

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Asociar adalimumab a metotrexato disminuiría la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil

Ruiz-Canela Cáceres J¹, García Vera C²

¹CS Virgen de África. Sevilla. España.

²CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Palabras clave en inglés: adalimumab, arthritis, juvenile: uveitis, methotrexate, anti-inflammatory, agents.

Palabras clave en español: adalimumab, artritis juvenil, uveítis, metotrexato, antiinflamatorios.

Fecha de recepción: 12 de septiembre de 2017 • **Fecha de aceptación:** 14 de septiembre de 2017

Fecha de publicación del artículo: 20 de septiembre de 2017

Evid Pediatr. 2017;13:37.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. Asociar adalimumab a metotrexato disminuiría la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil. Evid Pediatr. 2017;13:37.

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=2017;13:37>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

Asociar adalimumab a metotrexato disminuiría la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil

Ruiz-Canela Cáceres J¹, García Vera C²

¹CS Virgen de África. Sevilla. España.

²CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Artículo original: Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:1637-46.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: adalimumab, añadido a la terapia habitual con metotrexato, logra un control significativamente mejor de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil en niños y adolescentes, aunque la tasa de efectos secundarios es mucho más alta con este fármaco.

Comentario de los revisores: con los datos disponibles, asociar adalimumab al metotrexato parece efectivo para el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil en niños y adolescentes, pero los eventos adversos descritos y los costes deben ser tomados en cuenta y se debería utilizar con precaución.

Palabras clave: adalimumab, artritis juvenil, uveítis, metotrexato, antiinflamatorios.

Associating adalimumab with methotrexate decreases uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis

Abstract

Authors' conclusions: adalimumab, added to the usual therapy with methotrexate, achieves significantly better control of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis in children and adolescents, although the rate of side effects is much higher with this drug.

Reviewers' commentary: with the available data, associating adalimumab to methotrexate seems effective for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in children and adolescents, but the described adverse events and costs should be taken into account and should be used with caution.

Key words: adalimumab, arthritis, juvenile: uveitis, methotrexate, anti-inflammatory, agents.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comprobar la eficacia del anticuerpo monoclonal adalimumab (ADM) en el tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil (U-AIJ).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble.

Emplazamiento: 14 clínicas oftalmológicas o reumatológicas del Reino Unido (Bristol, Liverpool y Londres).

Población de estudio: adolescentes y niños mayores de 2 años con diagnóstico de U-AIJ activa que recibían desde al menos 3 meses tratamiento estable con metotrexato (10 a 20 mg/m² de superficie corporal, máximo 25 mg). Se excluyeron

los pacientes previamente expuestos a ADM u otros fármacos biológicos, los que recibían más de seis gotas de corticoide tópico por ojo y por día, y los tratados con prednisona (o equivalente) a dosis superiores a 0,2 mg/kg de peso y día.

Intervención: entre octubre de 2011 y abril de 2015, de 332 pacientes elegibles, finalmente 242 se excluyeron por no cumplir criterios. Fueron aleatorizados 60 pacientes en el grupo que recibía ADM (grupo de intervención [GI]) en aplicación subcutánea y cada dos semanas (a dosis de 20 mg si el peso era inferior a 30 kg, o de 40 mg si era igual o mayor de 30 kg), y 30 en el que recibía placebo (grupo de control [GC]), también inyectado cada 14 días. Hubo un 15% de pérdidas en el GI y 23% en el GC, por razones diferentes al fracaso del tratamiento.

Medición del resultado: la variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento (determinado por la medición mediante biomicroscopía de una escala de inflamación intraocular, con unos criterios bien definidos). La exploración ocular se llevó a cabo en el momento de la aleatorización y en visitas pautadas a las 4, 8, y 12 semanas y posteriormente cada 3 meses hasta cumplir 18 meses de tratamiento o hasta que se paró el tratamiento, y en todos los casos hasta 6 meses después de finalizado o suspendido el mismo. Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de ADM o de placebo fueron incluidos en el estudio de seguridad (efectos adversos totales y efectos adversos graves totales). El análisis estadístico fue por intención de tratar y principalmente se valoró el tiempo hasta el fracaso del tratamiento mediante curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier con test de Log-Rank y modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyó un análisis de sensibilidad en función de que se tuvieran los datos incompletos, hubieran parado el protocolo de tratamiento de forma precoz o se hubieran identificado equivocadamente como fallos en el tratamiento.

Resultados principales: el ensayo fue interrumpido a la vista de un riesgo significativamente más bajo de fracaso terapéutico en el GI que en el GC (el 27% frente al 60% de fracasos, respectivamente; *hazard ratio* [HR] del GI frente al GC de 0,25; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,12 a 0,49). Nueve análisis de sensibilidad confirmaron las conclusiones del análisis principal. Aparecieron efectos secundarios de forma distinta en ambos grupos: el número de efectos adversos graves fue mayor en el GI (0,29 eventos graves por paciente y año [IC 95: 0,15 a 0,43]) que en el GC (0,19 eventos por paciente y año [IC 95: 0,00 a 0,40]); el total de eventos por paciente y año fue significativamente mayor en el GI (10,07; IC 95: 9,26 a 10,89) que en el GC (6,51; IC 95: 5,26 a 7,77).

Conclusión: la terapia con ADM añadida al metotrexato parece de utilidad en el tratamiento de la U-AIJ, y ello a pesar del número significativamente mayor de efectos adversos (la gran mayoría leves).

Conflicto de intereses: detallado en la versión completa del artículo.

Fuente de financiación: becas del National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme y del Arthritis Research UK.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la uveítis anterior, la inflamación del iris, coroides o cuerpo ciliar, puede causar morbilidad ocular significativa, incluyendo pérdida visual. En el grupo de edad pediátrica, el diagnóstico subyacente más común es el de artritis reumatoide juvenil. La mayor parte de estudios terapéuticos con anticuerpos monoclonales se realizan en población adulta y la relevancia del estudio que analizamos es que está centrado en niños con U-AIJ¹.

Validez o rigor científico: la pregunta es muy específica, los pacientes incluidos solo tienen U-AIJ, y están correctamente aleatorizados. Con relación a la medida de los resultados, utilizan una valoración de uveítis no validada en niños, pero refrendada en consensos internacionales. El seguimiento es corto para detectar efectos adversos a largo plazo. El ensayo fue detenido precozmente por un método adecuado y que estaba predefinido en el protocolo. Solo podemos realizar la inferencia de los resultados a la población con U-AIJ tratados con metotrexato y ADM.

Importancia clínica: la tasa de riesgo de fracaso terapéutico en el GC frente al GI (HR de fracaso terapéutico en GI frente a GC: 0,25; IC 95: 0,12 a 0,49), es muy alta para la variable de eficacia del tratamiento. El número necesario a tratar (NNT) para evitar un fallo del tratamiento fue de 6 (IC 95: 5 a 8)^{*}. En estudios en adultos, este fármaco no se ha mostrado tan efectivo². El ensayo ha finalizado sin alcanzar la muestra preñijada, pero estaban predefinidas las circunstancias en que se debía suspender, aunque esta situación puede sobreestimar los resultados y limita el seguimiento³. La efectividad del ADM va decreciendo en el largo plazo y hay una importante incidencia de eventos adversos en este estudio, por término medio por cada diez pacientes con U-AIJ que toman ADM más metotrexato uno presenta un efecto adverso grave, y uno de cada tres pacientes presenta algún tipo de efecto adverso⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: con los datos disponibles, el ADM es un medicamento efectivo para utilizar en la AIJ-U, asociado a metotrexato. Pero los eventos adversos descritos y los costes deben ser tomados en cuenta, y se debería utilizar con precaución, según los resultados de este estudio.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Lerman MA, Rabinovich CE. The future is now: biologics for non-infectious pediatric anterior uveitis. *Paediatr Drugs*. 2015;17:283-301.
2. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, *et al.* Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375:932-43.
3. Bassler D, Montori VM, Devereaux PJ, Schunemann HJ, Meade MO, Cook DJ, *et al.* Randomized trials stopped early for benefit. En: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. 3.^a edición. Chicago: McGraw-Hill Education/Medical; 2015.
4. Thorne JE. Adalimumab in the Treatment of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:1682-3.

* Calculado por los revisores a partir de datos expuestos en el artículo.