu

Director de Salud Perinatal y Niñez

Esteban Ariel Szathmary

Director de Mejoramiento de la Calidad

y Seguridad del Paciente

Mariano José Fernández Lerena

CONTENIDO

| | |
|---|-----|
| ELABORACIÓN DE LA GUÍA | 2 |
| Equipo elaborador | 2 |
| Panel Interdisciplinario de Consenso | 3 |
| Revisión externa..... | 4 |
| ABREVIATURAS Y DEFINICIONES | 5 |
| RESUMEN EJECUTIVO | 6 |
| RECOMENDACIONES..... | 6 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| ALCANCE DE LA GUÍA | 9 |
| Propósito y Objetivo General de la 2da versión de la GPC | 9 |
| Objetivos específicos..... | 9 |
| Población destinataria | 9 |
| Población de usuarios | 9 |
| Aspectos de la atención que se abordarán | 9 |
| Beneficios sanitarios esperados..... | 10 |
| METODOLOGÍA..... | 11 |
| Conformación del grupo de trabajo..... | 11 |
| Formulación de las preguntas clínicas | 11 |
| Priorización de los desenlaces de las preguntas clínicas para la actualización..... | 11 |
| Búsqueda de la Evidencia..... | 12 |
| Selección de la Evidencia | 13 |
| Evaluación de la Calidad..... | 14 |
| Construcción de los perfiles de evidencia..... | 14 |
| Extracción de datos..... | 15 |
| Análisis de datos | 16 |
| Marcos EtD..... | 16 |
| RESULTADOS..... | 17 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 54 |
| ANEXO 1 | 59 |
| ANEXO 2 | 63 |
| ANEXO 3 | 93 |
| ANEXO 4 | 98 |
| ANEXO 5 | 110 |

ELABORACIÓN DE LA GUÍA

Equipo elaborador

El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario que incluyó expertos temáticos y expertos en metodología de la investigación.

Coordinación general

Alda Ernesto. Médico Pediatra Neonatólogo. Miembro del Grupo Retinopatía del Prematuro (ROP) Argentina, Ministerio de Salud de la Nación.

Galina Lidia. Médica Neonatóloga. Miembro del Grupo Retinopatía del Prematuro (ROP) Argentina, Ministerio de Salud de la Nación.

Quiroga Ana. Lic. En Enfermería. Coordinadora del Programa Nacional de Prevención de Ceguera en la Infancia por el Grupo Retinopatía del Prematuro (ROP) Argentina, Ministerio de Salud de la Nación.

Mansilla Celeste. Médica. Oftalmopediatra del Hospital “Juan P. Garrahan”. Miembro del Grupo Retinopatía del Prematuro (ROP) Argentina, Ministerio de Salud de la Nación. Comisión Directiva del Consejo Argentino de Oftalmología (CAO) y de la Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil (SAOI).

Saidman Gabriela. Médica. Especialista en Oftalmología Infantil y Retinopatía del Prematuro (ROP). Referente ROP en la Provincia de Buenos Aires: Región VI y Región XI. Miembro del Grupo Retinopatía del Prematuro (ROP) Argentina, Ministerio de Salud de la Nación, Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil (SAOI) y Oftalmo-ROP Argentina (OROPAR). Asesora en la Junta Directiva de la Sociedad Panamericana de Retinopatía del Prematuro (SPROP).

Elaboración metodológica

Esandi María Eugenia. Médica. Magister en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Gestión de Servicios de Salud. Coordinadora Área de Análisis Epidemiológico Carrera de Medicina, Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Sur (UNS).

Durán. Lucas. Médico. Especialista en Economía y Gestión de Servicios de Salud. Universidad Nacional del Sur (UNS).

Lauronce Mariana. Médica. Asistente del Área de Análisis Epidemiológico, Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Sur (UNS).

Uriarte Eugenio. Médico. Farmacéutico. Docente área Clínica. Carrera de Medicina, Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Sur (UNS).

Coordinación metodológica

Balaciano Giselle. Licenciada en Nutrición. Magister en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria (DNCSSyRS) del Ministerio de Salud de la Nación.

Bengolea Agustín. Médico especialista en clínica médica. Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias. Profesor en medicina. Equipo técnico de Estandarización de Procesos Asistenciales. Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria (DNCSSyRS) del Ministerio de Salud de la Nación.

Lev Débora. Médica especialista en pediatría. Equipo técnico de Estandarización de Procesos Asistenciales. Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria (DNCSSyRS) del Ministerio de Salud de la Nación.

Sanguine Verónica. Médica (UBA). Especialista en Tocoginecología. Maestranda en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria (DNCSSyRS) del Ministerio de Salud de la Nación.

Tortosa Fernando. Médico. Magister en Salud Pública. Líder metodológico para el desarrollo de guías de práctica clínica (Programa INGUIDE - Universidad McMaster). Universidad Nacional de Río Negro.

Panel Interdisciplinario de Consenso

Dra. Visintin Patricia. Oftalmóloga. Consejo Argentino de Oftalmología (CAO)

Dra. Machado Sandra. Neonatóloga. Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Dra. Espósito Evangelina. Oftalmóloga. Clínica Reina Fabiola. Provincia de Córdoba.

Dra. Serra María Elina. Pediatra. Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN).

Lic. Soria Rose Mari. Licenciada Enfermería. Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN).

Dr. Keller Rodolfo. Neonatólogo. Hospital Austral. Provincia de Buenos Aires.

Dra. José Carolina. Oftalmóloga. Hospital Austral. Provincia de Buenos Aires.

Dra. Kacem Mariam. Neonatóloga. Hospital Castro Rendon. Provincia del Neuquén.

Dra. Racigh Natalia. Oftalmóloga. Hospital Castro Rendon. Provincia del Neuquén.

Dra. Saidman Gabriela. Oftalmóloga. Hospital Evita Pueblo. Berazategui. PBA.

Dra. Andres Silvia. Neonatóloga. Hospital Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Falbo Jorgelina. Oftalmóloga. Hospital Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Brussa Marina. Oftalmóloga. Hospital Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Rodríguez Diana. Neonatóloga. Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Sánchez Celia. Oftalmóloga. Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Barrionuevo Adelia. Neonatóloga. Hospital Iturraspe. Provincia de Santa Fe.

Dra. Knoll Erna. Oftalmóloga. H. Materno Neonatal. "Dr. Ramón Carrillo". Provincia de Córdoba.

Dra. Ferreyra Paredes Mirta. Neonatóloga. Hospital Misericordia. Provincia de Córdoba.

Dra. Proietti Yanina. Oftalmóloga. Hospital Misericordia. Provincia de Córdoba.

Dra. Pérez Victoria. Oftalmóloga. Hospital Penna de Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires.

Dra. Zamora Paula. Neonatóloga. Hospital Penna de Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires.

Dra. Oviedo Crosta María Belén. Neonatóloga. Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires.

Dra. Fernández Candel María Paula. Oftalmóloga. Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires.

Dra. Zárate Claudia. Oftalmóloga. Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires.

Dra. Marinaro Silvia. Neonatóloga. Hospital D. F. Santojanni. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Ovalles Carla. Neonatóloga. Hospital Rawson. Provincia de San Juan.

Dra. Zalazar María. Neonatóloga. Hospital Zonal Bariloche. Provincia de Río Negro.

Dra. Pisech Gabriela. Oftalmóloga. Maternidad de las Mercedes. Provincia de Tucumán.

Dr. Fernández Pastor Daniel. Oftalmólogo. Maternidad de las Mercedes. Provincia de Tucumán.

Dra. Peña Brenda. Oftalmóloga. Maternidad Santa Rosa. Vicente López. Provincia de Buenos Aires.

Dr. Pérez Gastón. Neonatólogo. Maternidad Sardá. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dr. Caló Agustín. Oftalmólogo. Maternidad Sardá. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Subotovsky Patricia. Neonatóloga. Maternidad Suizo Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dra. Schbib Vanina. Oftalmóloga. Oftalmo-ROP Argentina (OROPAR).

Dra. Libenson Paola. Oftalmóloga. Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil (SAOI)

Dr. Digregorio Jorge. Neonatólogo. Sanatorio Trinidad Palermo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Lic. Martínez Edith. Licenciada Enfermería. Sanatorio Trinidad Palermo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Revisión externa

Dr. Mariani Gonzalo. Pediatra Neonatólogo. Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dr. Manzitti Julio. Oftalmólogo infantil. Ex jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional de Pediatría Dr. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dr. Urrets Zavalía Julio. Oftalmólogo infantil. Profesor de Oftalmología de la Universidad Católica Argentina. Provincia de Córdoba.

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

| | |
|------------------------|--|
| RN: | Recién nacido. |
| PN: | Peso de nacimiento. |
| EG: | Edad gestacional. |
| RCIU: | Restricción del Crecimiento Intrauterino. |
| FiO2: | Fracción inspirada de Oxígeno. |
| ILCOR: | (del inglés) Comité de Unificación Internacional en Resucitación. |
| Manual RCP-SAP: | Manual de Reanimación Cardiopulmonar de la Sociedad Argentina de Pediatría. |
| VEFG: | (del inglés) Factor de Crecimiento Endoteliovascular. |
| AntiVEFG: | En castellano. Antiangiogénico (AAG) |
| C.I. | Caso Inusual. ROP que requiere tratamiento en prematuros con PN > 1500gr y/o EG >32sem. |
| OBI: | Oftalmoscopia Binocular Indirecta. Visualización de la retina realizada por el Oftalmólogo con el Oftalmoscopio. Se utiliza coloquialmente el término Fondo de Ojos. |
| ODI: | Oftalmoscopia Digital Indirecta que se realiza con un Smartphone para la toma de imágenes. |

| | |
|-----------------------|---|
| GPC: | Guía de práctica clínica |
| ETI: | Equipo técnico interdisciplinario (ETI) |
| GRADE: | Sigla en inglés: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. Proceso de calificación de la calidad de la mejor evidencia disponible y elaboración de recomendaciones de atención en salud |
| RS: | Revisiones sistemáticas |
| ECA: | Ensayos Clínicos Aleatorizados |
| ENA: | Estudios no aleatorizados |
| EtD: | Marco de la evidencia a la decisión |
| Pregunta PICO: | Pregunta que incluye a: población, intervención, comparador, resultado (outcome) |
| RR: | Riesgo relativo |
| IC95%: | Intervalo de confianza del 95% |

RESUMEN EJECUTIVO

RECOMENDACIONES

¿Debería usarse una fracción Inspirada de O₂ baja (FiO₂ < 0.4) en lugar de una fracción Inspirada de O₂ alta (FiO₂ ≥ 0.4) en la reanimación de RN prematuros para prevenir la retinopatía del prematuro?

Durante la reanimación de recién nacidos prematuros en sala de partos se sugiere el uso de una fracción Inspirada de O₂ baja (FiO₂ < 0.4) en lugar de una fracción Inspirada de O₂ alta (FiO₂ ≥ 0.4).

(Recomendación condicional, Certeza BAJA)

Consideración adicional:

Esta recomendación se refiere al uso de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) durante la reanimación en la sala de partos, especialmente en relación con la evaluación precisa de la Saturación y el uso de presión positiva en la reanimación. Se sugiere utilizar una FiO₂ inicial no superior a 0,4. Se debe considerar el uso de una FiO₂ inicial de 0,3 para los recién nacidos prematuros menores de 30 semanas de gestación (Vigentes actualmente: ILCOR- Manual RCP-SAP). Asimismo, se recomienda realizar una monitorización continua del recién nacido, utilizando la tabla de Saturación esperada de acuerdo con las pautas de reanimación Cardiopulmonar:

| | |
|------------|-----------|
| 1 minuto | 60 – 65 % |
| 2 minutos | 65 – 70 % |
| 3 minutos | 70 – 75 % |
| 4 minutos | 75 – 80 % |
| 5 minutos | 80 – 85% |
| 10 minutos | 85 – 95 % |

| | |
|---|---|
| ¿Debería usarse la telemedicina para el diagnóstico de ROP en RN de alto riesgo? | |
| En RN prematuros de alto riesgo, se sugiere el uso de telemedicina cuando no sea posible tener acceso a la OBI para la detección de la retinopatía del prematuro. | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| Consideración adicional: Es fundamental destacar que la telemedicina debe ser aplicada de manera sistemática, asegurando una correcta implementación y cumplimiento de los estándares de calidad. Además, es crucial contar con profesionales especializados en la materia, como oftalmólogos idóneos, para brindar una atención óptima a los recién nacidos prematuros de alto riesgo. Asimismo, se deben establecer protocolos y medidas de control para garantizar la confidencialidad y seguridad de la información médica transmitida durante las consultas de referencia y contrarreferencia en telesalud. | |

| | |
|--|---|
| En RN Prematuros con ROP severa ¿Deberían usarse antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)? | |
| En pacientes con variedad agresiva de ROP, ROP ZONA I (estadio 1 Plus, 2 Plus, 3 ó 3 Plus) y ROP ZONA II posterior se sugiere el uso de drogas antiangiogénicas por sobre láser. | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| En pacientes con ROP ZONA II (excepto zona II posterior) se sugiere el uso de láser por sobre drogas antiangiogénicas | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| En aquellos pacientes con indicación de láser que por su condición clínica no puedan recibirlo, se sugiere utilizar drogas antiangiogénicas | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| Consideraciones adicionales: Se consideran contraindicaciones al láser: <ul style="list-style-type: none"> – Mala dilatación de la pupila – Cuando la turbidez de los medios transparentes del ojo (por persistencia de la túnica vasculosa lentis, inflamación o hemorragia) imposibilitan la realización del láser. – Condiciones generales del paciente que impidan llevar a cabo la fotocoagulación. <p>Ante la no disponibilidad de láser en pacientes con indicación del mismo, se sugiere su derivación con el fin de lograr el acceso.</p> | |

INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del Prematuro (ROP, acrónimo inglés de Retinopathy of Prematurity) 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 visión. Es 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 Argentina.

Afecta únicamente a los niños prematuros y especialmente a aquellos menores de 1500 g de peso al nacer (PN) y/o menores de 32 semanas de edad gestacional (EG). Sin embargo puede presentarse también en prematuros de mayor PN y EG, los que se denominan “casos inusuales” (CI)¹. La ROP se presenta en neonatos prematuros con evolución neonatal complicada por factores de riesgo tales como la administración de oxígeno (O₂) inadecuadamente controlada, falta de maduración pulmonar con corticoides prenatales, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), desnutrición postnatal, sepsis y transfusiones sanguíneas¹.

Entre los años 2012 y 2015 se elaboró la primera edición de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro². Su publicación en el año 2016 permitió una amplia difusión, diseminación e implementación tanto a nivel local como en países de Latinoamérica. Años después (2018), la Organización Panamericana de la Salud publicó una GPC de alcance regional, que empleó y actualizó las recomendaciones contenidas en la guía argentina.

A varios años de su publicación, los miembros del Programa Nacional de ROP, en acuerdo con las autoridades del Ministerio de Salud de la Nación, decidieron realizar su actualización ante la publicación de nuevas revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados, sobre aspectos abordados por varias de las preguntas clínicas que podrían modificar la certeza o direccionalidad de las recomendaciones.

Para la ejecución del proceso de actualización se convocó a miembros del Departamento de Economía y Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional del Sur (UNS), junto a integrantes del Grupo ROP Argentina.

Se decidió priorizar responder tres preguntas que ante las evidencias publicadas ameritaban su actualización. Posteriormente miembros del Programa Nacional de Garantía de Calidad en la Atención Médica del Ministerio de Salud de la Nación, ratificaron los términos del documento elaborado, tomando como base la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud de la Nación³.

A 20 años del Programa Nacional de ROP, podemos afirmar que su continuidad y ratificación de sus objetivos satisface la labor multidisciplinaria del equipo, al igual que la dedicación de los referentes ROP (enfermeras y médicos neonatólogos y oftalmólogos) a lo largo y ancho de nuestro país jerarquiza una tarea destinada a prevenir, diagnosticar y tratar la causa más frecuente de ceguera en la infancia.

De cualquier manera, la incidencia de la enfermedad ROP se ha amesetado en los últimos años², manteniendo “casos inusuales” que marca una de nuestras claras asignaturas pendientes. La disponibilidad de GPC como la presente, debería verse reflejada en una mejor aplicabilidad de sus contenidos y una mejoría en los indicadores de calidad asistencial.

ALCANCE DE LA GUÍA

Propósito y Objetivo General de la 2da versión de la GPC

Esta guía tiene como propósito ofrecer información actualizada y basada en la mejor evidencia disponible para fortalecer las decisiones clínicas y gerenciales en las prácticas de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Retinopatía del Prematuro en nuestro país, con la finalidad de disminuir la incidencia de la enfermedad a través de una prevención más apropiada de los factores de riesgo, mejorar la calidad y la seguridad de la atención de los RN con diagnóstico de ROP y optimizar la derivación oportuna a la rehabilitación visual y/o educación especial. A más largo plazo, se espera contribuir a mejorar la calidad de vida de los recién nacidos prematuros, disminuyendo la probabilidad de baja visión o ceguera futura en estos niños y niñas. Su objetivo general es elaborar recomendaciones basadas en evidencia de elevada calidad para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la ROP en RN prematuros.

Objetivos específicos

Esta guía busca generar recomendaciones que permitan:

- Identificar y prevenir los factores de riesgo reconocidos como potenciales agravantes o causantes de la ROP sobre la base de los hallazgos clínicos u obtenidos por métodos complementarios en RN prematuros durante su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).
- Contribuir a sistematizar y perfeccionar los métodos de pesquisa diagnóstica de la ROP a través de la definición y aplicación de criterios objetivos que definan la evolución favorable o desfavorable.
- Detener o minimizar las evoluciones desfavorables sobre la base de la eficacia, la efectividad y la seguridad de las intervenciones terapéuticas.

Población destinataria

La población diana está constituida por:

- a. RN prematuros ≤ 32 semanas de edad gestacional (EG) y/o < 1500 g de peso al nacimiento (PN) que hayan sobrevivido a los 28 días.
- b. RN prematuros con EG comprendidas entre las 33 y 36 semanas inclusive, de cualquier PN y sobrevivió, con oxigenoterapia en algún momento entre su nacimiento y el egreso hospitalario, u otros factores de riesgo causantes de ROP (sepsis, restricción en el crecimiento intrauterino, transfusiones sanguíneas, etc.).

Población de usuarios

La guía se dirige principalmente, pero no en forma exclusiva, a profesionales que asisten a recién nacidos prematuros incluyendo a médicos neonatólogos, pediatras, de familia, generalistas, anestesiólogos, cirujanos, oftalmólogos, enfermeros, administradores de salud, otros actores de los Ministerios de Salud y la Seguridad Social, directores de Hospitales, Clínicas y Sanatorios, padres de prematuros y educadores especiales para niños de baja visión o ciegos.

Aspectos de la atención que se abordarán

La nueva versión de la GPC incluye los mismos aspectos de la atención abordados en la GPC previa, los cuales se agrupan según sus objetivos específicos. Para cada objetivo, se identifican los aspectos que se abordan y aquellos que se actualizan con los fundamentos de la actualización (tabla 1).

Tabla 1. Aspectos clínicos que incluye y actualiza la nueva versión de la GPC

| | Aspectos que se abordan | Aspectos que se actualizan |
|---------------------------------|--|---|
| Objetivo 1 | Identificar y prevenir en los RN prematuros durante su estancia en UCIN, los factores de riesgo reconocidos como potenciales agravantes o causantes de la ROP sobre la base de los hallazgos clínicos u obtenidos por métodos complementarios. | |
| Prevención en el uso de Oxígeno | Monitoreo adecuado, saturaciones de O2 deseadas en situaciones habituales y en cirugías y anestésias | Uso de rangos crecientes de Saturación por EG y edad post natal en la reanimación y durante la internación |
| Objetivo 2 | Contribuir a sistematizar y perfeccionar los métodos de pesquisa diagnóstica de la ROP, a través de la definición y aplicación de criterios objetivos que definan la evolución favorable o desfavorable. | |
| Pesquisa oftalmológica | Todos los aspectos necesarios para un diagnóstico correcto y oportuno. | Uso de la telemedicina para el diagnóstico de la ROP (Sustancial incremento en el uso de estos métodos de diagnóstico a nivel global. En Argentina, ante la falta de Ret-Cam se comenzó a utilizar la transmisión de imágenes tomadas con celular por sistemas de mensajería como alternativa para la transmisión de imágenes a distancia). |
| Objetivo 3 | Detener o minimizar las evoluciones desfavorables sobre la base de la eficacia y la seguridad de los métodos de tratamiento. | |
| Tratamiento oftalmológico | Indicación, momento oportuno. Tipos de tratamiento: Láser y/o Antiangiogénicos. | Uso de antiangiogénicos en el tratamiento de la ROP (nueva evidencia sobre la efectividad y seguridad de antiangiogénicos con un uso creciente para el tratamiento de formas severas de ROP). |

Beneficios sanitarios esperados

Contar con una GPC para el manejo adecuado de la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la ROP, basada en la evidencia científica nacional e internacional más actualizada, beneficiará, tanto a los profesionales del equipo de salud que asisten recién nacidos prematuros, como a estos propios niños, su familia, los educadores, la comunidad toda y al Estado.

A los primeros, orientándolos fundamentalmente en la prevención y en el correcto manejo de la patología y sus secuelas y en la utilización adecuada de los recursos sanitarios disponibles; a los niños, su grupo familiar, los educadores, la comunidad y el Estado, porque se benefician de una atención más homogénea y de mayor calidad acorde con los estándares internacionales y que permitirá disminuir una grave discapacidad como es la ceguera o la baja visión.

METODOLOGÍA

La metodología para la actualización de la GPC se basó en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud de la Nación y en la lista de cotejo para la actualización de GPC⁴, de Vernooij y col. La metodología para la actualización de la GPC empleó la metodología GRADE.

Conformación del grupo de trabajo

Se integró un equipo técnico interdisciplinario (ETI) con expertos temáticos, expertos en metodología y profesionales potenciales usuarios de la GPC. El ETI estuvo conformado por miembros del Programa Nacional de ROP (PN-ROP), el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica (PNGCAM) y la Universidad Nacional del Sur (UNS). Los miembros del PN-ROP fueron los responsables de realizar la coordinación general del proceso de actualización. Por otro lado, los miembros del PNGCAM aportaron herramientas y directrices para la conformación del Panel de Expertos y declaración de Conflictos de Interés y a su vez fueron los responsables de planificar y coordinar las reuniones para la priorización de las preguntas clínicas y la formulación de las recomendaciones. El equipo de la UNS fue el responsable de planificar, ejecutar y aportar los insumos metodológicos para dichas reuniones (resultados de la búsqueda y perfiles de evidencia).

Se conformó un Panel de Expertos, de alcance nacional, con representantes de múltiples instituciones involucradas en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la ROP. Este grupo fue el responsable de debatir, formular y revisar la nueva versión de la GPC.

Formulación de las preguntas clínicas

Se priorizaron las siguientes preguntas clínicas de acuerdo con los ítems en donde se detectó mayor desactualización en la práctica y en la evidencia disponible, de acuerdo con los miembros del ETI (tabla 2).

Tabla 2. Preguntas clínicas priorizadas

| | |
|---|--|
| 1 | ¿Debería usarse una fracción Inspirada de O ₂ baja (FiO ₂ < 0,4) en lugar de una fracción Inspirada de O ₂ alta (FiO ₂ ≥ 0,4) en la reanimación de RN prematuros para prevenir la retinopatía del prematuro? |
| 2 | ¿Debería usarse la telemedicina para el diagnóstico de ROP en RN Prematuros de alto riesgo? |
| 3 | En RN Prematuros con ROP severa ¿Deberían usarse antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)? |

Priorización de los desenlaces de las preguntas clínicas para la actualización

Sobre la base de los desenlaces incluidos en la GPC previa y el criterio clínico y sanitario, los integrantes del PN-ROP que participaron en el ETI realizaron una selección preliminar de los desenlaces de cada una de las preguntas clínicas seleccionadas para la actualización.

Posteriormente, a partir de la revisión de la evidencia, se revaloró la importancia relativa de los desenlaces seleccionados y se confeccionó un listado preliminar de desenlaces. Este listado fue enviado al panel de expertos para la valoración de su importancia y criticidad, desde la perspectiva clínica y sanitaria, de acuerdo con la escala establecida por el método GRADE y también, para incluir nuevos desenlaces en caso de considerarlo necesario.

De acuerdo con GRADE, los desenlaces se califican numéricamente en una escala del 1-9 (7-9 crítica, 4-6 importante, 1-3 de importancia limitada). A partir de estos resultados, se clasifican los desenlaces según las categorías de importancia (ver tabla 3).

Tabla 3. Escala de valoración de la importancia de los desenlaces

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Resultados de baja importancia | | | Resultados importantes | | | Resultados críticos | | |
| No se incluyen en la síntesis de la evidencia | | | Se incluyen en la síntesis de evidencia | | | Se incluyen en la síntesis de evidencia | | |

Búsqueda de la Evidencia

1. Búsqueda de GPC y RS para establecer el orden de actualización de las preguntas clínicas priorizadas por el ETI

Tres revisores de manera independiente realizaron una búsqueda exhaustiva y sistemática en PubMed, Cochrane Library, Epistemonikos, BVSsalud, Tripdatabase y Google Scholar, de toda la literatura existente hasta la fecha (octubre 2021). En una primera etapa se realizó una búsqueda de GPC publicadas entre 2016 y 2021 y de RS con o sin metanálisis sobre las preguntas clínicas seleccionadas para la actualización. Se identificaron 5 GPC, de las cuáles tres incluyeron al menos una de las preguntas clínicas seleccionadas para la actualización, pero sólo una⁵ empleó la metodología GRADE.

A partir del cuerpo de evidencia identificado y teniendo en cuenta criterios de factibilidad metodológica y de prioridad sanitaria de cada pregunta clínica establecida por los integrantes del grupo ROP, se decidió realizar la actualización en dos etapas:

- En una primera etapa, se abordaron las preguntas clínicas relacionadas con el uso de oxígeno en la reanimación de los RN prematuros, de la telemedicina para el diagnóstico de la ROP y el uso de antiangiogénicos en el tratamiento. Estas preguntas clínicas fueron priorizadas para la primera etapa sobre la base de criterios metodológicos y sanitarios.
- Durante el año 2022 se realizó la actualización de las preguntas de la guía para valorar nueva información pertinente, actualizándose la búsqueda, los perfiles de evidencia y las tablas de resumen de hallazgos.

2. Búsqueda focalizada de RS y estudios primarios para actualización de las preguntas clínicas seleccionadas en la primera etapa

A continuación se describen las estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas seleccionadas. En el anexo 1 se presenta el detalle de cada búsqueda.

Se realizó la combinación de los términos por componentes, de la siguiente manera:

- PREMATUROS: (infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW or infan* or neonat*) OR preterm
- RETINOPATÍA: "retinopathy of premature" OR "visual impairment" OR "impaired vision" OR "low vision" OR "visual function" OR "ROP".

La especificidad fue dada a cada pregunta clínica combinando con los siguientes términos:

- Pregunta clínica sobre antiangiogénicos versus láser, como tratamiento de ROP: (bevacizumab OR Avastin OR ranibizumab OR pegaptanib sodium OR antiangio* OR angiogenesis inhibitors).
- Pregunta clínica sobre oxigenoterapia en prematuros en la sala de reanimación: "Oxygen"[MeSH Terms] OR "Oxygen Inhalation Therapy"[MeSH Terms].

- Pregunta clínica sobre diagnóstico por telemedicina para ROP: telemedicine OR teleophthalmology OR “telemedicina diagnoses”.

Selección de la Evidencia

La selección de la evidencia se realizó en dos instancias. En la primera, se identificaron los estudios elegibles: “estudios terciarios (GPC) y secundarios (RS) que abordaran los aspectos clínicos seleccionados para la actualización” (se consideraron los estudios que trataran sobre uso de O₂ en la reanimación, telemedicina y uso de antiangiogénicos). La selección de estudios elegibles fue realizada por un revisor, a partir de la lectura del título y resumen.

En una segunda instancia, a partir de la base de datos de estudios elegibles se seleccionaron los estudios a incluir en la actualización a través de criterios de inclusión y exclusión. Un revisor leyó el texto completo de cada artículo y seleccionó aquellos a utilizar como potenciales insumos para la elaboración de los perfiles de evidencia según la metodología GRADE. Esta selección tuvo en cuenta, además de la pertinencia temática del estudio (correspondencia del estudio con la población, intervención, comparadores y desenlaces considerados en las preguntas clínicas a actualizar), el tipo de estudio y la fecha de publicación.

Criterios de Selección de RS

Se incluyeron las RS cuyos objetivos fueran algunos de los siguientes:

- a. Evaluar la efectividad y seguridad del uso de AntiVEFG (monoterapia o terapia combinada) vs. láser para el tratamiento de la ROP.
- b. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la telemedicina (a través de Ret-Cam) vs. la Oftalmoscopia Indirecta (OBI) para el tamizaje de RN con riesgo de ROP.
- c. Evaluar la relación entre el aporte de oxígeno por FiO₂ en la reanimación del RN prematuro, y la incidencia de ROP, mortalidad y otras patologías.

Y que además aplicaran un método sistemático para la búsqueda, selección, evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

Se incluyeron tanto aquellas que realizan una síntesis cualitativa como cuantitativa de los resultados. Se decidió incluir también a las RS con síntesis cualitativa por su utilidad como fuente de información de estudios primarios en caso de que se requiera construir un nuevo perfil de evidencia. Se excluyeron otro tipo de revisiones como revisiones de alcance, integrativas o narrativas.

Criterios de selección de Estudios Primarios

En caso de no contar con perfiles de evidencia actualizados, se priorizó la búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA). En el caso de la pregunta clínica sobre telemedicina y e-ROP, se priorizaron estudios comparativos de corte transversal.

Criterios de Selección ECA (o ENA ante la ausencia de estos):

Se incluyeron ECA (o ENA) cuyos objetivos fueran algunos de los siguientes:

- a. Evaluar la efectividad y seguridad del uso de AntiVEFG (monoterapia o terapia combinada) vs. láser para el tratamiento de la ROP. No se incluyeron aquellos cuyo comparador no incluyera la terapia con láser o al menos uno de los desenlaces considerados como importantes o críticos por el ETI.
- b. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la telemedicina (a través de Ret-Cam) vs. la Oftalmoscopia Indirecta (OBI) para el tamizaje de RN con riesgo de ROP;
- c. Evaluar la relación entre el aporte de oxígeno en alta FiO₂ versus baja FiO₂ en la reanimación del RN prematuro, y la incidencia de ROP, mortalidad y otras patologías.

Evaluación de la Calidad

La calidad de los estudios seleccionados se evaluó con diferentes instrumentos según el tipo de estudio.

a. Guías de Práctica Clínica

Se evaluó la calidad de las GPC que emplearon la metodología GRADE y cuyos perfiles de evidencia podían ser utilizados para la actualización de la GPC de ROP. La calidad fue evaluada a través del instrumento AGREE II⁶ por parte de dos miembros del equipo de metodólogos, de manera independiente. Las puntuaciones estandarizadas para cada dominio fueron estimadas según la metodología establecida por la Colaboración AGREE. De acuerdo con los puntajes estandarizados de cada dominio, la GPC evaluada se clasificó como:

- Muy recomendable: $\geq 60\%$ en por lo menos 4 dominios
- Recomendable: $\geq 30\%$ y $< 60\%$ en por lo menos 4 dominios
- No recomendable: $< 30\%$ en por lo menos 4 dominios.

Se consideró como criterio excluyente un puntaje estandarizado $\geq 60\%$ en el dominio rigor metodológico, ya que es el que garantiza la validez interna de las recomendaciones de la GPC. Aquellas GPC pertinentes (correspondencia con la población, intervención, comparador/es y desenlaces de las preguntas clínicas) y con un estándar elevado de calidad fueron utilizadas como insumos para la actualización.

b. Revisiones Sistemáticas

Se evaluó la calidad de aquellas RS que emplearan la metodología GRADE y/o realizaran una síntesis cuantitativa de los resultados, y que por tanto, podrían ser utilizadas como insumos del proceso de actualización. La calidad fue evaluada a través del instrumento AMSTAR II⁷ por parte de dos miembros del equipo de metodólogos, de manera independiente. Se consideró que la revisión sistemática era de calidad cuando cumplía con el 60% o más de los ítems metodológicos propuestos por dicho instrumento.

c. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

La calidad de los ECA fue evaluada a través de la Herramienta de Riesgo de Sesgo de la Colaboración Cochrane⁸.

Construcción de los perfiles de evidencia

Una vez seleccionadas y analizadas las GPC y RS plausibles de ser utilizadas en la actualización, se identificaron aquellas que contenían perfiles de evidencia de las preguntas clínicas priorizadas y se plantearon los tres escenarios posibles:

Escenario 1: Se identificó un perfil de evidencia que responde a la pregunta que no necesita actualización y puede ser adaptado.

Escenario 2: Se identificó un perfil de evidencia que responde a la pregunta pero necesita actualización.

Escenario 3: No se identifican perfiles de evidencia que respondan a la pregunta.

En los escenarios 1 y 2, se consideró que los perfiles de evidencia NO necesitaban actualización cuando se publicaron en los dos años previos al inicio del proceso de actualización (julio 2019-julio 2021) y/o cuando se publicaron en años previos (antes de julio 2019) y no se identificaron ECAs o RS entre el año de publicación del perfil y el inicio de la actualización de la presente GPC (julio 2021).¹ En estos casos, aun cuando se tratara de perfiles de reciente publicación, se verificó a través de una búsqueda focalizada la existencia de ECAs de cada uno de los desenlaces considerados en las preguntas clínicas seleccionadas para la actualización. La verificación de la existencia de nueva evidencia se realizó a partir de la revisión de los estudios primarios incluidos

en las RS identificadas y la búsqueda focalizada de ECAs entre la fecha de publicación del perfil y la fecha actual.

a. Escenario 1 (adaptación rápida - no requiere actualización de la evidencia)

Se identificó un perfil de evidencia en una GPC o en una RS que emplea el método GRADE, que responde a la pregunta, que no necesita actualización y puede ser utilizado como insumo en la actualización de la GPC de ROP. En este caso, se adopta dicho perfil como se encuentra en la GPC y/o RS y el ETI realiza la validación metodológica a través de la verificación de la calificación de la evidencia, la importancia de los desenlaces y la revisión de los riesgos basales de cada intervención sobre la base del contexto local.

b. Escenario II (adaptación con actualización de la evidencia)

Se identificó un perfil de evidencia en una GPC o en una RS que emplea el método GRADE y responde a la pregunta pero se encuentra desactualizado (no incorpora evidencia de RS o ECAs publicados con posterioridad a la fecha de publicación del perfil). En estos casos, se utiliza este cuerpo de evidencia, y se actualiza a través de los ECAs y/o RS más recientes.

c. Escenario III (adaptación con actualización de la evidencia)

No se identifican GPC o RS con perfiles de evidencia. En estos casos, tomando como fuente de información las GPC o RS seleccionadas, se identifican los ECAs que responden a las preguntas clínicas sujetas a actualización. Este listado preliminar se complementa con aquellos identificados a través de una búsqueda focalizada de ECAs, tomando como referencia el año de publicación de la última RS.

Extracción de datos

En el escenario 1, uno de los revisores importó automáticamente los datos de los perfiles de evidencia desde el RevMan al GradePro. Se modificaron dichos perfiles acorde a los desenlaces críticos e importantes seleccionados por el ETI.

En los escenarios II y III, un revisor identificó los ECAs que responden a las preguntas clínicas sujetas a actualización a partir de las RS identificadas y la búsqueda focalizada. Se construyó una matriz de RS - ECAs de manera de identificar la cantidad de veces que un ECAs se incluía en las RS identificadas. Para la extracción de datos, se diseñó un formulario ad-hoc con datos específicos al estudio, variables secundarias potencialmente asociadas al efecto de la intervención y efecto observado en cada uno de los desenlaces de interés. Para cada pregunta clínica se diseñó un formulario con las variables principales y secundarias relevantes a la intervención, comparador y desenlaces considerados. En caso de que no se identificaran ECAs que respondieran la pregunta clínica, se emplearon estudios observacionales.

En el caso del uso de antiangiogénicos, se incluyeron en las *variables sobre el estudio* a: autores, año de publicación, tipo de estudio - multicéntrico/ centro único-, país, cantidad de RN incluidos, cantidad de ojos, unidad de aleatorización, intervención, comparador. Entre las *variables secundarias* potencialmente relacionadas con el efecto de la intervención se incluyeron el peso y edad gestacional al nacer, edad postmenstrual al momento de realizar el tratamiento, período de seguimiento y entre las *variables de resultado* todos aquellos relacionados con los desenlaces de interés (tasa de regresión, tasa de recurrencia, incidencia de cada tipo de complicación y secuelas oftalmológicas y mortalidad). La extracción de datos se realizó, en un primer paso, a partir de las RS y posteriormente, se validaron estos datos a partir de la publicación original del estudio primario.

En el caso del uso de telemedicina como método de tamizaje de ROP, se incluyeron en las *variables sobre el estudio* a: autores, año de publicación, tipo de estudio - multicéntrico/ centro único-, país, cantidad de RN incluidos, cantidad de ojos, intervención, comparador (gold standard). Entre las *variables secundarias* potencialmente relacionadas con el efecto de la

intervención se incluyeron el peso y edad gestacional al nacer, edad postmenstrual al momento de realizar el tamizaje, operador que toma las imágenes, operador que las analiza; y entre las *variables de resultado* todos aquellos relacionados con los desenlaces de interés (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para: ROP de cualquier grado, ROP tipo 1, ROP tipo 2). La extracción de datos se realizó a partir de los estudios primarios seleccionados.

En el caso de la utilización de oxígeno en la reanimación en la sala de partos, se incluyeron en las *variables sobre el estudio* a: autores, año de publicación, tipo de estudio - multicéntrico/centro único, país, cantidad de RN incluidos, intervención/es, comparador. Entre las *variables secundarias* potencialmente relacionadas con el efecto de la intervención se incluyeron la edad gestacional y el período de seguimiento, y entre las *variables de resultado* todos aquellos relacionados con los desenlaces de interés (incidencia de ROP, mortalidad, discapacidad del desarrollo neurológico, hemorragia intraventricular grave, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar crónica). La extracción de datos se realizó a partir de la RS y, en el desenlace relacionado a neurodesarrollo, también de un ECA no incluido en RS previas.

Análisis de datos

En los escenarios II y III se meta-analizaron los resultados correspondientes a los desenlaces considerados como críticos e importantes para los cuales se contaban con datos. El meta-análisis realizado supuso efectos aleatorios para admitir variabilidad en los resultados de los estudios que podría estar potencialmente relacionada con variables moderadoras (dosis de AntiVEFG, zona afectada con ROP, edad al tratamiento, etc.). Sólo se empleó el modelo de efecto fijo en ausencia de heterogeneidad o heterogeneidad reducida ($I^2 < 30\%$). En todos los casos se reportan estadísticos que chequean si existe variabilidad residual (basada en τ^2) y si el riesgo relativo (RR) es igual entre tratamientos (ANTIVEGF vs laser) o no. Para evaluar el sesgo de publicación se empleó el gráfico de embudos, siempre que la cantidad de estudios fuera ≥ 8 . Para la realización de los distintos meta-análisis se empleó el Rev-Man 5.3.

Marcos EtD

La contextualización de la evidencia se realizó siguiendo el enfoque GRADE, usando los criterios del marco de la evidencia a la decisión (EtD, por sus siglas en inglés: *evidence to decision*).

Para cada pregunta PICO se elaboró un formulario electrónico, que fue enviado a los miembros del panel. Las respuestas fueron recopiladas y se expresaron como porcentaje del panel.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de la actualización de cada una de las preguntas clínicas consideradas.

Pregunta 1. ¿Debería usarse una fracción Inspirada de O₂ baja (FiO₂ < 0.4) en lugar de una fracción Inspirada de O₂ alta (FiO₂ ≥ 0.4) en la reanimación de RN prematuros para prevenir la retinopatía del prematuro?

Resultados de la búsqueda de GPC sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de ROP

Se realizó una búsqueda de GPC sobre ROP considerando el período 2015 – 2021. Se identificaron 5 nuevas GPC, pero sólo una, la difundida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁵, fue considerada elegible. En 2017, la OPS publicó una GPC sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la ROP que utilizó como insumo la GPC argentina. La evaluación de la calidad de esta GPC tuvo un puntaje global de 83%. Los resultados por dominio fueron:

- Alcance = 89%
- Participación de involucrados = 72%
- Rigor metodológico = 61%
- Claridad = 94%
- Aplicabilidad = 12,5%
- Independencia Editorial = 100%

La guía de la OPS empleó la metodología GRADE e incluyó una recomendación sobre la administración de oxígeno en la sala de nacimientos. Si bien la certeza de la evidencia es baja, la recomendación es fuerte a favor de *“iniciar la reanimación con ventilación a presión positiva con concentraciones bajas de oxígeno (entre 21% y 30%), además de monitorear la saturación de oxígeno en forma constante.”* Se incluyeron los perfiles de evidencia que sustentan esta recomendación. Sin embargo, están desactualizados (incluye 11 RS publicadas en los años 2009-2016). Existen dos nuevas RS (Lui 2018⁹ y ILCOR 2019¹⁰) que requirieron ser consideradas para actualizar este perfil.

¿Debería usarse una fracción Inspirada de O₂ baja (FiO₂ < 0.4) en lugar de una fracción Inspirada de O₂ alta (FiO₂ ≥ 0.4) en la reanimación de RN prematuros para prevenir la retinopatía del prematuro?

Durante la reanimación de recién nacidos prematuros en sala de partos se sugiere el uso de una fracción Inspirada de O₂ baja (FiO₂ < 0.4) en lugar de una fracción Inspirada de O₂ alta (FiO₂ ≥ 0.4).

(Recomendación condicional, Certeza BAJA)

Consideración adicional:

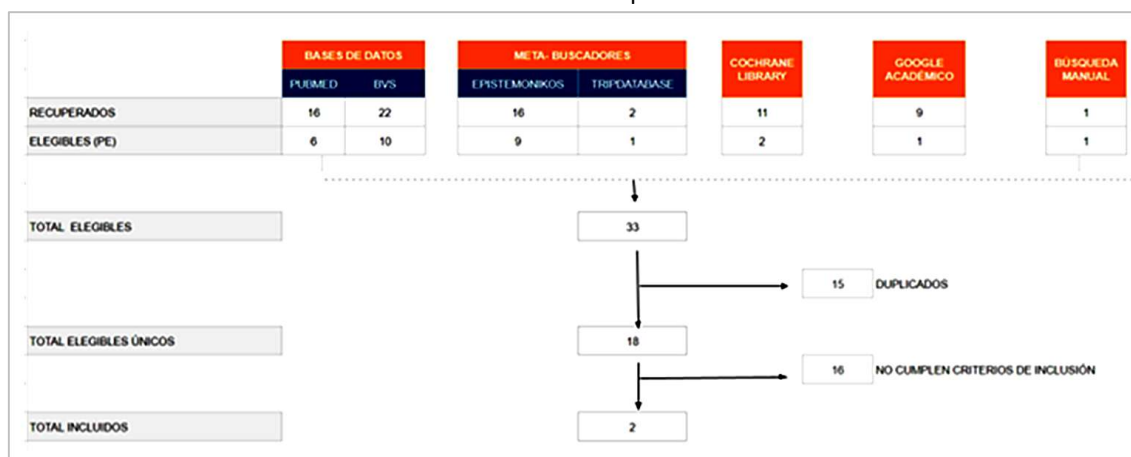
Esta recomendación se refiere al uso de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) durante la reanimación en la sala de partos, especialmente en relación con la evaluación precisa de la saturación y el uso de presión positiva en la reanimación. Se sugiere utilizar una FiO₂ inicial no superior a 0,4. Se debe considerar el uso de una FiO₂ inicial de 0,3 para los recién nacidos prematuros menores de 30 semanas de gestación (Vigentes actualmente: ILCOR- Manual RCP-SAP). Asimismo, se recomienda realizar una monitorización continua del recién nacido, utilizando la tabla de Saturación esperada de acuerdo con las pautas de reanimación Cardiopulmonar:

| | |
|------------|-----------|
| 1 minuto | 60 – 65 % |
| 2 minutos | 65 – 70 % |
| 3 minutos | 70 – 75 % |
| 4 minutos | 75 – 80 % |
| 5 minutos | 80 – 85% |
| 10 minutos | 85 – 95 % |

Resultados de la Búsqueda Focalizada de RS y ECA para la pregunta 1: niveles de oxígeno en la reanimación del RN

Búsqueda, selección de RS y resultados de la evaluación de la calidad de las RS

A partir de la búsqueda en múltiples fuentes de información se recuperaron 77 citas, de las cuales 33 fueron consideradas como potencialmente relevantes para la revisión. Luego de eliminar los registros duplicados (n = 15), 18 citas fueron consideradas elegibles y de éstas, 2 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de RS identificadas sobre efectividad y seguridad de los niveles de oxígeno en la reanimación de los RN prematuros.

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados de la búsqueda de evidencia

En la versión previa de la GPC (2016) del Ministerio de Salud de la Nación, se recomendó iniciar la reanimación empleando ventilación a presión positiva con niveles bajos de oxígeno (entre 30% y 50%) y monitorear su saturación en todo momento de manera de incrementar la sobrevida del recién nacido. La evidencia sobre la que se sustentó esta recomendación incluyó 6 RS publicadas entre el 2004 y el 2012. Esta última (Brown 2012¹¹) fue la única que incluyó a la ROP como desenlace secundario. Las restantes evaluaron otro tipo de desenlace. Con posterioridad a 2012, se publicaron nuevas RS^{9,10} que se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Listado de RS que cumplieron criterios de inclusión sobre niveles de oxigenación en la sala de reanimación

| ID | Título | Año | Primer Autor | Tipos de estudios | Desenlaces considerados | AMSTAR II |
|----|--|------|--------------|-------------------|---|-------------|
| 1 | Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. ⁹ | 2018 | Lui | ECA | ROP, Mortalidad, Alteraciones del Neurodesarrollo, Hemorragia intraventricular, Enfermedad pulmonar crónica, Enterocolitis Necrotizante | 13/16 (86%) |
| 2 | Initial Oxygen Use for Preterm Newborn Resuscitation: A Systematic Review with Meta-analysis. ¹⁰ | 2019 | Welsford | ECA/ ECAR | ROP, Mortalidad, Alteraciones del Neurodesarrollo, Hemorragia intraventricular, Enfermedad pulmonar crónica, Enterocolitis Necrotizante | 13/16 (86%) |

Fuente: Elaboración propia

La calidad de estas revisiones es alta, sin embargo los estudios incluidos en ellas son de calidad variable (Anexo 3).

Se comparó el cuerpo de evidencia incluido en ambas revisiones, observándose que, si bien 8 ECA estaban incluidos en las dos revisiones, otros 6 ECA eran incluidos sólo en una de ellas: en el caso de la de Lui 2018, se incluyeron dos ECA adicionales, y en la RS Welsford, cuatro. Asimismo, se realizó una búsqueda específica para identificar potenciales ECA publicados con posterioridad a la RS de Welsford, identificándose un nuevo ECA (Deckker 2019).

Para la síntesis de la evidencia se decidió considerar los 15 ECA identificados en ambas revisiones, los cuales se listan en la tabla a continuación.

Tabla 5. ECA identificados para la síntesis de evidencia sobre efectividad y seguridad de la oxigenación en la reanimación del RN de alto riesgo

| ID | Autor - Año | Fuente en la que se identificó el ECA |
|----|------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Lundstrom 1995 ¹² | Welsford 2019 |
| 2 | Harling 2005 ¹³ | Welsford 2019 |
| 3 | Wang 2008 ¹⁴ | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 4 | Escrig 2008 ¹⁵ | Lui 2018 |
| 5 | Vento 2009 ¹⁶ | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 6 | Rabi 2011 ¹⁷ | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 7 | Armanian 2012 ¹⁸ | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 8 | Kapadia 2013 ¹⁹ | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 9 | Aguar 2013 ²⁰ | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 10 | Kumar 2014 ²¹ | Lui 2018 |
| 11 | Rook 2014 ²² | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 12 | Boronat 2016 ²³ | Welsford 2019 |
| 13 | Oei 2016 ²⁴ | Lui 2018 - Welsford 2019 |
| 14 | Thamrin 2018 ²⁵ | Welsford 2019 |
| 15 | Dekker 2019 ²⁶ | Nueva búsqueda específica para ECA |

Fuente: Elaboración propia

Notas:

^A Este ECA comparó la incidencia de ROP con distintos niveles de FIO₂, pero tomó como umbral para definir nivel bajo al 50%, lo que limita su inclusión en algunas de las comparaciones realizadas

^B Boronat incluyó los resultados de dos ECA previos (Aguar y Rook) – sólo se emplea para la evaluación de las alteraciones severas del neurodesarrollo no reportadas en los dos ECA originales

^C Es la continuación a dos años de Oei 2016.

En el anexo 2 se presentan las características de cada ECA y los resultados de evaluación de la calidad.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA DETALLADA

RETINOPATÍA DEL PREMATURO (Desenlace CRÍTICO = valor medio 8)

Las dos RS identificadas evaluaron la incidencia de ROP con distintos niveles de FI de Oxígeno (FIO₂); si bien la RS de ILCOR fue la más actualizada e incluyó mayor cantidad de ECAs (n = 7), sólo consideró la incidencia de ROP severa, no incluyó un ECA incluido en la RS de la Cochrane y sólo reportó el efecto global, sin mencionar qué estudios incluye en el meta-análisis. Por otra parte, las RS consideraron distintos umbrales para definir FIO₂ baja: en la de Lui fue menor a 0,4 y en la de Welsford, del 0,5. Por este motivo, y teniendo en cuenta que la ROP fue considerada como un desenlace crítico se realizó un nuevo meta-análisis considerando el cuerpo de evidencia

que aportan ambas revisiones y tomando como referencia el umbral de 0,4, propuesto por el ETI.

Se identificaron en total 9 ECA de calidad variable: en 5 (Lundstrom, Aguar, Kapadia, Oei y Kumar) se evaluó la incidencia de ROP severa (estadio 3 a 5); en 2 (Rook, Vento) la incidencia de ROP estadio II o superior; en otros 2 (Aguar, Escrig) la incidencia de ROP de cualquier tipo. Con este desenlace figuraban 2 estudios más, Boronat, que no fue incluido ya que engloba a los estudios Aguar y Rook, y Harling, que hace la comparación entre FiO₂ 0,5 y FiO₂ 1, que fue quitado justamente porque ya las recomendaciones vigentes son comenzar con menor FiO₂.

a. Incidencia de ROP (cualquier tipo)

Se estimó, en primer lugar, la incidencia de ROP, independientemente de su grado de severidad, estimándose un efecto global a favor de FiO₂ bajas (menor incidencia de ROP), aunque en el límite de la significación estadística RR [IC95%] = 0,66 [0,40 - 1,10]; I² = 0% (8 estudios, 934 RN). En este metanálisis no se incluyó el estudio de Harling 2005, ya que, si bien compara la incidencia de ROP con distintos niveles de FiO₂, toma como umbral para definir nivel bajo a 50%. Se presume la presencia de sesgo de publicación por la presencia de asimetría en el gráfico de embudo (ver Figuras en el anexo 4).

Una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO₂ < 0,4) podría disminuir el riesgo de ROP de cualquier grado (Baja Certeza).

b. Incidencia de ROP severa (estadio 3 a 5)

Cinco ECA evaluaron la incidencia de ROP severa (estadio 3 a 5). Se estimó un RR [IC95%] = 0,57 [0,25 - 1,28], a favor de FiO₂ bajas, aunque dicho resultado no fue estadísticamente significativo (Figura 4). Una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO₂ < 0,4) podría disminuir el riesgo de ROP severa (estadio 3 o 4) de cualquier grado (Baja certeza).

MORTALIDAD A CORTO PLAZO (Desenlace CRÍTICO = valor medio 7,6)

Las dos RS identificadas evaluaron la mortalidad a corto plazo con distintos niveles de FiO₂. Si bien el efecto global estimado fue similar, no emplearon el mismo cuerpo de evidencia. La RS Welsford 2019 incluyó 10 ECA pero excluyó los 2 ECA de Kumar 2014 y Escrig 2008, incluidos en la RS Cochrane. Esta última incluyó también 10 ECA, pero excluyó los 2 ECA de Lundstrom 1995 y Harling 2005. Además, se identificó un nuevo ensayo publicado en 2019, no considerado en las revisiones previas. Por este motivo, se realizó un nuevo meta-análisis considerando el cuerpo de evidencia que aportan ambas revisiones y el nuevo estudio (12 ECA). Uno de los estudios (Harling 2005) no se incluyó porque considera como umbral de la FiO₂ baja a 0,5.

No se encontraron diferencias en la mortalidad a corto plazo (Edad Gestacional corregida cercana al término o post alta), con un RR [IC95%] = 1,02 [0,69 - 1,52], con una heterogeneidad baja (I² = 17%). No se observó un sesgo de publicación importante de acuerdo con el gráfico de embudos (Figuras en el anexo 4).

Existe incertidumbre en el efecto de una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO₂ < 0,4) comparada con una FiO₂ alta sobre la mortalidad corregida cerca al término o al alta (Muy Baja Certeza).

ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO MODERADA A SEVERA (después de al menos 18 meses de Edad postnatal) (Desenlace CRÍTICO = valor medio 7,6)

Las dos RS identificadas evaluaron alteraciones en el neurodesarrollo moderadas a severas con distintos niveles de FiO₂. Si bien el efecto global estimado fue similar, no emplearon el mismo cuerpo de evidencia. Se realizó un nuevo meta-análisis considerando el cuerpo de evidencia que aportan ambas revisiones (3 ECA). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

| | | | | | | | |
|--|--|-----------------------|---------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| Retinopatía del Prematuro (CRITICO) | 934 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 0,66 (0,40 a 1,10) | 74 por 1.000 | 49 por 1.000 (29 a 81) | 2,2% menos o (desde 3,8% menos hasta 0,6% más) | ⊕⊕○○ Baja ^{f,b} | Una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO ₂ < 0,4) podría disminuir el riesgo de ROP de cualquier grado. |
| Retinopatía del Prematuro Severa (≥ estadio 3) (CRITICO) | 522 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 0,57 (0,25 a 1,28) | 58 por 1.000 | 33 por 1.000 (14 a 74) | 2,5% menos (desde 4,3 % menos hasta 1,6 % más) | ⊕⊕○○ Baja ^{f,c} | Una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO ₂ < 0,4) podría disminuir el riesgo de ROP severa (estadio 3 o 4) de cualquier grado. |
| Mortalidad a corto plazo (en hospital o hasta 30 días al alta) (CRITICO) | 1026 (12 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 1,02 (0,69 a 1,52) | 83 por 1.000 | 85 por 1.000 (58 a 127) | 0,2 % más, desde 2,6% menos hasta 4,3% más | ⊕○○○ Muy Baja ^d | Existe incertidumbre en el efecto de una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO ₂ < 0,4) comparada con una FiO ₂ alta sobre la mortalidad corregida cerca al término o al alta. |
| Alteración severa del neurodesarrollo seguimiento: rango 1 años a 3 años (CRITICO) | 423 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 1,01 (0,73 a 1,39) | 255 por 1.000 | 257 por 1.000 (186 a 354) | 0,3% menos, desde 6,9% menos hasta 9,9% más | ⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f} | Existe incertidumbre en el efecto de una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO ₂ < 0,4) comparada con una FiO ₂ alta sobre el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo moderadas a severas a los dos años de seguimiento |
| Hemorragia intraventricular severa (grado 3 o 4) (CRITICO) | 646 (7 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 1,13 (0,63 a 2,01) | 59 por 1.000 | 66 por 1.000 (37 a 118) | 0,8% menos (desde 2,2 % menos hasta 5,9% más) | ⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f} | Existe incertidumbre en el efecto de una fracción inspirada de oxígeno baja |

| | | | | | | | |
|---|--|-----------------------|---------------|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | | | | | | | (FiO ₂ < 0,4) comparada con una FiO ₂ alta sobre el riesgo de hemorragia intraventricular severa (grado 3 o 4). |
| Enteritis necrotizante (IMPORTANTE) | 807 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 0,98 (0,51 a 1,87) | 47 por 1.000 | 46 por 1.000 (24 a 88) | 0,1% menos (desde 2,3 % menos hasta 4,1 % más) | ⊕○○○ Muy baja ^{b,h} | Existe incertidumbre en el efecto de una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO ₂ < 0,4) comparada con una FiO ₂ alta sobre el riesgo de enteritis necrotizante. |
| Enfermedad Pulmonar Crónica (36 semanas de edad corregida) (IMPORTANTE) | 148 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 0,75 (0,28 a 1,99) | 329 por 1.000 | 246 por 1.000 (92 a 654) | 2,4% menos (desde 9,7% menos hasta 7,8% más) | ⊕○○○ Muy baja ^{b,h} | Existe incertidumbre en el efecto de una fracción inspirada de oxígeno baja (FiO ₂ < 0,4) comparada con una FiO ₂ alta sobre el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. |

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- El IC 95% del efecto global incluye: 1. El valor de no efecto; 2. valores indicativos tanto de un beneficio como un daño considerable asociado a la intervención.
- Sólo 3 de los 8 estudios utilizaron enmascaramiento del personal. Si bien esto no incrementa el sesgo de detección (desenlace objetivo), sí incrementa el riesgo de sesgo de realización.
- Sólo 1 de los 5 estudios utilizaron enmascaramiento del personal, lo que incrementa el riesgo de sesgo de realización y de detección.
- Sólo 3 de los 12 estudios utilizaron enmascaramiento del personal. Si bien esto no incrementa el sesgo de detección (desenlace objetivo), sí incrementa el riesgo de sesgo de realización.
- Riesgo de sesgo debido a la pérdida de pacientes en el seguimiento a más largo plazo.
- Inconsistencia moderada ($I^2 = 43\%$)

- e. Sólo 3 de los 8 estudios utilizaron enmascaramiento del personal. Si bien esto no incrementa el sesgo de detección (desenlace objetivo), sí incrementa el riesgo de sesgo de realización.
- g. Sólo 2 de los 7 estudios utilizaron enmascaramiento del personal, lo que incrementa el riesgo de detección y realización.
- h. Sólo 3 de los 8 estudios utilizaron enmascaramiento del personal, lo que incrementa el riesgo de sesgo de detección y de realización.
- i. Inconsistencia moderada ($I^2 = 66\%$)

Marco de la Evidencia a la decisión (EtD)

PICO 1:

¿Cuál es la concentración de oxígeno que debería usarse en recién nacidos prematuros que requieren reanimación en Sala de Partos para prevenir la retinopatía del prematuro?

Pregunta de recomendación:

¿Debería usarse una fracción Inspirada de O₂ baja ($FiO_2 < 0,4$) en lugar de una fracción Inspirada de O₂ alta ($FiO_2 \geq 0,4$) en la reanimación de RN prematuros para prevenir la retinopatía del prematuro?

(Figuras en el anexo 5).

Balance entre beneficios y daños

El 82,6% de los panelistas consideraron que el balance entre el beneficio y el daño es positivo, (Probablemente Sí o Sí.)

La bibliografía actual respalda el uso de la menor concentración de oxígeno necesaria para la reanimación en sala de partos, enfocándose en la ventilación adecuada como clave para la reanimación. La determinación de la concentración ideal dependerá de cada paciente, considerando los riesgos y beneficios de la hipoxemia y la hiperoxemia en cada caso. Las bajas concentraciones de oxígeno pueden ser beneficiosas para prevenir la retinopatía del prematuro (ROP), especialmente considerando que el feto se desarrolla en condiciones de baja concentración de oxígeno. El riesgo es una mayor mortalidad, mientras que el beneficio es la reducción de la morbilidad. Si las concentraciones bajas permiten la supervivencia del niño sin complicaciones y a la vez reducen el riesgo de formas graves de ROP, se sugiere su utilización.

Aceptabilidad

El 82,6% del panel consideró que Probablemente Sí o Sí la intervención sería aceptada por cuidadores y profesionales de la salud para los desenlaces considerados.

La aceptabilidad de utilizar concentraciones bajas de oxígeno en la reanimación de recién nacidos varía según la situación individual de cada paciente y las semanas de gestación. Existe la creencia de que iniciar con bajas concentraciones puede facilitar una recuperación más rápida y reducir los riesgos de ROP por hiperoxia. Es importante establecer una adecuada comunicación entre médicos y pacientes, donde se expliquen los pros y contras para llegar a decisiones consensuadas. Los padres y tutores no deben ser meros espectadores, sino participantes activos en la salud del paciente, y es obligación del médico informar adecuadamente. La aceptabilidad puede variar y se requiere más evidencia en algunos aspectos. En general, se espera que los padres acepten esta intervención si se les brinda información y se les apoya adecuadamente.

Uso de recursos y costos

El 78,2% consideró que no tiene un impacto considerable o podría reducir los costos.

El uso de bajas concentraciones de oxígeno en la reanimación de recién nacidos puede reducir la morbilidad posnatal, disminuyendo los riesgos de enfermedad pulmonar crónica, infecciones, transfusiones y desarrollo de ROP. Esto a su vez tendría un impacto directamente proporcional en la reducción de los costos de tratamiento. Sin embargo, algunos comentarios mencionaron que la evidencia sobre los beneficios y costos aún es limitada. Aunque se espera que la reducción de la ROP tenga un impacto en los costos de salud, la duración de la internación y los tratamientos necesarios para los prematuros también deben tenerse en cuenta. Algunos consideraron que la implementación de estas estrategias puede requerir inversiones iniciales, como capacitación del personal y adquisición de equipos adecuados, pero otros opinaron que en el largo plazo podría haber una reducción de costos al prevenir morbilidades y eventos adversos. En general, se reconoce la importancia de hacer las cosas correctamente desde el principio para mejorar los resultados y los costos a largo plazo.

Impacto en la equidad

El 78,2% consideró que el impacto en la equidad es probablemente positivo o positivo.

El uso de la concentración óptima de oxígeno para minimizar el riesgo de ROP es beneficioso, pero se debe tener en cuenta el riesgo de hipoxia que podría causar la muerte del recién nacido. La equidad en la atención se consideró importante, brindando a cada recién nacido lo que necesita en términos de cuidado y tratamiento con oxigenoterapia. Esto contribuye a ofrecer una medicina de precisión y garantiza igualdad de condiciones de atención para los pacientes. Se mencionó la importancia de establecer guías de atención basadas en evidencia y contar con recursos y personal capacitado para asegurar la equidad en la prevención de la ROP. Al reducir los costos asociados a la ROP, se mejora la equidad en la atención y se disminuye un resultado adverso que puede afectar la calidad de vida y la situación socioeconómica de los prematuros.

Factibilidad de la implementación

El resultado de la votación arrojó que el 91,3% del panel consideró que es factible o probablemente lo sea.

La factibilidad de utilizar concentraciones determinadas de oxígeno en la reanimación de prematuros dependerá de la capacitación y concientización del personal de salud encargado de la recepción y reanimación de los recién nacidos. Es importante contar con un equipo de profesionales capacitados y los elementos necesarios para llevar a cabo la reanimación adecuada. Si existen recomendaciones basadas en evidencia y se realizan modificaciones adecuadas, no debería haber impedimentos para su implementación. Es factible siempre y cuando se garantice el cumplimiento de los límites de saturación indicados para estos pacientes y se disponga de los recursos necesarios, como mezcladores de oxígeno y monitoreo adecuado. La factibilidad también dependerá de la disponibilidad de recursos humanos capacitados y de la comunicación efectiva entre el personal de salud. En general, se considera que es factible implementar esta práctica con los beneficios esperados, pero es necesario contar con mayor evidencia y asegurar la provisión adecuada de materiales y equipos necesarios.

Tabla 7. Marco de la evidencia a la decisión para la PICO 1: ¿Cuál es la concentración de oxígeno que debería usarse en recién nacidos prematuros que requieren reanimación en Sala de Partos para prevenir la retinopatía del prematuro?

| | | | | | | | |
|---|-------------------------|-------|-------------------------|---|--|--|---|
| Problema | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |
| Efectos deseables | No se sabe | Varía | - | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande |
| Efectos indeseables | No se sabe | Varía | - | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande |
| Certeza de la evidencia | No se incluyen estudios | | - | Muy baja | Baja | Moderada | Alta |
| Valores | ... | | - | Importante incertidumbre o variabilidad | Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad | Sin importante incertidumbre o variabilidad |
| Balace de efectos | No se sabe | Varía | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Recursos requeridos | No se sabe | Varía | Costos altos | Costos moderados | Costos o ahorros insignificantes | Ahorros moderados | Ahorros altos |
| Certeza de los recursos requeridos | No se incluyen estudios | | - | Muy baja | Baja | Moderada | Alta |
| Costo-efectividad | No se sabe | Varía | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Equidad | No se sabe | Varía | Reducida | Probablemente reducida | Probablemente sin impacto | Probablemente aumentada | Aumentada |
| Aceptabilidad | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |
| Factibilidad | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |

Fuente: Elaboración propia

Pregunta 2: ¿Debería usarse la telemedicina para el diagnóstico de ROP en RN de alto riesgo?

| | |
|---|---|
| ¿Debería usarse la telemedicina para el diagnóstico de ROP en RN de alto riesgo? | |
| En RN prematuros de alto riesgo, se sugiere el uso de telemedicina cuando no sea posible tener acceso a la OBI para la detección de la retinopatía del prematuro. | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| Consideración adicional: Es fundamental destacar que la telemedicina debe ser aplicada de manera sistemática, asegurando una correcta implementación y cumplimiento de los estándares de calidad. Además, es crucial contar con profesionales especializados en la materia, como oftalmólogos idóneos, para brindar una atención óptima a los recién nacidos prematuros de alto riesgo. Asimismo, se deben establecer protocolos y medidas de control para garantizar la confidencialidad y seguridad de la información médica transmitida durante las consultas de referencia y contrarreferencia en telesalud. | |

Resultados de la Búsqueda de GPC sobre Telemedicina en el screening de ROP

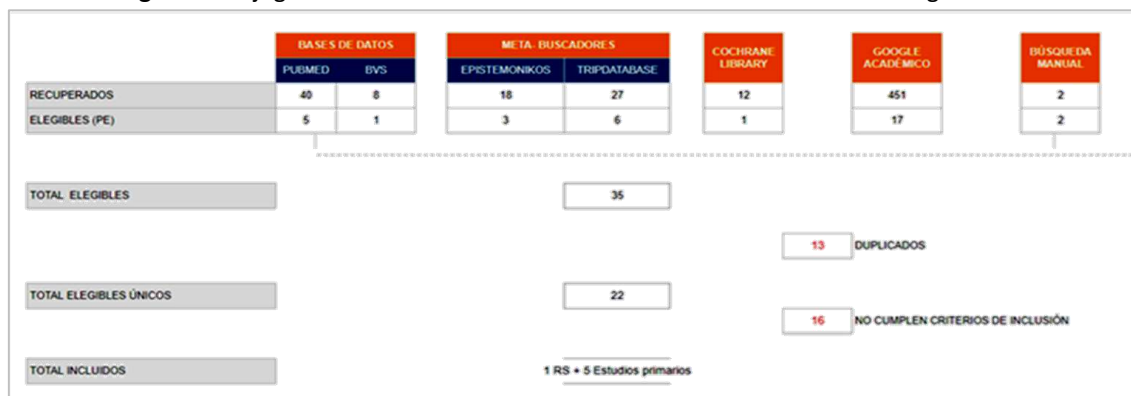
La RS de la OPS⁵ incluyó un perfil de evidencia sobre el uso de imágenes digitales cuando no hay especialistas entrenados en el diagnóstico de esta patología (calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil a favor). La recomendación se basó en una RS de Fierson & Capone 2015²⁷, de baja calidad metodológica (55% AMSTAR II).

Resultados de la Búsqueda Focalizada de RS y ECA sobre Telemedicina en el screening de ROP

a. Búsqueda, selección de RS y estudios observacionales; y resultados de la evaluación de la calidad de las RS

A partir de la búsqueda en múltiples fuentes de información se recuperaron 558 citas, de las cuales 35 fueron consideradas como potencialmente relevantes para la revisión. Luego de eliminar los registros duplicados (n = 12), 24 citas fueron consideradas elegibles y de estas, 6 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 2).

Figura 2. Flujo de RS identificadas sobre Telemedicina en el screening de ROP



Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados de la búsqueda de evidencia

La RS de Athikarisamy (2014)²⁸ fue la única revisión que cumplió los criterios de inclusión, con una calidad alta (8/10 puntos positivos de la evaluación AMSTAR II, eliminando los puntos por metanálisis, ya que no lo incluye); seleccionó estudios tanto prospectivos como retrospectivos que evaluó la utilidad de la telemedicina en el rastreo de ROP, mediante la obtención de imágenes digitales con RETCAM II por personal no médico capacitado (enfermeras de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatológicos) y su evaluación por oftalmólogos especialistas a distancia, versus OBI. Los desenlaces primarios de interés fueron el rendimiento diagnóstico en términos de “treatment requirement” (TR ROP), “treatment warranted ROP” (TW ROP) o “Referral Warranted ROP” (RW ROP); y el desenlace secundario, la exactitud diagnóstica en cualquier estadio de ROP. Esta última fue estimada mediante la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Todos los mencionados, son desenlaces considerados *críticos* por el ETI. No presenta en sus conclusiones un metanálisis que resuma la evidencia obtenida.

Dado que la RS data del año 2014, se decidió realizar una búsqueda exhaustiva de ENA que hubieran sido publicados posteriormente y hasta el año 2021, y construir un nuevo perfil de evidencia que incluyera todos los primarios seleccionados.

Se identificaron 9 estudios que cumplieron los criterios de inclusión (tabla 8). La calidad de estos estudios fue buena (anexo 2). El principal riesgo de sesgo fue aquel derivado de los flujos y tiempos entre la aplicación de cada prueba diagnóstica (índice y de referencia). Este es un riesgo de sesgo importante dado el carácter progresivo de la enfermedad que implica que pudiera haber cambiado de estadio entre una y otra evaluación. Los estudios incluidos abordaron diferentes desenlaces como se describe en la tabla 8.

Tabla 8. Tipos de desenlaces considerados en los ECNR

| Desenlaces | Treatment Requirement ROP | Referral Warranted ROP | ROP Clínicamente Significativa | ROP | PLUS |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|-----|------|
| ECA | | | | | |
| Yen (2002) ²⁹ | | X | | X | |
| Chiang (2007) ³⁰ | X | | | | |
| Weaver (2011) ³¹ | | X | | | |
| Quinn (2014) ³² | | X | | | |
| SUNDROP (2015) ³³ | X | | | | |
| Wongwai (2018) ³⁴ | | | | X | X |
| Maka (2019) ³⁵ | X | | | X | |
| Karkhaneh (2019) ³⁶ | X | X | | | X |
| Cheng (2019) ³⁷ | | | X | | |

Fuente: Elaboración propia

A continuación se provee una breve descripción de cada estudio:

- **YEN (2002)**. Estudio prospectivo de Utah, Estados Unidos, en el cual el personal de enfermería fue el encargado de tomar las imágenes con la RetCam y todos los bebés del estudio tuvieron un examen simultáneo realizado por oftalmólogos. Para el diagnóstico de ROP la sensibilidad fue del 45% y la especificidad fue del 100%. En este estudio el examen con RetCam tuvo una sensibilidad insuficiente para ser recomendado como un sustituto de la oftalmoscopia indirecta en el cribado de la ROP.
- **CHIANG (2007)**. Estudio prospectivo de la Universidad de Columbia, Estados Unidos. Las imágenes con RetCam fueron tomadas por enfermeras neonatales y todos los recién nacidos (RN) del estudio tuvieron un examen simultáneo realizado por oftalmólogos. La interpretación de las imágenes fue realizada por tres oftalmólogos diferentes y la sensibilidad para el diagnóstico de ROP fue del 93% y la especificidad osciló entre el 75% y el 96%, con un estimador puntual del 89% de un total de 120 analizados.
- **WEAVER (2011)**. Estudio retrospectivo, en el cual las enfermeras capacitadas fueron las que tomaron las imágenes con la RetCam y posteriormente fueron interpretadas por dos oftalmólogos remotos. De los 137 RN examinados, 13 tenían ROP, de los cuales nueve requirieron tratamiento. Informaron un valor predictivo positivo del 61,5%. No todos los RN del estudio se sometieron a un examen de oftalmoscopia indirecta simultáneo. Sin embargo, todos los que no tenían ROP se sometieron a un examen oftalmoscopia indirecta dentro de las 2 semanas posteriores al alta y se confirmó que no tenían ROP. Por lo tanto, informaron que la telemedicina tenía un valor predictivo negativo del 100%, especificidad de 96% y una sensibilidad del 100%.
- **QUINN (2014)**. Estudio multicéntrico, realizado en 13 centros de neonatología de Estados Unidos de América. Los RN (un total de 1257) fueron evaluados por un oftalmólogo y seguidamente se tomaron imágenes digitales (usando RETCAM) por personal no médico. El desenlace de interés fue RW ROP, con una sensibilidad del 90.0% (95% CI 85.4–93.5%) y especificidad de 87.0% (95% CI 84.0–89.5%), valor predictivo negativo 97.3% y un valor predictivo positivo del 62.5%, ante una prevalencia de RW-ROP de 19.4%.
- **SUNDROP (2015)**. El estudio SUNDROP de la Universidad de Stanford, Estados Unidos fue un estudio retrospectivo en el que enfermeras capacitadas realizaron la toma de imágenes con la RetCam y las imágenes fueron interpretadas por oftalmólogos remotos. Este estudio, incluyó a 608 RN y mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,8% para identificar ROP. Los RN incluidos no se sometieron a un examen en simultáneo. Sin embargo, todos aquellos que tenían el diagnóstico de ROP fueron confirmados con un examen dentro de las 8 a 12hs de su llegada al hospital de referencia. Se confirmó que el resto de los RN no tenían ROP con un examen de oftalmología indirecta ya sea en el momento del alta o dentro de una semana después del alta del hospital.
- **WONGWAI (2018)**. Realizado en un centro de alta complejidad de Tailandia, se estudiaron 100 prematuros que eran derivados para screening, desde otras áreas del país. Oftalmólogos expertos en ROP realizaron la evaluación clínica mediante OBI, e imágenes digitales fueron tomadas usando RETCAM por un técnico no médico, entrenado. Las imágenes eran evaluadas por dos oftalmólogos expertos en ROP. TR-ROP tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad entre 95,6 y 97,8% según el lector de imágenes. Para el hallazgo de enfermedad PLUS obtuvieron menor sensibilidad, adjudicándolo a la calidad de las imágenes y la definición más subjetiva de este cuadro.
- **MAKA (2019)**. En este estudio realizado en Hungría se evaluó el rendimiento en el screening de telemedicina basada en imágenes digitales de campo ampliado vs OBI. Las imágenes fueron tomadas por enfermeras entrenadas. La técnica OBI fue aplicada por oftalmólogos pediátricos; mientras que las imágenes fueron evaluadas por oftalmólogos especialistas en ROP. Se realizaron evaluaciones en 80 RN pretérmino. Hallaron baja sensibilidad y especificidad cuando se tomó como desenlace diagnóstico ROP de cualquier grado; mientras

que se encontró un 100% de especificidad y sensibilidad cuando se discriminó el desenlace de TR ROP.

- **KARKHANEH (2019)**. Un estudio piloto realizado en Irán, donde se evaluaron 147 RN prematuros en riesgo de ROP, comparando Telemedicina (con imágenes digitales tomadas por RETCAM) versus OBI. Las imágenes fueron tomadas por enfermeras entrenadas mientras que su lectura fue llevada adelante por oftalmólogos experto. Los oftalmólogos pediátricos fueron quienes realizaron la oftalmoscopia indirecta al pie de la cama.
- **CHENG (2019)**. Es un análisis secundario del estudio que reúne datos de 13 centros de Estados Unidos de América (QUINN). Estudia el rendimiento diagnóstico para la detección de enfermedad PLUS en 1253 infantes prematuros de menos de 1251 g de peso al nacer. La gradación de la imagen utilizando preplus como punto de corte obtuvo sensibilidad del 94% (95% CI: 90%-97%) y especificidad del 81% (95% CI: 79% -82%) para detectar la enfermedad plus en un ojo.

Los estudios difieren en:

- El número de imágenes retinales tomados: entre 2 a 10 imágenes por ojo.
- La unidad de análisis varió entre análisis por ojo o por set apareado simulando la consulta clínica.
- Los desenlaces observados: en la detección de cualquier grado de ROP, o aquellas clínicamente significativa que incluyen cuadros necesarios a ser referidos para mayor evaluación o tratamiento.

Para el análisis de los resultados, se presenta la sensibilidad y especificidad (anexo 4). A partir del Forest Plot es factible observar la alta sensibilidad (en 7 estudios mayor a 80%) y especificidad (8 de ellos supera el 80%).

En los casos de los estudios de Wongwai (2018) y Yen (2002), se observó una baja sensibilidad y una alta especificidad, que presumiblemente se debe a: la conformación de la muestra de pequeño tamaño (100 y 23 pacientes, respectivamente), la baja proporción de casos positivos para ROP y la menor oportunidad para discriminarlos.

Es posible que la variabilidad observada en los resultados de especificidad esté relacionada con los desenlaces observados en cada estudio, que difieren en las zonas y estadíos a ser relevados; o incluso con la calidad de las imágenes digitales obtenidas.

De acuerdo con la curva ROC obtenida del análisis de los estudios incluidos, se infiere que la telemedicina utilizando imágenes digitales mediante RETCAM II tiene una adecuada precisión diagnóstica para ROP de cualquier grado (anexo 4).

Tabla 9. Resumen de la evidencia - GRADEPRO^R

| | |
|---------------|-------------|
| Sensibilidad | 0.39 a 1.00 |
| Especificidad | 0.22 a 1.00 |

| | | | |
|-------------|------------------|--|--|
| Prevalencia | 30% ¹ | | |
|-------------|------------------|--|--|

| Desenlace | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia | | | | | Effect per 1000 patients tested | QoE de precisión del test |
|--|----------------------------------|---|--|--------------------------|--------------------|-------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | probabilidad pre-test de 30% | |
| verdaderos positivos (pacientes con ROP) | 10 estudios 3665 pacientes | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | no es serio | no es serio ^a | serio ^b | no es serio | ninguno | 116 a 300 | ⊕⊕⊕○ Moderado |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ROP) | | | | | | | | 0 a 184 | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin ROP) | 10 estudios 3665 pacientes | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | no es serio | no es serio ^a | serio ^b | no es serio | ninguno | 154 a 700 | ⊕⊕⊕○ Moderado |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ROP) | | | | | | | | 0 a 546 | |

Explicaciones

1. Se utilizó el valor de la prevalencia de ROP en menores de 1500 grs. del año 2020 reportada por el Registro Nacional de ROP, Ministerio de Salud de la Nación.

a. Puede haber sesgos de aplicabilidad en función del acceso a los recursos (RETCAM) para la obtención de imágenes digitales.

b. Los estudios incluidos evalúan diferentes desenlaces, de acuerdo a la zona y severidad de ROP.

| Basado en datos de 3665 individuos en 10 estudios | Sensibilidad | Especificidad | Certeza en la evidencia |
|--|---|---|-------------------------|
| | 0.903 (95% CI: 0.885 a 0.919) | 0.875 (95% CI: 0.869 a 0.886) | |
| Probabilidad pre-test de padecer ROP (prevalencia de ROP en la población estudiada) | Probabilidad post-test: Probabilidad de una persona de padecer ROP con los siguientes resultados | | MODERADA ⊕⊕⊕○ |
| 30% | 75% de las personas con una prueba positiva tienen ROP (IC95 74-98%) | 5% de las personas con una prueba negativa tienen ROP (IC95 4-5%) | |
| | Falsos positivos | Falsos negativos | |
| | 8,8% (8% a 9,2%) | 2,9% (2,4% a 3,4%) | |
| | Número de personas que serían correctamente diagnosticadas con esta prueba: | | |
| | Personas con ROP | Personas sin ROP | |
| | 90,3% de las personas con ROP serán diagnosticadas correctamente (entre 88,5 y 91,9%) | 87,5% de las personas sin ROP serán diagnosticadas correctamente (entre 86,9 y 88,6%) | |

Nota: Una prueba positiva debe significar que la persona tiene ROP. Una prueba negativa debe significar que la persona no tiene ROP. Pero

muy pocas pruebas son perfectas y pueden ocurrir dos problemas. Una prueba positiva podría decir incorrectamente que una persona tiene ROP cuando en realidad no la tiene (lo que se denomina "falso positivo"). Como consecuencia, esta persona puede tener más pruebas, estar preocupada o tratada sin razón. Una prueba negativa podría decir incorrectamente que una persona no tiene ROP cuando en realidad sí tiene ROP (llamado "falso negativo"). En esta persona, la prueba no detectaría la ROP y es posible que no reciba el tratamiento necesario. Cuando la calidad de la evidencia es baja o muy baja en lugar de moderada o alta, el tamaño de este problema puede ser considerablemente mayor o menor de lo que indican los números.

10,1% de los testeados tienen ROP pero en realidad no la tienen ("falsos positivos")

0,4% de los testeados no tienen ROP pero en realidad la tienen ("falsos negativos")

Un médico puede sospechar que alguien tiene ROP y realizará una prueba. Una prueba positiva debe decir que hay un 100 % de posibilidades de que la persona tenga ROP. Una prueba negativa debe decir que hay un 0 % de probabilidad de tener ROP. Pero muy pocas pruebas son perfectas y pueden ocurrir dos problemas. Si alguien tiene una prueba positiva, todavía existe la posibilidad de que la persona realmente no tenga ROP. Pero debido a que la persona tuvo una prueba positiva, es posible que le hagan más pruebas, que se preocupe o que reciba tratamiento. En segundo lugar, si alguien tiene una prueba negativa y la prueba no puede demostrar un 0 % de probabilidad de tener ROP, aún existe la posibilidad de que la persona realmente tenga ROP. Pero debido a que la persona tuvo una prueba negativa, se perderá la ROP y es posible que no reciba el tratamiento necesario.

Si una persona tiene una prueba positiva y dado el riesgo de que la persona tenga ROP (30%), entonces sabemos que hay un 21 % de posibilidades de que la persona realmente no tenga ROP.

Si una persona tiene una prueba negativa y dado el riesgo de ROP, entonces sabemos que hay un 1% de probabilidad de que la persona tenga ROP.

Marco de la Evidencia a la decisión (EtD)

PICO 2:

En RN Prematuros: ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de telemedicina vs. Oftalmoscopia binocular indirecta para la Detección de ROP?

Pregunta de recomendación:

¿Debería usarse el diagnóstico por telemedicina en lugar de OBI para la detección de ROP en recién nacidos prematuros?

(Figuras en el anexo 5)

Beneficios y los daños

El 69,6 % consideró que Sí o probablemente Sí tiene un balance de efectos positivo.

Los médicos oftalmólogos son responsables de la realización del fondo de ojo con oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) y dejar escrito en la historia clínica los hallazgos observados en la forma más completa posible, según la clasificación internacional vigente.

En Argentina, la falta de cámaras retinales como la RetCam ha llevado a utilizar la Oftalmoscopia Digital Indirecta (ODI) como método complementario a la OBI para obtener imágenes. Tanto la RetCam como la OBI contribuyen a la detección de la ROP sin que un método supere ampliamente al otro. Algunos participantes respondieron "neutro" debido a que el cuestionario no permitía dejar en blanco o seleccionar "no aplica". El objetivo principal es reducir la ceguera, y la telemedicina permite a los expertos en la materia examinar a más pacientes en riesgo. En algunos lugares donde hay oftalmólogos especializados disponibles, la evaluación directa por personal capacitado supera el riesgo de no diagnosticar ROP por falta de RetCam. Sin embargo, se reconoce que en instituciones sin especialistas, los beneficios podrían superar los riesgos de oportunidades perdidas. En ausencia de otros métodos de diagnóstico, tomar imágenes con smartphones puede ser una alternativa aceptable, ya que se pueden compartir con otros oftalmólogos y ayudar a definir la conducta en casos dudosos. La evaluación del especialista con

la OBI disminuye los riesgos en el diagnóstico. La telemedicina permite la discusión de casos y el intercambio de opiniones y experiencias entre profesionales. Aunque la telemedicina es una herramienta valiosa, se requiere de la tecnología adecuada, instrucciones precisas y usuarios capacitados y responsables. La interpretación de imágenes digitales vía telemedicina permite su revisión y análisis por parte de oftalmólogos no entrenados, aunque es necesario confirmar el diagnóstico en centros especializados con la OBI. Esto puede tener un impacto positivo, ya que las imágenes digitales tienen una buena exactitud diagnóstica en cualquier etapa de la ROP. Con personal entrenado y el uso de dispositivos adecuados, como smartphones, es posible detectar algún grado de ROP mediante el registro de imágenes retinales. En Argentina, cuando no se dispone de RetCam se obtienen las imágenes mediante Smartphones. Su utilización no está validada aún como método diagnóstico y no debe ser una obligación su obtención y archivo. Constituye una herramienta de utilidad con fines académicos y de interconsulta con colegas de la especialidad.

La provisión y consiguiente uso de RetCam dependerá de las posibilidades de adquirirla de cada institución.

Aceptabilidad por parte de cuidadores y profesionales de la salud

El 56,5% del panel consideró que esta intervención sería aceptable (Probablemente Sí o Sí).

La obtención de imágenes en el diagnóstico de la ROP fortalece la relación médico-paciente y permite explicar la patología, la evolución y la importancia de los controles y tratamientos. La telemedicina es considerada una herramienta indispensable en servicios sin especialistas y ayuda a reducir la ceguera al abarcar a más personas. Con instrumental adecuado y personal capacitado, se puede realizar la pesquisa y detectar la ROP mediante el registro de imágenes retinales con smartphones u otros dispositivos. Los padres aceptan el uso de estas tecnologías, ya que les brinda confianza al poder ver el fondo de ojo de sus bebés. En general, la OBI es el método preferido para el control y detección de la ROP, pero la telemedicina facilita la consulta con otros especialistas y ayuda a llegar a un tratamiento precoz y oportuno.

Uso de recursos- costos

El 56,5% de los panelistas consideró que el incremento sería moderado o grande.

La implementación de la telemedicina y el uso de herramientas digitales, como smartphones, pueden reducir los costos en el diagnóstico de la ROP. Sin embargo, la precisión diagnóstica y la presencia del especialista junto al paciente no pueden compararse con estos métodos. En Argentina, donde no hay acceso a cámaras retinales de alto costo, el uso de smartphones ha demostrado ser útil en el registro y seguimiento de la ROP, evitando traslados innecesarios. Aunque el costo de adquirir cámaras de alta tecnología es alto, permitiría realizar estudios más completos a largo plazo. La implementación de la telemedicina puede reducir costos al evitar movilizaciones innecesarias y permitir consultas y decisiones terapéuticas a distancia. Sin embargo, es importante contar con oftalmólogos capacitados disponibles permanentemente. En general, la implementación de telemedicina puede implicar un incremento inicial en los costos debido a la adquisición de equipos y la capacitación del personal, así como a la seguridad informática y el almacenamiento seguro de datos e imágenes.

Aunque los costos pueden ser altos al principio, la telemedicina puede proporcionar diagnósticos y tratamientos más rápidos y efectivos, lo que a largo plazo podría reducir los costos. Es necesario considerar los gastos en equipamiento, seguridad informática y movilidad de los equipos. Además, se requiere capacitación del personal y la posibilidad de enviar imágenes a profesionales especializados.

En resumen, la implementación de la telemedicina en el contexto de la ROP puede tener un impacto significativo en los costos, tanto en incrementos como en reducciones, dependiendo de los recursos disponibles y las necesidades de cada institución.

Equidad

El 69,5% del panel consideró que el impacto en la equidad es probablemente positivo o positivo. La telemedicina, especialmente a través del uso de smartphones, se considera una herramienta útil para evitar oportunidades perdidas en la evaluación de pacientes que no pueden acceder a un especialista en persona. Los expertos en retinopatía del prematuro (ROP) suelen concentrarse en áreas urbanas, lo que dificulta el acceso de pacientes en comunidades aisladas o marginadas. La telemedicina acerca al paciente al especialista y ha demostrado tener un impacto positivo en la equidad de acceso al diagnóstico, especialmente en el campo de la oftalmología. Un equipo de salud bien capacitado permitiría realizar la evaluación y el seguimiento de todos los recién nacidos prematuros en el lugar donde se encuentren. El uso de métodos de registro de bajo costo, como los smartphones, permite un diagnóstico y tratamiento oportunos. La telemedicina facilita la interconsulta con expertos a distancia y ayuda en la toma de decisiones en tiempo y forma. En lugares donde no hay oftalmólogos disponibles de forma permanente, la telemedicina puede brindar equidad al permitir consultas a distancia. Además, el uso de imágenes compartidas a través de la telemedicina asegura que todos los pacientes con riesgo de ROP sean evaluados adecuadamente, independientemente de su ubicación o recursos disponibles. Sin embargo, es importante garantizar la capacitación y distribución de equipos y oftalmólogos entrenados en todo el país para lograr una equidad real en el acceso al diagnóstico y tratamiento de la ROP.

Factibilidad

El 82,6% del panel consideró que es factible o probablemente lo sea.

Se debe considerar, sin embargo, que existe controversia dentro del panel sobre si es factible utilizar la telemedicina para el diagnóstico de la retinopatía del prematuro (ROP) sin la presencia de un especialista en el tema. Algunos opinaron que es posible y altamente practicable, siempre y cuando el personal esté entrenado y tenga la voluntad de aprender. Otros opinaron que la telemedicina no debería reemplazar la oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) realizada por un especialista. La disponibilidad de presupuesto, la capacitación del personal y los recursos tecnológicos también son considerados factores determinantes para la viabilidad de la telemedicina en la detección de la ROP. Algunos participantes señalaron que en su contexto no cuentan con los equipos necesarios, mientras que otros destacaron la importancia de la telemedicina para evitar casos sin diagnóstico y tratamiento oportuno.

Tabla 10. Marco de la evidencia a la decisión para la PICO 2: ¿Debería usarse la telemedicina para el diagnóstico de ROP en RN de alto riesgo?

| | | | | | | | |
|---|--------------------------------|-------|-------------------------|---|--|---|---|
| Problema | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |
| Efectos deseables | No se sabe | Varía | - | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande |
| Efectos indeseables | No se sabe | Varía | - | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande |
| Certeza de la evidencia | No se incluyen estudios | | - | Muy baja | Baja | Moderada | Alta |
| Valores | ... | | - | Importante incertidumbre o variabilidad | Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad | Sin importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | No se sabe | Varía | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Recursos requeridos | No se sabe | Varía | Costos altos | Costos moderados | Costos o ahorros insignificantes | Ahorros moderados | Ahorros altos |
| Certeza de los recursos requeridos | No se incluyen estudios | | - | Muy baja | Baja | Moderada | Alta |
| Costo-efectividad | No se sabe | Varía | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Equidad | No se sabe | Varía | Reducida | Probablemente reducida | Probablemente sin impacto | Probablemente aumentada | Aumentada |
| Aceptabilidad | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |

Fuente: Elaboración propia

Pregunta 3: ¿En RN Prematuros con ROP severa ¿Deberían usarse antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)?

| | |
|--|---|
| En RN Prematuros con ROP severa ¿Deberían usarse antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)? | |
| En pacientes con variedad agresiva de ROP, ROP ZONA I (estadio 1 Plus, 2 Plus, 3 ó 3 Plus) y ROP ZONA II posterior se sugiere el uso de drogas antiangiogénicas por sobre láser. | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| En pacientes con ROP ZONA II (excepto zona II posterior) se sugiere el uso de láser por sobre drogas antiangiogénicas | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| En aquellos pacientes con indicación de láser que por su condición clínica no puedan recibirlo, se sugiere utilizar drogas antiangiogénicas | (Recomendación condicional, Certeza BAJA) |
| Consideraciones adicionales: Se consideran contraindicaciones al láser: <ul style="list-style-type: none"> – Mala dilatación de la pupila – Cuando la turbidez de los medios transparentes del ojo (por persistencia de la túnica vasculosa lentis, inflamación o hemorragia) imposibilitan la realización del láser. – Condiciones generales del paciente que impidan llevar a cabo la fotocoagulación. <p>Ante la no disponibilidad de láser en pacientes con indicación del mismo, se sugiere su derivación con el fin de lograr el acceso.</p> | |

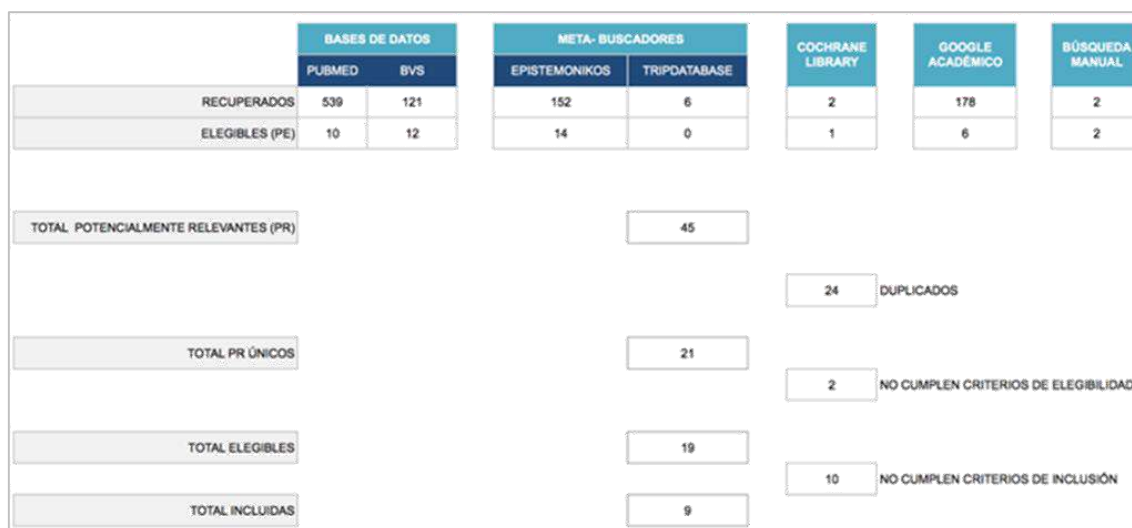
Resultados de la Búsqueda de GPC que incluyen recomendaciones sobre AntiVEFG y ROP

La guía de la OPS (2017)⁸ incluyó un perfil de evidencia sobre el uso de AntiVEFG. Sin embargo, dicho perfil está desactualizado (incluye una RS de la Colaboración Cochrane de Sankar del año 2016, que fue actualizada en el año 2018). Por este motivo, se amplió la búsqueda a RS con el fin de actualizar esta evidencia.

Resultados de la Búsqueda Focalizada de RS y ECA sobre ANTIVEGF y ROP

a. Búsqueda, selección de RS y resultados de la evaluación de la calidad de las RS

A partir de la búsqueda en múltiples fuentes de información se recuperaron 943 citas, de las cuales 45 fueron consideradas como potencialmente relevantes para la revisión. Luego de eliminar los registros duplicados (n = 24), 19 citas fueron consideradas elegibles y de estas, 9 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 3).

Figura 3. Flujoograma de RS identificadas sobre efectividad y seguridad de AntiVEGF en el tratamiento de ROP

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados de la búsqueda de evidencia

En la tabla 11 se describen las RS que cumplen criterios de inclusión.

Tabla 11. Listado de RS que cumplieron criterios de inclusión

| ID | Título | Año | Primer Autor | Tipos de estudios | Desenlaces considerados | AMSTAR II |
|----|---|------|-------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------|
| 1 | A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity | 2015 | Pertl y col ³⁸ . | ECA y ECNA | Múltiples desenlaces | 10/16 (63%) |
| 2 | Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity | 2018 | Sankar y col ³⁹ . | ECA | Múltiples desenlaces | 15/16 (94%) |
| 3 | Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP) | 2018 | Li y col ⁴⁰ . | ECA y ECNR | Múltiples desenlaces | 10/16 (63%) |
| 4 | 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 | 2019 | Tan y col ⁴¹ . | ECA y ECNR | Errores de refracción | 9/16 (56%) |
| 5 | Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. | 2020 | Wang y col ⁴² . | ECA y ECNR | Múltiples desenlaces | 11/16 (69%) |
| 6 | Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection versus Laser Photocoagulation for Retinopathy | 2020 | Popovic y col ⁴³ . | ECA y ECNR | Múltiples desenlaces | 14/16 (86%) |

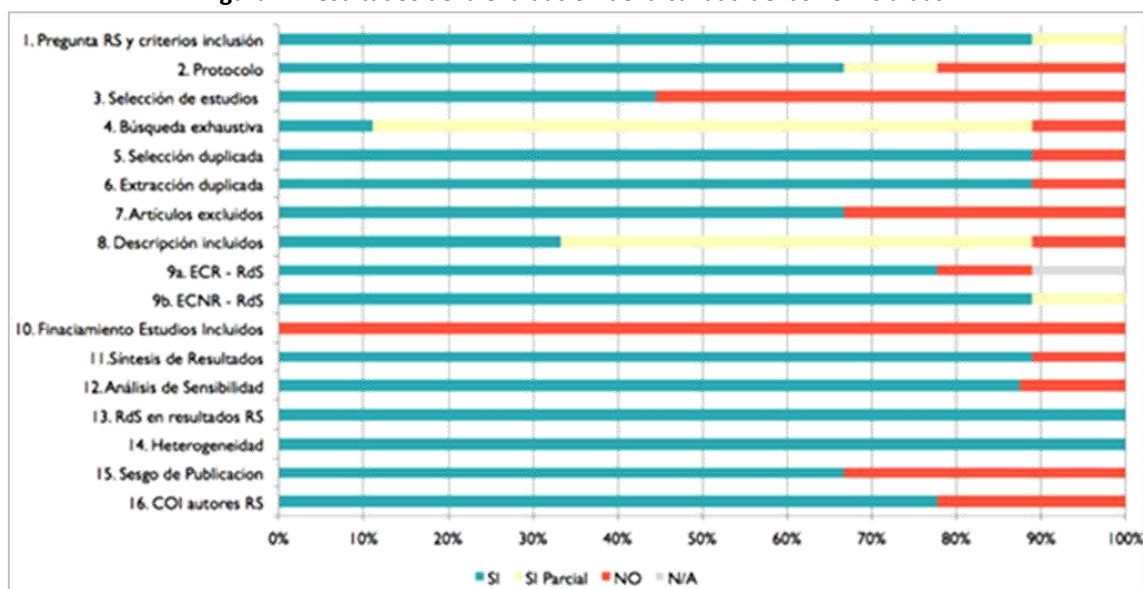
| | | | | | | |
|---|--|------|-------------------------------|----------------|------------------------------|-------------|
| | of Prematurity: A Meta-Analysis of 3701 Eyes. | | | | | |
| 7 | Neurodevelopmental Outcomes After Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity-A Meta-Analysis. | 2020 | Tsai y col ⁴⁴ . | ECA y ECNR (*) | Alteraciones Neurodesarrollo | 11/16 (69%) |
| 8 | Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. | 2020 | Kaushal y col ⁴⁵ . | ECA y ECNR (*) | Alteraciones Neurodesarrollo | 13/16 (86%) |
| 9 | Refractive outcomes after intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis | 2021 | Kong y col ⁴⁶ . | ECA y ECNR | Errores de refracción | 11/16 (69%) |

Fuente: Elaboración propia

La recomendación sobre el uso de AntiVEFG en la GPC sobre ROP del Ministerio de Salud de la Nación (2016)⁴ se basó en los resultados del estudio BEAT-ROP de Mintz-Hittner y col⁴⁷. Entre 2015 y 2021, se identificaron once RS, de las cuales, nueve emplearon meta-análisis y de éstas, sólo una (Sankar, 2018) empleó el método GRADE. Cinco de las RS-MA evaluaron múltiples desenlaces, dos evaluaron errores de refracción y dos, alteraciones del neurodesarrollo.

La calidad de las RS que emplean MA fue intermedia: el grado de cumplimiento de los ítems del AMSTAR II se encuentra entre 56% (Tan 2020) y 94% (Sankar 2018). Uno de los ítems referido a la inclusión de la fuente de financiamiento de los estudios primarios incluidos en la revisión está ausente en todas las RS. El relacionado a la búsqueda tuvo un alto porcentaje de cumplimiento parcial; sin embargo, el aspecto omitido fue el referido a la consulta a expertos. El resto de los aspectos de la búsqueda estuvieron siempre presentes, lo que evidencia una metodología aceptable. En la figura 4 se muestran los resultados de evaluación de la calidad de los dominios del AMSTAR II. Los resultados de la evaluación de la calidad de cada RS se describen en el Anexo 2.

Figura 4. Resultados de la evaluación de la calidad de las RS incluidas



Fuente: Elaboración propia

La RS de Sankar (2018) fue la más apropiada para la adaptación dado que empleó la metodología GRADE, fue la de mayor calidad (94%) y evaluó la mayoría de los desenlaces considerados como críticos e importantes por el ETI. A diferencia de otras RS, esta revisión incluyó sólo ECA para la estimación de los efectos globales de los desenlaces considerados, lo que otorga mayor confianza a los resultados reportados. Sin embargo, no incluyó nuevos ECAs que han sido identificados por RS más recientes, motivo por el cual se decidió construir un nuevo perfil de evidencia que incluyera los ECA publicados hasta el año 2021.

b. Búsqueda, selección de RS y resultados de la evaluación de la calidad de los ECA

Se empleó como fuente primaria de información para la identificación de ECA a las 11 RS identificadas y se amplió esta búsqueda con una búsqueda focalizada de ECA en PubMed (Anexo 1). Luego de excluir los registros duplicados, se identificaron 18 potenciales ECA, de los cuales 14 cumplieron los criterios de inclusión (Tabla 12).

Desde la publicación del BEAT-ROP se identificaron 7 grupos de investigación sobre ANTIVEGF:

- *Grupo USA multicéntrico:* lideró el seguimiento a largo plazo de la cohorte incluida en el estudio BEAT-ROP (2011). Evaluó la eficacia del bevacizumab vs. la terapia con láser convencional. En 2014, publicó los resultados del seguimiento a 2 años de edad corregida (Gelonek y col⁴⁸) en el que incluyeron la evaluación de errores de refracción. En el 2018, Kennedy reportó los resultados en el neurodesarrollo de uno de los centros participantes.
- *Grupo Internacional Multicéntrico:* lideró el seguimiento a 5 años de la cohorte incluida en el estudio RAINBOW^{49,50}. Evaluó la eficacia del ranibizumab vs. la terapia con láser convencional.
- *Grupo Italia:* liderados por D. Lepore⁵¹ publicaron su primer estudio en el año 2014, que incluyó una cohorte reducida de RN prematuros con ROP en la que evaluaron la eficacia del tratamiento con bevacizumab vs. láser a los 9 meses del tratamiento en relación con desenlaces oftalmológicos. En 2017⁵² y 2018⁵³ publicaron resultados del seguimiento a los 4 años.
- *Grupo Irán:* liderados por Karkhaneh⁵⁴ y Roohipoor⁵⁵ publicaron su primer estudio en 2016, con el seguimiento de RN prematuros (n = 79) con ROP en Zona II tratados con bevacizumab vs. terapia con láser convencional. En 2018 publicaron su segundo ensayo clínico con una cohorte mayor (n = 116).
- *Grupo Irlanda:* liderados por Morán⁵⁶ y O'Keefe⁵⁷ publicaron su primer estudio en 2014 como una carta al editor, en una cohorte muy reducida (n = 14) en la que evaluaron el uso de bevacizumab vs. láser y una segunda publicación en 2016, con 15 RN.
- *Grupo República Checa:* liderados por Autrata⁵⁸ es el único estudio que evaluó la eficacia de la terapia combinada de pegaptanib con láser vs. laser. Tiene una única publicación del 2012 en una cohorte de 76 RN.
- *Grupo China:* liderados por Zhang publicaron en 2017 un ensayo clínico que evaluó la eficacia de ranibizumab vs. láser en una cohorte de 100 RN.

Tabla 12. Características de los estudios incluidos

| ID | Primer Autor | Cantidad centros | País | Grupo Experimental | Grupo de Comparación |
|----|-------------------------------|------------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 | Mintz-Hittner 2011 (BEAT-ROP) | Multicéntrico | Estados Unidos | Bevacizumab (0,625 mg) | Láser Convencional |
| 2 | Autrata 2012 | Único Centro | República Checa | Pegaptanib + Láser Convencional | Láser Convencional + Crioterapia |
| 3 | Gelonek 2014 ^a | Multicéntrico | Estados Unidos | Bevacizumab (0,625 mg) | Láser Convencional |

| | | | Unidos | | |
|----|---------------------------|---------------|----------------|--|--------------------|
| 4 | Lepore 2014 | Único Centro | Italia | Bevacizumab (0,5 mg) | Láser Convencional |
| 5 | Morán 2014 | Único Centro | Irlanda | Bevacizumab (1,25 mg) | Láser Convencional |
| 6 | O'Keeffe 2016 | Único Centro | Irlanda | Bevacizumab (1,25 mg) | Láser Convencional |
| 7 | Karkhaneh 2016 | Único Centro | Irán | Bevacizumab (0,625 mg) | Láser Convencional |
| 8 | Lepore 2017 | Único Centro | Italia | Bevacizumab (0,5 mg) | Láser Convencional |
| 9 | Zhang 2017 | Único Centro | China | Ranibizumab (0,3 mg) | Láser Convencional |
| 10 | Lepore 2018 | Único Centro | Italia | Bevacizumab (0,5 mg) | Láser Convencional |
| 11 | Kennedy 2018 ^b | Multicéntrico | Estados Unidos | Bevacizumab (0,625 mg) | Láser Convencional |
| 12 | Roohipoor 2019 | Único Centro | Irán | Bevacizumab (0,625 mg) | Láser Convencional |
| 13 | Sathl 2019 (RAINBOW) | Multicéntrico | Internacional | G1: Ranibizumab (0,2 mg) G2: Ranibizumab (0,1 mg) | Láser Convencional |
| 14 | Marlow 2021 ^c | Multicéntrico | Internacional | G1: Ranibizumab (0,2 mg) G2: Ranibizumab (0,1 mg) | Láser Convencional |

Fuente: Elaboración propia

Nota:

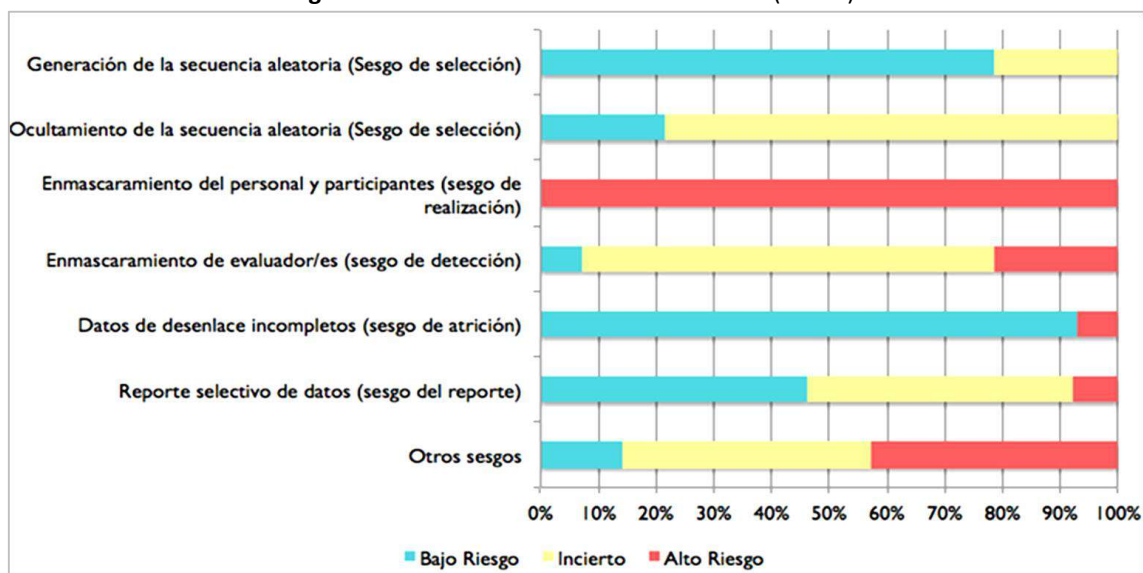
(a) Es la extensión del estudio de Mintz-Hittner (2011)

(b) Es la extensión del estudio de Mintz-Hittner (2011)

(c) Es la extensión del estudio de Stahl (2019)

La calidad de los ECA fue de baja a intermedia (Figura 5). En líneas generales, los estudios no tuvieron dificultades para el seguimiento de los RN incluidos. La mayor limitación se observó en el enmascaramiento de quienes administran y/o evalúan los resultados de las intervenciones. En este último caso, esta limitación es importante, dado que varios de los desenlaces, como la regresión o recurrencia de ROP dependen de la subjetividad y/o experiencia del evaluador (ver Anexo 2 para más información de cada estudio y su calidad).

Figura 5. Evaluación de la calidad de los ECA (n = 14)



Fuente: Elaboración propia

SÍNTESIS DETALLADA DE LA EVIDENCIA

A continuación se presentan los mensajes clave y la síntesis de evidencia de los desenlaces priorizados por el ETI.

Mensajes clave

- No se observaron diferencias en las tasas de regresión, recurrencia, endoftalmitis, cataratas, hemorragia retinal y/o vítrea, desprendimiento de retina y mortalidad entre los RN con ROP tratada con antiangiogénicos en comparación con los tratados con láser. En contraste, el uso de antiangiogénicos se asoció con una menor incidencia de tracción macular y de miopía muy alta a los 2,5 años de seguimiento.
- En el análisis por subgrupo, se observó que: a. la tasa de regresión con antiangiogénicos vs. láser fue mayor cuando la zona afectada es la 1; b. el bevacizumab y la terapia combinada de pegaptanib con láser mostraron mayores tasas de regresión que la monoterapia con láser (en el caso del bevacizumab) y de la terapia combinada de láser con crioterapia (en el caso del pegaptanib).
- En el análisis por subgrupo, se observó que la tasa de recurrencia es menor cuando se emplearon ANTIVEGF en lugar de láser para tratar ROP en Zona 1 y cuando se empleó la terapia combinada de láser con pegaptanib vs. monoterapia con láser. La tasa de recurrencia fue mayor en RN tratados con ranibizumab vs. láser y cuando se empleó ANTIVEGF para tratamiento de la ROP en Zona II.
- No se encontraron diferencias en las alteraciones severas del neurodesarrollo. Sólo se identificó un efecto en el área motora, encontrándose una menor frecuencia de alteraciones severas con el uso de antiangiogénico. Sin embargo, la certeza de este resultado fue muy baja.

REGRESIÓN DE LA ROP (Desenlace CRÍTICO = valor medio 7,9)

Ocho de los once ECA incluyeron la evaluación de la regresión de la ROP (en uno, se consideró como unidad de análisis al RN y/u ojos; en cuatro únicamente al RN y en tres, a los ojos).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de regresión de la ROP al comparar el uso antiangiogénicos vs. láser convencional, independientemente de la unidad de análisis (RR = 1,09 [0,89 - 1,32]; 5 estudios, 535 RN y RR = 1,11 [0,94 - 1,31]; 5 estudios, 856 ojos). Sin embargo, en todos los casos, se detectó una elevada heterogeneidad, por lo que se realizó un análisis por subgrupos considerando tipo de AntiVEFG y zona afectada. En ambos casos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 13).

Tabla 13. Comparación eficacia antiangiogénicos vs. láser en la tasa de regresión de la ROP

| Resultado o subgrupo | n estudios | n participantes | Efecto estimado |
|---|------------|-----------------|--------------------------|
| Unidad de análisis = Recién Nacido | | | |
| Regresión Global | 5 | 541 | 1.07 [0.87, 1.30] |
| Regresión por Tipo de ANTIVEGF | 5 | 541 | 1.07 [0.87, 1.30] |
| - Bevacizumab vs. láser | 2 | 219 | 1.42 [1.06, 1.91] |
| - Pegaptanib (+ Láser) vs Láser (+ crioterapia) | 1 | 76 | 1.71 [1.22, 2.38] |
| - Ranibizumab vs. Láser | 2 | 292 | 0.88 [0.63, 1.23] |
| Regresión por Zona | 5 | 581 | 1.14 [0.97, 1.34] |
| - Zona 1 | 2 | 168 | 1.32 [1.02, 1.70] |
| - Zona 1 ó II | 2 | 106 | 1.30 [0.51, 3.32] |
| - Zona II | 3 | 307 | 1.01 [0.79, 1.30] |
| Unidad de análisis = Ojos | | | |

| | | | |
|---|----------|------------|--------------------------|
| Regresión global | 5 | 856 | 1.11 [0.94, 1.31] |
| Regresión por Tipo de ANTIVEGF | 5 | 856 | 1.11 [0.94, 1.31] |
| - Bevacizumab vs. láser | 4 | 704 | 1.05 [0.92, 1.19] |
| - Pegaptanib (+ Láser) vs Láser (+ crioterapia) | 1 | 152 | 1.48 [1.22, 1.79] |
| Regresión por Zona | 5 | 868 | 1.06 [0.96, 1.16] |
| - Zona 1 | 1 | 140 | 1.14 [1.01, 1.29] |
| - Zona 1 ó II | 2 | 180 | 1.13 [0.65, 1.98] |
| - Zona II | 3 | 548 | 1.00 [0.96, 1.04] |

Fuente: Elaboración propia

El pegaptanib presentó una mayor tasa de regresión de la ROP en comparación con la terapia con láser, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el caso del bevacizumab, uno de los estudios evidenció un efecto positivo en la tasa de regresión (BEAT-ROP); sin embargo, este efecto no se mantiene en el metaanálisis que incluye los resultados de O'Keefe 2016. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los estudios que comparan ranibizumab con láser (Anexo 4). Asimismo, el análisis por zona evidenció que la eficacia de los ANTIVEGF es mayor cuando la zona afectada es la Zona 1, particularmente cuando el ANTIVEGF empleado es Bevacizumab (Anexo 4).

El uso de Anti VEGF podría aumentar la regresión de la ROP.

RECURRENCIA DE LA ROP (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 6,7)

Diez de los once ECA incluyeron la evaluación de la recurrencia de la ROP (en tres, se consideró como unidad de análisis al RN y/u ojos; en cuatro únicamente al RN y en tres, a los ojos).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recurrencia de la ROP al comparar el uso antiangiogénicos vs. láser convencional, independientemente de la unidad de análisis empleada (RR = 1,32 [0,55 - 3,20]; 6 estudios, 660 RN y RR = 1,73 [0,31 - 9,75]; 6 estudios, 828 ojos). Sin embargo, se detectó elevada heterogeneidad en ambos metaanálisis. En el análisis por subgrupos considerando tipo de AntiVEGF y zona afectada, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 14).

Tabla 14. Comparación eficacia antiangiogénicos vs. láser en la recurrencia de la ROP

| Resultado o subgrupo | n estudios | n participantes | Efecto estimado |
|---|------------|-----------------|---------------------------|
| Unidad de análisis = Recién Nacido | | | |
| Regresión Global | 6 | 660 | 1.32 [0.55, 3.20] |
| Regresión por Tipo de ANTIVEGF | 6 | 660 | 1.32 [0.55, 3.20] |
| - Bevacizumab vs. láser | 3 | 252 | 1.50 [0.13, 16.82] |
| - Pegaptanib (+ Láser) vs Láser (+ crioterapia) | 1 | 76 | 0.29 [0.12, 0.70] |
| - Ranibizumab vs. Láser | 2 | 332 | 1.97 [0.97, 4.01] |
| Regresión por Zona | 6 | 565 | 1.25 [0.48, 3.25] |
| - Zona 1 | 1 | 48 | 0,09 [0,02 - 0,37] |
| - Zona 1 ó II | 3 | 388 | 1,08 [0,46 - 2,51] |
| - Zona II | 2 | 129 | 9.98 [2.45, 40.67] |
| Unidad de análisis = Ojos | | | |
| Regresión global | 6 | 828 | 1,73 [0,31 - 9,75] |
| Regresión por Tipo de ANTIVEGF | 6 | 828 | 1,73 [0,31 - 9,75] |
| - Bevacizumab vs. láser | 5 | 728 | 1,07 [0,23 - 5,05] |
| - Pegaptanib (+ Láser) vs Láser (+ crioterapia) | 1 | 100 | 13 [3,26 - 51,87] |

| Regresión por Zona | 6 | 828 | 1,28 [0,30, 5,44] |
|---------------------------|----------|------------|--------------------------|
| - Zona 1 | 2 | 152 | 0,11 [0,03 -0,41] |
| - Zona 1 ó II | 1 | 28 | 3,00 [0,35 - 25,46] |
| - Zona II | 4 | 648 | 2,59 [0,45 - 14,97] |

Fuente: Elaboración propia

La tasa de recurrencia en RN con ROP fue menor cuando se empleó la terapia combinada de pegaptanib con láser en comparación con monoterapia con láser. No se encontraron diferencias cuando se comparó el bevacizumab vs. láser. En el caso del ranibizumab, se observó un incremento de la recurrencia aunque en el límite de la significación estadística (1.97 [0.97, 4.01]). Cuando se empleó como unidad de análisis el ojo, se corroboró este incremento, el cual fue, en este caso, estadísticamente significativo (13.00 [3.26, 51.87]).

El uso de ANTIVEGF se asoció con **una significativa reducción de la recurrencia de ROP en la zona I**, independientemente de la unidad de análisis utilizada: RR [IC95%] = 0.09 [0.02, 0.37] RN y RR = 0.11 [0.03, 0.41] ojos. En el caso de la Zona 2, el uso de ANTIVEGF se asoció con una mayor recurrencia con el uso de ANTIVEGF, aunque esta diferencia sólo mostró significación estadística cuando la unidad de análisis es el RN RR [IC95%] = 9.98 [2.45, 40.67]. El RR estimado a través del meta-análisis de estudios que emplearon como unidad al ojo fue 2.59, aunque con un IC95% = [0.45, 14.97] (Anexo 4).

El efecto de Anti VEGF en la recurrencia de la ROP es muy incierto.

COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 5,6)

Las complicaciones oftalmológicas incluyen un conjunto de desenlaces, que globalmente fueron valorados por el ETI como importantes. El ETI sugirió considerar estos desenlaces de manera independiente, dada su diferente relevancia clínica en la evolución del recién nacido. Se incluyen en este grupo:

- a. Endoftalmitis
- b. Cataratas
- c. Hemorragia vítrea
- d. Hemorragia retinal

Si bien la vitrectomía se consideró inicialmente dentro de las complicaciones oculares, se decidió no incluirla en este apartado dado que se analizaría en una sección independiente.

a. Endoftalmitis

Se identificaron 4 ECA que evaluaron la incidencia de endoftalmitis post-tratamiento. En todos los casos, la unidad de análisis fueron los RN. De los 4 estudios, en tres no se detectaron casos de infecciones en ninguno de los grupos de comparación. Sólo se observó un caso de endoftalmitis en el ECA de Stahl (2019), en la rama de ranibizumab (0,1 mg), en el que se observó un caso. El efecto global no mostró diferencias entre ANTIVEGF y láser (2.72 [0.11, 65.76]) (Anexo 4).

El efecto de Anti VEGF en la incidencia de endoftalmitis es muy incierto.

b. Cataratas

Se identificaron 5 ECA que evaluaron la incidencia de cataratas post-tratamiento. En todos los casos, se tomó el ojo como unidad de análisis. De los 5 estudios, en dos se detectaron casos de cataratas en los distintos grupos de tratamiento, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El efecto global no mostró diferencias entre ANTIVEGF y láser (RR [IC95%] = 0.80 [0.13, 4.96]) (Anexo 4).

El efecto de Anti VEGF en la incidencia de cataratas es muy incierto.

c. Hemorragia retinal

Se identificaron 2 ECA que reportaron la incidencia de hemorragia retinal post-tratamiento tomando a RN como unidad de análisis³. Ambos estudios compararon ranibizumab vs. láser. El efecto global no mostró diferencias entre el uso de ranibizumab y láser (RR [IC95%] = 1,01 [0,52, 1,97]) (Anexo 4).

El efecto de Anti VEGF en la incidencia de hemorragia de la retina es muy incierto.

d. Hemorragia vítrea

Se identificaron 2 ECA que reportaron la incidencia de hemorragia vítrea post-tratamiento tomando a RN como unidad de análisis. En una de las ramas del estudio de Stahl (2019) se encontró una frecuencia de 5% de hemorragia vítrea en el grupo que recibió ranibizumab 0,1 mg. vs ningún caso en el grupo con láser, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El efecto global fue RR [IC95%] = 8,06 [0,44 - 147, 10] (Anexo 4).

El efecto de Anti VEGF en la incidencia de hemorragia vítrea es muy incierto.

SECUELAS OFTALMOLÓGICAS (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 5,3)

Las secuelas oftalmológicas incluyen un conjunto de desenlaces, que globalmente fueron valorados por el ETI como importantes. El ETI sugirió considerar estos desenlaces de manera independiente, dada su diferente relevancia clínica en la evolución del recién nacido. Se incluyeron 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 -5 D) y equivalentes esféricos.

a. Desprendimiento de retina

Se identificaron 7 ECA que reportaron la incidencia de desprendimiento de retina post-tratamiento tomando a RN como unidad de análisis⁴. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación en el análisis global y por subgrupo considerando el tipo de ANTIVEGF: el efecto global observado fue RR [IC95%] = 0,54 [0,20 - 1,45] (Anexo 4).

El uso de Anti VEGF podría disminuir la incidencia de desprendimiento de retina.

b. Tracción de la mácula o ectopia

Se identificaron 4 ECA que reportaron la incidencia de tracción o ectopia de la mácula post-tratamiento. El análisis se realizó tomando como unidad al ojo, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa a favor de los AntiVEFG (RR [IC95%] = 0,19 [0,11-0,34]). En el análisis por subgrupo se observó que, tanto bevacizumab como la terapia combinada de pegaptanib (+ láser) presentaron una incidencia de esta complicación significativamente menor en comparación con la monoterapia con láser y la terapia combinada de láser + crioterapia, respectivamente. En el caso de ranibizumab, si bien el efecto fue 0,42, esta reducción a favor del ANTIVEGF no fue estadísticamente significativa (Anexo 4).

El uso de Anti VEGF probablemente reduce la incidencia de la tracción de la mácula.

³ Autrata (2012) también reporta este desenlace, aunque emplea como unidad de análisis al ojo. Si bien en ambos grupos (Pegaptanib (+ láser) vs. Láser) se reportan casos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

⁴ Dos estudios de seguimiento reportan este desenlace, pero los casos de desprendimiento ocurrieron durante el período de seguimiento del primer estudio, por lo que no se los incluye en el metaanálisis (Marlow 2021, extensión de Stahl 2019 y Lepore 2018, extensión de Lepore 2014).

c. Errores de refracción

Miopía muy alta

Se identificaron 2 ECA (Geloneck 2014 y Marlow 2021) que reportaron los resultados a 2,5 años y 2 años de seguimiento, respectivamente, de RN incluidos en los estudios de Mintz-Hittner 2011 y Stahl 2019. Se observó que los RN que fueron tratados con antiangiogénicos presentaron una reducción significativa de la miopía muy alta en comparación con aquellos cuya ROP fue tratada con láser: RR [IC95%] = 0,24 [0,11-0,52]. Esta reducción del riesgo de miopía muy alta se observó tanto en RN tratados con bevacizumab RR [IC95%] = 0,11 [0,03-0,34] como ranibizumab RR [IC95%] = 0,33 [0,18-0,61] (Anexo 4).

El uso de Anti VEGF podría reducir la incidencia de miopía muy alta (mayor a 8 dioptrías).

Miopía alta

Los estudios de Geloneck 2014 y Marlow 2021 también reportaron la frecuencia de miopía alta, pero en este caso no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre antiangiogénicos y láser (RR [IC95%] = 0,51 [0,10 - 2,54]). Esto se debe fundamentalmente a los resultados del estudio de seguimiento de Geloneck, cuyo RR [IC95%] = 1,12 [0,49 - 2,60]. En contraste, en el caso del estudio de Marlow, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del ranibizumab, con una menor incidencia de miopía alta en comparación con los RN tratados con láser RR [IC95%] = 0,22 [0,08 - 0,62].

El efecto de AntiVEFG en la miopía alta es muy incierto.

Equivalentes esféricos (EE)

Algunos estudios no incluyeron la evaluación de la miopía pero sí de los equivalentes esféricos en los RN tratados con ANTIVEGF (Bevacizumab) vs. láser. En tres de los estudios (Geloneck 2014 y Lepore 2018) se observó una diferencia a favor de este grupo en comparación con láser, con una media de EE más alta. Sin embargo, el estudio de O'Keefe 2016 y Rohipoor 2019 reportan un efecto en sentido inverso. El análisis global muestra una diferencia de medias de 3,38 a favor de AntiVEFG, pero que no alcanza la significación estadística IC95% [- 0,90 - 7,67] (Anexo 4).

El efecto de AntiVEFG en los EE es muy incierto.

MORTALIDAD (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 5,1)

Se identificaron 3 ECA que evaluaron la mortalidad antes del alta, no encontrándose diferencias entre los grupos, con un RR [IC95%] = 0,94 [0,40 - 2,23] (Anexo 4). Sólo dos ECA reportaron los datos de la mortalidad post-alta, sin encontrarse diferencias entre el grupo tratado con AntiVEFG y el tratado con láser RR [IC95%] = 3,73 [0,42 - 33,34] (Anexo 4).

El efecto de Anti VEGF en la mortalidad es muy incierto.

ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO

Se identificaron sólo dos ECA que evaluaron las alteraciones del neurodesarrollo. Uno de los estudios (Kennedy 2018) corresponde a 18-28 meses de edad corregida en uno de los centros (Centro de Ciencias de la Salud, Universidad de Texas), que participaron en el estudio de Mintz-Hittner (BEAT-ROP). El otro estudio (Marlow 2021) corresponde al seguimiento entre las 20-28 semanas de edad corregida de la cohorte de recién nacidos incluidos en el ensayo de Stahl (2019).

Para la valoración de alteraciones del neurodesarrollo, se consideraron los siguientes resultados: Incidencia de parálisis cerebral; Retraso del neurodesarrollo: Cognitivo (Escala de Bayley) y Motor (Escala de Función motora).

a. Incidencia de parálisis cerebral

Ambos estudios estimaron la incidencia de parálisis cerebral en los dos grupos comparados, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Anexo 4).

b. Retraso del Desarrollo Cognitivo

Kennedy (2018) evaluó el desarrollo cognitivo a través de la escala de Bayley. Si bien el estimador puntual fue mayor para el grupo tratado con bevacizumab en comparación con el tratado con láser, la diferencia de las medianas del índice no fue estadísticamente significativa: grupo bevacizumab mediana 85 rango 60-100 vs. grupo láser mediana 65 rango 55-100 (diferencia de medianas 10 IC95% [-5 a 30]). Esta diferencia a favor del bevacizumab podría ser explicada por una mayor edad gestacional y peso al nacer y menor tiempo de estadía hospitalaria de este grupo.

Marlow (2021) evaluó la recepción visual y el lenguaje expresivo y comprensivo por medio de la Escala de Mullen para el aprendizaje temprano. Los índices de los tres grupos incluidos en el estudio (ranibizumab 0,2; ranibizumab 0,1 y láser) fueron menores a los de la población sin riesgo, pero no se observaron diferencias intragrupo antes y después de ajustar por potenciales confundidores.

c. Retraso del Desarrollo Motor

Ambos estudios estimaron la incidencia de trastornos motores moderados (Grado II) y severos (grado III - IV) a través de la Escala de Función Motora. No se encontraron diferencias en la frecuencia de trastornos motores moderados entre los recién nacidos tratados con antiangiogénicos vs. láser; sin embargo, en el caso de los trastornos motores graves, se observó una diferencia a favor de los antiangiogénicos (Anexo 4).

Hallazgos de revisiones sistemáticas que incluyeron estudios observacionales

La presente revisión sólo incluyó ensayos clínicos aleatorizados, dada la limitación que poseen los estudios observacionales para evaluar el efecto independiente en el neurodesarrollo de los antiangiogénicos en presencia de múltiples variables confundentes. Aun cuando algunos estudios ajustaron por estas variables, no siempre se incluyeron todos los factores que impactan en el neurodesarrollo de los RN de alto riesgo. Se describen a continuación los resultados de dos RS (Tsai 2020 y Kaushal 2020) que incluyeron estudios observacionales sobre la efectividad de los antiangiogénicos vs. láser en el desarrollo neuromotor.

- Tsai (2020) identificó 8 estudios, aunque 6 reportaron los resultados sobre desarrollo neuromotor y fueron incluidos en el análisis. De estos, sólo uno (Kennedy 2018) es un ensayo clínico controlado; los 5 restantes son estudios observacionales de calidad baja o muy baja. El *riesgo de compromiso severo del desarrollo neuromotor*⁵ (CSDN) fue similar tanto en el grupo tratado con bevacizumab como en aquel tratado con láser (OR = 1,39 (95% CI [0,98 - 1,97]; $I^2 = 4\%$). El análisis por área no evidenció tampoco diferencias entre los grupos. En el área cognitiva, la diferencia de media del índice de Bayley fue -2,10 IC 95% [-4,94 - 0,74], $I^2 = 0\%$; en el área del lenguaje, la diferencia de medias entre el grupo con bevacizumab vs. láser fue -1,38 IC 95% [-5,52 - 2,75], $I^2 = 0\%$; en el área motora, la diferencia de medias entre ambos grupos fue -3.35 IC 95% [-6.97 - 0.27]. Tampoco se observaron diferencias en la frecuencia de parálisis cerebral entre los dos grupos (OR = 1.20 IC 95% [0,56 - 2,55]).

⁵ El CSDN se evaluó a través del índice compuesto del Bayley-III, que incluye los índices del área cognitiva, del lenguaje y motor. Se consideró que estaba presente si cualquiera de estos era menor a 70 ó si había pérdida auditiva severa aparente (requiere implante coclear o dispositivos auditivos) ó compromiso visual severo (retracción de la mácula, desprendimiento de retina, compromiso visual bilateral).

En síntesis, esta RS no identificó diferencias en ninguno de los resultados de neurodesarrollo, con una certeza de evidencia baja, fundamentalmente por la baja calidad de los estudios incluidos.

- Kaushal (2020) identificó 13 estudios, de los cuales sólo uno (Kennedy 2018) es un ensayo clínico controlado. No se encontraron diferencias en CSDN al comparar el grupo tratado con bevacizumab vs. el tratado con láser, tanto antes como luego de ajustar por otras variables (OR ajustado 2,14 IC 95% 0,77 - 5,98; 3 estudios; 535 participantes, $I^2 = 66\%$). Tampoco se hallaron diferencias en el compromiso moderado del desarrollo neuromotor (1,56; IC 95% 0,85 - 2,84; 3 estudios; 293 participantes, $I^2 = 0\%$) y la frecuencia de parálisis cerebral (1,70; IC 95% 0,38, 7,60; 1 estudio, 64 participantes, $I^2 =$ no disponible).

En síntesis, esta RS no identificó diferencias en ninguno de los resultados de neurodesarrollo, con una certeza de evidencia baja, fundamentalmente por la baja calidad de los estudios incluidos.

Tabla 15. Tabla de resumen de los resultados

Anti VEGF comparado con fotocoagulación láser para tratamiento de la ROP

Paciente o población: tratamiento de la ROP

Configuración:

Intervención: anti VEGF

Comparación: fotocoagulación láser

| Desenlaces | Nº de participantes (estudios) | Efecto relativo (95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) | | Diferencia de riesgo | Certeza de la evidencia (GRADE) | Comentarios |
|--|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| | | | Riesgo con fotocoagulación láser | Riesgo con anti VEGF | | | |
| Regresión de la ROP (Reg-ROP - Unidad de Análisis = RN) evaluado con: Ret-Cam seguimiento: rango 6 meses a 20 meses (CRÍTICO) | 581 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 1.11 (0.92 a 1.35) | 701 por 1.000 | 778 por 1.000 (645 a 946) | 7,8% más (desde 5,6% hasta 24,5% más) | ⊕⊕○○ Baja ^b | El uso de Anti VEGF podría aumentar la regresión de la ROP |
| Recurrencia de la ROP (Rec-ROP) evaluado con: Ret-Cam seguimiento: rango 6 meses a 20 meses (IMPORTANTE) | 660 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 1.32 (0.55 a 3.20) | 217 por 1.000 | 287 por 1.000 (119 a 695) | 11,3% más (desde 9,8% hasta 47,8% más) | ⊕○○○ Muy baja ^{f,b,c} | El efecto de Anti VEGF en la recurrencia de la ROP es muy incierto. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Endoftalmitis (EOF) evaluado con: Ret-Cam seguimiento: rango 6 meses a 20 meses (IMPORTANTE) | 486 (3) Experimentos controlados aleatorios [ECAs] | RR 2.72 (0.11 a 66.70) | 0 por 1.000 | 0 por 1.000 (0 a 0) | 0% (desde 20% menos hasta 90% más) | ⊕○○○ Muy baja ^{d,e} | El efecto de Anti VEGF en la endoftalmitis es muy incierto. |
| Cataratas (CTS) evaluado con : Unidad de análisis = ojos seguimiento: rango 6 meses a 20 meses (IMPORTANTE) | 1340 (5) Experimentos controlados aleatorios [ECAs] | RR 0.62 (0.03 a 11.55) | 5 por 1.000 | 3 por 1.000 (0 a 56) | 0,2% | ⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g} | El efecto de Anti VEGF en la incidencia de cataratas es muy incierto. |
| Hemorragia de retina (Hem-Ret) seguimiento: media 6 meses (IMPORTANTE) | 332 (2) Experimentos controlados aleatorios [ECAs] | RR 1.01 (0.52 a 1.97) | 93 por 1.000 | 94 por 1.000 (48 a 184) | 0,1% | ⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g} | El efecto de Anti VEGF en la incidencia de hemorragia de la retina es muy incierto. |
| Hemorragia Vitrea (Hem-Vit) seguimiento: media 6 meses (IMPORTANTE) | 332 (2) Experimentos controlados aleatorios [ECAs] | RR 8.06 (0.44 a 147.10) | 0 por 1.000 | 0 por 1.000 (0 a 0) | 0% | ⊕○○○ Muy baja ^{d,e} | El efecto de Anti VEGF en la incidencia de hemorragia vítrea es muy incierto. |
| Desprendimiento de retina (Des-Ret) evaluado con: Unidad de análisis = Ojos seguimiento: rango 6 meses a 20 meses (IMPORTANTE) | 772 (7) Experimentos controlados aleatorios [ECAs] | RR 0.54 (0.20 a 1.45) | 30 por 1.000 | 16 por 1.000 (6 a 44) | 1,4% menos (desde 2,4% menos hasta 1,4% más) | ⊕⊕○○ Baja ^{d,e,f} | El uso de Anti VEGF podría disminuir la incidencia de desprendimiento de retina |
| Tracción de mácula (Tr-Mac) evaluado con: Unidad de Análisis = Ojos seguimiento: rango 6 meses a 20 meses (IMPORTANTE) | 1204 (4) Experimentos controlados aleatorios [ECAs] | RR 0.19 (0.11 a 0.34) | 119 por 1.000 | 23 por 1.000 (13 a 40) | 9,6% menos (desde 10,6% menos hasta 7,8% menos) | ⊕⊕⊕○ Moderado ^{d,f} | El uso de Anti VEGF probablemente reduce la incidencia de la tracción de la mácula |
| Miopía muy alta (mayor a 8 dioptrías) (Miop-MA) evaluado con: Unidad de análisis = ojos | 583 (2) Experimentos controlados aleatorios [ECAs] | RR 0.24 (0.11 a 0.52) | 219 por 1.000 | 53 por 1.000 (24 a 114) | 16,6% menos (desde 19,5% menos hasta 10,5% menos) | ⊕⊕○○ Baja ^h | El uso de Anti VEGF podría reducir la incidencia de miopía muy alta (mayor a 8 dioptrías) |

| | | | | | | |
|---|--|---|---------------|-----------------------------------|--|---|
| seguimiento: media 2,3 años (IMPORTANTE) | | | | | | |
| Miopía alta (Mayor a 5 dioptrías) (Miop-A) evaluado con: Unidad de Análisis = ojos seguimiento: media 2,3 años (IMPORTANTE) | 310 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 0.51 (0.10 a 2.54) | 160 por 1.000 | 81 por 1.000 (16 a 406) | | ⊕○○○ Muy baja ^{fi,j} El efecto de Anti VEGF en la miopía alta es muy incierto. |
| Mortalidad antes del alta (IMPORTANTE) | 511 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | RR 0.94 (0.40 a 2.23) | 40 por 1.000 | 38 por 1.000 (16 a 90) | 0,2% más (desde 2,4% menos hasta 5% más) | ⊕○○○ Muy baja ^{fi} El efecto de Anti VEGF en la mortalidad es muy incierto. |

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- De los 6 estudios incluidos, todos tienen un alto riesgo de sesgo de realización y detección, dado que no se utiliza el enmascaramiento. Además, de los 6, sólo en 3 se describe el método empleado para la valoración del resultado y no siempre es el mismo.
- Se observa una alta heterogeneidad ($I^2 = 66\%$), la que podría ser debida a diversos factores (por ej. tipo de ANTIVEGF empleado, modalidad de aplicación, zona de la ROP afectada).
- Se observa una alta heterogeneidad ($I^2 = 88\%$), la que podría ser debida a diversos factores (por ej. tipo de ANTIVEGF empleado, modalidad de aplicación, zona de la ROP afectada).
- La evaluación del outcome no empleó enmascaramiento.
- El IC 95% del efecto global incluye: 1. El valor de no efecto; 2. valores indicativos tanto de un beneficio como un daño considerable asociado a la intervención. El número de eventos es muy reducido.
- Riesgo serio de análisis (Error de Unidad de Análisis) en los estudios incluidos (aleatorización por RN y análisis por ojo).
- Evidencia de inconsistencia moderada ($I^2 = 43\%$)
- Evidencia de inconsistencia moderada ($I^2 = 48\%$)
- Evidencia de inconsistencia alta ($I^2 = 83\%$)
- El IC 95% del efecto global incluye: 1. El valor de no efecto; 2. valores indicativos tanto de un beneficio como un daño considerable asociado a la intervención.

Marco de la Evidencia a la decisión (EtD)

PICO 3:

En RN Prematuros con ROP severa: Uso de Antiangiogénicos (AntiVEFG) vs. Láser convencional

Pregunta de recomendación:

En RN Prematuros con ROP severa ¿Deberían usarse antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)?

(Figuras en el anexo 5)

Balance entre beneficios y los daños

El 55,4 % de los panelistas cree que Sí o probablemente Sí tiene un balance de efectos positivo. El panel expresó diferentes opiniones respecto al tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP) con antiangiogénicos en comparación con el tratamiento láser. Algunos participantes señalaron que los estudios publicados demuestran que el tratamiento láser no supera en beneficios al tratamiento con antiangiogénicos. Argumentaron que los antiangiogénicos reducen las patologías secundarias y las consecuencias de la afectación de la estructura anatómica, como la miopía o el glaucoma. Algunos destacaron que el uso de antiangiogénicos es beneficioso en casos de ROP agresiva en zonas I y II posteriores, al bloquear o inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) responsable de la proliferación anómala de los vasos en la retina inmadura. Y que la ROP agresiva y ROP zona I y II posteriores mostraron “mejoras” con relación al láser en cuanto a menores complicaciones estructurales maculares.

También mencionaron que el tratamiento con antiangiogénicos puede requerir un tratamiento combinado con láser y que permite un mayor desarrollo de la retina funcionante.

En cuanto a los riesgos, se mencionó la necesidad de controles luego del tratamiento y la posible aplicación de láser posteriormente.

En resumen, la elección del tratamiento adecuado (antiangiogénicos o láser) depende del grado y estadio de la ROP en cada caso individual. En caso de que se haga sólo tratamiento con antiangiogénicos, debe estar garantizado el seguimiento posterior y a largo plazo.

Aceptabilidad

El 86,3% del panel consideró que esta intervención Probablemente Sí o Sí sería aceptada por cuidadores y profesionales sanitarios.

La mayoría del panel indicó que el tratamiento con antiangiogénicos sería aceptado por los padres y cuidadores en casos de retinopatía del prematuro (ROP) debido a los beneficios que ofrece, como la regresión de la enfermedad y la prevención de daños estructurales secundarios. Específicamente, en casos de ROP agresiva en zona I o zona II posterior, prefirieron el uso de antiangiogénicos. Sin embargo, señalaron la importancia de explicar adecuadamente a los padres los beneficios y riesgos de este tratamiento en comparación con otras opciones, como el láser. También se mencionó que la aceptación puede depender del seguimiento cercano por parte del oftalmólogo y de la disponibilidad de recursos y personal capacitado. En general, se consideró que los tratamientos son bien aceptados debido al impacto significativo que tienen en el resultado visual a largo plazo de los pacientes con ROP tratada.

Uso de recursos y costos

El 77,1% del panel consideró que no tiene impacto o reduciría costos.

El panel destacó que el uso de antiangiogénicos en multidosis presenta ventajas en términos de accesibilidad y requerimientos de experticia en comparación con el láser. Se mencionó que el costo de los equipos láser es elevado en la primera compra, pero el mantenimiento es más económico. Por otro lado, se indicó que el costo de la curva de aprendizaje profesional es mayor con el láser. En cuanto a los costos de los antiangiogénicos, señalaron que varían y pueden ser modificados varias veces al año. Se mencionó que existen diferencias en los costos de los antiangiogénicos aprobados por organismos reguladores como la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), y que el uso off-label del bevacizumab, ampliamente utilizado mundialmente, puede ser una opción más económica.

En general, se destacó que el costo del tratamiento de la ROP debe considerarse en relación con los beneficios obtenidos para el paciente, y que el tratamiento adecuado debe ser determinado por el oftalmólogo en función del diagnóstico preciso.

Impacto en la equidad

El 68,2% del panel consideró que el impacto en la equidad es probablemente positivo o positivo. El panel destacó que el uso de antiangiogénicos puede ser beneficioso en lugares donde no se cuenta con láser, ya que brinda una alternativa de tratamiento y evita dejar sin tratamiento a pacientes de riesgo. Se mencionó que aprender a realizar el tratamiento con antiangiogénicos es más rápido que con láser, lo que favorece que un mayor número de oftalmólogos pueda realizarlo. Se mencionó que el uso de antiangiogénicos debe ser realizado siguiendo las indicaciones de la Clasificación Internacional de Retinopatía del Prematuro, Tercera Edición (ICROP3). Se señaló que el bevacizumab, es ampliamente utilizado a nivel mundial con alta eficacia y efectividad. También se destacó que el tratamiento con antiangiogénicos y láser son complementarios y no compiten entre sí, ya que cada uno tiene indicaciones precisas según la localización y gravedad de la ROP. Se subrayó la importancia de evaluar a cada paciente individualmente y de implementar el tratamiento con equidad en todos los servicios de neonatología.

Además, se mencionó que el uso de antiangiogénicos fraccionados puede ser una opción de bajo costo en la práctica pública.

Factibilidad de implementación

El 86,4% del panel consideró que es factible o probablemente lo sea.

El panel mencionó además que el uso de antiangiogénicos puede aumentar la regresión de la ROP y disminuir la incidencia del desprendimiento de retina, aunque señalaron que el efecto en otras complicaciones de la ROP es incierto. Se destacó la factibilidad del tratamiento con antiangiogénicos, siempre y cuando se respeten las indicaciones de zona y grado de acuerdo con la clasificación ICROP3. Se mencionó que la curva de aprendizaje para el procedimiento es corta y que la accesibilidad al medicamento puede ser una limitante. Se subrayó la importancia de contar con ambos tratamientos y personal capacitado. Se indicó que el uso de antiangiogénicos es factible en lugares donde no se cuenta con equipo láser y se enfatizó que la factibilidad de aplicar uno u otro tratamiento depende de cada caso, de los recursos disponibles y de la capacidad del profesional. Se mencionó que en casos de ROP agresiva, el uso de antiangiogénicos es una indicación adecuada.

Tabla 16. Marco de la evidencia a la decisión para la PICO 3: En RN Prematuros con ROP severa ¿Deberían usarse antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)?

| | | | | | | | |
|---|-------------------------|-------|-------------------------|---|--|--|---|
| Problema | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |
| Efectos deseables | No se sabe | Varía | - | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande |
| Efectos indeseables | No se sabe | Varía | - | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande |
| Certeza de la evidencia | No se incluyen estudios | | - | Muy baja | Baja | Moderada | Alta |
| Valores | ... | | - | Importante incertidumbre o variabilidad | Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad | Sin importante incertidumbre o variabilidad |
| Balance de efectos | No se sabe | Varía | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Recursos requeridos | No se sabe | Varía | Costos altos | Costos moderados | Costos o ahorros insignificantes | Ahorros moderados | Ahorros altos |
| Certeza de los recursos requeridos | No se incluyen estudios | | - | Muy baja | Baja | Moderada | Alta |
| Costo-efectividad | No se sabe | Varía | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Equidad | No se sabe | Varía | Reducida | Probablemente reducida | Probablemente sin impacto | Probablemente aumentada | Aumentada |
| Aceptabilidad | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |
| Factibilidad | No se sabe | Varía | - | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | Sí |

Fuente: Elaboración propia

BIBLIOGRAFÍA

1. Alda E, Lomuto CC, Benítez AM, et al. Results of the National Program for the Prevention of Blindness in Childhood by Retinopathy of Prematurity in Argentina. 2004;1;116(6):386-393. doi:10.5546/aap.2018.eng.386
2. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP) Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. *Minist Salud Nación Argent*. Published online 2016. <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/>
3. Resultados del Programa Nacional de Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro en Argentina (2004-2016). *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):386-393.
4. Wilhelmus R, Vernooij M. Updated clinical guidelines: improving their methods and reporting. Published online 2018.
5. Salud OP. *Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad*. OPS; 2018.
6. Consortium AGREENS. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. Published online 2009. <http://www.guiasalud.es>
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358(8900488, bmj, 101090866).
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
9. Lui K, Jones LJ, Foster JP, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(ue 5).
10. Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, et al. Initial Oxygen Use for Preterm Newborn Resuscitation: A Systematic Review With Meta-analysis. *Pediatrics*. 2019;Jan;143(1):e20181828. doi:10.1542/peds.2018-1828.
11. Brown JVE, Moe-Byrne T, Harden M, McGuire W. Lower versus Higher Oxygen Concentration for Delivery Room Stabilisation of Preterm Neonates: Systematic Review. *PLoS ONE*. 2012;7(12):52033. doi:10.1371/journal.pone.0052033
12. Lundstrøm KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73(2). doi:10.1136/fn.73.2.f81
13. Harling AE, Beresford MW, Vince GS, Bates M, Yoxall CW. Does the use of 50% oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? *Arch Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;Sep;90(5):F401-5. doi:10.1136/adc.2004.059287.
14. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. *Pediatrics*. 2008;Jun;121(6):1083-9. doi:10.1542/peds.2007-1460

15. Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Saenz P, Gimeno A. *Achievement of Targeted Saturation Values in Extremely Low Gestational Age Neonates Resuscitated with Low or High Oxygen Concentrations: A Prospective, Randomized Trial*. 875-81
16. Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e439-e449. doi:10.1542/peds.2009-0434
17. Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study. *Pediatrics*. 2011;Aug;128(2):e374-81. doi:10.1542/peds.2010-3130.
18. Armanian AM, Badiie Z. Resuscitation of preterm newborns with low concentration oxygen versus high concentration oxygen. *J Res Pharm Pr*. 2012;Jul;1(1):25-9. doi:10.4103/2279-042X.99674.
19. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen S JR, RC W, M.H. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics*. 2013;Dec;132(6):e1488-96. doi:10.1542/peds.2013-0978
20. Aguar M, Brugada M, Escobar J, Cubells E, Kuligowski J, Cernada M. Resuscitation of ELBW infants with initial FiO₂ of 30% vs. 60%, a randomized, controlled, blinded study: the REOX trial. *Pediatr Acad Soc*. 2002-2015. 2013.
21. Kumar VH, Wynn K, Ryan RM, Nielsen L, Reynolds AM, Carrion V. Randomized trial of varying levels of oxygen (21%, 40% and 100%) at resuscitation in premature infants < 32 wks GA. In: *Pediatric Academic Societies' Abstract Archive 2002-2015*. ; 2012.
22. Rook D, VAntiVEGFrdingerbroek H, Schierbeek H, Eijk AC, Escobar J, Longini M. A double blind, randomized controlled trial on the resuscitation of preterm infants with 30% versus 65% oxygen at birth. 2012;(ives of Disease in Childhood97(Suppl 2):A113).
23. Boronat N, Aguar M, Rook D, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes of Preterms Resuscitated With Different Oxygen Fractions. *Pediatrics*. 2016;Dec;138(6):e20161405. doi:10.1542/peds.2016-1405.
24. Oei JL, Saugstad OD, Lui K, Wright IM, Smyth JP, Craven P. Targeted oxygen in the resuscitation of preterm infants, a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2017;139(1). doi:10.1542/peds.2016-1452;
25. Thamrin V, Saugstad OD, Tarnow-Mordi W. Preterm infant outcomes after randomization to initial resuscitation with FiO₂ 0.21 or 1.0. *J Pediatr*. 2018;201:55-61.
26. Dekker J, Martherus T, Lopriore E, et al. The Effect of Initial High vs. Low FiO₂ Breath Effort Preterm Infants Birth Randomized Control Trial *Front Pediatr*. 2019;7(504). doi:10.3389/fped.2019.00504.
27. Fierson WM, Capone A Jr. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. Published online 2015.
28. Athikarisamy SE, Patole S, Lam GC, Dunstan C, Rao S. Screening for retinopathy of prematurity (ROP) using wide-angle digital retinal photography by non-ophthalmologists: a

- systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2015;Mar;99(3):281-8. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-304984.
29. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WT, Flynn JT. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: Preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J ANTI-VEGF POS*. 2002;6(2):64-70. doi:10.1067/mpa.2002.121616
 30. Chiang MF, Wang L, Busuioc M, et al. Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis: accuracy, reliability, and image quality. *Arch Ophthalmol*. 2007;(v;125(11):1531-8). doi:10.1001/archophth.125.11.1531.
 31. Weaver DT, Murdock TJ. Telemedicine detection of type 1 ROP in a distant neonatal intensive care unit. *J AAO*. 2012;Jun;16(3):229-33. doi:10.1016/j.jpos.2012.01.007.
 32. Quinn GE, Ying GS, Daniel E, et al. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2014;Oct;132(10):1178-84. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1604.
 33. Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB, Henderson MT, Leng T, Moshfeghi DM. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol*. 2015;Apr;50(2):101-6. doi:10.1016/j.jcjo.2014.11.005.
 34. Wongwai P, Suwannaraj S, Asawaphureekorn S. Diagnostic accuracy of a digital fundus photographic system for detection of retinopathy of prematurity requiring treatment (ROP-RT). *PLoS One*. 2018;31;13(7):e0201544. doi:10.1371/journal.pone.0201544.
 35. Maka E, Kovács G, Imre L, et al. The validity of telemedicine-based screening for retinopathy of prematurity in the Premature Eye Rescue Program in Hungary. *J Telemed Telecare*. 2021;Jul;27(6):367-375. doi:10.1177/1357633X19880113
 36. Karkhaneh R, Ahmadraji A, Riazi Esfahani M, et al. The Accuracy of Digital Imaging in Diagnosis of Retinopathy of Prematurity in Iran: A Pilot Study. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;Jan-Mar;14(1):38-41. doi:10.4103/jovr.jovr_187_17.
 37. Cheng QE, Daniel E, Pan W, et al. Plus Disease in Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase ROP (e-ROP) Study: Characteristics, Predictors, and Accuracy of Image Grading. *Ophthalmology*. 2019;Jun;126(6):868-875. doi:10.1016/j.ophtha.2019.01.021.
 38. 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;17;10(6):e0129383. doi:10.1371/journal.pone.0129383.
 39. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online January 8, 2018. doi:10.1002/14651858
 40. Li Z, Zhang Y, Liao Y, Zeng R, Zeng P, Lan Y. 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;30;18(1):19. doi:10.1186/s12886-018-0685-6.
 41. 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(12):0225643. doi:10.1371/journal.
42. 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(5):806-815.
 43. Popovic MM, Nichani P, Muni RH, Mireskandari K, Tehrani NN, Kertes PJ. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A Meta-Analysis of 3701 Eyes. *Surv Ophthalmol*. Published online 2020:66 4 572-584.
 44. Tsai CY, Yeh PT, Tsao PN, Chung YE, Chang YS, Lai TT. Neurodevelopmental Outcomes after Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;Jun;128(6):877-888. doi:10.1016/j.ophtha.2020.11.012.
 45. Kaushal M, Razak A, Patel W, Pullattayil AK, Kaushal A. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2021;Jun;41(6):1225-1235. doi:10.1038/s41372-020-00884-9.
 46. Kong Q, Ming WK, Mi XS. Refractive outcomes after intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;10;11(2):e042384. doi:10.1136/bmjopen-2020-042384.
 47. Mintz-Hittner_HA K, Chuang_AZ. _BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-615.
 48. Geloneck_MM CAZ, WL C, MG H, AA N, EA P. BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1327-1333.
 49. 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;26;394(10208):1551-1559. doi:10.1016/S0140-6736(19)31344-3.
 50. Marlow N, Stahl A, Lepore D, 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;Oct;5(10):698-707. doi:10.1016/S2352-4642(21)00195-4.
 51. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2212-2219.
 52. 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;Feb;125(2):218-226. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.005.
 53. Lepore, col. Functional and Morphologic Findings at 4-year after Intravitreal Bevacizumab or Laser for Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2018;Feb;125(2):218-226. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.005.

54. Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2016;Sep;94(6):e417-20. doi:10.1111/aos.13008.
55. 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;9;31(1):61-65. doi:10.1016/j.joco.2018.10.008.
56. Moran S, O'Keefe M, Hartnett C, Lanigan B, Murphy J, Donoghue V. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2014;Sep;92(6):e496-7. doi:10.1111/aos.12339.
57. 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.* Published online February 19, 2016.
58. Autrata R, Krejčírová I, Senková K, Holoušová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol.* 2012;Sep-Oct;22(5):687-94. doi:10.5301/ejo.5000166
59. Visintin P, Galina, L y col. (2023). Consenso sobre el uso de Avastin® para el tratamiento de la retinopatía del prematuro en la Argentina. *Oftalmol Clin Esp (ISSNe 1851-2658)*2023;16(S) eS1-eS20.
60. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT). Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS). Año 2016. Disponible: http://www.anmat.gov.ar/ets/Articulo_BZM_en_ROP.pdf.

ANEXO 1

Estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas seleccionadas

Pregunta 1. Búsqueda de RS y ECR sobre efectividad y seguridad de oxigenación

BÚSQUEDA EN BASE DE DATOS:

Búsqueda en PubMed

((("ROP")) OR ("retinopathy of prematurity")) AND (((((((("preterm") OR (neonat*) OR (infan*) OR (LBW)) OR (VLBW)) OR ("low birth weight")) OR ("premature ") OR ("neonatal")) OR ("neonate")) OR ("newborn")) OR (infant, newborn[MeSH Terms]))) AND (((("Oxygen"[Mesh] OR "Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh])) OR (oxygen[Title/Abstract])) OR ("oxygen inhalation"[Title/Abstract]))

Recuperados = 16

Elegibles = 6

Búsqueda en BVS

("retinopathy of prematurity") AND (oxygen OR "oxygen inhalation") FILTRO RS, 2015-2021

Recuperados = 22

Elegibles = 10

BÚSQUEDA EN META-BUSCADORES

Búsqueda en EPISTEMONIKOS

(title:(title:(title:"retinopathy of prematurity") OR abstract:"retinopathy of prematurity")) OR abstract:(title:"retinopathy of prematurity") OR abstract:"retinopathy of prematurity")) AND (title:(title:(oxygen) OR abstract:(oxygen)) OR (title:"oxygen inhalation") OR abstract:"oxygen inhalation")) OR abstract:(title:(oxygen) OR abstract:(oxygen)) OR (title:"oxygen inhalation") OR abstract:"oxygen inhalation")) OR abstract:(title:(title:"retinopathy of prematurity") OR abstract:"retinopathy of prematurity")) OR abstract:(title:"retinopathy of prematurity") OR abstract:"retinopathy of prematurity")) AND (title:(title:(oxygen) OR abstract:(oxygen)) OR (title:"oxygen inhalation") OR abstract:"oxygen inhalation")) OR abstract:(title:(oxygen) OR abstract:(oxygen)) OR (title:"oxygen inhalation") OR abstract:"oxygen inhalation"))

FILTROS: RS 2015-2021

Recuperados = 16

Elegibles = 9

Búsqueda en TRIPDATABASE

PICO: preterm OR premature, oxygen OR "oxygen inhalation", rop OR "retinopathy of prematurity" OR "retinopathy"

FILTRO POR AÑO DESDE 2018

Recuperados = 2

Elegibles = 1

Búsqueda en GOOGLE SCHOLAR

"retinopathy of prematurity" AND "oxygen inhalation" AND resuscitation

Recuperados = 9

Elegibles = 1

Búsqueda en la Biblioteca COCHRANE

("retinopathy"):ti,ab,kw + ("oxygen therapy"):ti,ab,kw OR (oxygen):ti,ab,kw + (preterm infant):ti,ab,kw OR (infant premature):ti,ab,kw

FILTRO 2015-2021

Recuperados = 11

Elegibles = 2

Pregunta 2. Búsqueda de RS y ECR sobre precisión diagnóstica de la telemedicina (RetCam) vs. Oftalmoscopia Indirecta

Búsqueda de RS + Ensayos Primarios

Base de datos: PubMed

("Sensitivity and Specificity"[Mesh]) AND (((("retinopathy of prematurity") OR (ROP)) AND (((((((((((infant, newborn[MeSH]) OR (newborn[Title/Abstract])) OR (neonate[Title/Abstract])) OR (neonatal[Title/Abstract])) OR (premature[Title/Abstract])) OR ("low birth weight"[Title/Abstract])) OR (VLBW)) OR (LBW)) OR (infan*)) OR (neonat*)) OR (preterm[Title/Abstract]))) AND (((telemedicine[Title/Abstract]) OR ("tele-ophtalmology"[Title/Abstract])) OR ("telemedicine diagnoses")))

N recuperados = 40

Elegibles = 5

Biblioteca Virtual de Salud Pública

Telemedicine AND ROP

Filtro año (2014-2021), RS, estudios diagnósticos, topico ROP

N recuperados = 8

Elegibles = 1

Epistemonikos

(title:(title:(title:(telemedicine) OR abstract:(telemedicine)) OR (title:(tele-ophtalmology) OR abstract:(tele-ophtalmology)) OR (title:"telemedicine diagnoses") OR abstract:"telemedicine diagnoses")) OR abstract:(title:(telemedicine) OR abstract:(telemedicine)) OR (title:(tele-ophtalmology) OR abstract:(tele-ophtalmology)) OR (title:"telemedicine diagnoses") OR abstract:"telemedicine diagnoses")) AND (title:(title:"RETINOPATHY OF PREMATURITY") OR abstract:"RETINOPATHY OF PREMATURITY")) OR abstract:(title:"RETINOPATHY OF PREMATURITY") OR abstract:"RETINOPATHY OF PREMATURITY")) OR abstract:(title:(title:(telemedicine) OR abstract:(telemedicine)) OR (title:(tele-ophtalmology) OR abstract:(tele-ophtalmology)) OR (title:"telemedicine diagnoses") OR abstract:"telemedicine diagnoses")) OR abstract:(title:(telemedicine) OR abstract:(telemedicine)) OR (title:(tele-ophtalmology) OR abstract:(tele-ophtalmology)) OR (title:"telemedicine diagnoses") OR abstract:"telemedicine diagnoses")) AND (title:(title:"RETINOPATHY OF PREMATURITY") OR abstract:"RETINOPATHY OF PREMATURITY")) OR abstract:(title:"RETINOPATHY OF PREMATURITY") OR abstract:"RETINOPATHY OF PREMATURITY"))

N recuperados = 18 (12 primarios + 5 RS)

Elegibles = 4

Google Scholar

((("retinopathy of prematurity") OR (ROP)) AND (telemedicine OR "tele-ophtalmology" OR ("telemedicine diagnoses") AND ("Sensitivity and Specificity"))

Filtro: años 2014-2021

N recuperados = 451

Elegibles = 17

Cochrane Library

((("telemedicine"):ti,ab,kw OR (tele-ophtalmology):ti,ab,kw) AND ((("retinopathy of prematurity"):ti,ab,kw OR (ROP):ti,ab,kw)

N recuperados = 10 (0 RS, 10 ensayos clínicos registrados)

Elegibles = 6

Tripdatabase

Formato PICO: P-"retinopathy of prematurity" + I- telemedicine + O-accuracy

Recuperados: 27 (1RS/1 ongoing/24 Primarios)

Elegibles: 18

Pregunta 3. Búsqueda de RS y ECR sobre efectividad y seguridad de los antiangiogénicos

Búsqueda de RS

Base de datos: PubMed

#1: (("retinopathy of premature" OR "ROP") OR (((("visual impairment" OR "impaired vision" OR "low vision" OR "visual function")) AND ((infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW OR infan* or neonat*) OR preterm))) AND (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR ("Angiogenesis Inhibitors"[Mesh] OR "Angiogenesis Inhibitors" [Pharmacological Action])) OR ("Ranibizumab"[Mesh])) OR ("pegaptanib" [Supplementary Concept])) OR (bevacizumab OR Avastin OR ranibizumab OR pegaptanib sodium OR antiangio* OR angiogenesis inhibitors))

N = 539

#2: #1 + filtros por tipo de estudio (Meta-Analysis, Practice Guideline, Systematic Review)

N recuperados = 12

Elegibles = 10

Biblioteca Virtual de Salud Pública

#1: Retinopatía del Prematuro (como asunto)

#2: #1 + filtros por tipo de estudio (revisión sistemática)

N recuperados = 121

Elegibles = 12

Epistemonikos

#1: (title:(ROP OR "retinopathy of premature" OR "retinopathy of prematurity") OR abstract:(ROP OR "retinopathy of premature" OR "retinopathy of prematurity"))

#2: #1 + filtros por tipo de estudio (revisión sistemática)

N recuperados = 152

Elegibles = 14

Google Scholar

#1: ("retinopathy of premature" OR "ROP") AND (bevacizumab OR Avastin OR ranibizumab OR pegaptanib sodium OR antiangio* OR angiogenesis inhibitors) AND "Systematic review"

N recuperados = 178

Elegibles = 6

Cochrane Library

#1: ("retinopathy of premature" OR "ROP") in Title Abstract Keyword AND (bevacizumab OR Avastin OR ranibizumab OR pegaptanib sodium OR antiangio* OR angiogenesis inhibitors)

N recuperados = 2

Elegibles = 1

Búsqueda focalizada de ECR

Base de datos: PubMed

((("bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields] OR "bevacizumab s"[All Fields] OR ("bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields] OR "avastin"[All Fields] OR "bevacizumab s"[All Fields]) OR ("ranibizumab"[MeSH Terms] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("pegaptanib"[Supplementary Concept] OR "pegaptanib"[All Fields] OR "pegaptanib sodium"[All Fields]) OR "antiangio*" OR ("angiogenesis inhibitors"[Pharmacological Action] OR "angiogenesis inhibitors"[MeSH Terms] OR ("angiogenesis"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "angiogenesis inhibitors"[All Fields])) AND ((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields])

OR "newborns"[All Fields] OR "newborn s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "prematurely"[All Fields] OR "prematures"[All Fields] OR "prematurities"[All Fields] OR "prematuity"[All Fields]) OR ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields]) OR "VLBW"[All Fields] OR "LBW"[All Fields] OR "infan*"[All Fields] OR "neonat*"[All Fields] OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "preterm"[All Fields] OR "preterms"[All Fields]))) AND (("retinopathy of premature"[All Fields] OR "visual impairment"[All Fields] OR "impaired vision"[All Fields] OR "low vision"[All Fields] OR "visual function"[All Fields] OR "ROP"[All Fields])) Filters: Randomized Controlled Trial

N = 24

ANEXO 2

Características de los estudios incluidos

Pregunta 1. Efectividad y seguridad de oxigenación

Tabla anexo 2.1. Características de los estudios incluidos

Lundstrom 1995- Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos de edad gestacional de 33 semanas o menos (n=70) Estudio realizado en Dinamarca. |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de oxígeno (FiO2 80%) Control: Aire ambiente (FiO2 21%) |
| Desenlaces | Primario: Flujo sanguíneo cerebral, medido como SatO2 (%) Secundarios: Muerte, ROP (grado 3 a 5), Enterocolitis necrotizante, Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV), oxigenoterapia a los 28 días. |
| Notas | Estudio de baja calidad, con alto riesgo de sesgo. |

Lundstrom 1995- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-----------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo Incierto | No especifica método de aleatorización |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Alto Riesgo | No se realiza ocultamiento de la secuencia |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se emplea el enmascaramiento del personal |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Bajo Riesgo | Los outcomes son independientes al enmascaramiento |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Riesgo incierto | No se reporta |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Riesgo Incierto | Algunas diferencias en características basales (M/F) |

Wang 2008- Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos de 23 a 31 semanas EG (n = 41) Estudio realizado en dos centros de Estados Unidos |
| Intervenciones | Intervención: Muy alto nivel de oxígeno (100%) Control: Bajo nivel de oxígeno (21%) |
| Desenlaces | Primario: SatO2 (%) Secundario: Mortalidad neonatal (<28 días del nacimiento), Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV), oxigenoterapia a las 36 semanas corregidas |
| Notas | No se realizó estimación del tamaño de muestra |

Wang 2008- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-----------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | La aleatorización fue en bloques de a 10. Gestaciones múltiples fueron asignadas al embarazo, no a los neonatos individualmente |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se empleó enmascaramiento del personal |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | "A pesar de que la intervención no fue ciega, el análisis de los datos fue realizado de la forma más objetiva posible" |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | El seguimiento fue apropiado. |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Alto Riesgo | No hay protocolo disponible para cotejar si se reportaron todos los outcomes planificados. |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | Algunas diferencias en las características basales de ambos grupos |

Escrig 2008- Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos =< 28 semanas de gestación (n = 42 recién nacidos). Estudio realizado en España |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de oxígeno (FiO2 90%) Control: Bajo nivel de oxígeno (FiO2 30%) |
| Desenlaces | Primario: Necesidad de máscara CPAP, IPPV o intubación. Secundario: Mortalidad (neonatal y/o durante hospitalización), Enterocolitis necrotizante, Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV), displasia broncopulmonar (necesidad de O2 a las 36 semanas corregidas), ROP (cualquier grado), Disfunción neurosensorial |
| Notas | |

Escrig 2008- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No hubo enmascaramiento del personal que realizó la intervención. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Bajo Riesgo | |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Riesgo Incierto | No provee información para valorar este sesgo |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo Incierto | No hay protocolo disponible para cotejar si se reportaron todos los outcomes planificados. |
| Otros sesgos | Bajo Riesgo | |

Vento 2009- Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos =< 28 semanas EG, con criterios de resucitación (n= 87) Estudio realizado en dos centros en España. |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de oxígeno (FiO2 90%) Control: Bajo nivel de oxígeno (FiO2 30%) |
| Desenlaces | Primario: Mortalidad neonatal y/o displasia broncopulmonar (combinadas) Secundario: ROP (cualquier grado), Mortalidad neonatal (<28 días de vida), displasia broncopulmonar (36 semanas corregidas), Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV) |
| Notas | Se aleatorizaron 87 neonatos, se reportaron 78 para algunos outcomes, y 85 para mortalidad |

Vento 2009- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | El estudio no fue cegado con respecto al neonatólogo a cargo de la vía aérea respiratoria pero lo fue con respecto al resto de cuidadores en la sala de partos |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Alto Riesgo | "Este no fue un estudio ciego"; "Las intervenciones en la sala de partos se registraron escrupulosamente y fueron analizadas para evaluar un posible sesgo" |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Riesgo Incierto | "Si un bebé fue asignado al azar pero no fue resucitado, entonces los datos no fueron incluidos en el estudio"; "De 106 neonatos elegibles, 9 en el grupo bajo O2 y 10 en el grupo alto O2 fueron perdidos de la aleatorización por declinación del CI. De los sujetos restantes, 4 de bajo O2 y 3 de alto O2 murieron y no completaron el estudio" Dos bebés no incluidos en el informe. Momento de las exclusiones no claro respecto de la aleatorización. |

| | | |
|--|-----------------|--|
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo Incierto | No hay protocolo disponible para cotejar si se reportaron todos los outcomes planificados. |
| Otros sesgos | Bajo Riesgo | |

Rabi 2011- Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos =< 32 semanas EG (106 pacientes) Estudio realizado en Canadá |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (100%) Control: Bajo nivel de O2 (21%) |
| Desenlaces | Primario: Tiempo dentro del rango de SatO2 85%-92%, Tiempo para alcanzar dicho rango. Secundario: Supervivencia al alta, displasia broncopulmonar (edad corregida 36 semanas) |
| Notas | Tamaño de muestra calculado para el outcome primario. |

Rabi 2011- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-----------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Alto Riesgo | Secuencia de asignación generada por un no-médico, que no participaba del estudio y la mantuvo en un cajón cerrado. Fueron usados sobres numerados, opacos, sellados, que se abrían inmediatamente por el investigador antes del nacimiento de un potencial paciente elegible, pero "se permitió obtener el CI de los padres después de la intervención, para la inclusión de los datos recolectados y monitoreo hasta el alta" |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Bajo Riesgo | |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Riesgo Incierto | En el texto se reporta como "subsiguiente a la aleatorización, niños que no requirieron ventilación asistida durante la resucitación, por la Neonatal Resuscitation Program Guidelines, fueron excluidos del análisis" |

| | | |
|--|-----------------|--|
| | | (n=103/209, 49%) sin embargo en CONSORT figura reportado como no Aleatorizado |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No hay protocolo disponible para cotejar si se reportaron todos los outcomes planificados. |
| Otros sesgos | Bajo Riesgo | |

Armanian 2012- Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos de 29 a 34 semanas con requerimiento de reanimación. (n=32) Estudio realizado en Iraán. |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (100%) Control: Bajo nivel de O2 (30%) |
| Desenlaces | Primario: Tiempo en alcanzar 85% de SatO2 Secundario: Mortalidad “en primera infancia” |
| Notas | Estudio de baja calidad, alto riesgo de sesgos. |

Armanian 2012- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se provee información sobre método de aleatorización |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se provee información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se reporta si se empleó enmascaramiento, pero seguramente fue abierto por el tipo de intervención. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se provee información |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Riesgo incierto | No se provee información |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No hay protocolo disponible para cotejar si se reportaron todos los outcomes planificados. |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | No se provee información para valorar este tipo de sesgo. Reporte insuficiente de datos basales y demográficos |

Kapadia 2013- Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos pretérmino de 24 a 34.6 semanas de EG, que requirieran resucitación activa. (n=88) Estudio realizado en Estados Unidos. |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (100%) Control: Bajo nivel de O2 (21%) |
| Desenlaces | Primario: Tasa de balance de oxidación. Secundario: Mortalidad intrahospitalaria, displasia broncopulmonar (36 semanas edad corregida), ROP severa, Enterocolitis necrotizante, Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV) |
| Notas | SatO2 esperada fue diferente para cada grupo. Fueron reclutados 10 neonatos más para acomodar una potencial pérdida de muestra del 10% |

Kapadia 2013- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se emplea el enmascaramiento del personal |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se provee información respecto al enmascaramiento de los responsables de la evaluación. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No hay protocolo disponible para cotejar si se reportaron todos los outcomes planificados. |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | Exceso de niños con parto en podálica en el grupo FiO2 alta (23% vs 55%) |

Aguar 2013- Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos \leq 28 EG. (n=60) Estudio realizado en dos centros de España |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (60%) Control: Bajo nivel de O2 (30%) |
| Desenlaces | Primario: Necesidad de intubación Secundarios: Anormalidades neurológicas, Mortalidad tardía (después de 18 meses de edad), Displasia broncopulmonar, ROP (cualquier grado y mayor a 2), Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV), Enterocolitis necrotizante, Fallo de medro posnatal A largo plazo: Alteraciones del neurodesarrollo |
| Notas | Seguimiento a 24 meses para 2 estudios (Aguar 2013 y Rook 2014) combinadas en el reporte. |

Aguar 2013- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---------------------------------------|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Bajo Riesgo | |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Bajo Riesgo | |

Kumar 2014- Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacido pretérminos <32 semanas de EG (n=18) Estudio realizado en Estados Unidos |
| Intervenciones | Intervención: Muy alto nivel de O2 (100%) - Alto nivel de O2 (40%) Control: Bajo nivel de O2 (21%) |
| Desenlaces | Primario: Razón glutatión/glutatión oxidado a las 24 hs de edad Secundarios: Mortalidad, Displasia broncopulmonar (36 semanas corregidas), Enterocolitis necrotizante, Hemorragia intraventricular (cualquier grado) |
| Notas | El estudio fue detenido con un reclutamiento del 30% al publicarse la guía de Neonatal Resuscitation Program (NRP) 2010. No SatO2 esperado para los primeros 10 min de resucitación. |

Kumar 2014- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No menciona el método de aleatorización empleado |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No está claro si se ocultó la secuencia o no. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Riesgo incierto | No se menciona, pero por la intervención que se utiliza, no se puede realizar el enmascaramiento del personal que la administra. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se menciona si se enmascara o no a los evaluadores. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No hay protocolo disponible para cotejar si se reportaron todos los outcomes planificados. |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | Algunas diferencias en las características basales de ambos grupos |

Rook 2014- Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos <32 semanas EG (n=198) Estudio realizado en los Países Bajos |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (65%) Control: Bajo nivel de O2 (30%) |
| Desenlaces | Primario: Supervivencia sin enfermedad pulmonar crónica Secundario: ROP (grado ≥ 2), Displasia broncopulmonar (36 semanas edad corregida), Enterocolitis necrotizante (grado ≥ 2), Mortalidad, Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV). A largo plazo: Alteraciones del neurodesarrollo. |
| Notas | |

Rook 2014- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---------------------------------------|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Bajo Riesgo | |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Bajo Riesgo | |

Oei 2016- Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos < 32 semanas EG o =< 1250 g peso al nacer (n=290) Estudio multicéntrico realizado en Australia, Malasia y Qatar |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (100%) Control: Aire ambiente (21%) |
| Desenlaces | Primario: Mortalidad y/o Discapacidad mayor a los 24 meses (combinadas) Secundarios: ROP (grado >=3), Displasia broncopulmonar (36 semanas edad corregida), Enterocolitis necrotizante (que requiera cirugía, o muerte), Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV), Mortalidad neonatal (<28 días edad), Mortalidad antes del alta. |
| Notas | |

Oei 2016- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se realizó enmascaramiento del personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se provee información para valorar la presencia de este sesgo. No es posible establecer si hubo enmascaramiento en la valoración de los resultados |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | Protocolo del EC publica el outcome primario como mortalidad informada a los dos años |
| Otros sesgos | Bajo Riesgo | |

Thamrin 2018- Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos <32 semanas EG (n=290). |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (100%) Control: Bajo nivel de O2 (21%) |
| Desenlaces | Primario: Mortalidad y/o Discapacidad mayor a los 24 meses (combinadas) Secundario: Mortalidad, Discapacidad mayor, Alteraciones del neurodesarrollo |
| Notas | Seguimiento a los dos años de Oei 2016 |

Oei 2016- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Como continuación del estudio OEI 2016, se toman los mismos parámetros |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Como continuación del estudio OEI 2016, se toman los mismos parámetros |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se realizó enmascaramiento del personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Bajo Riesgo | |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Riesgo incierto | Se perdieron 17% (24/141) en el grupo FiO2 baja y 19% (28/149) en el grupo FiO2 alta |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Bajo Riesgo | |

Dekker 2019- Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos de 24 a 29.6 semanas EG (n=44) |
| Intervenciones | Intervención: Alto nivel de O2 (100%) Control: Bajo nivel de O2 (30%) |
| Desenlaces | Primario: Volumen minuto de respiración espontánea Secundarios: Hemorragia intraventricular severa (grados III-IV), Mortalidad antes del alta |
| Notas | |

Dekker 2019- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Aleatorización por sistema estratificada por EG, en bloques (4-6) |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se provee información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se empleó enmascaramiento en el personal que administró la intervención |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Bajo riesgo | Los desenlaces son indiferentes a este tipo de sesgo |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Riesgo incierto | No se provee información |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo riesgo | |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | Algunas diferencias en características basales (RCIU 0/20 100%O2 vs 5/24 30%O2). El n muestral se estimó considerando las variables fisiológicas, y no los resultados clínicos, por lo que puede no tener la potencia suficiente para detectar diferencias en este tipo de desenlaces. |

Pregunta 3. Efectividad y seguridad de los antiangiogénicos

Tabla anexo 2.2. Características de los estudios incluidos

Mintz-Hittner 2011- Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos con peso igual o menor a 1500 g y edad gestacional de 30 semanas o menos, con ROP en Zona I o Zona II posterior en cada ojo (n = 150 recién nacidos; 286 ojos) Estudio multicéntrico en 15 hospitales de Estados Unidos. |
| Intervenciones | Intervención: monoterapia de bevacizumab intravítreo (0,625 mg in 0,025 ml de solución) Control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Primario: falla en el tratamiento que ocurre ante la recurrencia de la neovascularización en uno o dos ojos, que requiere retratamiento para la semana 54 postmenstrual. Secundario: resultados estructurales de recurrencia (tracción macular, desprendimiento de retina), complicaciones que requieren cirugía intraocular (opacidad de la córnea que requiere trasplante, opacidad de la lente que requiere remoción de cataratas), mortalidad. Seguimiento hasta las 54 semanas post-menstrual. |
| Notas | Financiado con múltiples subsidios de investigación ("Investigación para prevenir la Ceguera"; "Instituto Nacional del Ojo", el "Fondo Hermann del Ojo", Alfred W. Lasher III Professorship, Universidad de Texas of Texas, Centro de Ciencias de la Salud del Centro de Ciencia Clínica y Translacional). |

Mintz-Hittner 2011- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | Por el tipo de intervención, no es posible el enmascaramiento del personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Alto Riesgo | Se empleó el enmascaramiento en la evaluación de algunos desenlaces (tracción de la mácula), pero no en la evaluación de los desenlaces primarios. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |

| | | |
|--|-------------|---|
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | <p>El período de seguimiento se extendió hasta la semana 54. Si bien para Láser es apropiado, en el caso del IVB puede ser insuficiente, porque las recurrencias pueden observarse después de la semana 54. Se evaluó en un estudio a dos años (Gelonek 2014) los errores de refracción, pero no se han evaluado (o reportado) otras complicaciones a más largo plazo, como alteraciones del neurodesarrollo.</p> <p>Durante la realización del estudio (y antes del análisis de datos) se modificó la definición del outcome primario (de "recurrencia" a "necesidad de tratamiento" hasta la semana 54 postmenstrual). Esto es muy importante porque la evaluación de la mayoría de los desenlaces no fue ciega.</p> <p>El tratamiento con láser no estaba estandarizado ni tampoco hubo evaluación de la forma en que se aplicó.</p> <p>La incidencia de complicaciones en el grupo láser fue mayor a la habitualmente reportada en la literatura (sesgo a favor de IVB?)</p> <p>Alta presencia de hispanicos en la población de estudio (validez externa?) - En países como Argentina, los RN afectados por la ROP suelen ser más maduros que los que se incluyeron en este trial. Se desconoce la medida en la que el perfil de seguridad en estos niños puede diferir o no de los incluidos en este ensayo.</p> |

Autrata 2012 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos pretérmino con ROP Zona 1 estadio 3 + o Zona II posterior (n = 76); Unico Centro, Hospital Universitario, Brno, República Checa |
| Intervenciones | Intervención: pegaptanib intraviteo (0.3 mg in 0.02 mL de solución) combinado con terapia de láser confluyente Control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Primario: Tratamiento exitoso definido como la ausencia de recurrencia de ROP estadio 3 en uno o dos ojos para la semana 55 postmenstrual Secundario: tiempo de regresión y reducción de los signos de enfermedad plus, desarrollo de los vasos retinales periféricos después del tratamiento, resultados anatómicos/estructurales |
| Notas | |

Autrata 2012 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se menciona el método de aleatorización empleado |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se menciona si se ocultó o no la secuencia de asignación |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No menciona que el estudio sea abierto, pero por el tipo de intervención que se utilizó no es posible enmascarar al personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se provee información para valorar la presencia de este sesgo. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | El seguimiento fue apropiado. |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No se provee información para valorar este sesgo |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | No se provee información para valorar este sesgo |

Geloneck 2014 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos de la cohorte original del BEAT-ROP que cumplieron los criterios de elegibilidad para el seguimiento de errores de refracción a los 2 años y medio de edad (n = 109 recién nacidos; 211 ojos). |
| Intervenciones | Intervención: monoterapia de bevacizumab intravítreo (0,625 mg in 0,025 ml de solución) Control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Primario: Miopía muy alta (≥ -8 D o más); Miopía alta (entre <-5 D a -1 D); emetropía (<-1 to $+1$ D), hiperopia reducida ($>+1$ to $+4$ D) y elevada hiperopia ($>+4$ D). |
| Notas | |

Geloneck 2014- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Es un estudio de seguimiento a más largo plazo del BEAT-ROP. Se empleo un método aleatorio para la generación de la secuencia de asignación. |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Hubo ocultamiento de la secuencia de asignación |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No hubo enmascaramiento del personal que realizó la intervención. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Alto Riesgo | El oftalmólogo que evaluó los errores refractarios no estaba enmascarado. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | El tratamiento con láser no estaba estandarizado ni tampoco hubo evaluación de la forma en que se aplicó La incidencia de complicaciones en el grupo láser fue mayor a la habitualmente reportada en la literatura (sesgo a favor de IVB?) |

Geloneck 2014 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado |
| Participantes | Recién nacidos de la cohorte original del BEAT-ROP que cumplieron los criterios de elegibilidad para el seguimiento de errores de refracción a los 2 años y medio de edad (n = 109 recién nacidos; 211 ojos). |
| Intervenciones | Intervención: monoterapia de bevacizumab intravítreo (0,625 mg in 0,025 ml de solución) Control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Primario: Miopía muy alta (≥ -8 D o más); Miopía alta (entre <-5 D a -1 D); emetropía (<-1 to $+1$ D), hiperopia reducida ($>+1$ to $+4$ D) y elevada hiperopia ($>+4$ D). |
| Notas | |

Geloneck 2014- Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Es un estudio de seguimiento a más largo plazo del BEAT-ROP. Se empleo un método aleatorio para la generación de la secuencia de asignación. |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Hubo ocultamiento de la secuencia de asignación |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No hubo enmascaramiento del personal que realizó la intervención. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Alto Riesgo | El oftalmólogo que evaluó los errores refractarios no estaba enmascarado. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | El tratamiento con láser no estaba estandarizado ni tampoco hubo evaluación de la forma en que se aplicó La incidencia de complicaciones en el grupo láser fue mayor a la habitualmente reportada en la literatura (sesgo a favor de IVB?) |

Lepore 2014 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. Se aleatoriza un ojo del recién nacido incluido al tratamiento con láser convencional y el otro ojo a bevacizumab. |
| Participantes | Recién nacidos con ROP en Zona 1 en los dos ojos, con indicación de tratamiento acorde a los criterios ETROP (n = 13) La cohorte se enroló entre septiembre 2009 y diciembre 2010, en un único centro en Roma. |
| Intervenciones | Intervención en el ojo experimental: Monoterapia con Bevacizumab intravítreo (0,5 mg en 0,02 mL de solución) Ojo control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Hallazgos anormales en la angiografía con fluoresceína - anomalías de la mácula (ausencia de la zona avascular foveal o lesión hiperfluorescente), pérdida del lecho capilar, patrón lineal de llenado coroideo; desprendimiento de retina completo (estadio 5); mortalidad a los tres meses de edad. Seguimiento cada dos semanas hasta la semana 52 postmenstrual y mensual hasta el año. La angiografía se realizó a los 9 meses. |
| Notas | El ojo asignado a la ablación con láser convencional se trataba en primer lugar. Luego se preparaba el otro ojo para recibir la inyección intravítrea de bevacizumab (0,5 mg en 0,02 mL) |

Lepore 2014 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No hay información para valorar si se ocultó o no la secuencia de asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | Por el tipo de intervención, no es posible el cegamiento del personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | Se describe la metodología de evaluación de todos los Desenlaces considerados, pero no se menciona si hubo ceguera o no al realizar dicha evaluación. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | Riesgo de contaminación: la aleatorización se realizó a nivel de los ojos del RN (un ojo láser y el otro bevacizumab). Dado que este se absorbe puede llegar al ojo contralateral |

Morán 2014 - Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. Un ojo del RN se asignó al Bevacizumab y el otro a láser. |
| Participantes | Recién nacidos con ROP en Zona I o Zona II posterior estadio 3 +, simétrica (n = 14 recién nacidos; 28 ojos). Se aleatoriza un ojo del recién nacido incluido al tratamiento con láser convencional y el otro ojo a bevacizumab. |
| Intervenciones | Ojo experimental: Bevacizumab intravítreo (1.25 mg en 0.1 ml solución) Ojo control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Recurrencia de ROP Tiempo a la recurrencia Seguimiento semanal hasta la semana 8, trimestralmente por 12 meses y cada 3-6 meses luego del año. |
| Notas | Es una carta al editor, por lo que no cumple la mayoría de los criterios del CONSORT. |

Morán 2014 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se informa método para la generación de la secuencia aleatoria. |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se informa si se ocultó o no la secuencia de asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se informa, pero por el tipo de intervención, no es posible el enmascaramiento. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se informa si se utilizó enmascaramiento en evaluadores. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No hay suficiente información para valorar este sesgo |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | No hay suficiente información para valorar la presencia de otro tipo de sesgos. |

O'Keeffe 2016 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. Un ojo del RN se asignó al Bevacizumab y el otro a láser. |
| Participantes | Recién nacidos pretérmino (24 a 29 semanas de gestación) con ROP zona I o ROP Zona II posterior con enfermedad plus (n =15) Único Centro (Maternidad/Hospital Universitario), Dublin, Irlanda. |
| Intervenciones | Ojo experimental: monoterapia con bevacizumab intravítreo (1.25 mg en 0.05 mL) Ojo control: Terapia con Láser Convencional |
| Desenlaces | Reactivación de la ROP (reaparición de enfermedad plus y formación de crestas anteriores al sitio original patológico), resultados visuales a largo plazo, errores refractarios y complicaciones sistémicas. |
| Notas | Los 3 ojos inicialmente tratados con bevacizumab que mostraron recurrencia de ROP fueron tratados con la terapia con láser, mientras que la recurrencia de un ojo del grupo de láser fue tratada con bevacizumab (cruzamiento del tratamiento). |

O'Keeffe 2016 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se provee información sobre método de aleatorización |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se provee información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No hay enmascaramiento, porque un ojo recibe bevacizumab y el otro, láser. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No está claro si los evaluadores de los desenlaces conocían o no el grupo de asignación |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No está claro si se reportan todos los desenlaces. |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | Hay riesgo de contaminación por bevacizumab en ojo contralateral tratado con láser. El tratamiento de la recurrencia fue cruzado (láser en recurrencia en BVZ), lo que dificulta la valoración de ciertos Desenlaces como desprendimiento de retina o cataratas (aunque no los hubo). |

Karkhaneh 2016 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. |
| Participantes | Recién nacidos pretérmino (edad gestacional menor a 34 semanas) con un peso al nacer menor a 2000 grs, con ROP en Zona II, estadio 2 o 3 y enfermedad plus (n = 79 recién nacidos; 158 ojos). Único centro, hospital terciario de referencia, Teherán, Irán |
| Intervenciones | Intervención: Monoterapia con bevacizumab intravítreo (0.625 mg/0.025 ml de solución) Control: Terapia Convencional con Láser |
| Desenlaces | Primario: falla del tratamiento definido como persistencia (ausencia de regresión de la neovascularización y enfermedad plus una semana después del tratamiento) o recurrencia de ROP (nueva proliferación fibrovascular con cese de la progresión de la vasculatura retinal). Secundario: necesidad de cirugía (pandeo escleral o vitrectomía plana) y condición de la retina periférica para la semana 54 postmenstrual. |
| Notas | El retratamiento para el grupo control fue la ablación adicional con láser, mientras que para el grupo experimental fue la reinyección de la droga (no hubo cruzamiento de tratamiento en los grupos Aleatorizados). |

Karkhaneh 2016 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-----------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se menciona si se ocultó o no la secuencia de asignación |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | Se menciona que el estudio es abierto. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se provee información respecto al enmascaramiento de los responsables de la evaluación. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | Aunque la aleatorización es a nivel del RN, algunos resultados se expresan tomando como unidad de análisis los ojos. |

Lepore 2017 - Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. Se aleatoriza un ojo del recién nacido incluido al tratamiento con láser convencional y el otro ojo a bevacizumab. |
| Participantes | Recién nacidos con ROP en Zona 1 en los dos ojos, con indicación de tratamiento acorde a los criterios ETROP (n = 21 recién nacidos; 42 ojos). Se trata de la misma cohorte del Lepore 2014, con una extensión del período de enrolamiento a marzo 2012. |
| Intervenciones | Ojo experimental: Monoterapia con Bevacizumab intravítreo (0,5 mg en 0,02 mL de solución) Ojo control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Hallazgos anormales en la angiografía con fluoresceína - anomalías de la mácula (ausencia de la zona avascular foveolar o lesión hiperfluorescente), pérdida del lecho capilar, patrón lineal de llenado coroideo; desprendimiento de retina completo (estadío 5) Seguimiento cada dos semanas hasta la semana 52 postmenstrual y mensual hasta el año. La angiografía se realizó a los 9 meses (reportado en Lepore 2014) y en este estudio, a los 4 años (promedio: 248 semanas post-concepción). |
| Notas | |

Lepore 2017 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No hay información para valorar si se ocultó o no la asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | Por el tipo de intervención, no es posible el enmascaramiento del personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | Se describe la metodología de evaluación de todos los Desenlaces considerados, pero no se menciona si hubo ceguera o no al realizar dicha evaluación. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | Riesgo de contaminación: la aleatorización se realizó a nivel de los ojos del RN (un ojo láser y el otro bevacizumab. Dado que este se absorbe puede llegar al ojo contralateral. |

Zhang 2017 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. |
| Participantes | Recién nacido pretérminos con ROP Zona II estadio 2 o 3 con enfermedad plus (n = 50 recién nacidos) Hospital del Ojo en Shenzhen y otros hospitales que participan del Grupo Cooperativo para el tamizaje de ROP en Shenzhen, China. |
| Intervenciones | Intervención: Monoterapia con ranibizumab (0,3 mg en 0,03 ml) Control: tratamiento con láser convencional. |
| Desenlaces | Regresión de enfermedad plus/resolución de la neovascularización, recurrencia de ROP (enfermedad plus recurrente, neovascularización recurrente o reaparición de la cresta a pesar del tratamiento) y complicaciones. |
| Notas | Los ojos que presentaron recurrencia de ROP tuvieron cruzamiento de tratamientos. |

Zhang 2017 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | Se generó la secuencia a través de un esquema computarizado. |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No está claro si se ocultó la secuencia o no. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se menciona, pero por la intervención que se utiliza, no se puede realizar el enmascaramiento del personal que la administra. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se menciona si se enmascara o no a los evaluadores. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No hay suficiente información para valorar este sesgo. |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | Cruzamiento de tratamientos en caso de aparición de recurrencia lo que limita la interpretación de ciertos resultados como por ejemplo, el desprendimiento de retina. |

Stahl 2019 - Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado, de superioridad 87 centros neonatales y oftalmológicos de 26 países. |
| Participantes | Recién nacidos con un peso al nacer menor a 1500g y diagnóstico bilateral de ROP Zona 1, estadio 1+, 2+ y 3 ó 3+ ó Zona II estadio 3 + ó ROP agresiva posterior (n = 225 recién nacidos; 450 ojos) |
| Intervenciones | Grupo 1: Inyección de Ranibizumab intravítreo 0,2 mg (única dosis) en ambos ojos Grupo 2: Inyección de Ranibizumab intravítreo 0,1 mg (única dosis) en ambos ojos Grupo 3: Tratamiento con láser convencional bilateral |
| Desenlaces | Primario: Eficacia del tratamiento definida como la supervivencia sin: ROP activa, resultados estructurales desfavorables o la necesidad de tratamiento con una modalidad diferente a la asignada (cruce de tratamiento) en los dos ojos hasta la semana 24 de realizado el tratamiento. Secundario: tiempo al tratamiento de la recurrencia, desarrollo de un resultado desfavorable, muerte, recurrencia de ROP que requiere cualquier tratamiento adicional hasta la semana 24, seguridad sistémica y oftálmica del ranibizumab intravítreo y niveles sistémicos de Factor de Crecimiento Endotelial |
| Notas | |

Stahl 2019 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se provee información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No hubo enmascaramiento de quienes administraron la intervención |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Alto Riesgo | No hubo enmascaramiento de quienes evaluaron los resultados |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | Hubo un seguimiento apropiado de pacientes |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Alto Riesgo | Si bien se reporta que el análisis es por intención de tratar (AIT), la eficacia se evalúa considerando únicamente a los RN en quienes se pudo medir este desenlace mientras que la recurrencia se calcula con AIT. Algunos desenlaces no se reportan (tiempo al tratamiento en el grupo tratado con láser). |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | Alta variabilidad inter-centros en el diagnóstico y tratamiento. Hay cruzamiento de tratamientos en aquellos que presentaron recurrencia. |

Roohipoor 2019 - Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. |
| Participantes | Recién nacidos pretérmino con ROP tipo 1 en Zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad plus |
| Intervenciones | Intervención: Monoterapia con inyección de Bevacizumab intravítrea (0,625 mg en 0.025 ml) Control: Fotocoagulación con láser. |
| Desenlaces | Primario: Tasa de regresión de ROP definida como la regresión de la neovascularización y enfermedad plus con vascularización completa o casi completa de la retina periférica o la vascularización completa en la retina no fotocoagulada en los ojos tratados con láser. Enfermedad recurrente o persistente: ausencia de regresión de la neovascularización y enfermedad plus luego de una semana después del tratamiento o aparición de proliferación fibrovascular junto al cese de la progresión retinal periférica al momento del seguimiento. Secundario: errores de refracción Seguimiento semanal hasta semana 4 y luego bi-semanalmente hasta la edad gestacional de 90 semanas. Los errores de refracción se evaluaron a las 90 semanas post-menstrual. |
| Notas | Ante la presencia de recurrencia, se empleó el mismo tratamiento al que se asignó originalmente al paciente. |

Roohipoor 2019 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se menciona si se ocultó o no la secuencia de asignación |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | Por el tipo de intervención, no es posible el enmascaramiento del personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se provee información para valorar la presencia de este sesgo. No es posible establecer si hubo enmascaramiento en la valoración de los resultados |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | No se puede establecer si se reportaron todos los Desenlaces, no está disponible el protocolo. |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | No se puede valorar la presencia de otros tipos de sesgos. |

Lepore 2018 - Características

| | |
|-----------------------|--|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. Se aleatoriza un ojo del recién nacido incluido al tratamiento con láser convencional y el otro ojo a bevacizumab. |
| Participantes | Recién nacidos con ROP en Zona 1 en los dos ojos, con indicación de tratamiento acorde a los criterios ETROP (n = 21 recién nacidos; 42 ojos). Se trata de la misma cohorte del Lepore 2014, con una extensión del período de enrolamiento a marzo 2012. |
| Intervenciones | Ojo experimental: Monoterapia con Bevacizumab intravítreo (0,5 mg en 0,02 mL de solución) Ojo control: Terapia con láser convencional |
| Desenlaces | Primario: Mejor Agudeza Visual Corregida Seguimiento a los 4 años (promedio: 248 semanas post-concepción). |
| Notas | Es el mismo estudio que Lepore 2017 (mismo número de protocolo). Fragmentación de datos. |

Lepore 2018 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-------------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No hay información para valorar si se ocultó o no la asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | Por el tipo de intervención, no es posible el enmascaramiento del personal. |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | Se describe la metodología de evaluación de todos los Desenlaces considerados, pero no se menciona si hubo ceguera o no al realizar dicha evaluación. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Bajo Riesgo | |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Bajo Riesgo | |
| Otros sesgos | Riesgo incierto | Riesgo de contaminación: la aleatorización se realizó a nivel de los ojos del RN (un ojo láser y el otro bevacizumab. Dado que este se absorbe puede llegar al ojo contralateral. |

Marlow 2021 - Características

| | |
|-----------------------|---|
| Métodos | Estudio Clínico Aleatorizado. (extensión del RAINBOW - Stalh 2019). Análisis interino a los 2 años de edad corregida. |
| Participantes | Cohorte de seguimiento (n = 201 recién nacidos) de la enrolada originalmente en el RAINBOW (recién nacidos con un peso al nacer menor a 1500g y diagnóstico bilateral de ROP Zona 1, estadio 1+, 2+ y 3 ó 3+ ó Zona II estadio 3 + ó ROP agresiva posterior; n = 225 recién nacidos; 450 ojos). |
| Intervenciones | Grupo 1: Inyección de Ranibizumab intravítreo 0,2 mg (única dosis) en ambos ojos Grupo 2: Inyección de Ranibizumab intravítreo 0,1 mg (única dosis) en ambos ojos Grupo 3: Tratamiento con láser convencional bilateral |
| Desenlaces | Primario: ausencia de anomalías estructurales de la retina, definidas como cualquiera de las siguientes: tracción de los vasos de la retina con alteraciones estructurales o ectopia macular; presencia de una membrana retrolental que oscurece el polo posterior, pliegue retinal posterior o desprendimiento de retina con compromiso de la mácula. Secundarios: resultados de la evaluación oftalmológica a los dos años de edad corregida, incluyendo errores de refracción y agudeza visual, calidad de vida relacionada con la visión - evaluada a través del cuestionario para padres de Función Visual del niño (CVFQ) y resultados no oculares (desarrollo físico, estado de salud, presencia de compromiso de la función motora y progreso en el desarrollo (reconocimiento visual, lenguaje expresivo y receptivo y función auditiva). |
| Notas | |

Marlow 2021 - Riesgo de Sesgo

| Sesgo | Valoración | Fundamentos para la valoración |
|---|-----------------|---|
| Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Bajo Riesgo | |
| Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Riesgo incierto | No se provee información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación. |
| Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Alto Riesgo | No se empleó enmascaramiento en el personal que administró la intervención |
| Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Riesgo incierto | No se provee información con relación al enmascaramiento de los grupos de asignación de los profesionales responsables de evaluar los resultados oculares y no oculares. |
| Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Alto Riesgo | Si bien el 90% de la cohorte pudo ser identificada (201 de 225), 155 pudieron ser evaluados entre los 20 y 28 meses (69% de la cohorte original de 225). Este representa una pérdida del 30% en toda la cohorte. Si se consideran la cantidad de RN de la cohorte original en cada grupo (74 grupo 1; 77 grupo 2 y 74 en grupo 3), la cantidad de recién nacidos que pudieron ser evaluados en el seguimiento a dos años fue menor en el grupo con láser (56% vs. 69% en el grupo 2 y 76% del grupo 3). |
| Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Riesgo incierto | |
| Otros sesgos | Alto Riesgo | El estudio original fue diseñado con una potencia suficiente para detectar diferencias entre resultados oculares en el seguimiento a las 24 semanas. El tamaño muestral puede no tener la potencia suficiente para detectar diferencias en otro tipo de resultados (como neurodesarrollo), sumado a la pérdida de casi el 30% de la muestra original. Hay cruzamiento de tratamientos en aquellos que presentaron recurrencia, lo cual dificulta la evaluación de resultados a más largo plazo. |

ANEXO 3

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Pregunta 1. Efectividad y seguridad de oxigenación

Evaluación de la calidad de las RS y ECR

Tabla Anexo 3- 1. Evaluación de la calidad de las RS incluidas

| ID | Autor | ITEMS DEL AMSTAR | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------------|------------------|----------|------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9a | 9b | 10 | 11a | 11b | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| 1 | Liu 2018 | Verde | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Gris | Rojo | Verde | Gris | Verde | Verde | Verde | Verde | Rojo | Verde |
| 2 | Welsford 2019 | Verde | Amarillo | Rojo | Verde | Verde | Verde | Amarillo | Verde | Verde | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |

Fuente: Elaboración propia

Notas: Verde: Cumple el ítem











































Amarillo: Cumple parcialmente

Rojo: No cumple el ítem

Gris: No aplicable

Tabla Anexo 3- 1. Evaluación de la calidad de los ECR incluidos

| ID | Primer Autor | Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Otros sesgos |
|----|----------------|---|---|---|--|--|--|--------------|
| 1 | Lundstrom 1995 | Amarillo | Rojo | Rojo | Verde | Amarillo | Verde | Amarillo |
| 2 | Wang 2008 | Amarillo | Verde | Rojo | Amarillo | Verde | Amarillo | Amarillo |
| 3 | Escrig 2008 | Verde | Verde | Rojo | Verde | Amarillo | Amarillo | Verde |
| 4 | Vento 2009 | Verde | Verde | Rojo | Rojo | Amarillo | Amarillo | Verde |
| 5 | Rabi 2011 | Verde | Rojo | Verde | Verde | Amarillo | Amarillo | Verde |
| 6 | Armanian 2012 | Amarillo | Amarillo | Rojo | Amarillo | Amarillo | Amarillo | Amarillo |
| 7 | Kapadia 2013 | Verde | Verde | Rojo | Amarillo | Verde | Amarillo | Rojo |

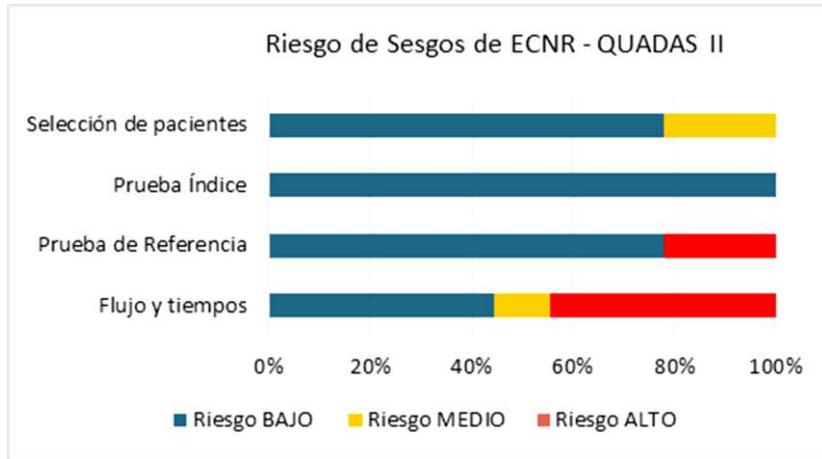
| | | | | | | | | |
|----|--------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | Aguar 2013 |  |  |  |  |  |  |  |
| 9 | Kumar 2014 |  |  |  |  |  |  |  |
| 10 | Rook 2014 |  |  |  |  |  |  |  |
| 11 | OEI 2016 |  |  |  |  |  |  |  |
| 12 | Thamrin 2018 |  |  |  |  |  |  |  |
| 14 | Dekker 2019 |  |  |  |  |  |  |  |

Fuente: Elaboración propia

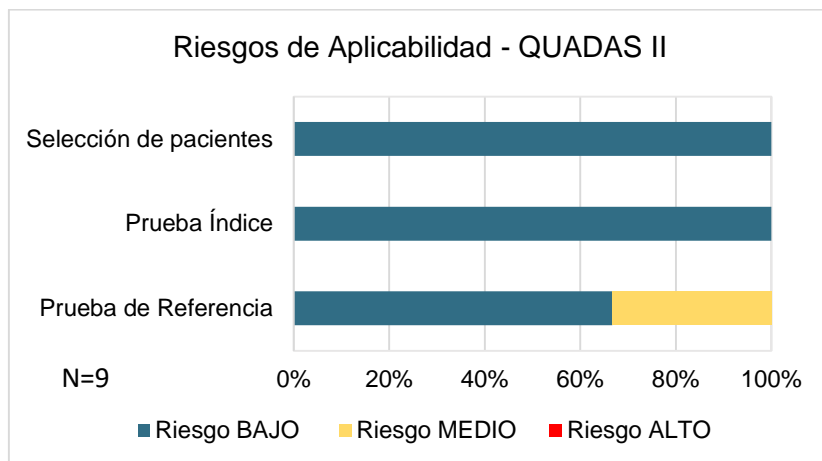
Pregunta 2. Precisión diagnóstica de la telemedicina (RetCam) vs. Oftalmoscopia Indirecta

Valoración de la calidad de los estudios primarios complementarios

Figura Anexo 3- 2. Resultados de la evaluación de la calidad de los ECR incluidos



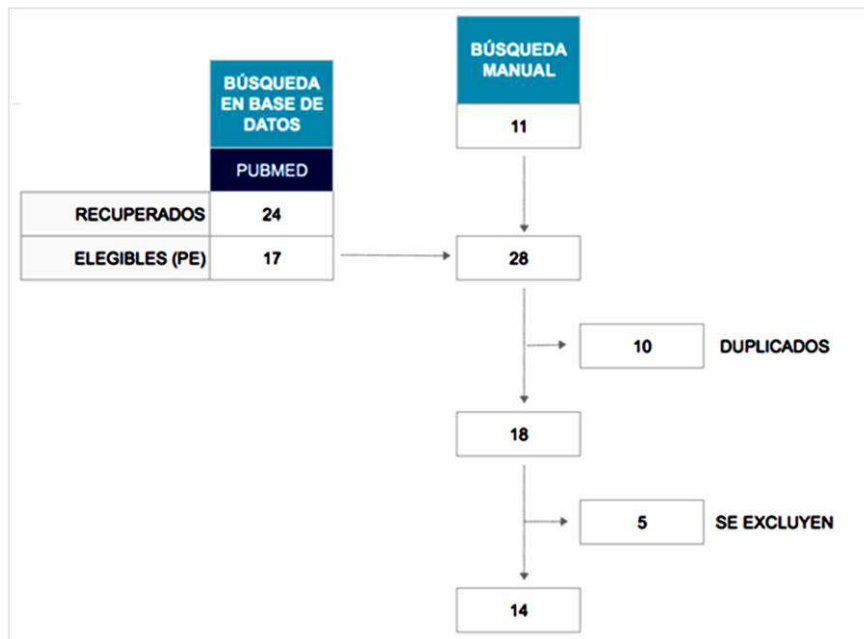
Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

Pregunta 3. Efectividad y seguridad de los antiangiogénicos

Figura Anexo 3- 2. Flujograma de ECR identificadas sobre efectividad y seguridad de ANTIVEGF en el tratamiento de ROP



Fuente: Elaboración propia

Tabla Anexo 3- 2. Evaluación de la calidad de las RS incluidas

| ID | Autor | ITEMS DEL AMSTAR | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|------------------|----------|-------|----------|-------|-------|----------|----------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9a | 9b | 10 | 11a | 11b | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| 1 | Pertl | Verde | Verde | Rojo | Amarillo | Verde | Verde | Verde | Amarillo | Verde | Verde | Rojo | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Rojo | Verde |
| 2 | Sankar | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarillo | Verde | Gris | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| 3 | Li | Verde | Rojo | Rojo | Amarillo | Verde | Verde | Rojo | Rojo | Verde | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Rojo | Verde |
| 4 | Tan | Verde | Rojo | Rojo | Rojo | Rojo | Verde | Amarillo | Verde | Verde | Rojo | Verde | Verde | Rojo | Amarillo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| 5 | Wang | Verde | Verde | Verde | Amarillo | Verde | Verde | Rojo | Amarillo | Verde | Amarillo | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| 6 | Popovic | Verde | Verde | Verde | Amarillo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Rojo | Verde |
| 7 | Tsai | Verde | Amarillo | Rojo | Amarillo | Verde | Verde | Verde | Verde | Gris | Verde | Rojo | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Rojo |
| 8 | Kaushal | Verde | Verde | Verde | Amarillo | Verde | Verde | Verde | Amarillo | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| 9 | Kong | Verde | Verde | Rojo | Amarillo | Verde | Verde | Rojo | Verde | Rojo | Verde | Rojo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Rojo |

Fuente: Elaboración propia

Notas: Verde: Cumple el ítem
 Amarillo: Cumple parcialmente
 Rojo: No cumple el ítem
 Gris: No aplicable

Tabla Anexo 3- 3. Evaluación de la calidad de los ECR incluidos

| ID | Primer Autor | Generación de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Ocultamiento de la secuencia aleatoria (Sesgo de selección) | Enmascaramiento del personal y participantes (sesgo de realización) | Enmascaramiento de evaluador/es (sesgo de detección) | Datos de desenlace incompletos (sesgo de atrición) | Reporte selectivo de datos (sesgo del reporte) | Otros sesgos |
|----|--------------------|---|---|---|--|--|--|--------------|
| 1 | Mintz-Hittner 2011 | | | | | | | |
| 2 | Autrata 2012 | | | | | | | |
| 3 | Geloneck 2016 | | | | | | | |
| 4 | Lepore 2014 | | | | | | | |
| 5 | Morán 2014 | | | | | | | |
| 6 | O'Keeffe 2016 | | | | | | | |
| 7 | Karkhaneh 2016 | | | | | | | |
| 8 | Lepore 2018 | | | | | | | |
| 9 | Zhang 2017 | | | | | | | |
| 10 | Lepore 2020 | | | | | | | |
| 11 | Kennedy 2018 | | | | | | | |
| 12 | Roohipoor 2018 | | | | | | | |
| 13 | Stahl 2019 | | | | | | | |
| 14 | Marlow 2021 | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia

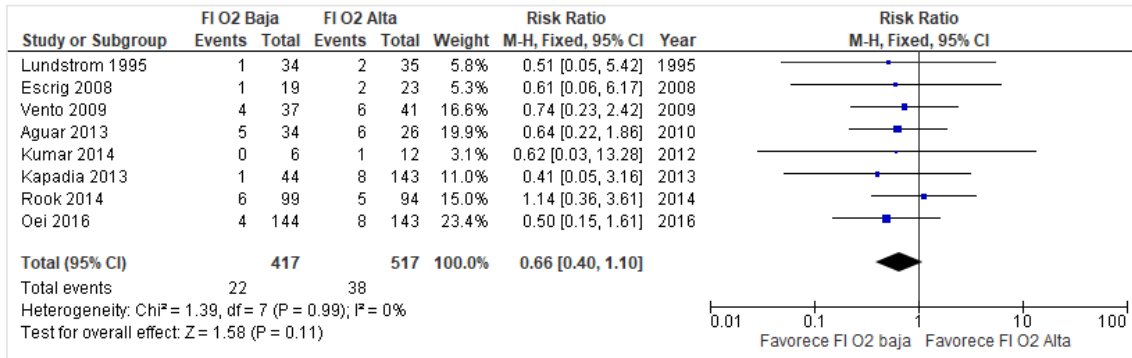
ANEXO 4

Análisis de datos

Pregunta 1. Efectividad y seguridad de oxigenación

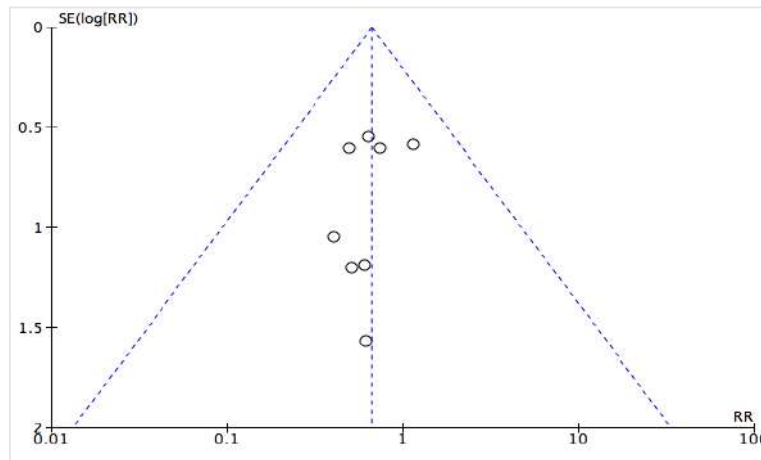
RETINOPATÍA DEL PREMATURO (Desenlace CRÍTICO = valor medio 8)

Figura Anexo 4- 1. Comparación de FIO2 bajas (menor a 40%) vs. FIO2 altas (40% o mayor), incidencia ROP de cualquier tipo



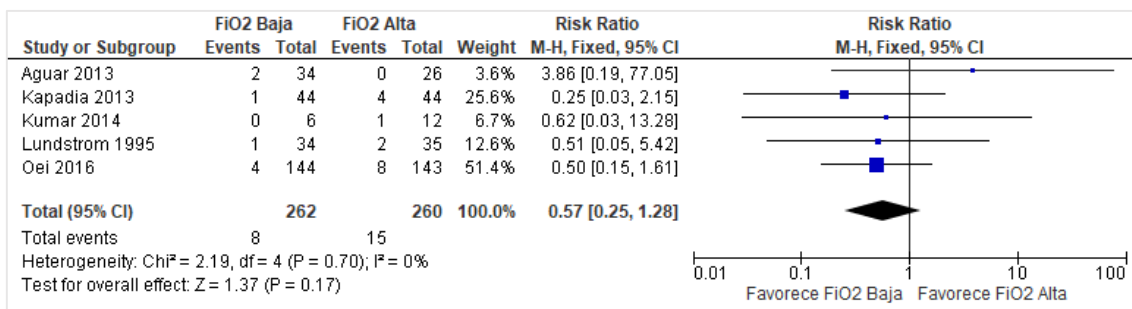
Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 2. Gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación, meta-análisis sobre niveles de oxigenación y retinopatía de cualquier grado.



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

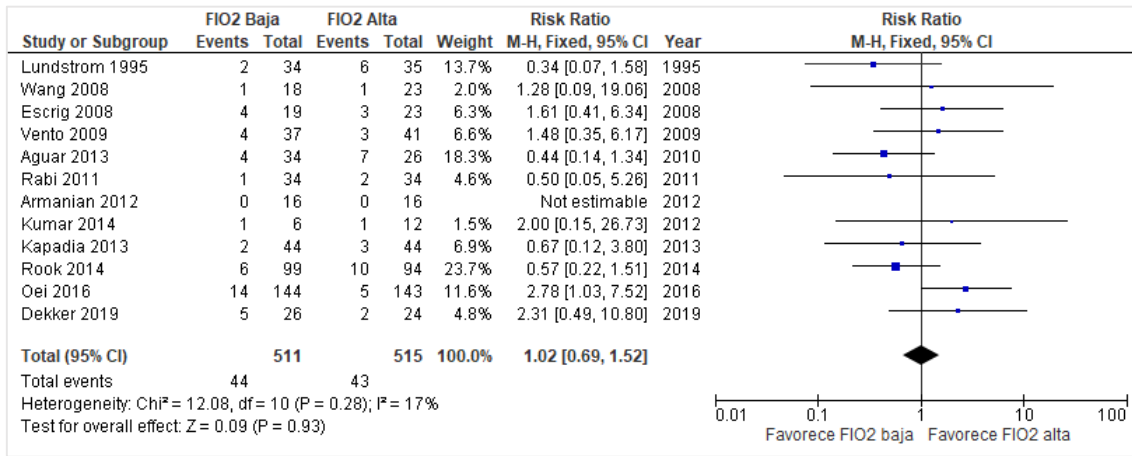
Figura Anexo 4- 3. Comparación de FIO2 bajas (menor a 40%) vs. FIO2 altas (40% o mayor), incidencia ROP severa



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

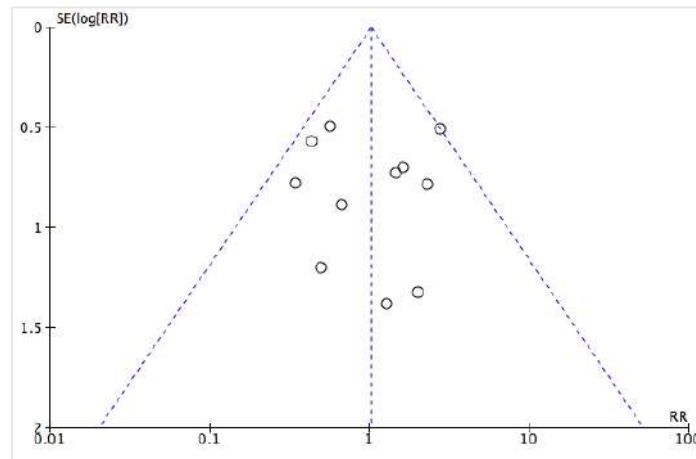
MORTALIDAD A CORTO PLAZO (Desenlace CRÍTICO = valor medio 7,6)

Figura Anexo 4- 4. Comparación de FIO2 bajas (menor a 40%) vs. FiO2 altas (40% o mayor), mortalidad a corto plazo.



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

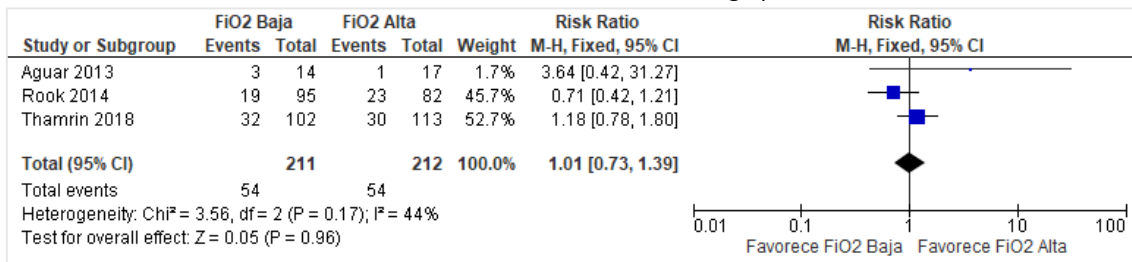
Figura Anexo 4- 5. Gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación, meta-análisis sobre niveles de oxigenación y mortalidad a corto plazo.



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO MODERADA A SEVERA (después de al menos 18 meses de Edad postnatal) (Desenlace CRÍTICO = valor medio 7,6)

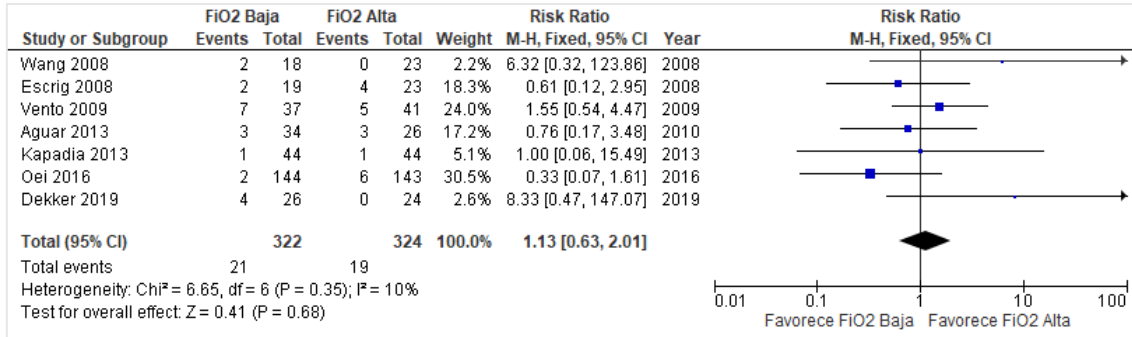
Figura Anexo 4- 6. Comparación de FIO2 bajas (menor a 40%) vs. altas (igual o mayor a 40%), alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR GRAVE (Grado 3 o superior) (Desenlace CRÍTICO = valor medio 7,2)

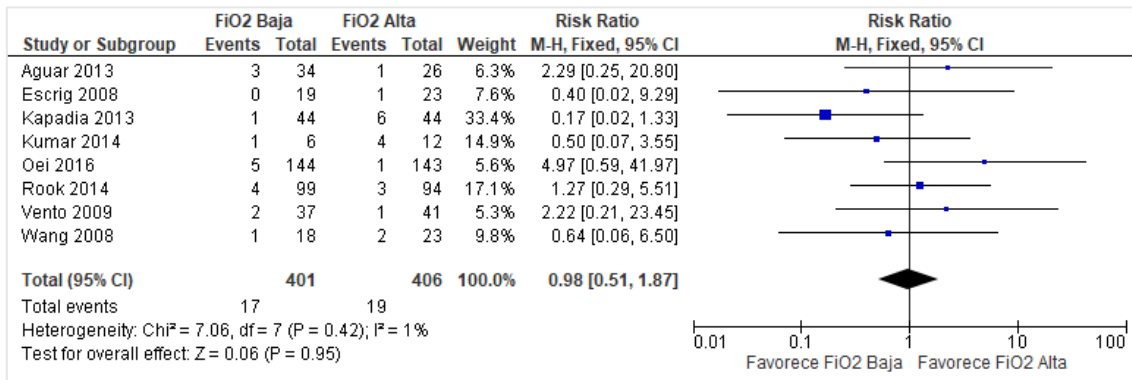
Figura Anexo 4- 7. Comparación de FIO2 bajas (menor a 40%) vs. altas (igual o mayor a 40%), hemorragia intraventricular grave



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

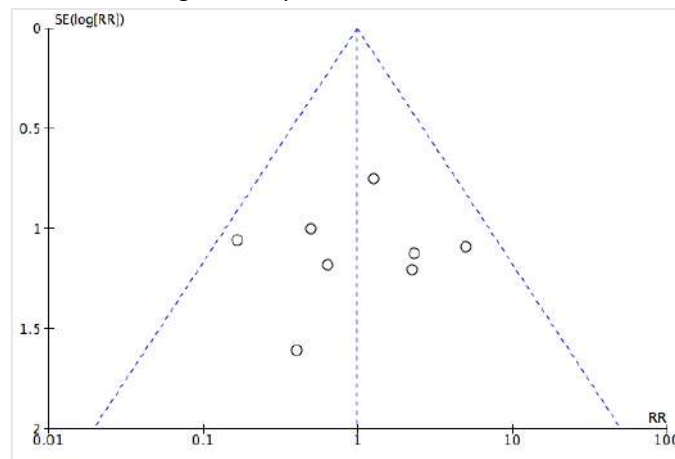
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE (Estadio de Bell 2 o superior) (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 5,6)

Figura Anexo 4- 8. Comparación de FIO2 bajas (menor a 40%) vs. altas (igual o mayor a 40%), enteritis necrotizante



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

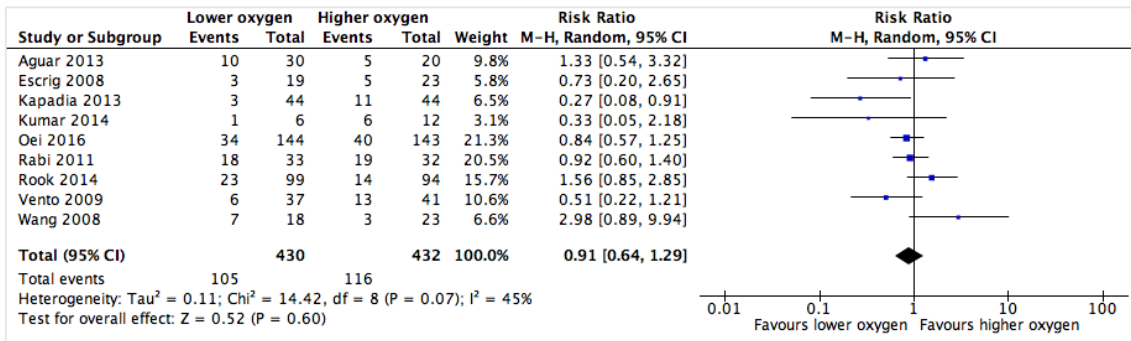
Figura Anexo 4- 9. Gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación, meta-análisis sobre niveles de oxigenación y enterocolitis necrotizante.



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

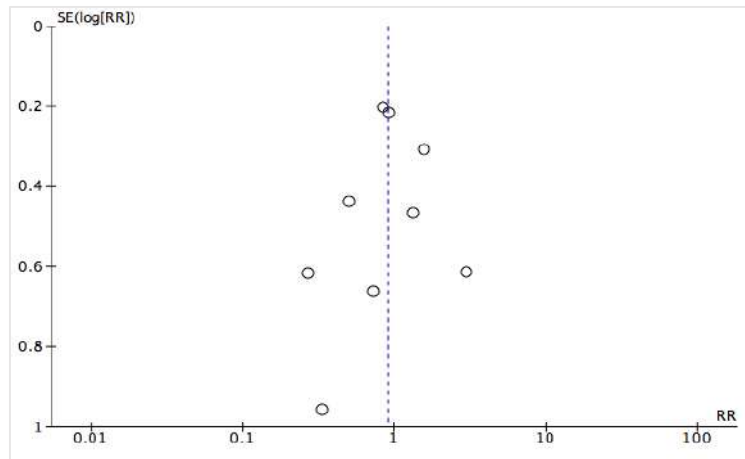
ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA (Necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas postmenstrual) (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 7)

Figura Anexo 4- 10. Comparación de FIO2 bajas (menor a 40%) vs. altas (igual o mayor a 40%), enfermedad pulmonar crónica



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

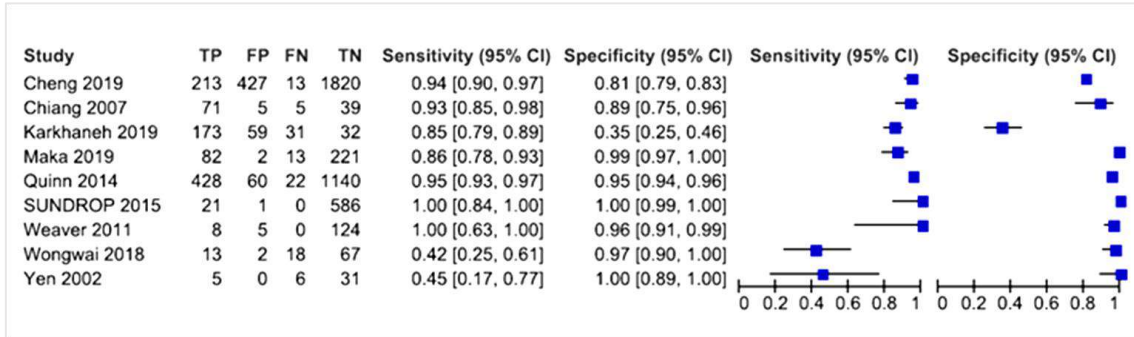
Figura Anexo 4- 11. Gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación, meta-análisis sobre niveles de oxigenación y enfermedad pulmonar crónica.



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

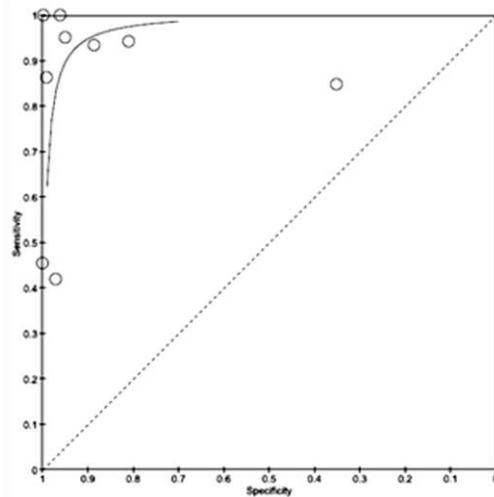
Pregunta 2. Precisión diagnóstica de la telemedicina (RetCam) vs. Oftalmoscopia Indirecta

Figura Anexo 4- 11. Telemedicina versus OBI como método de screening de ROP en el prematuro, rendimiento diagnóstico (meta-análisis de 9 estudios).



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 12. Curva ROC de ECNR de Telemedicina vs OBI en ROP.

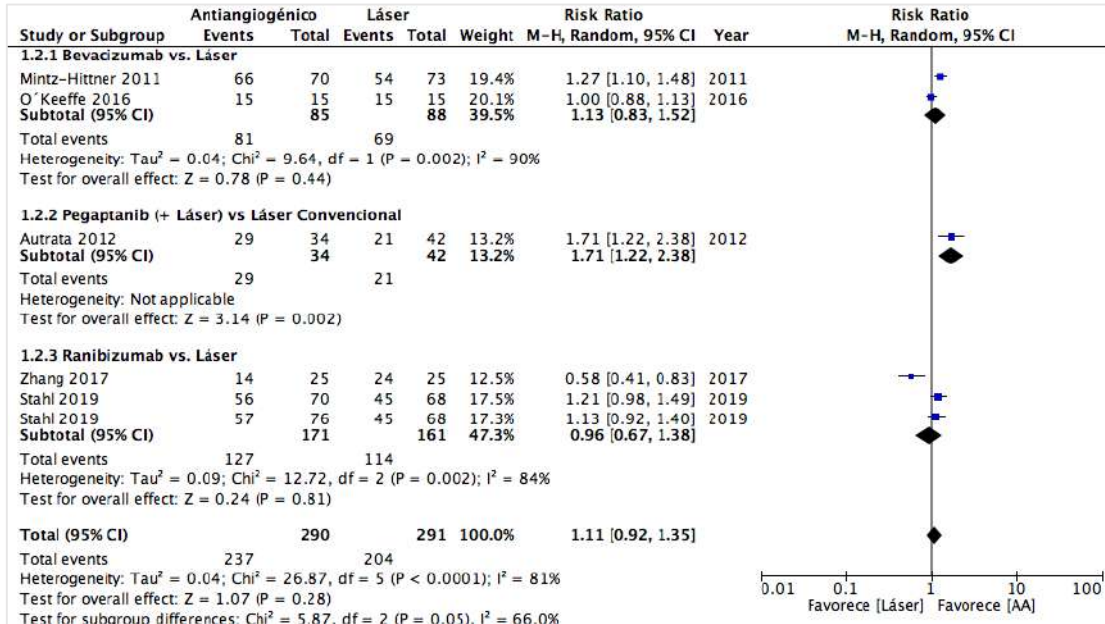


Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Pregunta 3. Efectividad y seguridad de los antiangiogénicos

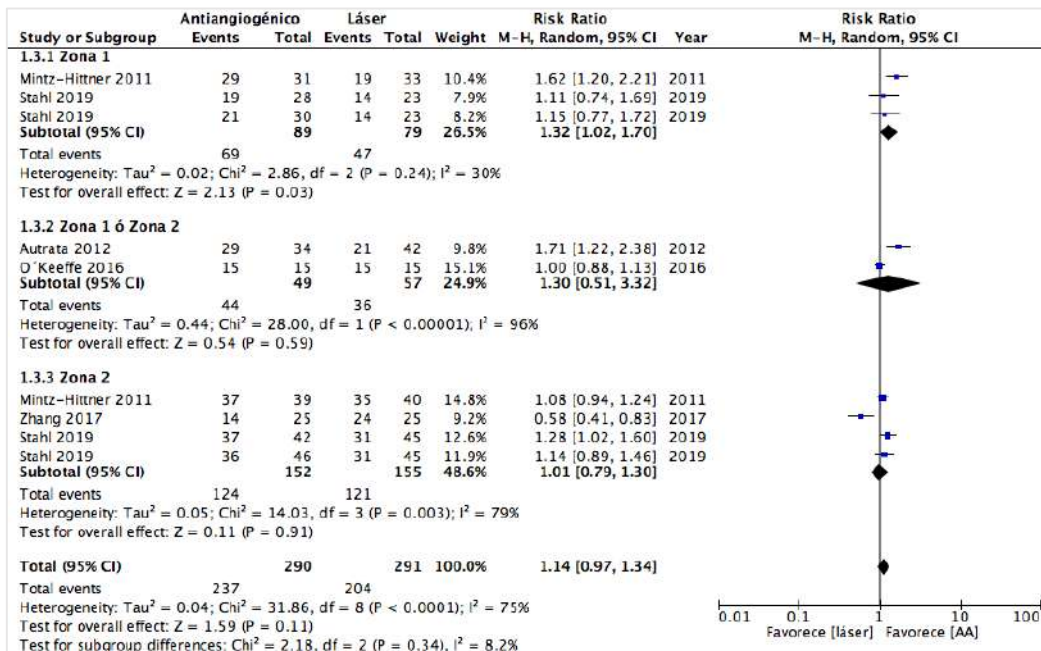
REGRESIÓN DE LA ROP (Desenlace CRÍTICO = valor medio 7,9)

Figura Anexo 4- 13. Comparación Antiangiogénico vs. Láser según tipo de tratamiento (unidad de análisis = RN). Desenlace: Regresión de la ROP



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

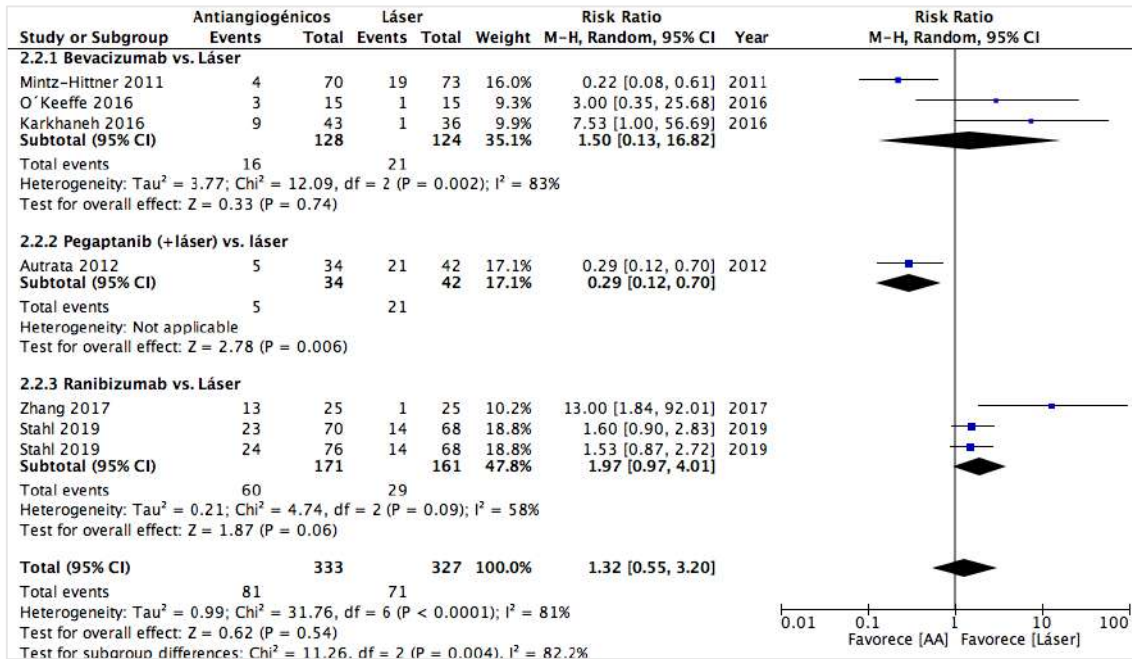
Figura Anexo 4- 14. Comparación Antiangiogénico vs. Láser según Zona afectada (unidad de análisis = RN) Desenlace: Regresión de la ROP.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos extraídos de ECR.

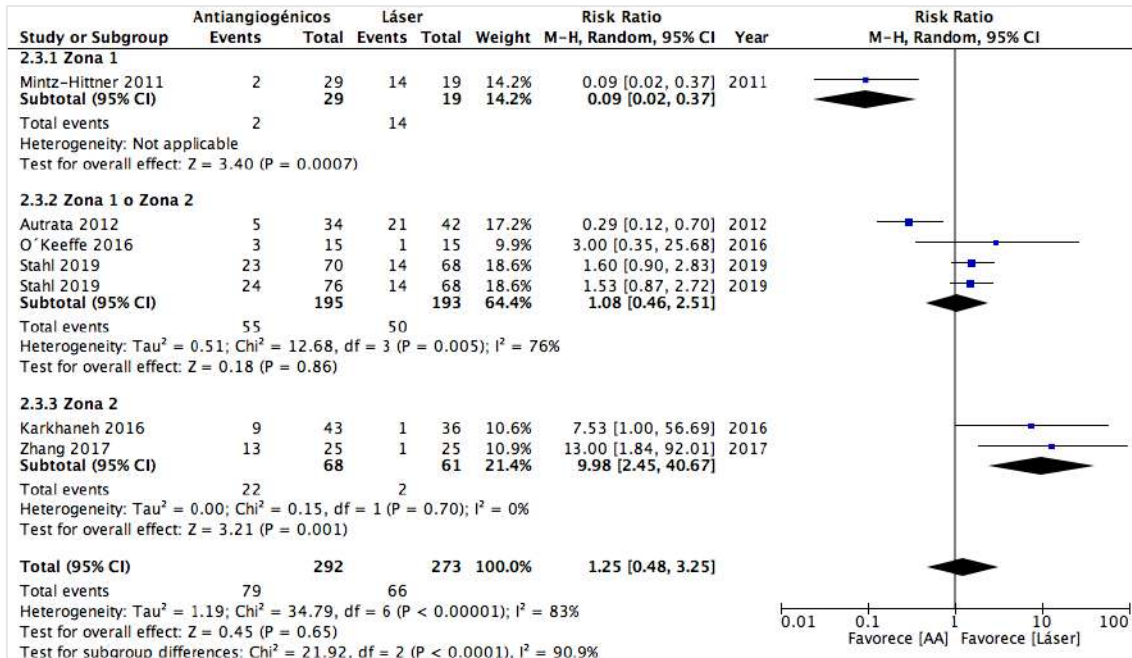
Nota: Stahl está duplicado en ambos gráficos porque el primero corresponde a la rama Ranibizumab (0,2 mg) y el segundo, a Ranibizumab (0,1 mg).

Figura Anexo 4- 15. Comparación Antiangiogénico vs. Láser según tipo de tratamiento (unidad de análisis = RN). Desenlace: Recurrencia de la ROP



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

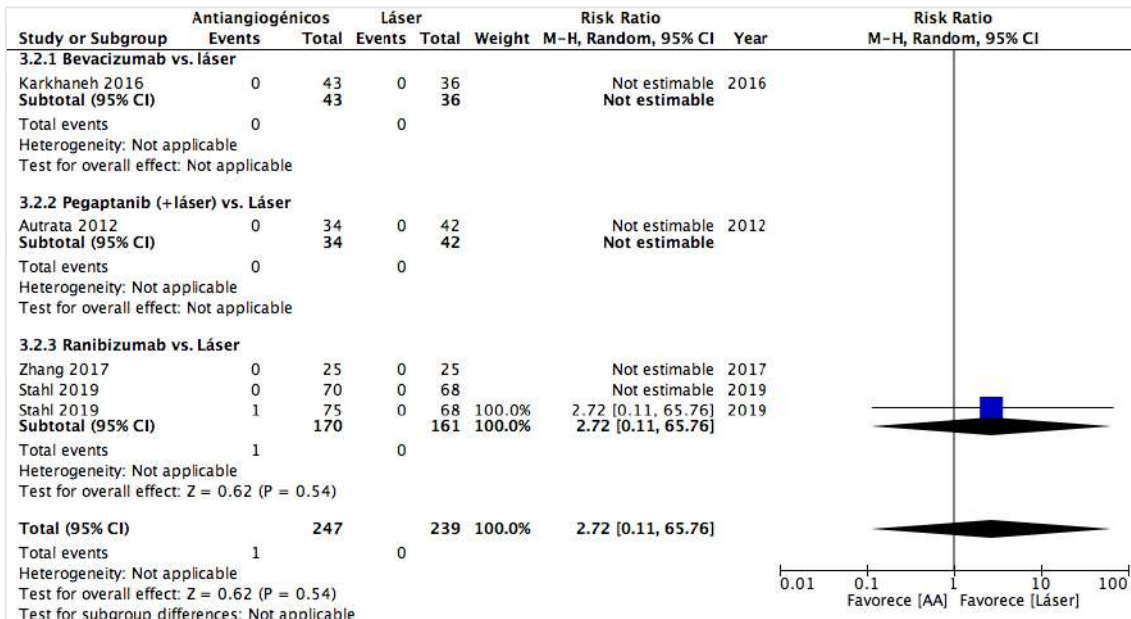
Figura Anexo 4- 15. Comparación Antiangiogénico vs. Láser según zona afectada (unidad de análisis = RN). Desenlace: Recurrencia de la ROP



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

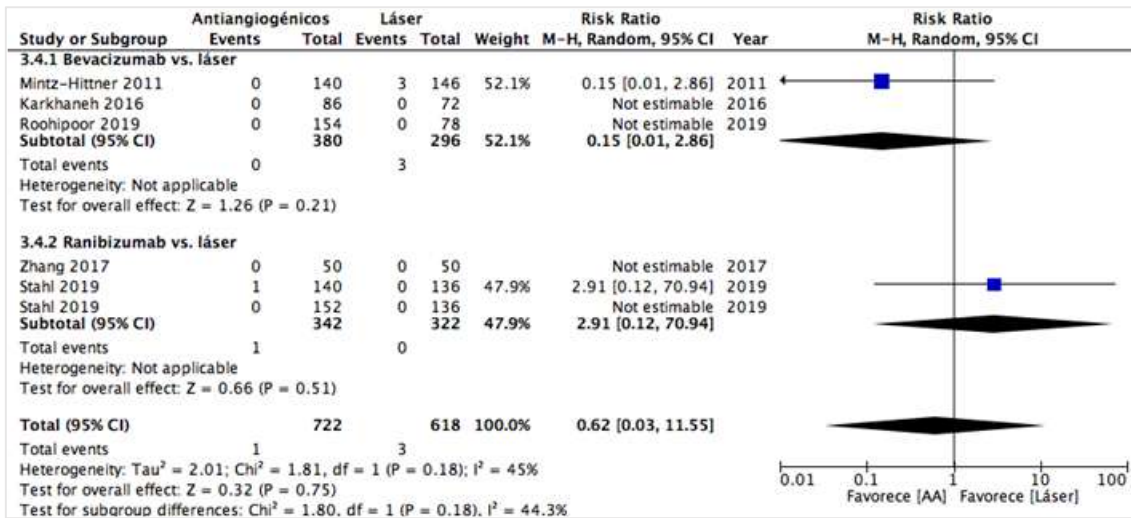
COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 5,6)

Figura Anexo 4- 15. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, endoftalmitis (Unidad de análisis = RN)



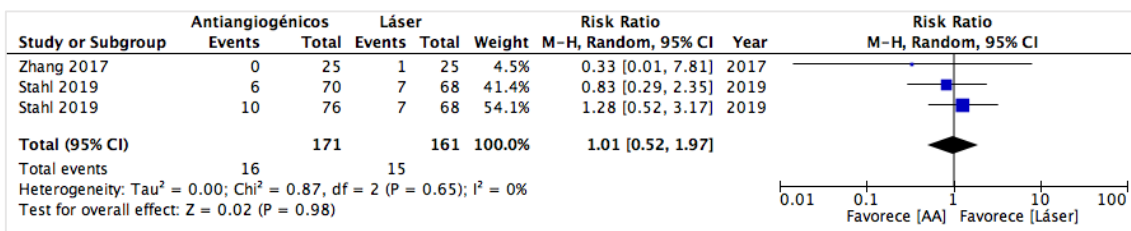
Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 16. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, cataratas (Unidad de análisis = Ojos)



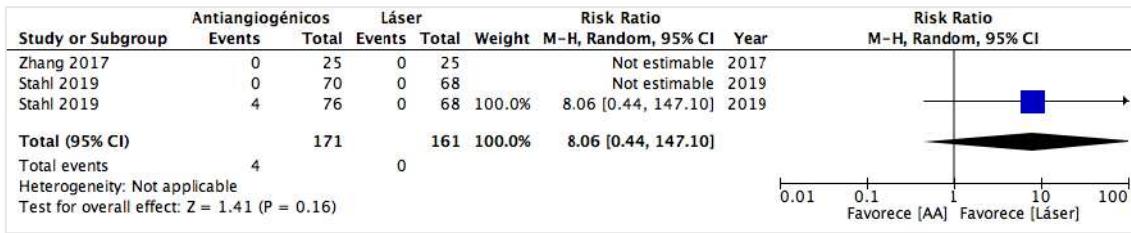
Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 17. Comparación de Antiangiogénicos (ranibizumab) vs. láser, Hemorragia Retinal (Unidad de análisis = RN)



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

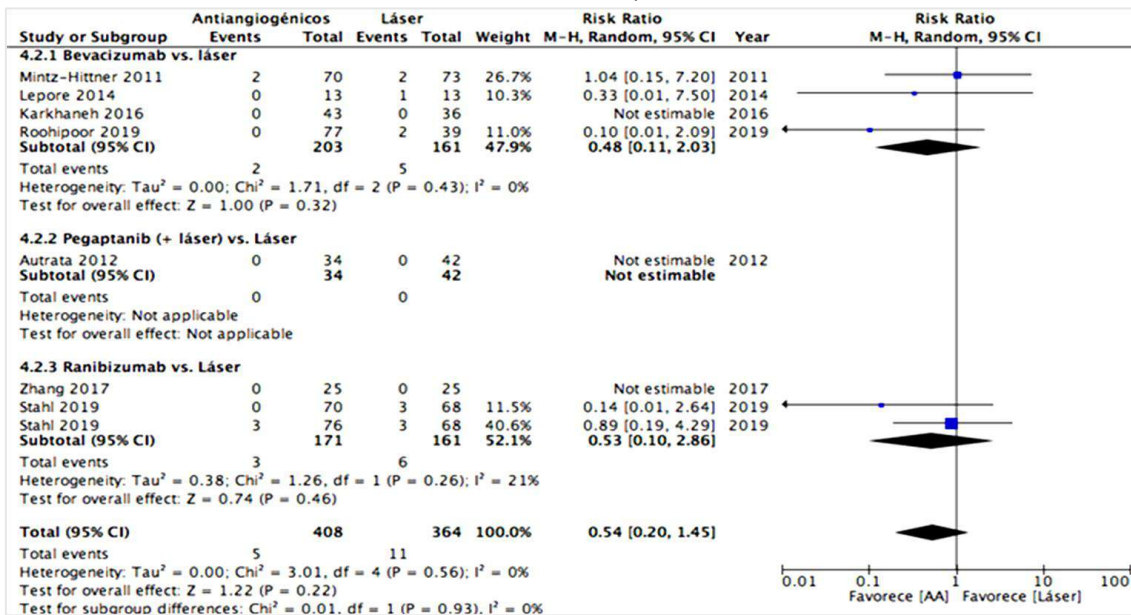
Figura Anexo 4- 18. Comparación de Antiangiogénicos (ranibizumab) vs. láser, Hemorragia Retinal (Unidad de análisis = RN)



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

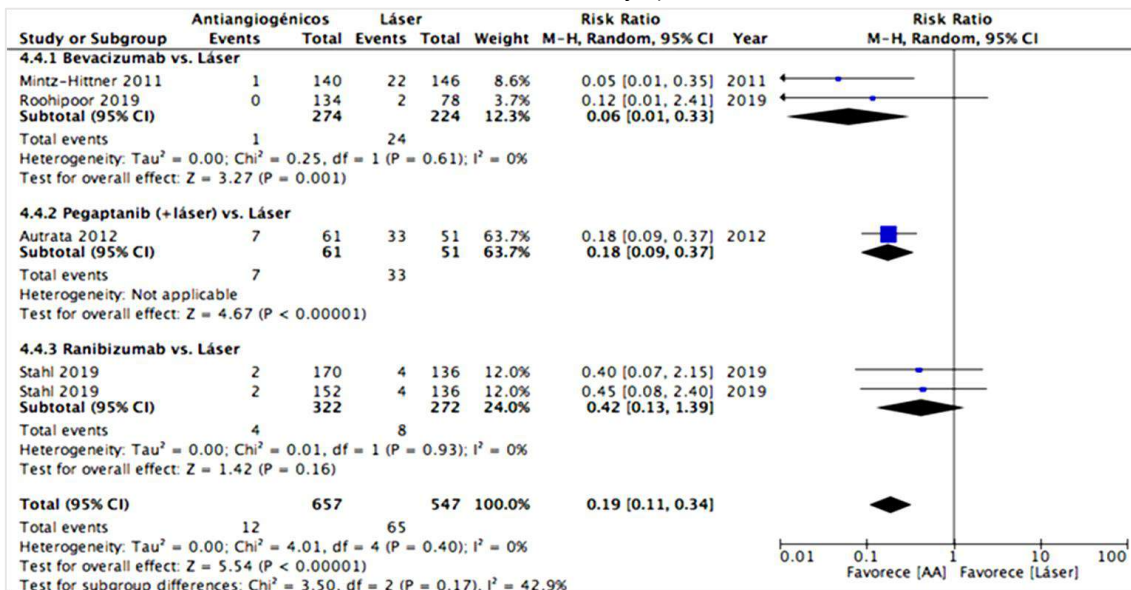
SECUELAS OFTALMOLÓGICAS (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 5,3)

Figura Anexo 4- 18. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, desprendimiento de retina (Unidad de análisis = RN)



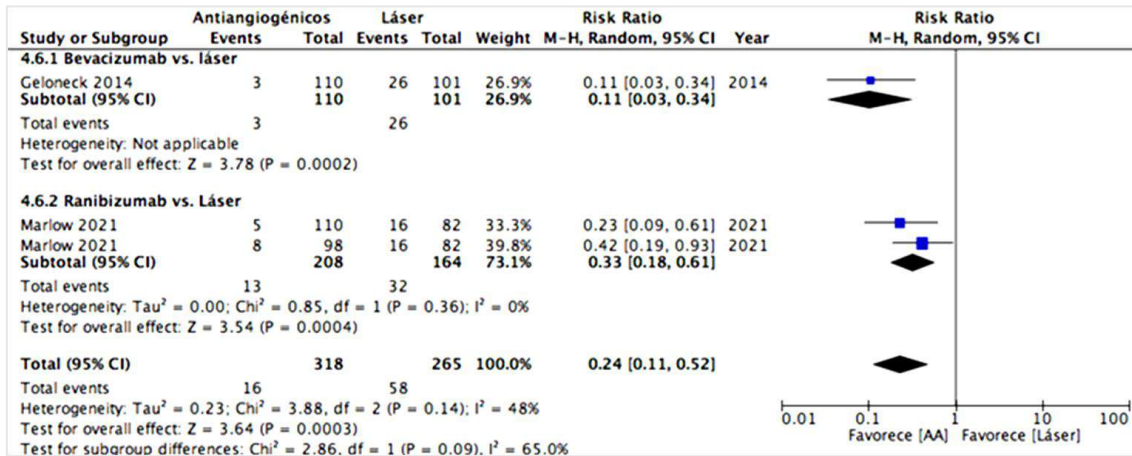
Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 19. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, tracción o ectopia de la mácula (Unidad de análisis = ojos)



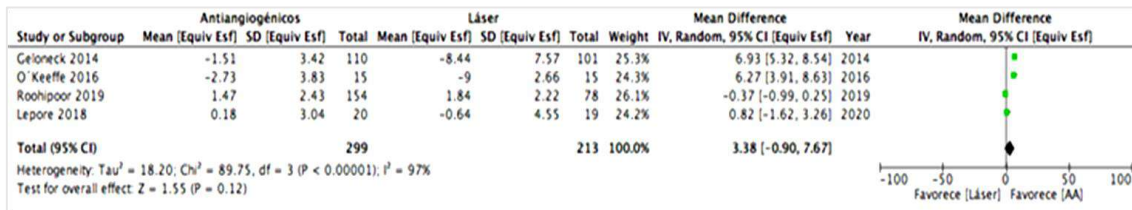
Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 20. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, miopía muy alta (Unidad de análisis = ojos).



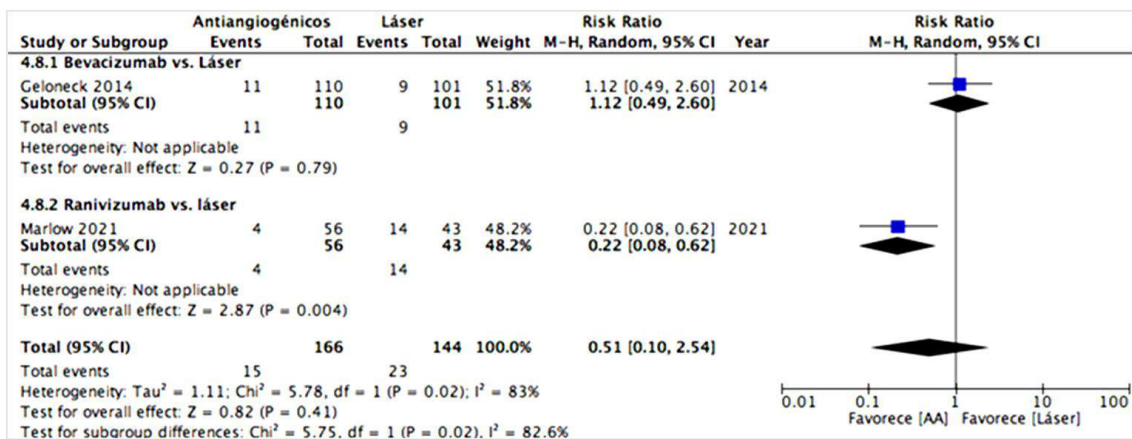
Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 21. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, miopía alta (Unidad de análisis = ojos).



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

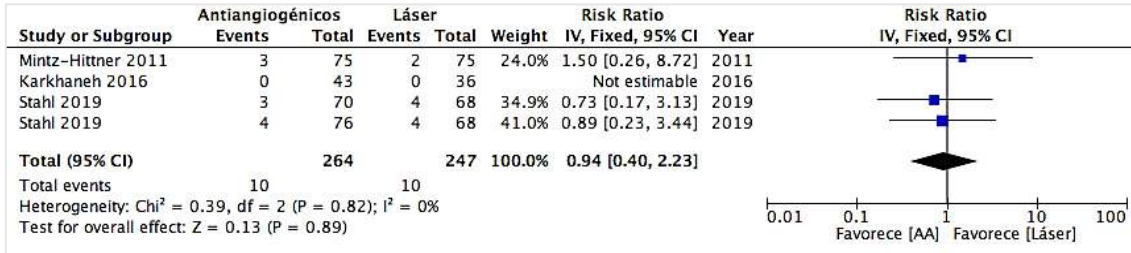
Figura Anexo 4- 22. Comparación de Bevacizumab vs. láser, Equivalentes Esféricos (Unidad de análisis = ojos).



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

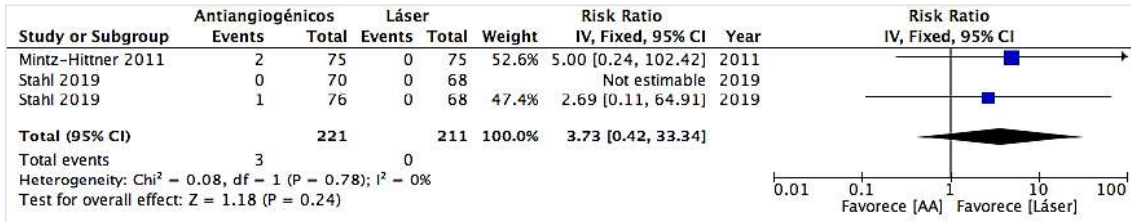
MORTALIDAD (Desenlace IMPORTANTE = valor medio 5,1)

Figura Anexo 4- 23. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, mortalidad antes del alta (Unidad de análisis = RN).



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

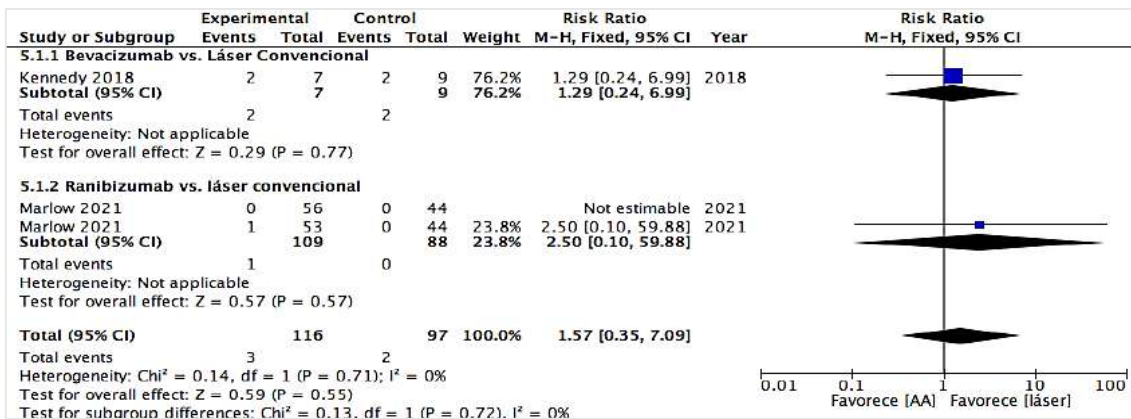
Figura Anexo 4- 24. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, mortalidad post-alta (Unidad de análisis = RN).



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

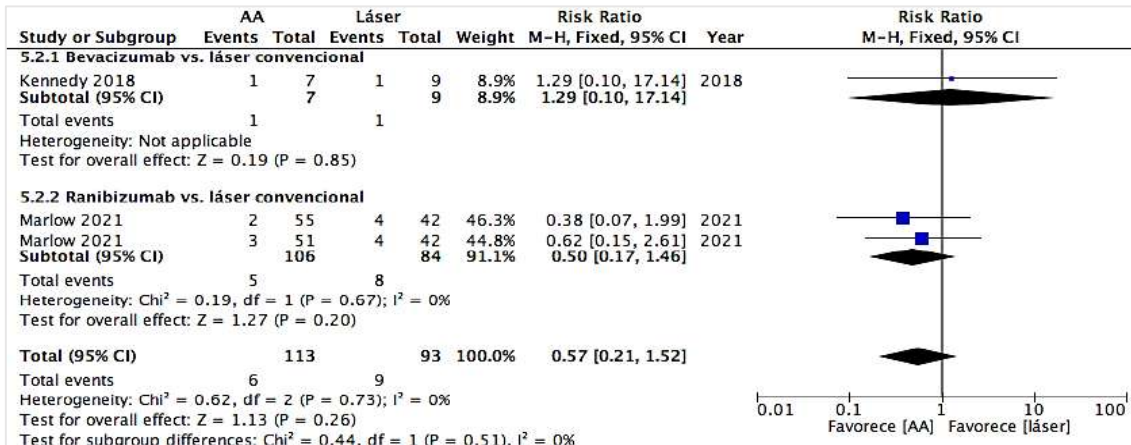
ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO

Figura Anexo 4- 25. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, parálisis cerebral



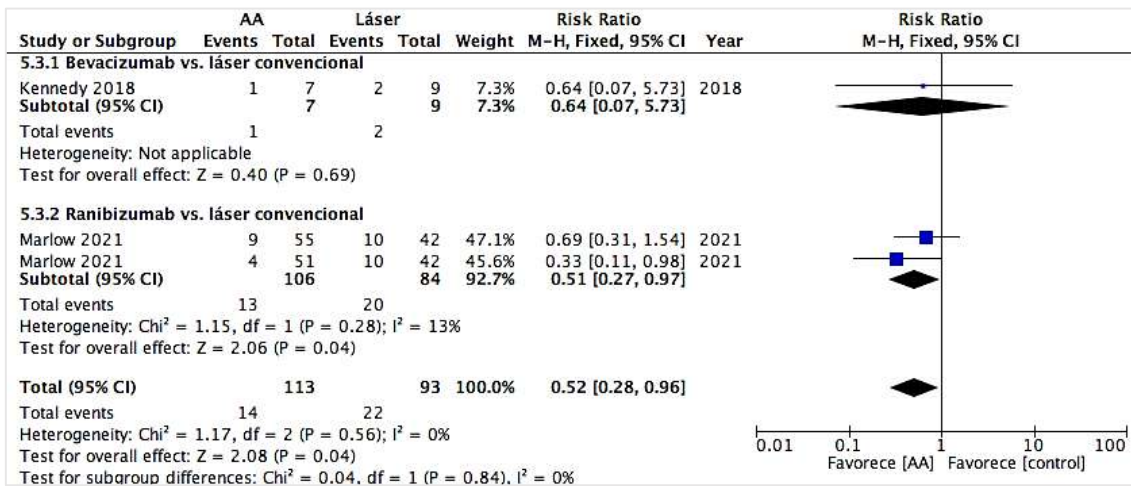
Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 26. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, incidencia de trastornos motores moderadores.



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

Figura Anexo 4- 27. Comparación de Antiangiogénicos vs. láser, incidencia de trastornos motores severos.



Fuente: Elaboración propia a partir de los ECR incluidos

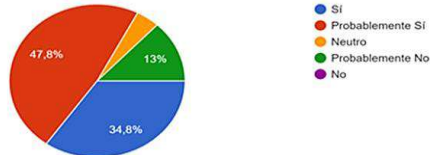
ANEXO 5

Marcos de la evidencia a la decisión (EtD)

Pregunta 1. Efectividad y seguridad de oxigenación

A. Balance entre beneficio y daño

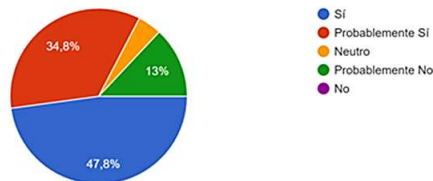
1.a. ¿Considera Ud. que el tratamiento en RN prematuros que requieren reanimación en Sala de Partos, la concentración baja de O2 en comparación...e un balance positivo entre beneficios y riesgos?
23 respuestas



Probablemente Sí o Sí 82,6%.

B. Aceptabilidad

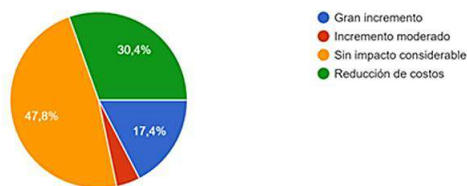
1.b. ¿Considera Ud. que el tratamiento en pacientes RN prematuros que requieren reanimación en Sala de Partos, con una concentración determinada...convencional para los desenlaces considerados?
23 respuestas



Probablemente Sí o Sí 82,6%.

C. Recursos necesarios

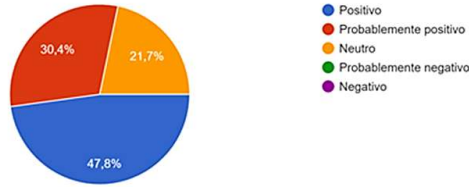
1.c. ¿Cómo considera Ud. que sería el impacto en los costos al implementar el tratamiento en pacientes RN prematuros que requieren reanimación...r no activo) para los desenlaces considerados?
23 respuestas



El 78,2% cree que no tiene un impacto considerable o podría reducir los costos.

D. Impacto en la equidad

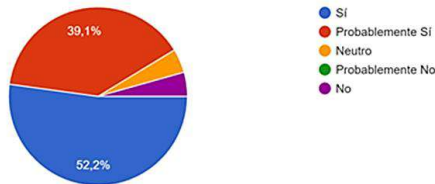
1.d. ¿Cómo considera Ud. que sería el impacto en la equidad al implementar en pacientes RN prematuros que requieren reanimación en Sala de P...or no activo) para los desenlaces considerados?
23 respuestas



El 78,2% cree que el impacto en la equidad es probablemente positivo o positivo.

E. Factibilidad

1.e. ¿Considera Ud. que el tratamiento en pacientes RN prematuros que requieren reanimación en Sala de Partos, una concentración determinada d...ar de cuidado para los desenlaces considerados?
23 respuestas



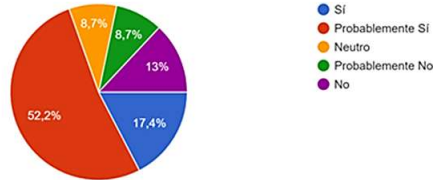
El 91,3% del panel coincide en que es factible o probablemente lo sea

| | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|---|--|--|---|---|
| Problema | No se sabe | Varia | - | No | Probablemente NO | Probablemente SI | ✓ | SI |
| Efectos deseables | No se sabe | Varia | - | Trivial | Pequeño | Moderado | ✓ | Grande |
| Efectos indeseables | No se sabe | Varia | - | Trivial | Pequeño | Moderado | ✓ | Grande |
| Certeza de la evidencia | No se incluyen estudios | - | - | Muy baja | Baja | Moderada | ✓ | Alta |
| Valores | - | - | - | Importante incertidumbre o variabilidad | Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad | ✓ | Sin importante incertidumbre e variabilidad |
| Balanza de efectos | No se sabe | Varia | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | ✓ | Favorece la opción |
| Recursos requeridos | No se sabe | Varia | Costos altos | Costos moderados | Costos o ahorros insignificantes | Ahorros moderados | ✓ | Ahorros altos |
| Certeza de los recursos requeridos | No se incluyen estudios | - | - | Muy baja | Baja | Moderada | ✓ | Alta |
| Costo-efectividad | No se sabe | Varia | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | ✓ | Favorece la opción |
| Equidad | No se sabe | Varia | Reducida | Probablemente reducida | Probablemente sin impacto | Probablemente aumentada | ✓ | Aumentada |
| Aceptabilidad | No se sabe | Varia | - | No | Probablemente NO | Probablemente SI | ✓ | SI |
| Factibilidad | Don't know | Varies | - | No | Probablemente NO | Probablemente SI | ✓ | SI |

Pregunta 2. Precisión diagnóstica de la telemedicina (RetCam) vs. Oftalmoscopia Indirecta

A. Balance entre beneficio y daño

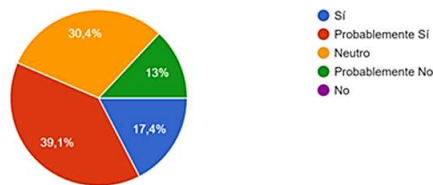
2.a. ¿Considera Ud. que En RN Prematuros el rendimiento diagnóstico de telemedicina para la Detección de ROP tiene un balance positivo entre b...ecto a la OBI para los desenlaces considerados?
23 respuestas



El 69,6 % cree que Si o probablemente Si tiene un balance de efectos positivo.

B. Aceptabilidad

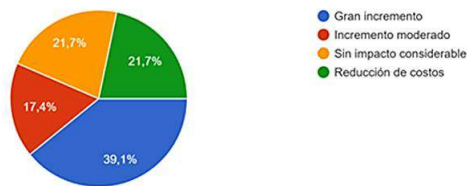
2.b. ¿Considera Ud. que En RN Prematuros el rendimiento diagnóstico de telemedicina para la Detección de ROP sería aceptable en comparación a la OBI?
23 respuestas



Probablemente Sí o Sí 56,5%

C. Recursos necesarios

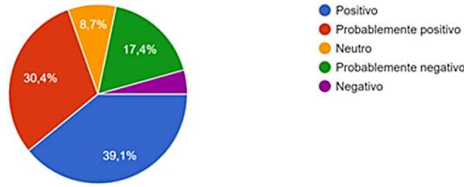
2.c. ¿Cómo considera Ud. que sería el impacto en los costos al implementar en RN Prematuros la telemedicina para la Detección de ROP con respecto a la OBI ?
23 respuestas



Incremento moderado o gran incremento 56,5%

D. Impacto en la equidad

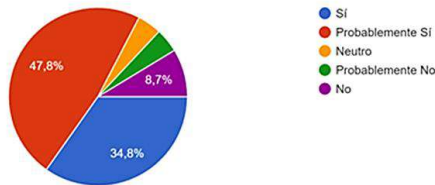
2.d. ¿Cómo considera Ud. que sería el impacto en la equidad en RN Prematuros por el uso de telemedicina para la Detección de ROP con respecto a la OBI ?
23 respuestas



El 69,5% cree que el impacto en la equidad es probablemente positivo o positivo.

E. Factibilidad

2.e. ¿Considera Ud. que en RN Prematuros el uso de telemedicina para la Detección de ROP es factible con respecto a la OBI para los desenlaces considerados?
23 respuestas



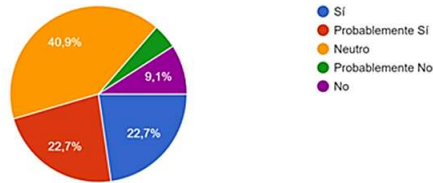
El 82,6% del panel coincide en que es factible o probablemente lo sea

| | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|--------|---|--|--|---|--------------------|
| Problema | No se sabe | Varia | - | - | - | - | ✓ |
| | | | no | Probablemente NO | Probablemente Si | Si | |
| Efectos deseables | No se sabe | Varia | - | - | - | - | ✓ |
| | | | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande | |
| Efectos indeseables | No se sabe | Varia | - | ✓ | - | - | |
| | | | Trivial | Pequeño | Moderado | Grande | |
| Certeza de la evidencia | No se incluyen estudios | | - | - | ✓ | - | |
| | | | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | |
| Valores | | | - | - | ✓ | - | |
| | | | Importante incertidumbre o variabilidad | Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad | Sin importante incertidumbre o variabilidad | |
| Balanza de efectos | No se sabe | Varia | - | - | ✓ | - | |
| | | | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Recursos requeridos | No se sabe | Varia | - | - | - | - | |
| | | | Costos altos | Costos moderados | Costos o ahorros insignificantes | Ahorros moderados | Ahorros altos |
| Certeza de los recursos requeridos | No se incluyen estudios | | - | - | - | - | |
| | | | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | |
| Costo-efectividad | No se sabe | Varia | - | - | ✓ | - | |
| | | | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Equidad | No se sabe | Varia | - | - | ✓ | - | |
| | | | Reducida | Probablemente reducida | Probablemente sin impacto | Probablemente aumentada | Aumentada |
| Aceptabilidad | No se sabe | Varia | - | - | ✓ | - | |
| | | | No | Probablemente NO | Probablemente Si | Si | |
| Factibilidad | Don't know | Varies | - | - | ✓ | - | |
| | | | No | Probablemente NO | Probablemente Si | Si | |

Pregunta 3. Efectividad y seguridad de los antiangiogénicos

A. Balance entre beneficio y daño

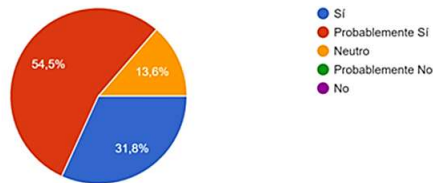
2.a. ¿Considera Ud. que en RN Prematuros con ROP severa el tratamiento con antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades t...cto a la OBI para los desenlaces considerados?
22 respuestas



El 55,4 % cree que Sí o probablemente Sí tiene un balance de efectos positivo.

B. Aceptabilidad

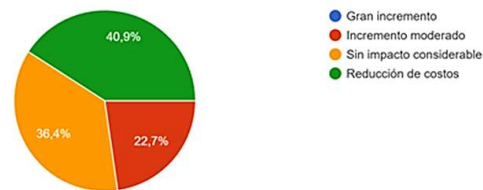
2.b. ¿Considera Ud. que en RN Prematuros con ROP severa el tratamiento con antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades te...ticas (láser) sería aceptable para los pacientes?
22 respuestas



Probablemente Sí o Sí 86,3%

C. Recursos necesarios

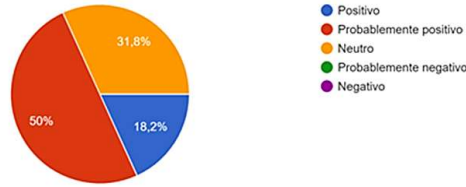
2.c. ¿Cómo considera Ud. que sería el impacto en los costos al implementar el tratamiento con antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)?
22 respuestas



77,1% considera que no tiene impacto o reduciría costos

D. Impacto en la equidad

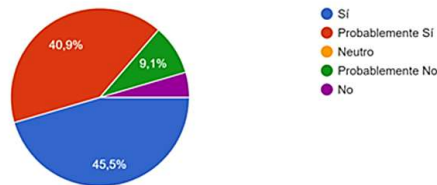
2.d. ¿Cómo considera Ud. que sería el impacto en la equidad del tratamiento con antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades terapéuticas (láser)?
22 respuestas



El 68,2% cree que el impacto en la equidad es probablemente positivo o positivo.

E. Factibilidad

2.e. ¿Considera Ud. que en RN Prematuros con ROP severa el tratamiento con antiangiogénicos (AntiVEFG) en comparación con otras modalidades t...) es factible para los desenlaces considerados?
22 respuestas



86,4% considera que es factible o probablemente lo sea

| | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|--------|---|--|--|----------------------------------|---|
| Problema | No se sabe | Varia | - | - | - | - | ✓ |
| | | | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | | Sí |
| Efectos deseables | No se sabe | Varia | - | - | - | - | ✓ |
| | | | Trivial | Pequeño | Moderado | | Grande |
| Efectos indeseables | No se sabe | Varia | - | ✓ | - | - | - |
| | | | Trivial | Pequeño | Moderado | | Grande |
| Certaza de la evidencia | No se incluyen estudios | | - | ✓ | - | - | - |
| | | | Muy baja | Baja | Moderada | | Alta |
| Valores | | | - | - | ✓ | - | - |
| | | | importante incertidumbre o variabilidad | Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad | Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad | | Sin importante incertidumbre o variabilidad |
| Balace de efectos | No se sabe | Varia | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Recursos requeridos | No se sabe | Varia | Costos altos | Costos moderados | Costos o ahorros insignificantes | Ahorros moderados | Ahorros altos |
| Certaza de los recursos requeridos | No se incluyen estudios | | - | ✓ | - | - | - |
| | | | Muy baja | Baja | Moderada | | Alta |
| Costo-efectividad | No se sabe | Varia | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ni la opción ni la comparación | Probablemente favorece la opción | Favorece la opción |
| Equidad | No se sabe | Varia | Reducida | Probablemente reducida | Probablemente sin impacto | Probablemente aumentada | Aumentada |
| Aceptabilidad | No se sabe | Varia | - | - | ✓ | - | - |
| | | | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | | Sí |
| Factibilidad | Don't know | Varies | - | ✓ | - | - | - |
| | | | No | Probablemente NO | Probablemente Sí | | Sí |

