

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

El bevacizumab intravítreo es eficaz para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad grave

González de Dios J¹, Molina Arias M²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Palabras clave en inglés: laser therapy; retinopathy of prematurity: therapy; angiogenesis inhibitors; monoclonal antibodies; bevacizumab.

Palabras clave en español: terapia por láser; retinopatía de la prematuridad: tratamiento; inhibidores de la angiogénesis; anticuerpos monoclonales; bevacizumab.

Fecha de recepción: 7 de abril de 2011 • Fecha de aceptación: 8 de abril de 2011

Fecha de publicación en Internet: 13 de abril de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:36.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González de Dios J, Molina Arias M. El bevacizumab intravítreo es eficaz para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad grave. Evid Pediatr. 2011;7:36.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7;36>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

El bevacizumab intravítreo es eficaz para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad grave

González de Dios J¹, Molina Arias M²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Referencia bibliográfica: Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364:603-15.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la monoterapia con bevacizumab intravítreo se muestra más eficaz que el tratamiento convencional con láser para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad (ROP) en estadio 3+ con afectación de zona I, pero no con enfermedad de zona II.

Comentario de los revisores: el bevacizumab intravítreo podría considerarse el tratamiento de elección en la zona I de la ROP en estadio 3+, dados los datos de eficacia y su facilidad de aplicación. Queda pendiente determinar su indicación en otros estadios de retinopatía, así como la obtención de datos sobre su seguridad.

Palabras clave: terapia por láser; retinopatía de la prematuridad; tratamiento; inhibidores de la angiogénesis; anticuerpos monoclonales; bevacizumab.

Intravitreal bevacizumab is effective as treatment of infants with severe retinopathy of prematurity

Abstract

Author's conclusions: intravitreal bevacizumab, as compared with conventional laser therapy, showed a significant benefit in infants with stage 3+ retinopathy of prematurity with zone I disease, but not zone II disease.

Reviewers' conclusions: intravitreal bevacizumab, which has showed efficacy and a simple way of administration, could become the first choice for treatment in infants with stage 3+ retinopathy of prematurity with zone I disease. Additional research is needed to determine criteria for its use in other stages of retinopathy and to assess its clinical safety.

Keywords: laser therapy; retinopathy of prematurity; therapy; angiogenesis inhibitors; monoclonal antibodies; bevacizumab.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar la eficacia del tratamiento con bevacizumab intravítreo frente a la del tratamiento convencional con láser para disminuir la recurrencia de la retinopatía de la prematuridad (ROP).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico y estratificado (en zonas I y II de ROP).

Emplazamiento: hospitalario. El estudio se dirigió desde un hospital universitario de Texas (Estados Unidos), con la participación de otros 14 hospitales.

Población de estudio: compuesta por 150 prematuros nacidos con menos de 1500 g de peso o menos de 30 semanas de

edad postmenstrual (EP), con edad cronológica mayor de cuatro semanas o la correspondiente a más de 31 de EP (la mayor de las dos) y con ROP en estadio 3+ en zona I (n = 63) o II posterior (n = 83) en cada ojo. El periodo de inclusión se prolongó durante 2,5 años. Se excluyeron los lactantes con ROP en estadio 4 o 5 en alguno de sus ojos.

Intervención: los pacientes fueron estratificados según la afectación retiniana (zonas I y II posterior) y asignados de forma aleatoria al tratamiento experimental (administración de una dosis de bevacizumab intravítreo de 0,625 mg en 0,025 ml de solución en cada ojo; GE, n = 75) o al tratamiento comparativo (tratamiento habitual con láser; GC, n = 75).

Medición del resultado: la variable principal fue la recurrencia de la ROP que precisó nuevo tratamiento antes de las

54 semanas de EP, detectada mediante fotografías retinianas al inicio, a la semana y al mes de cada tratamiento y a las 54 semanas de EP. Las fotografías iniciales y las subsecuentes a los tratamientos adicionales fueron valoradas por el oftalmólogo que aplicaba el tratamiento y por un segundo que confirmaba el diagnóstico sin enmascaramiento de las marcas del tratamiento con láser en el GC. Las imágenes tomadas al final del estudio se valoraron por un grupo de seis expertos independientes ocultando dichas marcas y con desconocimiento del tratamiento empleado. Se realizó un análisis por intención de tratar. A lo largo del estudio fallecieron seis pacientes y uno fue excluido por violación del protocolo (se realizó un análisis de sensibilidad post hoc en el que las muertes se consideraron recurrencias).

Resultados principales: la recurrencia de ROP para las zonas I y II combinadas fue significativamente menor en el GE (6%) que en el GC (26%), *odds ratio* (OR): 0,17 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,05 a 0,53, $p = 0,002$), pero este efecto solo fue significativo en la zona I ($p = 0,003$) y no en la zona II posterior ($p = 0,27$). El número de pacientes incluidos no permite obtener conclusiones sobre la seguridad del tratamiento ensayado.

Conclusión: comparada con el tratamiento convencional con láser, la monoterapia con bevacizumab intravítreo muestra un beneficio significativamente mayor en el tratamiento de la ROP en estadio 3+ con afectación de zona I, pero no con enfermedad de zona II.

Conflicto de intereses: uno de los autores recibe honorarios de Clarity Medical Systems, fabricante de las cámaras empleadas para las fotografías retinianas.

Fuente de financiación: ayudas de la Research to Prevent Blindness, del National Eye Institute, del Hermann Eye Fund y de la University of Texas Health Science Center at Houston-Center for Clinical and Translational Science-Clinical Research Center, además de fondos para la investigación del Alfred W. Lasher III Professorship.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la ROP es una patología clásica del gran prematuro que constituye una de las principales causas de ceguera en la infancia a nivel mundial. No obstante, la incidencia de ceguera puede mantenerse relativamente baja si se ponen en práctica las medidas adecuadas de diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad. Dos estudios han marcado un hito en el tratamiento de la ROP: en 1998 el ensayo clínico CRYO-ROP (CRYotherapy of Retinopathy Of Prematurity)¹ estableció el uso inicial de la crioterapia; y en 2003 el ensayo clínico ETROP (Early Treatment of Retinopathy Of Prematurity)² estableció las bases del tratamiento láser. El presente ensayo clínico BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy Of Prematurity) implica una aparente revolución, pues bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que funciona

como un agente antifactor de crecimiento endotelial vascular (utilizado para el tratamiento de la degeneración macular senil y de la retinopatía diabética en adultos)³.

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico multicéntrico, controlado y aleatorizado que incluye el número de pacientes suficiente para garantizar la potencia estadística necesaria para detectar las diferencias en los resultados de la variable principal. Existe ocultamiento de la secuencia de aleatorización, realizada por una persona ajena al estudio. El uso de fotografías digitales de la retina permite, a diferencia de la oftalmoscopia indirecta, la valoración de la imagen por más de un clínico, disminuyendo el componente subjetivo al no depender únicamente de la interpretación de un observador. Los GE y GC fueron homogéneos, no existiendo diferencias que pudiesen tener efecto sobre el resultado. No se realizó enmascaramiento a nivel clínico debido a las marcas retinianas de los niños del GC, aunque estas sí fueron ocultadas al grupo de expertos que realizó la valoración al final del estudio, que se mantuvieron ajenos al tratamiento empleado en cada caso. Un inconveniente del estudio es la imposibilidad de obtener datos de seguridad del tratamiento ensayado, lo que los autores justifican en base al gran número de pacientes que considerarían necesario según los datos disponibles en la actualidad.

Importancia clínica: el tratamiento con bevacizumab intravítreo conlleva una tasa de recidiva de ROP cuatro veces menor que con el láser (6% frente a 26%) en ambas zonas (I y II posterior) y con una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 20% (IC 95%: 9 a 32)* y un número de pacientes necesario a tratar (NNT) de 5 (IC 95%: 3 a 11)*, permitiendo además que continúe la diferenciación retiniana y su vascularización periférica⁴, con menor pérdida de campo visual. Sin embargo, esta eficacia solo es estadísticamente significativa en zona I, la forma de ROP más difícil de tratar con las otras técnicas⁵, con una OR de 0,09 (IC 95%: 0,02 a 0,46, $p = 0,003$)*, una RAR del 36% (IC 95%: 17 a 55)* y un NNT de 3 (IC 95%: 2 a 6)*, pero no en la zona II posterior, con una OR de 0,38 (IC 95%: 0,07 a 2,08, $p = 0,27$)*, una RAR del 7,5% (IC 95%: -5 a 20)* y un NNT de 14 (IC 95%: 5 a 20)*. Es de aplicación más sencilla que el tratamiento con láser, aunque falta por aclarar con precisión su seguridad. Interesará disponer de estudios de evaluación económica al respecto, dado que se trata de un anticuerpo monoclonal (si bien en dosis mínimas de 0,025 ml en cada ojo).

Aplicabilidad en la práctica clínica: dados los datos de eficacia obtenidos en este ensayo y la facilidad de aplicación mayor que en los otros tratamientos convencionales, el bevacizumab intravítreo podría convertirse en el tratamiento de elección de la ROP en zona I en estadio 3+. Queda pendiente determinar su indicación en otros estadios de retinopatía, así como obtener datos sobre su seguridad mediante estudios con el tamaño muestral suficiente.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

*Calculado a partir de los datos del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol.* 1988; 106:471-9.
2. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-94.
3. Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, Antes G, Agostini HT, Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:218-26.
4. Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL, Kretzer FL, Chavez-Barrios P. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:1161-3.
5. O'Keefe M, Lanigan B, Long VW. Outcome of zone I retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81: 614-6.