



# Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina y Cirugía

Departamento de Medicina Interna

Trabajo de investigación

## **Efectividad y seguridad del tratamiento combinado con Metotrexato y Leflunomida en la Artritis Idiopática Juvenil**

**Autora:**

Estefania Quesada Masachs

**Dirección:**

Dra. Consuelo Modesto Caballero

Dr. Vicent Fonollosa Pla

*Barcelona, Junio 2013*

## **Anexo 1**

### **CERTIFICADO DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Dra. Consuelo Modesto Caballero, médico adjunto de la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado “Efectividad y seguridad del tratamiento combinado con Metotrexato y Leflunomida en la Artritis idiopática Juvenil” ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Estefania Quesada Masachs, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado de Medicina Interna (curso 2012-2013), en la convocatoria de junio.

Barcelona, 27 de mayo del dos mil trece.

## **Anexo 2**

### **CERTIFICADO DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Dr. Vicent Fonollosa Pla, profesor del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y médico adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado “Efectividad y seguridad del tratamiento combinado con Metotrexato y Leflunomida en la Artritis idiopática Juvenil” ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Estefania Quesada Masachs, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado de Medicina Interna (curso 2012-2013), en la convocatoria de junio.

Barcelona, 27 de mayo del dos mil trece.

## **ÍNDICE**

Resumen.....	página 5
Introducción.....	páginas 6-12
Material y métodos.....	páginas 13-20
Resultados.....	páginas 21-33
Discusión.....	páginas 34-38
Conclusiones.....	página 39
Agradecimientos.....	página 40
Bibliografía.....	páginas 41-44

## **RESUMEN**

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y la efectividad de la asociación del Metotrexato (MTX) y la Leflunomida (LFN) en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) en la práctica clínica habitual.

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes seguidos en la Unidad de Reumatología Pediátrica, diagnosticados de AIJ y que hubieran llevado como tratamiento MTX y LFN combinados. Se recogieron datos demográficos, de seguridad y de efectividad articular y ocular.

Se incluyeron 19 pacientes. Doce presentaban una AIJ oligoarticular. La edad media al diagnóstico fue 4.75 años y al inicio del tratamiento 9.37 años. Se observó una mejoría en todas las variables estudiadas. Los índices JADAS 10, 27 y 71 mejoraron un 60% en la última visita respecto al basal. Las mejores tasas de respuesta fueron obtenidas a los 18 meses: 91.7% con mejoría del 30%, 83.3% cumplía criterios de mínima enfermedad, 83.3% de inactividad y 66.7% de remisión. Los 8 niños que habían presentado uveítis estaban en remisión clínica ocular según criterios SUN en el momento del último dato. Se registraron 28 EA todos ellos leves o moderados. El más frecuente fue la infección respiratoria de vías altas. Se retiró uno de los FAME a 11 pacientes por: EA (4), ineficacia o pérdida de eficacia (3) y remisión clínica (4).

En nuestra serie de pacientes con AIJ el tratamiento combinado MTX+LFN ha demostrado ser seguro y efectivo. El tratamiento con MTX+LFN podría considerarse una alternativa en pacientes con AIJ que no presenten buena respuesta en monoterapia.

## INTRODUCCIÓN

La definición de las artritis crónicas de la infancia ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Desde la descripción original de la artritis crónica infantil por Still en 1987<sup>1</sup>, las diferentes nomenclaturas, sus criterios de clasificación, tratamientos y la forma de evaluar la evolución de la enfermedad se ha ido modificando significativamente.

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) fue definida por la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) en la conferencia de Edmonton del año 2001 como una artritis de etiología desconocida de inicio antes de los 16 años de edad, que dura más de 6 semanas y requiere descartar otras causas conocidas antes de hacer el diagnóstico<sup>2</sup>.

Los criterios de subclasificación de la AIJ se han ido modificando a lo largo de los años. Existen actualmente siete diferentes subtipos de AIJ según la ILAR<sup>2</sup> que tienen un espectro clínico característico. Los 7 subtipos de AIJ son los siguientes: Sistémica; Oligoartritis (ya sea persistente o extendida); Poliartritis con Factor Reumatoide (FR) negativo; Poliartritis con FR positivo; Artritis psoriásica; Artritis relacionada con entesitis; Artritis indiferenciada. Los subtipos de AIJ son categorías entre ellas mutuamente excluyentes y cada una de ellas cumple sus propios criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación.

En cada categoría pueden contemplarse cualquiera de los siguientes hallazgos clínicos o de laboratorio que más adelante serán utilizados como criterios de exclusión:

- a) Psoriasis o historia de psoriasis en un familiar de primer grado.
- b) Artritis en un varón HLA-B27 positivo que empiece posteriormente a los 6 años de edad.
- c) Presentar historia personal o familiar en un pariente de primer grado de espondilitis anquilopoyética, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.
- d) La presencia de IgM de Factor Reumatoide en al menos dos ocasiones separadas por un intervalo de tiempo superior o igual a 3 meses.
- e) Presentar el paciente un subtipo de AIJ sistémica.

Los criterios de inclusión para cada una de las categorías son los siguientes:

**1. Artritis sistémica.** Definida como artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida de fiebre diaria de por lo menos 2 semanas de duración que es documentada diariamente (“cotidiana”) durante al menos tres días consecutivos, y que se acompaña por uno o más de los siguientes síntomas: eritema evanescente (no es fijo), linfadenopatías generalizadas, hepatomegalia y/o esplenomegalia, serositis.

Son criterios de exclusión: a, b, c, d.

**2. Oligoartritis:** Artritis que afecta de una a 4 articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. Se divide en dos subcategorías:

**2. 1. Oligoartritis persistente:** afecta un máximo de 4 articulaciones durante el curso de la enfermedad.

**2. 2. Oligoartritis extendida:** afecta a más de 4 articulaciones tras los 6 primeros meses de enfermedad.

Son criterios de exclusión: a, b, c, d, e.

**3. Poliartritis Factor Reumatoide (FR) negativo:** artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; el test del FR tiene que ser negativo.

Son criterios de exclusión: a, b, c, d, e.

**4. Poliartritis FR positivo:** artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Dos o más tests para el FR tienen que ser positivos separados por un mínimo de 3 meses durante los 6 primeros meses de la enfermedad.

Son criterios de exclusión: a, b, c, e.

**5. Artritis psoriásica:** presentar artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de las siguientes características clínicas: dactilitis, onicolisis o piqueteado ungueal (“pitting”), psoriasis en un pariente de primer grado.

Son criterios de exclusión: b, c, d, e.

**6. Artritis relacionada con entesitis:** presentar artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de las siguientes características clínicas: presencia de/o historia de dolor en la articulación sacroilíaca y/o dolor lumbosacro de tipo inflamatorio; presencia de HLA-B27 positivo; comienzo de la artritis en un varón mayor de 6 años de edad; uveítis anterior aguda sintomática; historia familiar en pariente de primer grado de espondilitis anquilopoyética, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

Son criterios de exclusión: a, d, e.

**7. Artritis indiferenciada:** artritis que no cumple criterios en ninguna categoría o que los cumple en dos o más categorías de las anteriores.

Por su curso crónico la AIJ en cualquiera de sus categorías causa habitualmente lesiones que pueden condicionar una discapacidad secundaria a la enfermedad en estos niños. La AIJ puede tener manifestaciones tanto articulares como extrarticulares. La uveítis es una de las manifestaciones extrarticulares más frecuentes y que causa mayor morbilidad en la AIJ, afectando entre un 10-20% de los enfermos<sup>3,4</sup>.

La uveítis es una inflamación del tracto uveal (iris, cuerpos ciliares y coroides). Actualmente la presencia de los parámetros de inflamación ocular, el Tyndall y el flare, pueden evaluarse según la escala de graduación de la actividad recomendada por el

Standardization of Uveítis Nomenclature Working Group (SUN)<sup>5</sup>. Es posible aplicar una escala semi-cuantitativa para evaluar el grado de respuesta a un nuevo tratamiento utilizando las indicaciones dadas por el grupo SUN y los datos de los que ya disponemos en los ensayos clínicos<sup>5,6</sup>. La mayoría de las uveítis en la AIJ son bilaterales, asintomáticas y recurrentes, por este motivo el control oftalmológico es importante en estos pacientes<sup>7</sup>.

En la AIJ el número de fármacos de los que disponemos, es decir, que han demostrado ser eficaces, seguros y cuyo uso y posibles combinaciones han sido aprobados son limitados. En el tratamiento de la AIJ disponemos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), de glucocorticoides, de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y de fármacos biológicos<sup>7,8</sup>. Los AINES tienen un efecto antipirético y analgésico rápido, y los glucocorticoides, que pueden administrarse tanto tópicos como intrarticulares o de forma sistémica, son potentes antiinflamatorios, pero ninguno de ellos modifica el curso de la enfermedad<sup>7</sup>. En las guías clínicas de referencia actuales se consideran varios de los FAME como posibles alternativas de tratamiento en diferentes subtipos de AIJ, entre los que se encuentran el MTX, la LFN, la Ciclosporina, la Sulfasalazina y la Hidroxicloroquina<sup>8</sup>. Tanto el Metotrexato (MTX) como la Leflunomida (LFN) son fármacos presentes en las guías de recomendaciones clínicas actuales<sup>8</sup>. El MTX es el fármaco que globalmente ha demostrado un mejor perfil de seguridad y eficacia y es el FAME más aceptado, correspondiendo a la primera línea de tratamiento de base en la AIJ. Tanto el MTX como la LFN en monoterapia han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la AIJ<sup>9</sup>. En caso de falta de respuesta a estos fármacos, según las guías actuales, la alternativa sería el uso de fármacos biológicos antiTNF. Los antiTNF son fármacos eficaces y seguros a corto y medio plazo, pero no están exentos de efectos adversos, desconocemos sus efectos a largo plazo e implican un alto coste y una compleja monitorización.

En la actualidad, se considera que es preferible el empleo precoz de fármacos que sean eficaces para controlar la actividad inflamatoria al inicio de la enfermedad con el fin de evitar el daño crónico y la discapacidad funcional<sup>7</sup>. Se ha sugerido incluso que en la AIJ existiría una “ventana de oportunidad terapéutica” al comienzo de la enfermedad que podría ser determinante para su evolución a largo plazo<sup>10</sup>. Es más, algunos estudios sugieren que el tiempo que pasa desde el diagnóstico de la AIJ hasta la introducción del tratamiento con FAME podría influir en la eficacia del mismo<sup>11</sup>. En un estudio prospectivo sobre 125 pacientes con AIJ que fueron seguidos durante 5 años y en los que se iniciaba tratamiento con el MTX, se observó que los pacientes que conseguían una respuesta ACR pediátrica 70 en los 6 primeros meses tenían mejor pronóstico a largo plazo<sup>12</sup>. En otro estudio multicéntrico, randomizado y controlado que comparaba el uso del MTX con el de la LFN en 94 pacientes con AIJ, obtuvieron tasas de respuesta con ambos FAMES superiores a las esperadas y el motivo de esta mayor respuesta clínica en sus pacientes la atribuyeron al inicio precoz del tratamiento (la media de duración de la AIJ era de 4 meses)<sup>9</sup>. Cada tratamiento debe aplicarse de manera individualizada, y la agresividad en el inicio del mismo debe considerarse teniendo en cuenta el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad y las características propias del paciente en cuestión, como por ejemplo, la existencia de factores de mal pronóstico.

El MTX es un antimetabolito que actúa inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa y por lo tanto actúa como antagonista del ácido fólico. La eficacia del MTX en el tratamiento de la AIJ fue demostrada en un ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo<sup>13</sup>. Éste fue un estudio de colaboración USA-URSS, realizado durante 6 meses en 127 niños afectados de AIJ resistente, es decir, que presentaban artritis activa en al menos tres articulaciones a pesar del uso de AINES, corticoides o fármacos de segunda línea<sup>13</sup>. Este ensayo clínico estableció la base del uso de MTX en la AIJ. Posteriormente otro ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo corroboraba la eficacia del MTX en pacientes con AIJ oligoarticular extendida<sup>14</sup>. Las dosis de inicio y de mantenimiento para el tratamiento de la AIJ también han sido evaluadas, demostrando que las dosis altas o muy altas de MTX al inicio del tratamiento se relacionan con mayor número de efectos adversos pero no con una mayor eficacia<sup>15</sup> y que el empleo de dosis elevadas de MTX en niños con mala respuesta al MTX en monoterapia no se relaciona tampoco con una mejoría de la respuesta al tratamiento<sup>16</sup>.

El MTX ha demostrado tener un buen perfil de seguridad en la AIJ<sup>17</sup>. En un estudio retrospectivo sobre 588 pacientes con AIJ tratados con MTX se comprobó que la elevación de transaminasas era poco frecuente<sup>18</sup>. Por biopsia hepática, en 34 pacientes con AIJ, se observó que la hepatotoxicidad tras el uso prolongado de MTX era leve y además reversible<sup>19</sup>. El efecto adverso que los niños tratados con MTX sufren con mayor frecuencia es la intolerancia gastrointestinal, especialmente las náuseas que parecen seguir un patrón de condicionamiento clásico siendo en algunos casos incluso anticipatorias<sup>20</sup>. En un estudio realizado sobre 297 pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con MTX oral o parenteral, presentaron signos y/o síntomas de intolerancia el 44.5% de los pacientes con MTX oral y el 67.5% de los pacientes con MTX parenteral<sup>20</sup>.

Los estudios sobre eficacia del MTX para el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ son básicamente retrospectivos y sobre series de pocos pacientes, pero indican que el MTX es un tratamiento efectivo en esta complicación, tanto para disminuir el grado de actividad inflamatoria ocular, como para reducir el riesgo de recaídas<sup>21,22,23,24</sup>.

La LFN es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas que inhibe la síntesis de novo de nucleótidos inhibiendo a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa. La LFN está incluida en las recomendaciones de práctica clínica como un posible tratamiento en la AIJ<sup>8</sup>, aunque su uso en AIJ todavía no dispone de aprobación oficial debido al escaso número de estudios de los que disponemos actualmente. En un estudio retrospectivo de 58 pacientes<sup>25</sup> y en otro estudio longitudinal de 27 pacientes<sup>26</sup> se sugería que la LFN era un fármaco seguro y efectivo en el tratamiento de la AIJ. Este perfil de eficacia y seguridad se demostró en un estudio clínico multicéntrico, randomizado controlado que comparaba el uso de la LFN con el MTX<sup>9</sup>. Este estudio se realizó sobre 97 pacientes con AIJ que fueron randomizados en 2 grupos, uno de 47 pacientes que recibió LFN y otro de 47 pacientes que recibió MTX. Se concluyó que ambos fármacos eran muy eficaces para el tratamiento de la AIJ, tanto a las 16 como a las 48 semanas, y que ambos fármacos tenían un perfil de seguridad similar,

aunque el MTX resultó ser más eficaz que la LFN para el tratamiento de la AIJ poliarticular<sup>9</sup>.

En los estudios realizados sobre ratas de Lewis la LFN fue eficaz para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares de tipo autoimmune<sup>27</sup>. Hasta donde conocemos, hay un único trabajo de investigación que analiza de manera retrospectiva el uso de la LFN en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ sugiriendo que es una alternativa eficaz en estos pacientes<sup>6</sup>.

El tratamiento con la combinación de MTX y LFN ha demostrado ser seguro y eficaz a medio y largo plazo en pacientes adultos afectados de artritis reumatoide<sup>28,29,30,31,32</sup>, que es la artritis inflamatoria crónica más frecuente en adultos. El perfil de seguridad de la combinación de MTX y LFN en la artritis reumatoide ha sido evaluado recientemente en un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo que incluyó a 2975 pacientes, concluyendo que era un tratamiento seguro y bien tolerado, con efectos adversos comparables a los que se producían en monoterapia<sup>28</sup>. En algunas guías internacionales, haber ensayado el uso de MTX y LFN combinados es incluso un requisito antes de iniciar el tratamiento con antiTNF.

En AIJ, la única serie de pacientes tratados con la combinación de MTX y LFN, es un grupo de 21 pacientes que es comparado con un grupo control de pacientes en tratamiento con MTX en monoterapia<sup>33</sup>. Este estudio sugiere que el tratamiento combinado con MTX y LFN sería seguro y eficaz en la AIJ<sup>33</sup>. A pesar de todo, los resultados del estudio no son extrapolables a nuestro medio porque: se trata de un estudio realizado en población china, se utilizan dosis de LFN y de MTX distintas a las utilizadas por los grupos de trabajo de reumatología pediátrica europeos y americanos, utilizan como vía de administración del MTX la vía endovenosa (mientras que en nuestro medio las vías de administración son la oral o la subcutánea). El resto de datos que encontramos actualmente en la literatura hacen referencia a un número muy reducido de pacientes incluidos dentro del estudio de otras variables, no analizando específicamente la eficacia o seguridad de la asociación<sup>25</sup>. Hay un único caso clínico descrito en la literatura científica en el que se documenta la eficacia del tratamiento combinado con MTX y LFN en un paciente con AIJ y uveítis crónica anterior<sup>34</sup>.

A medida que han ido aumentando el número de tratamientos disponibles para tratar la AIJ y que ha mejorado la eficacia de los mismos, también se ha hecho más necesario poder evaluar la “mejoría” en la actividad de la AIJ. Hasta el año 1997 no se disponía de criterios uniformes ni de unas variables estandarizadas para evaluar la respuesta clínica en la AIJ. Por lo tanto, hasta ese momento era difícil comparar la eficacia de los tratamientos, porque los clínicos decidían qué elementos empleaban para considerar la mejoría de una manera arbitraria, no estandarizada. En 1997 se desarrollaron las variables del “core set pediátrico” y los criterios del American College of Rheumatology (ACR) Pediatric 30, es decir, el ACR pediátrico 30, que fue la primera definición uniforme de mejoría clínica y que podía emplearse en los ensayos clínicos<sup>35</sup>. Las 6 variables de respuesta de la AIJ incluidas

en el core set son las siguientes<sup>35</sup>: VAS del médico, VAS del paciente/padres del paciente, número de articulaciones con artritis activa, número de articulaciones limitadas, VSG y el estado de actividad funcional del niño empleando el cuestionario C-HAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Para presentar una mejoría clínica en la AIJ cumpliendo el ACR pediátrico 30, un paciente debía presentar una mejoría de al menos un 30% respecto a la basal en un mínimo de 3 de las 6 variables del core set sin que ninguna de las variables restantes empeorara más de un 30%<sup>35,36</sup>.

**Tabla 1.** Componentes del core set pediátrico y respuesta ACR pediátrica 30.

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Valoración global del médico de la actividad de la AIJ.</li><li>2. Valoración global del paciente/padres del paciente del estado de su enfermedad.</li><li>3. Habilidad funcional.</li><li>4. Número de articulaciones con artritis activa.</li><li>5. Número de articulaciones con limitación en su movimiento.</li><li>6. Velocidad de sedimentación globular.</li></ol> <p><u>Respuesta ACR pediátrica 30:</u> Corresponde a un mínimo de mejoría del 30% respecto al basal de por lo menos 3 de los 6 componentes, sin que no más de uno de los elementos restantes empeore más de un 30%.</p>
---

Datos extraídos de Giannini *et al.*<sup>35</sup>

Aunque no han sido formalmente validados, para evaluar la respuesta clínica en AIJ en los ensayos clínicos también se han empleado otros índices ACR pediátricos: el ACR pediátrico 20, 50, 70 y 90. Todos ellos se definen como una mejoría de un 20%, 50%, 70% o 90%, respectivamente, en al menos 3 de las 6 variables del core set, sin que no más de una de las restantes variables empeore más de un 30%<sup>37</sup>.

Actualmente, además de seguir utilizando las variables del core-set y los índices de respuesta ACR pediátricos, disponemos de un índice de respuesta clínica, el “Juvenile Arthritis Disease Activity Score” o JADAS<sup>38</sup>. Este índice ha sido recientemente validado, demostrando que tiene una buena capacidad metrológica para relacionar sus valores con el estado de actividad de la enfermedad<sup>38,39,40</sup>. El JADAS puede calcularse sobre 10, 27 o 71 articulaciones. Para su cálculo se consideran las variables de valoración global del médico y del paciente, la VSG y el número de articulaciones afectadas. Se realiza una suma aritmética de las 4 medidas, aplicando la fórmula correspondiente, con la que se obtiene un valor numérico<sup>38</sup>. Este índice demostró discriminar adecuadamente entre los índices de respuesta ACR Pediátricos 30, 50 y 70. El valor que se obtiene al calcular el JADAS en cualquiera de sus versiones puede relacionarse con el estado de enfermedad inactiva, remisión (según el médico, el paciente o los padres del paciente) y mínimo estado de la enfermedad<sup>40</sup>. El estado de enfermedad inactiva y de remisión clínica en la AIJ había sido definido en un estudio colaborativo que llevaron a cabo la Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) junto con The Pediatric Rheumatology

International Trials Organization (PRINTO) y The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)<sup>41</sup>.

En resumen, la AIJ es una artritis crónica de la infancia cuya nomenclatura, criterios de definición y clasificación se han ido modificando en los últimos años. Se dispone de un número limitado de tratamientos aprobados por la EMA y la FDA. A pesar de eso, en las guías de práctica clínica se apoya el uso de algunos fármacos que han demostrado ser seguros y eficaces en series de pocos pacientes y que son habitualmente empleados en la práctica clínica. En la actualidad se dispone de herramientas estandarizadas para la evaluación de la actividad inflamatoria en la AIJ. Debido a que se trata de una enfermedad crónica cuyas secuelas pueden ser causa de discapacidad en estos pacientes hay un gran interés en encontrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean eficaces y que nos aporten una alternativa de tratamiento, especialmente en los pacientes que no han respondido adecuadamente a la monoterapia con MTX.

Existen muy pocos datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de MTX y LFN en la AIJ. Para la práctica clínica habitual poder demostrar que esta combinación es una opción válida de tratamiento en la AIJ permitiría proporcionar la posibilidad de ampliar el abanico de opciones terapéuticas de las que disponemos. Poder demostrar que es una alternativa de tratamiento eficaz para la uveítis asociada a AIJ sería especialmente relevante debido a las graves secuelas que puede ocasionar esta manifestación extrarticular y al escaso número de tratamientos de los que se dispone actualmente.

El objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad y la efectividad de la asociación del MTX y la LFN en pacientes con AIJ en la práctica clínica habitual.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. Diseño del estudio.**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

## **2. Pacientes.**

Se recogieron los datos procedentes de la cohorte de 260 niños y adolescentes con AIJ controlados en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron que en algún momento del seguimiento habían recibido tratamiento con la combinación de MTX y LFN.

## **3. Criterios de selección de los pacientes.**

### **3.1. Criterios de inclusión:**

Se incluyeron todos los pacientes de nuestra cohorte de AIJ que cumplían los siguientes requisitos:

- 1.- Cumplir los criterios de definición de AIJ de la ILAR.
- 2.- Cumplir los criterios de clasificación de la ILAR para alguna de las siguientes categorías: Oligoartritis (ya sea persistente o extendida); Poliartritis con Factor Reumatoide (FR) negativo; Poliartritis con FR positivo; Artritis psoriásica; Artritis relacionada con entesitis; Artritis indiferenciada.
- 3.- Seguir o haber seguido el tratamiento con MTX y LFN en combinación para tratar la AIJ o alguna de las manifestaciones de su AIJ.
- 4.- Haber iniciado el tratamiento antes de los 18 años de edad independientemente del momento del diagnóstico de la enfermedad.

### **3.2. Criterios de exclusión:**

Se excluyeron a todos los pacientes que no cumplían con la totalidad de los criterios de inclusión arriba mencionados, o en los que estaba presente alguna de las siguientes características:

- 1.- Pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la ILAR para el subtipo de AIJ Sistémica. Debido a las características de estos pacientes, a su particular gravedad y al hecho de que siguen tratamientos diferentes que los otros subgrupos de AIJ, se decidió excluirlos del estudio.
- 2.- Haber iniciado el tratamiento con la combinación de MTX y LFN ya en la edad adulta, es decir, después de los 18 años de edad.
- 3.- Pacientes que seguían otros tratamientos modificadores de la enfermedad concomitantes a la combinación de MTX y LFN, ya fueran fármacos biológicos o no

biológicos. Sólo se permitió el uso concomitante de AINES, glucocorticoides y de infiltraciones intrarticulares, en caso de ser necesario.

#### **4. Variables demográficas y datos generales.**

De cada paciente seleccionado se recogieron los siguientes datos:

- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes clínicos relevantes.
- Edad al diagnóstico de la AIJ.
- Subtipo de AIJ al que pertenece.
- Tiempo de evolución de la AIJ en el momento de introducir el tratamiento.
- Datos de laboratorio que se relacionan con la gravedad/pronóstico de la enfermedad: anticuerpos antinucleares (ANA).
- Datos de laboratorio relacionados con la clasificación de la AIJ: el FR y el HLA B27.
- Tratamientos previos.
- Motivo de introducir el tratamiento con MTX y LFN.
- Tiempo con el tratamiento combinado.
- Número y causas de retirada de uno o de los dos fármacos.

#### **5. Variables de efectividad articular.**

Para el análisis de la efectividad articular se recogieron los datos en el momento de inicio del tratamiento (basal), cada 6 meses durante dos años y en la última visita con el tratamiento. Este último dato fue recogido independientemente de cuándo fuera obtenido, teniendo como objetivo disponer del máximo número de pacientes que hubieran cumplido tiempo suficiente de tratamiento con la combinación. Se analizaron las siguientes variables:

- **Valoración de la actividad global según el médico (VASm).** Se trata de una valoración que el reumatólogo realiza sobre una escala analógica visual cuantitativa cuyos valores van del 0 al 10, en la que 0 es el estado de no actividad inflamatoria y 10 es el estado de máxima actividad posible.
- **Valoración de la actividad global según el paciente (VASp).** Evaluado por los padres del paciente o el propio paciente, es una evaluación del estado de la enfermedad sobre una escala analógica visual cuantitativa con valores que van del 0 al 10, en la que 0 es el mejor estado posible y 10 es el peor estado posible.
- **Número de articulaciones con enfermedad activa.** Son el número de articulaciones que en la exploración física resultan dolorosas (NAD) y/o tumefactas (NAT). Según la ACR una articulación con artritis activa en la AIJ se define como una articulación tumefacta excluyendo como causa el crecimiento óseo o, si no hay tumefacción, dolorosa y/o limitada en sus movimientos a causa del dolor. Una articulación puede ser dolorosa en la movilización o de manera continua o presentar una limitación en el movimiento y no considerarse una articulación

activa sólo si esto puede atribuirse a un daño producido previamente por la artritis que se considere inactiva en ese momento o por causas no reumatológicas como los traumatismos.

- **Número de articulaciones limitadas.** Son el número de articulaciones que en la exploración física presentan una menor amplitud en su rango de movimiento con respecto a la normal, es decir, con limitación, en cualquiera de sus ejes de movimiento.
- **Reactantes de fase aguda: la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR).** Consideramos estos dos parámetros de laboratorio como reactantes de fase aguda, es decir, como indicativos de actividad inflamatoria orgánica en general. La VSG se mide en mm/1 hora y la PCR en mg/dL.

## 6. Variables de efectividad ocular.

El análisis de la efectividad ocular se realizó en las visitas de Consultas Externas por medio del Oftalmólogo pediátrico. En cada visita por Oftalmología se aplicaron los criterios SUN<sup>5</sup> para evaluar el tyndall y el flare presentes en el momento de la exploración. El tyndall evalúa la presencia de células en la cámara anterior, y según el número de células se gradúa la actividad en una escala de 0, 0.5, 1, 2, 3 y 4, en la que 0 es la mejor clasificación posible y 4 la de más actividad inflamatoria con mayor número de células presentes (Tabla 2). El flare evalúa la presencia de proteínas en la cámara anterior evaluando la turbieza y se gradúa en una escala de 0, 1, 2, 3, y 4, siendo 0 la ausencia de turbieza en el humor acuoso y 4 la turbieza de mayor intensidad (Tabla 3).

**Tabla 2.** Clasificación según el SUN Working Group, de actividad inflamatoria según número de células en cámara anterior (Tyndall).

Grado	Células por campo*
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

*\*El tamaño del campo es de 1mm por 1mm en una lámpara de hendidura.*

Datos extraídos de Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group<sup>5</sup>.

**Tabla 3.** Clasificación según SUN Working Group de actividad inflamatoria según el grado de turbieza de la cámara anterior (Flare).

Grado	Descripción
0	Ninguna
1+	Débil
2+	Moderada (iris y detalles de la lente claros)
3+	Marcada (iris y detalles de la lente brumosos)
4+	Intensa (fibrina o plástico acuoso)

Datos extraídos de Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group<sup>5</sup>.

Con estos datos se valorará la respuesta ocular al tratamiento combinado con MTX y LFN de manera semicuantitativa aplicando las siguientes categorías:

- 1. Inactividad:** no hay flare y menos de una célula por campo en cámara anterior.
- 2. Empeoramiento de la actividad:** empeorar dos grados en el nivel de inflamación (en tyndall o flare) o pasar del grado 3 al 4.
- 3. Mejoría de la actividad:** Disminuir en dos grados el nivel de inflamación (en tyndall o flare) o llegar al nivel de 0 inflamación.
- 4. Remisión:** tener una enfermedad inactiva, con ausencia de inflamación durante más de 3 meses tras discontinuar los tratamientos tópicos.

Se cuantificaron los brotes de uveítis y la duración de los mismos. Se consideraron “respondedores” todos los niños que entraron en remisión o que presentaban inactividad o mejoría de la actividad con el tratamiento MTX y LFN.

Se recogieron los datos referentes a las posibles complicaciones que pueden producirse en el ojo secundariamente a haber presentado un estado de actividad inflamatoria ocular mantenida y/o por el tratamiento tópico prolongado, especialmente con corticoides. Las posibles complicaciones de la uveítis son las siguientes<sup>42</sup>: queratopatía en banda, glaucoma secundario, sinequias posteriores, catarata formada secundariamente, edema de mácula, inflamación de membranas e hipotonía del cuerpo ciliar.

## **7. Estados de actividad y remisión articular de la AIJ.**

Para evaluar el estado de actividad de la enfermedad articular en este estudio se aplicaron los criterios de remisión clínica y enfermedad inactiva, así como los de mínima actividad de la AIJ y se calcularon los índices validados JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score).

**Enfermedad inactiva.** Para considerar que un paciente con AIJ presenta un estado de enfermedad inactiva, es decir, un estado de ausencia de actividad inflamatoria, se establecieron los siguientes criterios<sup>41,43</sup>:

- Ausencia de artritis activa.
- Ausencia de fiebre, eritema evanescente, serositis, visceromegalia o linfadenopatías atribuibles a la AIJ.
- Valores de VSG y/o PCR normales (en el caso de tener datos de las dos, ambos resultados deben ser normales).
- Ausencia de uveítis activa según los criterios SUN.
- La valoración médica debe ser la mínima posible, indicando ausencia de enfermedad activa (según la escala utilizada, si por ejemplo en nuestra escala 0 es el mejor estado posible, entonces la valoración debe ser 0).

El paciente debe cumplir todos los criterios arriba mencionados para considerar que la AIJ está inactiva.

**Remisión clínica.** Se considera remisión clínica el estado de enfermedad inactiva mantenido durante más de 6 meses<sup>41</sup>. Este estado puede darse siguiendo un tratamiento (remisión clínica con medicación) o sin tratamiento (remisión clínica sin medicación).

**Estado de mínima enfermedad de la AIJ.** Para definir el estado de mínima enfermedad en la AIJ se realizó un estudio sobre pacientes con AIJ en el que se analizaron numerosas variables, todas las incluidas en el core set más otras variables clínicas, de laboratorio y de funcionalidad que se consideraron relevantes en la AIJ<sup>44</sup>. Tras realizar un extenso análisis estadístico sobre datos procedentes de 1080 visitas clínicas realizadas sobre 414 pacientes, se definieron unos sencillos criterios que establecían el estado de mínima enfermedad en AIJ. Los criterios fueron diferentes para las formas oligoarticulares que para las formas poliarticulares de AIJ. En la AIJ oligoarticular se considera mínima actividad de la enfermedad presentar 0 articulaciones tumefactas y un VAS del médico inferior o igual a 2.5 cm. En la AIJ poliarticular se considera mínima actividad de la enfermedad presentar 1 o menos articulaciones tumefactas, un VAS del médico inferior o igual a 3.4 cm y un VAS del paciente o padres del paciente inferior a 2.1 cm.

**Tabla 4.** Definición del estado de mínima enfermedad en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) oligoarticular y poliarticular.\*

VARIABLES	AIJ Oligoarticular	AIJ Poliarticular
Valoración global del médico**	≤2.5	≤ 3.4
Valoración global de los padres del paciente **	---	≤ 2.1
Nº de articulaciones tumefactas	0	≤ 1

\*Para que un paciente con AIJ sea clasificado en el estado de "mínima enfermedad" debe cumplir todos los criterios según su subtipo de AIJ simultáneamente. Además de estos criterios, en el caso de pacientes con AIJ sistémica no deben presentar fiebre, eritema evanescente, serositis, esplenomegalia ni linfadenopatías atribuibles a la AIJ.

\*\*En una escala analógica visual que va de los 0 a los 10 cm en la que 0=mejor estado, 10=peor estado posible.

Datos extraídos de S. Magni-Manzoni *et al.*<sup>44</sup>

Para medir cuál es el estado de actividad de la AIJ, además de aplicar los diferentes criterios expuestos anteriormente, la tendencia actual es a considerar el uso de índices compuestos. Para la AIJ ha sido recientemente desarrollado y validado el índice JADAS<sup>38</sup>. El índice JADAS es un score que incluye los datos procedentes de las siguientes variables:

- Valoración de la actividad global según el médico (VASm): medida según una escala analógica visual de 10 cm de longitud, en la que el valor 0 corresponde a un estado de inactividad y un valor 10 corresponde a la máxima actividad posible.
- Valoración de la actividad global según el paciente/padres del paciente (VASp): medida según una escala analógica visual de 10 cm de longitud, en la que el valor 0 corresponde al mejor estado y un valor de 10 corresponde al peor estado posible.

- c) Número de articulaciones con enfermedad activa (dolorosas y/o tumefactas).
- d) Velocidad de sedimentación globular (VSG).

Existen tres índices JADAS: JADAS 10, JADAS 27 y JADAS 71. Cada uno de ellos se diferencia del otro por el número de articulaciones que consideran. El JADAS 10 tiene en cuenta cualquier articulación que pueda estar afecta hasta un máximo de 10. El JADAS 27 incluye las 27 articulaciones siguientes: columna cervical, codos, muñecas, articulaciones 1ª, 2ª y 3ª metacarpofalángicas de ambas manos, interfalángicas proximales, caderas, rodillas y tobillos. El JADAS 71 incluye 71 articulaciones, lo cual implica todas las articulaciones posibles. Estos índices han sido validados<sup>38,39,40</sup> y se ha demostrado una excelente correlación entre ellos, es decir, que se podría utilizar cualquiera de los índices JADAS 10, 27 y 71 para evaluar la actividad en cualquiera de las 7 categorías de AIJ<sup>39</sup>. Además la correlación de los índices JADAS con los marcadores individuales de actividad de la AIJ demostró ser de moderada a buena para todos ellos<sup>39</sup>.

El cálculo del índice JADAS es sencillo pues se trata de una suma aritmética de sus cuatro componentes. Los posibles valores del VAS del médico y del paciente son del 0 al 10 y se suman directamente. El número de articulaciones afectadas se suma también directamente siendo los posibles valores del 0 al 10 en el JADAS 10, del 0 al 27 en el JADAS 27 y del 0 al 71 en JADAS 71. El valor de la VSG se normaliza en una escala que va del 0 al 10. Para ello hay que aplicar una sencilla fórmula que es la siguiente:

$$\frac{\text{VSG (mm/hora)} - 20}{10}$$

Antes de hacer el cálculo hay que tener en cuenta que los valores de VSG inferiores a 20 han de ser convertidos a 20 y los valores de VSG superiores a 120 mm/hora han de ser convertidos a 120. Con esto se obtiene una escala de posibles valores de VSG que va de 0 al 10 sin números negativos ni superiores a 10.

Por lo tanto, con el cálculo de los índices JADAS obtenemos los siguientes posibles rangos de resultados:

- En el JADAS 10 valores del 0 al 40.
- En el JADAS 27 valores del 0 al 57.
- En el JADAS 71 valores del 0 al 101.

**Tabla 5.** Composición y rangos teóricos de los índices JADAS.

Variables	JADAS 71	JADAS 27	JADAS 10
Valoración global del médico	EVA 0-10 cm	EVA 0-10 cm	EVA 0-10 cm
Valoración global del padre/paciente	EVA 0-10 cm	EVA 0-10 cm	EVA 0-10 cm
Conteo de articulaciones activas	Simple, 0-71 articulaciones	Simple, 0-27 articulaciones*	Simple, 0-10 articulaciones**
Reactantes de fase aguda	VSG normalizada (0-10)**	VSG normalizada (0-10)***	VSG normalizada (0-10)***
Rango del índice	0-101	0-57	0-40

\*Las 27 articulaciones consideradas en el JADAS 27 son: columna cervical, codos, muñecas, articulaciones 1ª, 2ª y 3ª metacarpofalángicas de ambas manos, interfalángicas proximales, caderas, rodillas y tobillos.

\*\*Aunque hubiera más de 10 articulaciones afectadas, independientemente de su localización, sólo se contabilizarían hasta un máximo de 10.

\*\*\* De acuerdo con la fórmula:  $(\text{valor en mm/hora} - 20) / 10$ , convirtiendo previamente los valores < 20 en 0 y los valores > 120 mm/h en 120.

Datos extraídos de A. Consolaro *et al.*<sup>38</sup>

El JADAS es un score que ha demostrado tener una buena capacidad metrológica<sup>38,39,40</sup> y ha demostrado una buena correlación entre los índices ACR pediátrico 30, 50 y 70, además de una elevada correlación con los cambios en el estado clínico del paciente<sup>38</sup>. Según el valor del JADAS pueden establecerse puntos de corte que se correlacionan con los estados de inactividad, de remisión y de mínima actividad de la enfermedad en la AIJ, aunque estos puntos de corte se modifican según el subtipo de AIJ<sup>40</sup> (Tabla 6).

**Tabla 6.** Puntos de corte propuestos para los estados de enfermedad en la AIJ.

Estado de la enfermedad	Todas las AIJ	AIJ Oligoarticular	AIJ Poliarticular
Inactiva	1	1	1
Remisión según el médico	2	2	2
Remisión según el padre del paciente	2.3	2.3	2.3
Remisión según el paciente	2.2	2.2	2.2
Mínima enfermedad	---	2	3.8

Datos extraídos de A. Consolaro *et al.*<sup>40</sup>

Todavía no existe un acuerdo firme sobre cuál de los índices JADAS existentes se empleará como estándar, por lo tanto, en el presente estudio se decidió calcular los índices JADAS 10, 27 y 71 y observar la variación de ellos y su correlación con la clínica.

En este estudio consideramos “respondedores” a nivel articular a todos aquellos pacientes que presenten criterios de remisión, de inactividad, de mínima enfermedad o de mejoría en el estado de la enfermedad, ya sea mediante el uso de los criterios de definición directos y/o de los índices JADAS. Consideraremos mejoría de la actividad inflamatoria a una mejoría de al menos un 30% en tres las variables recogidas en el estudio, sin que no más de una de las restantes variables empeore más de un 30% respecto al valor basal. Se especificará qué niños dentro de los respondedores entran en remisión clínica, debido al pronóstico favorable que tienen estos pacientes.

## **8. Variables de seguridad.**

El análisis de la seguridad del tratamiento se llevó a cabo recogiendo los efectos adversos que se habían producido desde el momento de inicio del tratamiento. Los posibles efectos adversos se cuantificaron cada 6 meses y en el momento de la última visita en tratamiento. Se recogieron el número de efectos adversos y se clasificaron según su gravedad en seis categorías: ningún efecto adverso, efecto adverso leve, moderado, grave e indeseado, que pone la vida en riesgo o incapacita y efecto adverso fatal. También se describió la naturaleza del efecto adverso según el órgano o sistema que afectó clasificándolos en problemas de: alergia o anafilaxia, trastornos gastrointestinales, infecciones aisladas, infecciones de repetición, neurológicos, alteración del perfil hepático o aumento de las transaminasas, hematológicos, cutáneos, malignidad o trastornos proliferativos, cardiológicos, respiratorios y endocrinos.

## **9. Análisis de los datos.**

Al ser un estudio observacional, descriptivo, las variables discretas y continuas se describen utilizando las medidas de tendencia central (medias y medianas) y de dispersión (desviación estándar y rango).

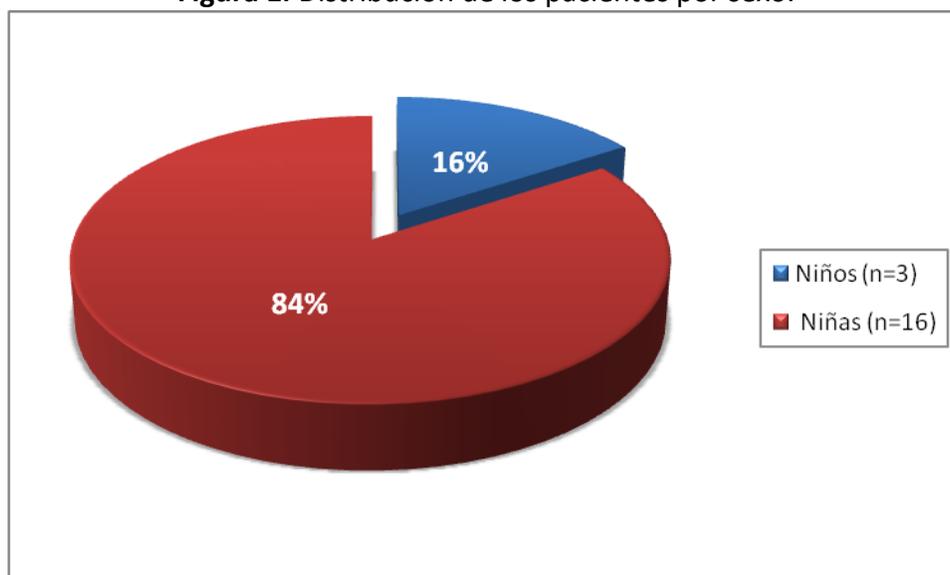
## **RESULTADOS**

De la cohorte de 260 niños y adolescentes con AIJ controlados en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron 19 pacientes habían seguido o siguen en la actualidad el tratamiento combinado de MTX y LFN para tratar la artritis o alguna de sus manifestaciones.

### **1. Datos demográficos de los pacientes.**

Se incluyeron 19 pacientes en el análisis. Respecto al sexo, 3 eran varones (un 15.8%) y 16 eran niñas (un 84.2%). La edad media al inicio del tratamiento combinado fue de 112 meses rango de los 15-168 meses, es decir de 9.37 años  $\pm$  4.12.

**Figura 1.** Distribución de los pacientes por sexo.



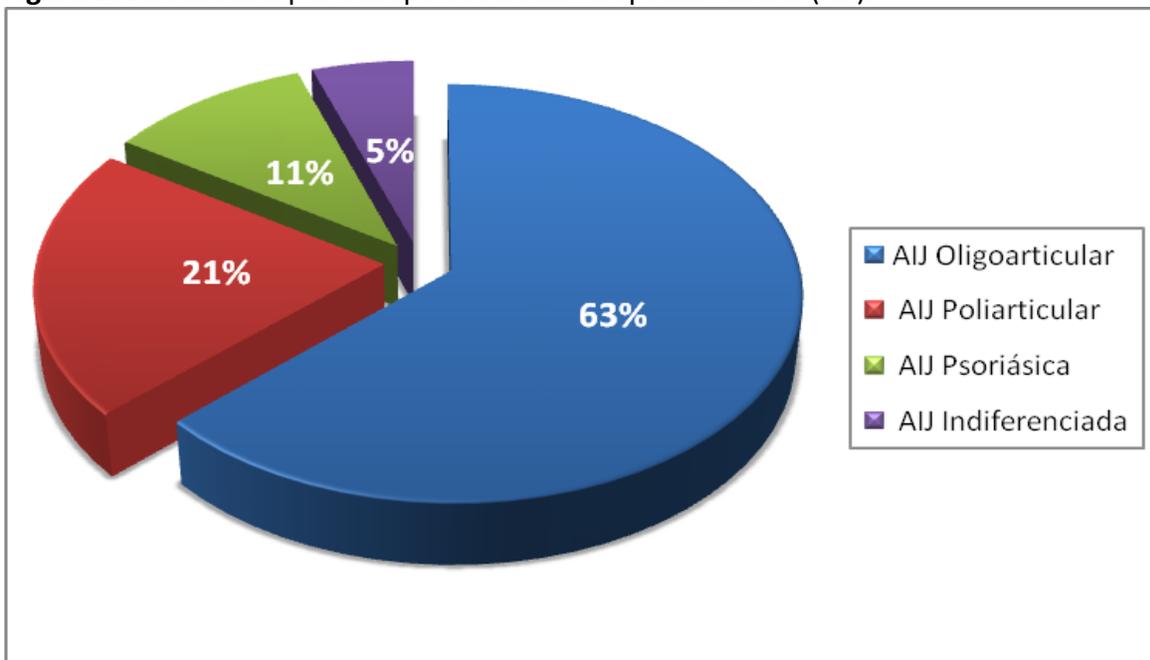
### **2. Datos clínicos relacionados con la AIJ.**

Como antecedentes clínicos relevantes previos al diagnóstico de la AIJ, uno de los niños presentaba un síndrome de DiGeorge y otro de los niños una Trombopatía Familiar.

La edad media de diagnóstico de la enfermedad fue de 57 meses (4.75 años  $\pm$  3.65). Diez de los 19 niños (52.6%) eran menores a 4 años al diagnosticarse la enfermedad.

Respecto a la distribución por categorías de la AIJ, presentaban una forma de AIJ Oligoarticular 12 pacientes (63%), una AIJ Poliarticular 4 pacientes (21%), una AIJ Psoriásica 2 pacientes (11%) y una AIJ Indiferenciada 1 paciente (5%).

**Figura 2.** Distribución por subtipo de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ).



De los 19 niños del estudio 18 niños, un 94.7%, eran ANA positivo con unos títulos de laboratorio entre 1/160 y 1/640. El FR era positivo en un niño. El HLA B27 era positivo en 2 de los 19 pacientes, es decir, en un 10.5%.

### **3. Datos generales relacionados con el tratamiento combinado MTX y LFN.**

Respecto a los tratamientos que los pacientes habían recibido antes de la asociación de MTX y LFN todos ellos habían recibido AINES y corticoides antes de recibir FAMEs. Respecto a los FAMEs pautados anteriormente, ya fuera en monoterapia o en combinación, constaba el uso de MTX en 16 pacientes, 6 habían recibido tratamiento con Leflunomida, 4 con Ciclosporina, 1 con Sales de Oro, 1 con Tacrólimus, 1 con Cloroquina y 1 había recibido Salazopyrina. Ningún niño había iniciado terapia con antiTNF en ningún momento previo a la asociación de MTX y LFN.

En el momento de introducir el tratamiento de MTX y LFN, la edad media de evolución de la enfermedad era de 55.6 meses, es decir, de 4.6 años con un rango de 0.9-13.5 años.

El motivo de añadir un segundo FAME al tratamiento con MTX o LFN en monoterapia fue el hecho de presentar inflamación articular persistente en 17 pacientes (89%) e inflamación ocular en 2 pacientes (11%).

El fármaco que fue añadido al tratamiento inicial fue la LFN en 14/19 pacientes (el 74%) y el MTX en 5/19 pacientes (el 26%).

La media de duración del tratamiento fue de 28.63 meses, con un rango de 5-144 meses, teniendo en cuenta que en el momento de recoger los datos todavía había 8 pacientes que seguían con el tratamiento.

Se retiró uno de los FAME, ya fuera la LFN o el MTX, a 11 pacientes (58%), siendo en 10 de ellos el MTX el fármaco retirado y sólo en uno de los casos se retiró la LFN. Los motivos de retirar un FAME fueron los efectos adversos en 4 casos, la ineficacia o la pérdida de eficacia en 3 casos y la remisión clínica en 4 niños. De los pacientes que abandonaron el tratamiento con la combinación, 4 iniciaron terapia antiTNF y 7 siguieron con MTX o LFN en monoterapia. Ocho niños siguen actualmente en tratamiento con la combinación de MTX y LFN.

#### **4. Respuesta articular al tratamiento.**

En primer lugar, se analiza la evolución de las diferentes variables estudiadas durante los dos primeros años de tratamiento, evaluadas en el momento basal, cada 6 meses y en el momento de recogida del último dato.

En el presente estudio, tal y como hemos mencionado anteriormente, se incluyen los datos obtenidos de 19 pacientes que siguieron tratamiento con MTX y LFN. Este número total de pacientes ("n" inferior a 30) resulta pequeño para realizar una estadística inferencial que nos permita calcular si los cambios que observamos en las variables a lo largo del tiempo tienen significación estadística o no. Por este motivo hemos realizado una estadística descriptiva, calculando las medias, medianas, desviaciones estándar y/o rangos.

##### **4.1 Evolución de las variables estudiadas.**

**4.1.1.** La valoración de la actividad global según el médico (VASm) se realizó sobre una escala cuantitativa del 0 al 10, en la que 0 es el mejor estado posible y 10 es el peor estado posible. Se observó una tendencia a la disminución en el valor del VASm a lo largo de los 2 primeros años de seguimiento, como queda representado en la Figura 3.

**Figura 3.** Evolución de la valoración global de la actividad según el médico (VASm).



**4.1.2.** La valoración de la actividad global según el paciente/padres (VASp) también se realizó sobre una escala cuantitativa del 0 al 10, similar a la escala VASm. También en este caso se observó una tendencia a la disminución de los valores del VASp a lo largo del tiempo de seguimiento (Figura 4).

**Figura 4.** Evolución de la valoración global de la enfermedad según el paciente (VASp).



**4.1.3.** En el número de articulaciones con enfermedad activa, es decir, el número de articulaciones que en la exploración física por parte del reumatólogo pediátrico resultan

dolorosas y/o tumefactas, también se observó que existía una tendencia a la disminución de sus valores desde el inicio del tratamiento con MTX y LFN (Figura 5).

**Figura 5.** Evolución del número de articulaciones activas (dolorosas y/o tumefactas).



**4.1.4.** El número de articulaciones limitadas también disminuyó progresivamente a lo largo de los meses con el tratamiento combinado (Figura 6).

**Figura 6.** Evolución del número de articulaciones limitadas.



**4.1.5.** La variación de los reactantes de fase aguda, tanto la VSG como la PCR fue similar. Ambos disminuyeron de manera precoz al inicio del tratamiento, en los 6 primeros meses (Figuras 7 y 8). La PCR se mantuvo baja durante todo el estudio mientras que los valores de VSG alcanzaron los valores más bajos a los 18 meses, con valores más altos al final del estudio (Figuras 7 y 8).

**Figura 7.** Evolución de los valores medios de la velocidad de sedimentación globular (VSG).



**Figura 8.** Evolución de los valores medios de la proteína C reactiva (PCR).



En la Tabla 7 se resume la evolución de las seis variables previamente citadas.

**Tabla 7.** Evolución de las variables estudiadas (medias y rangos de cada variable).

	N	Articulaciones activas (NAD/NAT)	Articulaciones limitadas	VAS m	VAS p	VSG (mm/1 h)	PCR (mg/dL)
Basal	19	1.42 (0-3)	1.16 (5-0)	5.92 (0-10)	5.92 (0-10)	22.25 (2-70)	1.16 (0.01-10)
6 meses	18	0.44 (0-2)	0.28 (0-1)	2.36 (0-10)	2.36 (0-10)	11.33 (4-32)	0.27 (0.01-1.72)
12 meses	16	0.25 (0-1)	0.19 (0-1)	1.1 (0-10)	1.25 (0-10)	11.58 (2-23)	0.22 (0.02-0.3)
18 meses	12	0.16 (0-1)	0.16 (0-1)	1.04 (0-7.5)	1.25 (0-7.5)	6.2 (2-21)	0.22 (0.01-0.7)
24 meses	6	0.5 (0-2)	0.16 (0-1)	1.25 (0-5)	1.66 (0-5)	17.25 (8-24)	0.27 (0.06-0.48)
Última visita*	19	0.63 (0-4)	0.58 (0-4)	2.1 (0-10)	2.23 (0-10)	18.47 (2-88)	0.28 (0.02-1.07)

\*Últimos datos obtenidos de cada paciente estando en tratamiento con MTX y LFN, independientemente de cuándo fuera el período de la visita.

#### 4.2. Evolución de los índices JADAS.

Se calcularon los índices JADAS 10, 27 y 71, en el momento basal y de nuevo cada 6 meses durante 2 años, además de en el momento del último seguimiento clínico registrado. Lo que observamos es, para los 3 índices JADAS una clara tendencia a la disminución en sus valores de forma precoz en los primeros 6 meses, persistiendo posteriormente una tendencia a la disminución más progresiva o al mantenimiento de unos valores de actividad bajos. Esta variación del JADAS coincide con la disminución que presentaron las distintas variables en el análisis individual previamente desarrollado. Por las características del índice JADAS y de nuestra serie de pacientes, no hubo diferencias entre JADAS 10, 27 y 71, debido a que nuestros pacientes no presentaron artritis en pies, hombros o interfalángicas distales (Tabla 8).

**Tabla 8.** Evolución de los índices JADAS.

	Número de pacientes	JADAS** (media y rangos)
Basal	19	13.33 (0-27)
6 meses	18	3.33 (0-17)
12 meses	16	1.23 (0-6)
18 meses	12	1.55 (0-16)
24 meses	6	3.63 (0-12.9)
Último seguimiento*	19	5.37 (0-29)

\* Últimos datos obtenidos de cada paciente estando en tratamiento con MTX y LFN, independientemente de cuándo fuera el período de la visita.

\*\* "JADAS" se refiere a los resultados obtenidos en los índices JADAS 10, 27 y 71, puesto que los resultados fueron idénticos en los 3 índices.

#### 4.3. Evolución de los índices de respuesta clínica.

En nuestros pacientes analizamos si con el tratamiento combinado de MTX y LFN llegaron a cumplir criterios de mínima enfermedad, de enfermedad inactiva, de remisión clínica o de mejoría del 30% en la actividad de la AIJ en el momento basal y cada 6 meses. Lo que observamos en nuestra serie fue una marcada tendencia a la mejoría en la actividad inflamatoria de manera precoz, ya desde los 6 primeros meses de tratamiento y mantenida durante los primeros 2 años. El número de pacientes que alcanzó una mejoría en el 30% de actividad de la AIJ y criterios de remisión clínica aumentó progresivamente a lo largo de los dos años de estudio. En la siguiente tabla se resume la media de pacientes y el porcentaje que cumplió con los diferentes criterios de respuesta clínica (Tabla 9).

**Tabla 9.** Evolución de pacientes que cumplen criterios de mínima enfermedad, de 30% de mejoría, de enfermedad inactiva y remisión (medias y porcentajes).

	Número de pacientes	Mínima Enfermedad (%)**	Mejoría del 30 (%)***	Inactividad (%)****	Remisión clínica (%)*****
Basal	19	2 (10.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
6 meses	18	10 (55.6%)	13 (72.2%)	8 (44.4%)	0 (0%)
12 meses	16	14 (87.5%)	13 (81.3%)	11 (68.8%)	6 (37.5%)
18 meses	12	10 (83.3%)	11 (91.7%)	10 (83.3%)	8 (66.7%)
24 meses	6	4 (66.7%)	6 (100%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
Último seguimiento*	19	14 (73.7%)	13 (68.4%)	13 (68.4%)	13 (68.4%)

\* Últimos datos obtenidos de cada paciente estando en tratamiento con MTX y LFN, independientemente de cuándo fuera el período de la visita.

\*\* Según criterios de S. Magni-Manzoni (66): son pacientes con AIJ oligoarticular con 0 articulaciones activas y un VASm inferior o igual a 2.5, o con AIJ poliarticular con un máximo de 1 articulación dolorosa y/o tumefacta, un VASm inferior o igual a 3.4 y un VASp inferior o igual a 2.1.

\*\*\* Mejoría adaptada según los criterios de EH. Giannini (41), que son los actuales criterios de respuesta ACR pedi 30. Corresponde a una mejoría en al menos un 30% en 3 de las 6 variables estudiadas sin empeorar ninguna de las otras variables más de un 30%.

\*\*\*\* Según los criterios de C. Wallace (12), una AIJ inactiva es una AIJ sin artritis activa, sin uveítis activa, sin fiebre, rash, serositis, esplenomegalia o linfadenopatías atribuibles a la AIJ, con un VASm lo más bajo posible.

\*\*\*\*\* Según los criterios de C. Wallace (12) la remisión clínica es el cumplir los criterios de AIJ inactiva durante un mínimo de 6 meses.

#### 4.4. Relación entre valores del JADAS y criterios de respuesta clínica.

Al aplicar los índices JADAS obtenemos unas cifras cuyos valores pueden relacionarse con la actividad de la AIJ. Valores de JADAS inferiores o iguales a 1 corresponden a inactividad

de la AIJ. Valores de JADAS inferiores o iguales a 2 para las formas oligoarticulares, e inferiores o iguales a 3.8 para las formas poliarticulares, corresponden a mínima actividad de la AIJ. Valores de JADAS inferiores o iguales a 2 corresponden a remisión según el médico en cualquier subtipo de AIJ. En el caso de la remisión según el paciente, los valores de JADAS deben ser iguales o inferiores a 2.2. En el caso de la remisión según los padres del paciente, los valores del JADAS deben ser inferiores o iguales a 2.3.

Lo que observamos en nuestra serie de pacientes hasta los 18 meses es una tendencia a alcanzar porcentajes cada vez más altos de mínima enfermedad, de enfermedad inactiva y de remisión con el tratamiento según los puntos de corte de los índices JADAS. Al no disponer de los valores de VSG en todos los pacientes, por ser un estudio retrospectivo, no fue posible calcular el índice JADAS en todos ellos. Por este motivo hay menos pacientes en esta tabla que en la anterior. La Tabla 10 contiene el número de pacientes y el porcentaje que alcanzó mínima enfermedad, enfermedad inactiva o remisión, aplicando los puntos de corte del índice JADAS en cada momento analizado.

**Tabla 10.** Evolución de los pacientes que cumplen los criterios de mínima enfermedad, inactividad o remisión aplicando los puntos de corte de los índices JADAS (medias y porcentajes).

	Número de pacientes	Mínima Enfermedad por JADAS (%)	Inactividad por JADAS (%)	Remisión según el médico/paciente/padres por JADAS (%)**
Basal	16	3 (18.75%)	2 (12.5%)	3 (18.75%)
6 meses	14	8 (57%)	7 (50%)	8 (57%)
12 meses	12	8 (66.7%)	8 (66.7%)	8 (66.7%)
18 meses	10	9 (90%)	8 (80%)	9 (90%)
24 meses	4	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)
Último seguimiento*	17	11 (65%)	11 (65%)	11 (65%)

\* Últimos datos obtenidos de cada paciente estando en tratamiento con MTX y LFN, independientemente de cuándo fuera el período de la visita

\*\* El número de pacientes que alcanzó remisión según los criterios JADAS considerados por el médico, los padres y el paciente, es decir, aplicando los puntos de corte correspondientes, fue idéntico en nuestra serie.

#### 4.5. Número de infiltraciones intrarticulares realizadas.

Se practicaron un total de 5 infiltraciones de corticoides, 3 de tobillo y 2 de rodilla de las que no constan incidencias ni complicaciones inmediatas o tardías del procedimiento.

## **5. Datos relacionados con la uveítis.**

### **5.1. Datos generales de los pacientes con uveítis.**

En el momento de empezar el tratamiento combinado con MTX y LFN 5 niños presentaban o habían presentado uveítis. En el momento de recoger el último dato 8 niños habían presentado uveítis a lo largo del seguimiento. Los 3 niños que tuvieron su primer brote de uveítis estando ya con el tratamiento combinado lo tuvieron a los 2, 4 y 18 meses tras el inicio del mismo, respectivamente.

De los 8 pacientes que presentaron uveítis, 6 eran niñas (75%) y 2 eran niños (25%). La media de duración del tratamiento combinado con MTX y LFN fue de 37.5 meses (rango 8-144). De estos 8 niños, el 100%, eran ANA positivo. Respecto al subtipo de AIJ 6 presentaban una AIJ oligoarticular, 1 psoriásica y 1 poliarticular.

### **5.2. Valoración de la actividad inflamatoria ocular.**

Para determinar el grado de actividad ocular se aplicaron los criterios de respuesta SUN mencionados anteriormente (12):

1. Inactividad: no hay flare y menos de una célula en cámara anterior.
2. Empeoramiento de la actividad: empeorar dos grados en el nivel de inflamación (en tyndall o flare) o pasar del grado 3 al 4.
3. Mejoría de la actividad: Disminuir en dos grados el nivel de inflamación (en tyndall o flare) o llegar al nivel de 0 inflamación.
4. Remisión: tener una enfermedad inactiva, con ausencia de inflamación durante más de 3 meses tras discontinuar los tratamientos tópicos.

En cuanto a la actividad inflamatoria ocular, 2/8 niños no presentaron ningún brote durante el tratamiento con la asociación, mientras que 6/8 niños presentaron un total de 12 brotes de uveítis a lo largo de todo el seguimiento. Todos los brotes respondieron en menos de 2 semanas al tratamiento tópico con corticoides y ciclopéjico, sin precisar en ningún caso la intensificación del tratamiento de base para el control de la inflamación ocular. Los 2 niños que iniciaron el tratamiento con MTX y LFN por presentar actividad ocular presentaron mejoría en los parámetros de inflamación ocular hasta la remisión. Todos los niños con uveítis estaban en remisión clínica ocular en el momento del último dato recogido. Los pacientes de nuestra serie con uveítis y la evolución de la respuesta clínica ocular se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Resumen de los pacientes con uveítis y su respuesta al tratamiento.

Paciente	Momento de aparición de afectación ocular	Valoración de la actividad a los 6 meses de tratamiento	Valoración de la actividad a los 12 meses de tratamiento	Valoración de la actividad en última visita	Tiempo con el tratamiento (meses)	Nº de brotes durante el tratamiento
1	A los 2 meses de iniciar MTX+LFN	Remisión	—	Remisión	8	1
2	Antes de iniciar MTX+LFN	Remisión	Remisión	Remisión	18	0
3	Antes de iniciar MTX+LFN	Remisión	Remisión	Remisión	52	2
4	A los 4 meses de iniciar MTX+LFN	Inactividad	Remisión	Remisión	18	3
5	Antes de iniciar MTX+LFN	Remisión	Remisión	Remisión	24	2
6	A los 18 meses de iniciar MTX+LFN	—	—	Remisión	24	1
7	Antes de iniciar MTX+LFN	Remisión	Remisión	Remisión	144	3
8	Antes de iniciar MTX+LFN	Mejoría	Inactividad	Remisión	12	0

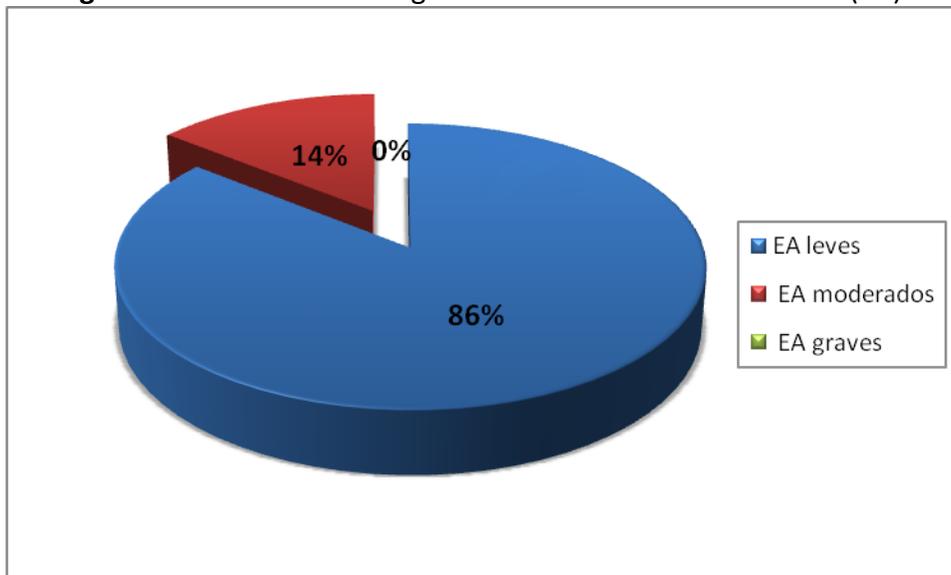
### 5.3. Complicaciones oculares.

Respecto a las complicaciones oculares sólo un niño presentaba sinequias posteriores al iniciar el tratamiento. En el momento de recoger el último dato este mismo niño presentaba junto con las sinequias posteriores, catarata secundaria pendiente de intervención.

## 6. Efectos Adversos.

Se recogieron un total de 28 efectos adversos. La media de efectos adversos por paciente de 1.5 (rango de 0-6). En cuanto a la gravedad de los mismos, no hubo ningún efecto adverso grave, es decir, no se registró ningún efecto adverso que pusiera en riesgo la vida del paciente, que lo incapacitara, o cuyo resultado fuera la muerte del paciente. Hubo 4 efectos adversos moderados, que precisaron tratamiento adicional e intervención facultativa. Estos 4 efectos fueron 3 casos de náuseas por el MTX y 1 caso de cefalea. Se trataron inicialmente con tratamiento analgésico y antiemético, sin mejoría, lo que conllevó la retirada de uno de los dos FAME. Los otros 24 efectos adversos fueron leves y no precisaron intervención médica ni ajustes del tratamiento.

**Figura 9.** Distribución de la gravedad de los Efectos Adversos (EA).



Respecto a la naturaleza del efecto adverso según el órgano o sistema afectado destaca que en nuestra serie no se registraron reacciones alérgicas, trastornos respiratorios, hematológicos, endocrinos, ni casos de malignidad. El único efecto adverso cardiológico fue una sensación subjetiva de taquicardia que no fue documentada y que se autolimitó sin intervención. Los tres efectos adversos neurológicos fueron 3 casos de cefalea. Las afecciones cutáneas fueron: eritema nodoso, alopecia leve autolimitada y aparición de quistes de millium facial. Los efectos adversos gastrointestinales fueron aftas orales y náuseas. Las aftas aparecieron en 2 pacientes. Las náuseas aparecieron en 7 pacientes y en todos los casos el niño refirió que las relacionaba con el uso del MTX. No hubo casos de diarrea. Hubo 9 infecciones de las cuales 2 fueron gastroenteritis agudas y 7 fueron infecciones de vías respiratorias altas. La única infección de repetición fue la amigdalitis. Hubo dos casos de aumento de la transaminasa alanin-transferasa hasta 2 veces su valor normal, con bilirrubina y el resto de enzimas hepáticas dentro de la normalidad. En ambos casos esta alteración fue autolimitada y los valores se normalizaron en el siguiente control

sin precisar intervención médica y no acompañándose de ninguna otra sintomatología asociada.

Los efectos adversos diferenciados por tipo y gravedad se especifican en la Tabla 12.

**Tabla 12.** Efectos adversos observados: número, gravedad y tipo.

Tipo de efecto adverso	EA leves	EA moderados	EA graves	EA total
Alergia/Anafilaxia	0	0	0	0
Alteraciones gastrointestinales	6	3	0	9
Aumento de transaminasas	2	0	0	2
Cardiológicos	1	0	0	1
Cutáneos	3	0	0	3
Endocrinos	0	0	0	0
Hematológicos	0	0	0	0
Infecciones	9	0	0	9
Infecciones de repetición	1	0	0	1
Neoplasias	0	0	0	0
Neurológicos	2	1	0	3
Respiratorios	0	0	0	0
Total	24	4	0	28

## DISCUSIÓN

Para el tratamiento de la AIJ el número de fármacos de los que actualmente disponemos aprobados por los organismos oficiales (como la EMA y la FDA) es limitado. Las guías de práctica clínica<sup>8</sup>, sin embargo, apoyan el uso de fármacos que han demostrado ser efectivos y seguros en la práctica clínica habitual, entre ellos, la Leflunomida.

Aproximadamente un 30% de los niños con AIJ no responden o no toleran las dosis estándares de Metotrexato<sup>16</sup>. En estos niños interesa encontrar alternativas para mejorar su funcionalidad y calidad de vida. Se ha aconsejado iniciar una terapia temprana, e incluso agresiva, en la AIJ para conseguir un control de las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad lo antes posible con la intención de evitar secuelas y mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>10, 11</sup>.

El Metotrexato ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la AIJ en un estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo<sup>13</sup>, habiendo demostrado además ser eficaz en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ<sup>21,22,23,24</sup>. La Leflunomida demostró ser eficaz en la AIJ en un estudio randomizado y en la posterior ampliación del mismo que evaluaba las mismas variables a largo plazo<sup>9,26</sup>. Hasta donde conocemos, su uso en la uveítis ha sido analizado en un único trabajo de investigación realizado sobre 13 pacientes en el año 2010, observando buenas tasas de respuesta<sup>6</sup>. Respecto al tratamiento combinado de MTX y LFN el único estudio del que disponemos aplicado a la AIJ, es un estudio realizado en población china que comparaba el uso de MTX en monoterapia con MTX + LFN<sup>33</sup>. Aunque se observaba una mejor respuesta articular en el grupo de pacientes con el tratamiento combinado que en el de monoterapia, sus resultados no son extrapolables a los de nuestra población porque las dosis empleadas y la vía de administración eran considerablemente diferentes (por ejemplo, el MTX se usaba vía endovenosa durante las primeras semanas hasta conseguir la remisión y sólo entonces pasaban al MTX vía oral). Existe un único caso clínico publicado en el que se evaluó la eficacia del tratamiento MTX+LFN en la uveítis relacionada con AIJ<sup>34</sup>. Se trataba de un paciente con AIJ y uveítis crónica anterior bilateral en tratamiento con MTX y glucocorticoides tópicos y sistémicos, en el que se obtenía una buena respuesta ocular al añadir la LFN al tratamiento.

El tratamiento combinado con MTX y LFN ya ha demostrado ser seguro y eficaz en la artritis reumatoide<sup>28,29,30,31,32</sup>, la artritis crónica más prevalente de la edad adulta. Entre los artículos publicados que hacen referencia a la seguridad del uso del MTX + LFN en la artritis reumatoide, destaca el recientemente publicado estudio Smiley<sup>28</sup>. Se trata de un

estudio multicéntrico y retrospectivo en el que se analizaron los datos de un total de 2975 pacientes con artritis reumatoide. De estos pacientes, 415 estaban en tratamiento con MTX + LFN y los 2560 restantes estaban en monoterapia con MTX, LFN o con otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) que no eran MTX ni LFN. Al comparar los efectos adversos en los 2 grupos (monoterapia versus terapia combinada) concluyeron que el MTX y la LFN eran fármacos bien tolerados tanto en combinación como en monoterapia y que los efectos adversos en el grupo de terapia MTX+LFN eran comparables con los observados en los grupos de monoterapia con distintos FAMEs.

En nuestro estudio se analizaron de manera retrospectiva los datos procedentes de 19 pacientes con AIJ que en algún momento habían seguido tratamiento con la combinación de MTX + LFN antes de alcanzar la edad adulta. El motivo por el que se inició el tratamiento con la asociación de fármacos inmunomoduladores fue haber presentado una mala respuesta a la monoterapia, con inflamación articular persistente en 17 pacientes y ocular en 2. La mayoría de los niños habían seguido tratamiento previamente con MTX en monoterapia pues, como ya se ha comentado previamente, es el fármaco aprobado como primera línea de tratamiento de fondo en la AIJ mientras que la LFN o las combinaciones de FAMEs se emplean en la práctica clínica habitual aunque fuera de la indicación oficial de las fichas técnicas.

En nuestros pacientes existía desde el inicio un número modesto de articulaciones afectas (momento basal 1.42 articulaciones activas) debido a varios factores: a) la mayoría de los niños de nuestra serie pertenecen al subgrupo de AIJ Oligoarticular (63%) y b) todos ellos estaban en monoterapia con algún fármaco inmunomodulador antes de iniciar la asociación. El número de articulaciones activas se redujo en un 88.7% a los 18 meses del tratamiento combinado, y en un 55.6% en el momento de la última visita respecto a la basal. La evolución de la valoración global tanto del médico (VASm) como del paciente (VASp) fue similar, siendo el valor basal de ambas de 5.92 y presentando una mejoría del 82.4% y del 78.8%, respectivamente, a los 18 meses. En el momento del último dato la mejoría en el VASm y el VASp respecto al basal era del 65% y del 62%, respectivamente. En cuanto a los reactantes de fase aguda observamos que partíamos de unos valores de VSG de 22.25 que habían disminuido hasta 6.2 (un 72% de mejoría) a los 18 meses, aunque a los 24 meses la media fue de 17.25 y en la última visita de 18.47. Este aumento de la VSG a los 24 meses se debe a los valores elevados que presentó uno sólo de los pacientes y que hizo desviar el valor de la media. Sin embargo la PCR disminuyó de manera constante, siendo la mejoría en la última visita del 75% respecto al valor basal. Esto nos lleva a considerar que en Pediatría, probablemente, el valor de la PCR para la valoración de enfermedades reumáticas como la AIJ sea más útil que el de la VSG. Los

valores de VSG podrían verse afectados con más frecuencia por otras causas distintas a las vinculadas con la propia enfermedad inflamatoria.

En todas las variables se observó una disminución en sus valores de forma temprana, a los 6 meses, lo cual hace suponer que 6 meses de tratamiento es tiempo suficiente para evaluar la respuesta clínica. Para todas las variables analizadas individualmente los datos que obtuvimos a los 18 meses fueron mejores que los obtenidos a los 24 meses. El motivo es que a los 24 meses los resultados fueron extraídos sobre un total de 6 pacientes, lo cual constituye una “n” demasiado pequeña para obtener resultados fiables. Por este motivo creemos que los resultados a los 18 meses expresan mejor la verdadera respuesta al tratamiento utilizado.

Como limitaciones de nuestro estudio, en el análisis de la evolución de las variables que fueron estudiadas, no nos fue posible realizar un análisis estadístico inferencial por ser nuestra serie de pacientes demasiado pequeña. Por este motivo realizamos un análisis descriptivo.

Otra limitación del estudio es que entre las variables que recogimos no se encontraba el C-HAQ dado que al tratarse de un estudio retrospectivo sólo pudimos analizar las variables de las que disponíamos en la historia clínica. Este índice no se realiza en la visita rutinaria de consultas en la práctica clínica habitual. Por este motivo, al calcular los índices de respuesta clínica no fue posible aplicar los criterios de respuesta ACR pediátrica tal como fueron elaborados. En vez de éste, empleamos un índice de respuesta modificado, sustituyendo los valores del C-HAQ por los de la PCR. Como en el ACR pediátrico original, consideramos que existía una mejoría del 30% siempre que hubiera una mejoría del 30% en al menos 3 de las 6 variables respecto al basal sin que no más de una de las restantes empeorase más de un 30%.

El JADAS es un índice compuesto que ha demostrado tener buena capacidad metrológica y que ha sido recientemente validado para su uso en la AIJ, como herramienta que permite evaluar la respuesta clínica de estos pacientes<sup>38,39,40</sup>. En nuestro estudio aplicamos los índices JADAS 10, 27 y 71 por no ser todavía ninguno de ellos de elección hasta el momento. Observamos que en nuestra serie los valores de estos índices fueron idénticos entre ellos. Los motivos que explican que los valores obtenidos al calcular los índices JADAS 10, 27 y 71 fueran iguales es por las características específicas del índice (el tipo de articulaciones que contempla) y las características propias de nuestros pacientes. En nuestra serie ningún paciente presentaba afectación de articulaciones de los pies más allá del tobillo y tampoco de los hombros, las interfalángicas distales de las manos o de alguna de las interfalángicas proximales no incluidas en todos los índices, es decir, que no había

articulaciones afectadas que no estuvieran ya incluidas en el JADAS 27. Por este motivo obtuvimos siempre la misma puntuación en los tres índices JADAS.

Los valores obtenidos en los índices JADAS presentaron una tendencia a la disminución progresiva, es decir, a la mejoría, lo cual coincide con la tendencia a la disminución que observamos en las distintas variables en el análisis individual previo. Sucede de nuevo al analizar la variación del JADAS que los mejores valores fueron observados a los 18 meses y que a los 24 meses y en el último dato se observa un empeoramiento leve en sus valores por las razones previamente explicadas. En el estudio de validación del índice JADAS realizado sobre un total de 4578 pacientes, ya se demostró una buena correlación entre los valores del JADAS y la actividad articular, además de una buena correlación con los índices de actividad ACR pediátricos<sup>38</sup>.

Al aplicar los criterios de mejoría del 30%, de mínima enfermedad y de inactividad observamos de nuevo que las tasas más altas de respuesta las encontramos a los 18 meses. La remisión clínica es el único parámetro que presenta una tendencia constante a la mejoría habiendo en el momento del último dato recogido un 68.4% de los niños en remisión. En un estudio retrospectivo sobre la eficacia de la Leflunomida en AIJ realizado en 55 pacientes, 10 de ellos estaban en tratamiento combinado con MTX y LFN<sup>25</sup>. Destaca que en este subgrupo de pacientes un 30% seguía con el tratamiento porque había mejorado la actividad inflamatoria articular y un 10% estaban en remisión en el momento de recoger el último dato<sup>25</sup>. No disponemos de todos los datos de los pacientes que estaban en tratamiento con MTX y LFN en este estudio, por lo tanto no podemos analizar los posibles motivos que expliquen sus menores tasas de respuesta y de remisión con respecto a nuestro estudio.

En cuanto a la respuesta ocular, observamos que el 100% de los niños se encontraban en remisión ocular según los criterios SUN en el momento de recoger el último dato. Al inicio del tratamiento MTX+LFN había 5 niños que habían presentado uveítis y en la última visita un total de 8 niños habían presentado episodios de inflamación ocular. Por lo tanto, el hecho de iniciar el tratamiento combinado con MTX y LFN no previene el desarrollo ulterior de uveítis, aunque nuestros datos parecen indicar que la utilización del tratamiento ayuda a que estos niños tengan brotes de menor duración y que, por lo tanto, dejen menos secuelas. Precisar menos tiempo de tratamiento tópico también disminuye el riesgo de secuelas derivadas del uso de estos fármacos, como por ejemplo, el de la catarata secundaria a corticoides. En un estudio retrospectivo de 35 pacientes con uveítis asociada a AIJ que siguieron tratamiento con MTX en monoterapia durante una media de 28 meses<sup>22</sup>, 15 pacientes presentaron nuevas complicaciones durante el seguimiento, lo cual es un dato muy superior al obtenido en nuestro estudio. Las características

diferenciales de esta serie de niños con respecto a la nuestra son: a) el mayor porcentaje de varones; b) que el 100% pertenecían al subgrupo de AIJ oligoarticular ANA positivo; y c) que ninguno de ellos había seguido tratamiento inmunosupresor previamente. Esto sugiere que el subgrupo de pacientes con AIJ oligoarticular ANA positivo pueden tener mayor riesgo de gravedad ocular que otros subgrupos de AIJ y que el hecho de retrasar el inicio del tratamiento inmunosupresor de base puede empeorar el pronóstico ocular en estos pacientes.

En nuestra serie, el tratamiento con MTX y LFN fue seguro pues no se registraron EA graves. La mayoría de efectos adversos fueron leves. Los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones 9/28 y los trastornos gastrointestinales 9/28, destacando la igual prevalencia de infecciones del tracto respiratorio superior 7/28 y de intolerancia gastrointestinal del tipo náuseas 7/28. No todos los efectos adversos son atribuibles al tratamiento, pues las infecciones leves son frecuentes en niños cuyo sistema inmune está en fase de maduración. Por ejemplo, de los 3 EA cutáneos sólo el caso de alopecia podemos relacionarla con el uso del tratamiento, pues el eritema nodoso podría ser atribuido a la enfermedad de base y los quistes de millium al riesgo normal de esta entidad a la edad pediátrica. Los pacientes que presentaron náuseas las atribuyeron siempre ellos mismos al uso del MTX, puesto que lo relacionaban de manera temporal con su administración. Hasta en 3 casos las náuseas fueron el motivo de la retirada de dicho fármaco y por tanto de la suspensión del tratamiento combinado.

En nuestra serie de pacientes el tratamiento con MTX y LFN resultó seguro y efectivo. La importancia de que esta asociación sea segura en niños con AIJ es que podría suponer que ésta fuera una nueva alternativa de tratamiento para estos pacientes. En el tratamiento de la AIJ no se dispone de un gran número de fármacos aprobados por lo que la posibilidad de añadir la asociación como tratamiento resultaría ser una ventaja sustancial. En nuestros pacientes, observamos que el uso de la asociación retrasó en algunos casos el uso de fármacos biológicos, que aunque son fármacos efectivos, no están exentos de efectos secundarios, en ocasiones graves, y cuyo coste es muy superior.

## **CONCLUSIONES**

1. En nuestra serie de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil el tratamiento combinado de Metotrexato y Leflunomida ha demostrado ser seguro y efectivo.
2. Se consiguieron unos elevados porcentajes de mejoría articular respecto al basal (a los 18 meses aproximadamente un 70% de los niños estaban en remisión y un 90% habían conseguido mejoría del 30%). También se observaron unos elevados porcentajes de mejoría ocular (hasta 100% de remisión en la última visita).
3. En nuestra serie de pacientes la mayoría de efectos adversos fueron leves. No se registraron efectos adversos graves, siendo la intolerancia gastrointestinal del tipo náuseas el efecto adverso que obligó a retirar uno de los fármacos inmunomoduladores con mayor frecuencia.
4. El tratamiento con Metotrexato y Leflunomida podría considerarse una alternativa en el tratamiento de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil que no presenten buena respuesta a los fármacos inmunomoduladores en monoterapia.
5. Dado que el presente trabajo de investigación es un estudio retrospectivo, descriptivo y que el número de pacientes incluidos en la serie es pequeño, sería deseable la realización de estudios controlados, randomizados y con mayor tamaño muestral para poder confirmar la validez de los resultados.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quisiera dar las gracias a la Dra. Consuelo Modesto por su inestimable ayuda durante la realización del presente trabajo de investigación, por ofrecerme sus valoraciones desde su experiencia y por dedicar muchas de sus horas libres a la corrección y planificación del escrito.

Quisiera agradecer a la Dra. Sara Marsal, quien ha sido mi tutora durante los cuatro años de residencia, su apoyo durante estos años y su contagioso espíritu de trabajo que ha sido una motivación e incluso una inspiración, para la realización de esta primera parte de la tesis doctoral.

También quisiera agradecer a Pilar, nuestra enfermera en la Unidad de Reumatología Pediátrica, su ayuda durante la primera fase de recogida de datos y su conocimiento de los pacientes de la consulta.

Por último, dar las gracias a mi familia por su apoyo incondicional en todo momento. A todos ellos, gracias.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897; 80:47-59.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31(2):390-2.
3. Carvonunis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(3):281-290.
4. Petty R, Smith J, Rosenbaum J. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:879-84.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT *et al.* Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:509-516.
6. Molina C, Modesto C, A Selva. La Leflunomida, una alternativa válida para el tratamiento de la uveitis crónica anterior asociada a la artritis idiopática juvenil. Trabajo de investigación. Universitat Autònoma de Barcelona. Septiembre 2010.
7. Consuelo Modesto, María Luz Gámir (2011). *Artritis Idiopática Juvenil*. Barcelona. Marge Médica Books.
8. Beuckelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ *et al.* 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63(4):465-482.
9. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung L, Saurenmann RK, Lahdene P *et al.* Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352:1655-66.
10. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M *et al.* Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (acute-JIA): a multicentre randomized open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1605-12.
11. Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, Brinkman DM, Suijlekom-Smit LW, Kamphuis SS *et al.* Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(1):46-51.
12. Bartoli M, Tarò M, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Traverso F, Viola S *et al.* The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts longterm outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(3):370-4.
13. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I *et al.* The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's

- Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326(16):1043-9.
14. Woo P, Southwood TR, Prieur AM *et al.* Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1849-57.
  15. Becker ML, Rosé CD, Cron RQ, Sherry DD, Bilker WB, Lautenbach E. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens. *J Rheumatol* 2010; 37(4):870-5.
  16. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, Knupp Feitosa de Oliveira S, Falcini F *et al.* A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7):2191-2201.
  17. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88:197-200.
  18. Kocharla L, Taylor J, Weiler T, Ting TV, Luggen M, Brunner HI. Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(12):2813-8.
  19. Lahdene P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2002; 29(11):2442-5.
  20. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP *et al.* High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum* 2011; 63(7):2007-13.
  21. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:362-365.
  22. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17:743-8.
  23. Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:806-808.
  24. Ayuso VK, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:217-222.
  25. Foeldvari, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol* 2010; 37:1763-1767.
  26. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L *et al.* Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:554-562.
  27. Robertson SM, Lang LS. Leflunomide: inhibition of S-antigen induced autoimmune uveitis in Lewis rats. *Agents actions* 1994; 42:167-172.

28. Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M *et al.* The SMILE Study – Safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013 Mar; 40(3):228-35.
29. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE *et al.* Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2002 Nov 5; 137(9):726-33.
30. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE *et al.* Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004 Aug; 31(8):1521-31.
31. Londono J, Santos AM, Santos PI, Cubidez MF, Guzman C, Valle-Oñate R. Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. *Rev Bras Reumatol* 2012 Dec; 52(6):837-45.
32. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 Jul; 42(7):1322-8.
33. Gao JS, Wu H, Tian J. Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41(6): 435-8.
34. Roy M. Early clinical experience with leflunomide in uveitis. *Can J ophthalmol* 2007; 42(4):634.
35. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997 Jul; 40(7):1202-9.
36. Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F *et al.* Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1998 Jan; 57(1):38-41.
37. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A *et al.* Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:218-226.
38. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G *et al.* The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(5):658-666.
39. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE *et al.* The Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Dec 20.

40. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C *et al.* Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2366-2374.
41. Wallace C, Ruperto N, Giannini E, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:2290-2294.
42. Holland GN, Stiehm R. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:867-878.
43. Wallace CA, Ravelli A, Huang B, Giannini E. Preliminary validation of clinical remission criteria using the OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:789-795.
44. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E *et al.* Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(8):1120-1127.