



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Supervivencia y retirada de los Fármacos
Modificadores de Enfermedad en pacientes
con Artritis Idiopática Juvenil

Por

Mireia Castillo Vilella

Directoras: Consuelo Modesto Caballero y Nuria Giménez Gómez

Tutor: Magí Farré Albaladejo

Universitat Autònoma de Barcelona.

Departament de Farmacologia, Terapèutica y Toxicologia.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Mireia Castillo Vilella

DNI 53392221K

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'M' followed by a horizontal line and a small flourish.

Magí Farré Albaladejo, como tutor,

Consuelo Modesto Caballero, como codirectora,

Nuria Giménez Gómez, como codirectora,

Certifican que la memoria titulada “Supervivencia y retirada de los Fármacos Modificadores de Enfermedad en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil”, presentada por Mireia Castillo Vilella para optar al grado de doctor, se ha realizado bajo nuestra dirección y es apta para su presentación, lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Para que conste, a los efectos oportunos, firmamos el presente documento a 23 de diciembre de 2020.

Doctor Magí Farré Albaladejo

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Modesto', with a long horizontal flourish underneath.

Dra. Consuelo Modesto Caballero

Dra. Nuria Giménez Gómez

*The possession of knowledge does not
kill the sense of wonder and mystery.*

There is always more mystery.

Anais Nin.

Agradecimientos

A Consuelo, por dame la oportunidad de formarme en reumatología pediátrica y participar en diversos proyectos de investigación, entre ellos esta tesis.

A Salvador y a Nuria, por haberme enseñado más metodología y estadística de la que hubiese esperado aprender en toda una vida. Lo bueno llega cuando le coges el gusto.

A mi familia, por aguantarme, apoyarme y haber accedido a no verme durante meses por causas ajenas a COVID, y, sobre todo, por haberme transmitido la curiosidad investigadora *(pero trobo extremadament improbable fer un segon doctorat)*.

A Andrés, porque sin ti no hubiese podido acabar esta tesis por motivos físicos, emocionales y ofimáticos.

A Jose, por estar siempre, incluso en mi tesis. Y a Manel, por aguantarnos y apoyarnos a ambos, y hacer siempre críticas constructivas.

A Conxi, por revisar y corregir toda la bibliografía, ardua tarea.

A mis compañeros de Reumatek, porque “la tesis de Mireia somos todos”.

A mis niñas, por estar y haberme apoyado durante mi aislamiento social.

Índice

I.	Introducción	23
1.	Justificación de la tesis.....	23
2.	Hipótesis y objetivos	26
2.1.	Hipótesis.....	26
2.2.	Objetivo principal:.....	26
2.3.	Objetivos secundarios:.....	27
3.	Artritis Idiopática Juvenil	27
3.1.	Clasificación y rasgos clínicos de las diferentes categorías de AIJ	28
3.1.1.	AIJ oligoarticular.....	28
3.1.2.	AIJ poliarticular factor reumatoide negativo	29
3.1.3.	AIJ poliarticular factor reumatoide positivo	29
3.1.4.	AIJ sistémica	30
3.1.5.	AIJ artritis relacionada con entesitis	31
3.1.6.	AIJ artritis psoriásica	32
3.1.7.	AIJ artritis indiferenciada	32
3.1.8.	Criterios de exclusión:.....	32
3.2.	Uveítis asociada a AIJ	34
3.3.	Tratamiento de la AIJ	35
3.3.1.	Tratamiento por objetivos (“ <i>treat to target</i> ”)	35
3.3.2.	Evaluación de la actividad de la enfermedad	36
3.3.2.1.	Valoración de la actividad de la Artritis Juvenil (JADAS: <i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>)	36
3.3.2.2.	Criterio de enfermedad mínimamente activa	38
3.3.2.3.	Criterios preliminares de enfermedad inactiva, remisión clínica en tratamiento y remisión clínica fuera de tratamiento	38
3.3.3.	Tratamiento farmacológico de la AIJ	39

3.3.3.1.	FAME sintéticos.....	40
3.3.3.2.	FAME biológicos.....	46
3.4.	Supervivencia o duración del tratamiento en pacientes con AIJ tratados con FAME	55
3.4.1.	Supervivencia de FAME sintéticos	57
3.4.1.1.	Metotrexato.....	57
3.4.1.2.	Sulfasalazina.....	58
3.4.1.3.	Leflunomida	59
3.4.1.4.	Ciclosporina.....	59
3.4.2.	Supervivencia de FAME biológicos	60
3.4.2.1.	Supervivencia y retirada de inhibidores del TNF alfa	60
3.4.2.2.	Supervivencia y retirada de inhibidores de interleucinas.....	65
3.5.	Retirada del tratamiento con FAME en pacientes con AIJ en remisión clínica	67
3.5.1.	Remisión clínica en pacientes con AIJ tratados con FAME	69
3.5.2.	Estrategias para la retirada de FAME en pacientes con AIJ tratados con FAME	71
II.	Material y métodos.....	75
1.	Emplazamiento	75
2.	Diseño	75
3.	Población.....	75
3.1.	Criterios de inclusión.....	75
4.	Recogida de datos.....	76
5.	Definiciones.....	78
6.	Análisis estadístico	81
III.	Resultados.....	83
1.	Descripción del censo de pacientes con AIJ.....	83

1.1.	Censo de pacientes con AIJ	83
1.2.	Cohorte de pacientes con AIJ en tratamiento con FAME	84
2.	Estudio retrospectivo	86
2.1.	Pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de la enfermedad.....	86
2.2.	Fármacos modificadores de enfermedad sintéticos administrados... 94	
2.2.1.	Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos.	97
2.2.2.	Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos.	107
2.3.	Fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados.	
	110
2.3.1.	Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.	112
2.3.2.	Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.	120
2.4.	Efectos adversos registrados en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad.....	122
2.5.	Remisión clínica de pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad.....	128
3.	Estudio prospectivo	132
3.1.	Pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de la enfermedad.....	132
3.2.	Fármacos modificadores de enfermedad sintéticos administrados. 136	
3.2.1.	Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos.	138
3.2.2.	Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos	141

3.3.	Fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados.....	142
3.3.1.	Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.	144
3.3.2.	Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.	148
3.4.	Efectos adversos registrados en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad.....	148
3.5.	Remisión clínica de pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad.....	149
IV.	Discusión	153
1.	Pacientes con AIJ en tratamiento con Fármacos Modificadores de la Enfermedad.....	154
2.	Supervivencia de los FAME	158
2.1.	Supervivencia de FAME sintéticos	159
2.2.	Supervivencia de FAME biológicos	162
3.	Seguridad de los FAME	169
4.	Remisión clínica y retirada del tratamiento en pacientes con AIJ tratados con FAME.....	171
V.	Conclusiones	179
VI.	Bibliografía	183
VII.	Anexos.....	209
1.	Artículo enviado al <i>Scandinavian Journal of Rheumatology (impact factor 3.025, 2019)</i>	209
2.	<i>Beca per a projectes de recerca en Reumatologia Pediátrica de la Societat Catalana de Reumatologia</i>	237
3.	Comunicaciones a congresos	238
4.	Sesiones clínicas y otras comunicaciones orales	239

5.	Proyecto de farmacovigilancia <i>Pharmachild</i>	239
6.	Aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm)	240
6.1.	Aprobación del CEIm del Hospital Universitario Vall d’Hebrón.....	240
6.2.	Aprobación del CEIm del Hospital Universitario Mútua Terrassa.....	243

Abreviaturas

%	Porcentaje
ACR	Colegio Americano de Reumatología (<i>American College of Rheumatology</i>)
ADA	Adalimumab
ADN	Acido Desoxirribonucleico
AIJ	Artritis Idiopática Juvenil
AINE	Antiinflamatorios No Esteroideos
ALT	Alanina Aminotransferasa
ANA	Anticuerpos Antinucleares
ANK	Anakinra
ARE	Categoría Artritis Relacionada con Entesitis
AZA	Azatioprina
B	Coefficiente de regresión estandarizado
CARRA	<i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance</i>
CYA	Ciclosporina A
CMV	Citomegalovirus
Dx	Diagnóstico
EA	Efecto Adverso
Enf.	Enfermedad
ETN	Etanercept
FR	Factor Reumatoide
FAME	Fármaco/s Modificador/es de Enfermedad
FAMEs	Fármaco Modificador de Enfermedad Sintético

FAMEb	Fármaco Modificador de Enfermedad Biológico
HCQ	Hidroxicloroquina
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HUVH	Hospital Universitario Vall d'Hebrón
INDIF	Categoría Indiferenciada
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
IC	Intervalo de Confianza
IE	Ineficacia
IL	Interleucina
JADAS	Cuestionario de valoración de la actividad de la artritis juvenil (<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>)
JUMBO	Registro alemán de pacientes adultos con AIJ tratados con FAME biológicos (<i>Juvenile arthritis Methotrexate Biologics long-term Observation</i>)
LEF	Leflunomida
m ²	Metro cuadrado
MTX	Metotrexato
MMF	Micofenolato Mofetilo
MRP	Proteína Mieloide-Relacionada (<i>Myeloid-Related Protein</i>)
n	Número de casos
Nº	Número
OLIGO	Categoría oligoarticular
p	Significación estadística
POLI FR-	Categoría Poliarticular Factor Reumatoide negativo
POLI FR+	Categoría Poliarticular Factor Reumatoide positivo

Posit.	Positivo
PRINTO	<i>Paediatric Rheumatology International Trials Organisation</i>
PSO	Categoría Psoriásica
r^2	Cuadrado del coeficiente de correlación
RIC	Rango Intercuartil
RC	Remisión Clínica
SAM	Síndrome de activación macrofágica
SIST	Categoría Sistémica
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido (<i>Single Nucleotide Polymorfisms</i>)
SZP	Sulfasalazina
TACR	Tacrólimus
TNF	Factor de necrosis tumoral (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TCZ	Tocilizumab
VHS-I	Virus Herpes Simple tipo 1

Figuras

Figura 1. Cohorte de pacientes con AIJ: estudio retrospectivo y prospectivo. Periodo desde el inicio del seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2015.....	85
Figura 2. Tratamientos administrados a los 206 pacientes con AIJ incluidos en el estudio retrospectivo (n=764).....	93
Figura 3. Supervivencia o duración del tratamiento de Azatioprina como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=24)	99
Figura 4. Supervivencia o duración del tratamiento de Ciclosporina A como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=39)	100
Figura 5. Supervivencia de Hidroxicloroquina como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=12)	101
Figura 6. Supervivencia de Leflunomida como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=125)	102
Figura 7. Supervivencia de Micofenolato de mofetilo como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=15)	103
Figura 8. Supervivencia de Metotrexato como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=283)	104
Figura 9. Supervivencia de Sulfasalazina como fármaco de primera, segunda y tercera o más líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=31)	105
Figura 10. Supervivencia o duración del tratamiento de Tacrolimus como fármaco de primera, segunda y tercera o más líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=41)	106
Figura 11. Supervivencia o duración del tratamiento de Adalimumab en combinación con otro FAME o en monoterapia (n= 55)	116
Figura 12. Supervivencia o duración del tratamiento de Anakinra en combinación con otro FAME o en monoterapia (n= 9).....	117

Figura 13. Supervivencia o duración del tratamiento de Etanercept en combinación con otro FAME o en monoterapia (n= 96).....	118
Figura 14. Supervivencia o duración del tratamiento de Etanercept según la ausencia o presencia de comorbilidades asociadas (n= 96).....	119
Figura 15. Tratamientos administrados a los pacientes con AIJ incluidos en el estudio prospectivo (n=267).....	135
Figura 16. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Metotrexato como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=74).....	139
Figura 17. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Sulfasalazina, administrado en monoterapia o combinación, en pacientes con AIJ (n=74)	140
Figura 18. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Etanercept según la presencia de uveítis asociada a la AIJ (n=44)	145
Figura 19. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Adalimumab según la presencia de uveítis asociada a la AIJ (n=31)	146
Figura 20. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con tocilizumab según la presencia uveítis asociada a AIJ (n=8)	147

Gráficos

Gráfico 1. Censo de pacientes con AIJ según categoría ILAR (n= 264)	83
Gráfico 2. Pacientes con AIJ que recibieron FAME sintético (n=138).....	133
Gráfico 3. Pacientes con AIJ que recibieron FAME biológico (n=82)	134

Tablas

Tabla I. Cuestionario de valoración de la actividad de la artritis juvenil (JADAS) ...	37
Tabla II. Características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (n=206)	88
Tabla III. Sexo y marcadores inmunológicos de los pacientes tratados con FAME sintéticos y/o biológicos según la categoría ILAR (n=206)	89
Tabla IV. Pacientes con uveítis asociada a AIJ (n=43). Características clínicas, inmunológicas y de tratamiento.	90
Tabla V. Tratamientos recibidos por los 206 pacientes con artritis idiopática juvenil según el grupo de tratamiento con FAME.....	91
Tabla VI. Características clínicas, inmunológicas y farmacológicas de los pacientes con AIJ según el FAME sintético administrado (n = 570)	96
Tabla VII. Duración del tratamiento (meses) de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos administrados en pacientes con AIJ (n= 570).....	98
Tabla VIII. Motivos de retirada o interrupción de los FAME sintéticos (n=412) ...	109
Tabla IX. Fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados en pacientes con AIJ (n=194).....	111
Tabla X. Duración del tratamiento (meses) de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados en pacientes con AIJ (n= 194) ..	114
Tabla XI. Motivos de retirada o interrupción de los FAME biológicos.....	121
Tabla XII. Efectos adversos observados en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad (n=143).....	125
Tabla XIII. Efectos adversos severos / muy graves observados en pacientes con AIJ tratados con FAME modificadores de enfermedad sintéticos y biológicos (n=9)	127
Tabla XIV. Remisión clínica en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad según el grupo de tratamiento (n=191)	131

Tabla XV. FAME sintéticos administrados a los pacientes con AIJ (n=173)	137
Tabla XVI. Fármacos modificadores de enfermedad biológicos más administrados en los pacientes con AIJ (n=94)	143
Tabla XVII. Efectos adversos registrados en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad (n=10).....	149
Tabla XVIII. Remisión clínica en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad según el grupo de tratamiento (n=76)	152

I. Introducción

1. Justificación de la tesis

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática pediátrica crónica más frecuente. No engloba una única enfermedad, sino un grupo heterogéneo de artritis de etiología desconocida que persiste durante al menos 6 semanas y se inicia en pacientes menores de 16 años. Consta de diversas categorías clínicas cada una de las cuales tiene diferentes manifestaciones clínicas, edad y forma de presentación, curso evolutivo, así como presumiblemente diferente base genética y etiopatogenia (Ravelli and Martini, 2007; Martini *et al.*, 2019). Es una causa importante de morbilidad y discapacidad a corto y largo plazo, afectando de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes en edad pediátrica y posteriormente en edad adulta (Dave *et al.*, 2020; Shoop-Worrall *et al.*, 2020).

Durante las últimas décadas se ha intentado establecer un tratamiento por objetivos de la AIJ, siendo el principal alcanzar un estado quiescente (libre de actividad inflamatoria) de la enfermedad, también llamado remisión clínica, para obtener el mejor desenlace posible a corto y largo plazo en estos pacientes (Angeles-Han *et al.*, 2019; Schoemaker *et al.*, 2020).

Hace más de dos décadas, el tratamiento convencional de los pacientes con AIJ incluía la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides orales e infiltraciones intraarticulares con glucocorticoides. Actualmente estos tratamientos se consideran adecuados para el tratamiento sintomático de la enfermedad. Para frenar la actividad inflamatoria de la enfermedad se administran Fármacos Modificadores de Enfermedad (FAME). Estos fármacos han sido desarrollados con el objetivo de modular o interrumpir pasos específicos de la respuesta inmune (Riddle *et al.*, 2006; Sura *et al.*, 2018). Actualmente, según la nueva clasificación, los FAME se dividen en sintéticos convencionales, sintéticos dirigidos y biológicos. Dentro de los FAME sintéticos convencionales, el Metotrexato es el fármaco de primera elección en pacientes con AIJ, ya sea en posología oral o subcutánea debido a su eficacia y seguridad, ampliamente demostradas. Otros FAME sintéticos convencionales que son utilizados en Artritis

Reumatoide del adulto con eficacia y seguridad demostradas (Sulfasalazina, Leflunomida, Azatioprina, Ciclosporina, Hidroxicloroquina, Tacrolimus y Micofenolato Mofetilo) son también utilizados en el tratamiento de la AIJ, pero en segundo u otro lugar (fármacos de segunda, tercera u otras líneas de tratamiento), o en categorías seleccionadas (por ejemplo, Sulfasalazina en artritis relacionada con entesitis y sacroileítis asociada). En los pacientes que no responden a FAME sintéticos se utilizan FAME sintéticos dirigidos o biológicos (Giancane and Ruperto *et al.*, 2019; Cimaz *et al.*, 2020). Los FAME sintéticos dirigidos no se administraban en pacientes con AIJ durante el periodo que duró este estudio. En la actualidad se están desarrollando diversos ensayos clínicos en relación a su eficacia y seguridad en el tratamiento de la AIJ. Los FAME biológicos son tratamientos que se administran a menudo en fases tempranas de la enfermedad y constituyen una terapia efectiva tanto para el tratamiento de la artritis como de las manifestaciones extraarticulares (como la uveítis), que en ocasiones complican el curso de la AIJ. Suelen administrarse habitualmente en combinación con FAME sintéticos, principalmente Metotrexato (Giancane *et al.*, 2016a; Ravelli *et al.*, 2018).

A pesar de que es innegable que la introducción de los FAME ha cambiado el pronóstico de los pacientes a corto y largo plazo, y de que su uso está cada vez más extendido y validado en pacientes con AIJ, la duración total de estos tratamientos (supervivencia) se ve afectada por diversos factores. Uno de los principales, es la ineficacia para controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad. Por otro lado, en ocasiones producen toxicidad y efectos adversos (algunos de ellos potencialmente mortales), frecuentemente los pacientes toleran mal su administración (vía oral, subcutánea o endovenosa) y, sobre todo los FAME biológicos, comportan un elevado coste. Un limitado número de estudios ha analizado la adherencia y supervivencia o duración de los tratamientos administrados en AIJ a corto y largo plazo, así como los diversos factores que influyen en la interrupción o retirada de estos (Romano *et al.*, 2013; Mourão *et al.*, 2016; Favalli *et al.*, 2017; Sota *et al.*, 2019a).

Gracias a la introducción de los FAME en etapas más tempranas de la enfermedad, ha aumentado la probabilidad de alcanzar y sostener un estado de remisión o de mínima actividad inflamatoria. Sin embargo, una proporción notable de pacientes

sufren recaídas durante estos periodos de remisión, ya sea estando todavía en tratamiento o tras la retirada de éste (Giancane *et al.*, 2016a; Giancane *et al.*, 2019; Minden *et al.*, 2019). Una vez alcanzada la remisión, dado el riesgo de aparición de toxicidad y el elevado coste que comporta el tratamiento continuado con FAME sintéticos y/o biológicos, el clínico se encuentra ante una situación difícil de toma de decisiones. Actualmente no disponemos de estrategias o guías terapéuticas validadas que puedan ser utilizadas para tomar decisiones en relación con, una vez alcanzada la remisión, cuándo y cómo retirar estos tratamientos (Halyabar *et al.*, 2019; D. B. Horton *et al.*, 2019a). Tampoco disponemos todavía de factores que ayuden a predecir que pacientes alcanzarán con mayor probabilidad la remisión estando en tratamiento y cuáles recaerán más tras la retirada de éste.

Este trabajo pretende establecer la duración del tratamiento de los FAME y los diferentes motivos de retirada o interrupción de éstos, en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en seguimiento en la Consulta de Reumatología Pediátrica de un hospital de tercer nivel. También busca identificar los factores predictores y de riesgo que pueden modificar el perfil de seguridad de estos fármacos. En los pacientes que alcancen la remisión clínica de la enfermedad, describir cómo y cuándo se realiza la retirada de los tratamientos e identificar los factores relacionados tanto con dicha retirada, como con la recaída subsecuente.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

La duración del tratamiento con Fármacos Modificadores de Enfermedad (sintéticos y biológicos) en pacientes con AIJ, así como sus motivos de retirada (aparición de intolerancia o efectos adversos, remisión clínica de la enfermedad e ineficacia) se ven afectados por diversos factores. La duración del tratamiento para el global de FAME podría disminuir ante la aparición de efectos adversos, que serían más frecuentes, pero más leves en el caso de los FAME sintéticos, y menos frecuentes, pero más graves, en los tratamientos con FAME biológicos. La duración de los FAME sintéticos podría verse disminuida debido a las retiradas tras haber alcanzado la remisión clínica en pacientes con buena respuesta al tratamiento inicial. La duración de los FAME biológicos sería superior a la de los FAME sintéticos debido a que son administrados en pacientes que han requerido un tratamiento más agresivo para el control de la enfermedad. Adicionalmente, habría otros factores clínicos y de tratamiento que influirían en la duración de los Fármacos Modificadores de Enfermedad.

2.2. Objetivo principal:

Analizar la supervivencia o tiempo de vida de los Fármacos Modificadores de Enfermedad administrados, en una cohorte de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. Así como describir los diferentes motivos y métodos de retirada de estos fármacos.

2.3. Objetivos secundarios:

- Describir las características sociodemográficas, inmunológicas, clínicas y farmacológicas de los pacientes de la cohorte en condiciones de práctica clínica real.
- Identificar los factores relacionados con la seguridad de los fármacos.
- Determinar los factores relacionados con la supervivencia o tiempo de vida de los fármacos.
- Analizar la frecuencia de remisión clínica de la enfermedad, de recaída tras la retirada de los tratamientos y los factores predictores que puedan influir en ambas.

3. Artritis Idiopática Juvenil

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática pediátrica crónica más frecuente, con 2.069.246 de casos prevalentes en el mundo (207.934 en Europa) y una incidencia anual variable (Dave *et al.*, 2020). En el mundo la incidencia oscila entre de 1,6 a 23 casos nuevos por cada 100.000 niños/año, y en Cataluña se estimó de aproximadamente 6,86 casos nuevos por cada 100.000 niños/año en 2010 (Modesto *et al.*, 2010; Thierry *et al.*, 2014). Es una causa importante de morbilidad y discapacidad a corto y largo plazo.

AIJ es un término amplio que comprende un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de causa desconocida, que comienza antes de los 16 años y persiste durante al menos seis semanas. Al no disponer de signos ni síntomas patognomónicos, el diagnóstico es de exclusión, debiendo descartar otras causas de artritis crónica en la infancia (Angelo Ravelli & Martini, 2007).

3.1. Clasificación y rasgos clínicos de las diferentes categorías de AIJ

La clasificación de la AIJ está sometida a un proceso de continua evaluación, y durante las últimas décadas, se han propuesto diversos criterios de clasificación para definir formas clínicas homogéneas que están incluidas dentro de un único trastorno heterogéneo. Los más aceptados en el momento del inicio de este estudio eran los del grupo de trabajo de la “*International League of Associations for Rheumatology*” (ILAR), en los que se introdujo el término de Artritis Idiopática Juvenil y se definieron siete categorías de la enfermedad relativamente homogéneas y mutuamente excluyentes. La segunda revisión de dichos criterios se realizó en Edmonton en 2001 (Petty *et al.*, 2004; Merino *et al.*, 2005; Stabile *et al.*, 2006). La clasificación se realizaba a los 6 meses del diagnóstico de la enfermedad, existiendo unos criterios de inclusión y exclusión aplicados a cada categoría que se exponen a continuación, junto con los rasgos clínicos diferenciadores de cada una de ellas.

3.1.1. AIJ oligoarticular

- Criterios de inclusión: artritis de 4 o menos articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. Puede ser persistente (si a lo largo de la evolución de la enfermedad no se afectan más de 4 articulaciones) o extendida (si a lo largo de la evolución de la enfermedad se afectan más de 4 articulaciones).
- Criterios de exclusión: a, b, c, d y e. Los criterios de exclusión se detallan en el apartado 3.1.8.

Los pacientes con AIJ oligoarticular suelen compartir un fenotipo característico formado por artritis asimétrica de edad de inicio antes de los 6 años y de predominio en niñas, con elevada frecuencia de positividad para anticuerpos antinucleares (hasta en el 80% de los pacientes) y un elevado riesgo de iridociclitis. Es el subtipo más frecuente de AIJ y el que tiene un mejor desenlace a corto y largo plazo. Las principales complicaciones suelen ser la extensión a un curso poliarticular

de la enfermedad y la uveítis crónica, y se ha relacionado a los ANA como principal factor de riesgo para el desarrollo de uveítis crónica (Ravelli and Martini, 2007; Barut *et al.*, 2017).

3.1.2. AIJ poliarticular factor reumatoide negativo

- Criterios de inclusión: artritis de 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. La determinación del factor reumatoide es negativa.
- Criterios de exclusión: a, b, c, d y e. Los criterios de exclusión se detallan en el apartado 3.1.8.

Este subtipo de AIJ es el más heterogéneo, ya que se han identificado al menos tres subgrupos clínicamente diferenciables dentro de esta categoría: uno es similar a la AIJ oligoarticular extendida, otro es similar a la artritis reumatoide seronegativa del adulto con afectación simétrica de grandes y pequeñas articulaciones y ANA negativos, y el tercero es el conocido como “forma seca” que cursa con escasa tumefacción objetivable, pero importante rigidez y contracturas en flexión. Se relaciona con un curso más destructivo de la enfermedad y una peor respuesta al tratamiento, que dan lugar a mayor aparición de secuelas y discapacidad, y por tanto, a un peor pronóstico de la enfermedad a corto y largo plazo (Ravelli and Martini, 2007).

3.1.3. AIJ poliarticular factor reumatoide positivo

- Criterios de inclusión: artritis de 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. La determinación del factor reumatoide debe ser positiva en, al menos, dos determinaciones separadas entre sí 3 meses.
- Criterios de exclusión: a, b, c y e. Los criterios de exclusión se detallan en el apartado 3.1.8.

Este subtipo de AIJ debuta en niñas de edad más tardía (mayores de 10 años), es habitual la presencia de anticuerpos antipeptido citrulinado y el curso de la enfermedad y base genética se asemejan al de la artritis reumatoide del adulto afectando predominantemente a pequeñas articulaciones de manos y pies, pudiendo afectar también a grandes articulaciones, columna cervical y articulación temporomandibular. Esta categoría se considera la homóloga de la Artritis Reumatoide del adulto. En población pediátrica las manifestaciones extraarticulares como la enfermedad pulmonar intersticial son infrecuentes. Es la categoría que se ha relacionado con una menor probabilidad de alcanzar la remisión clínica de la enfermedad, observándose mayor daño estructural y de discapacidad, y menor calidad de vida y por tanto un peor pronóstico a corto y largo plazo (Hinks *et al.*, 2017; Hinks *et al.*, 2018; Feger *et al.*, 2019).

3.1.4. AIJ sistémica

- Criterios de inclusión: artritis en una o más articulaciones y fiebre diaria de al menos dos semanas de duración (objetivada, al menos, 3 días) con uno o más de los siguientes criterios:
 1. Exantema eritematoso evanescente.
 2. Adenopatías.
 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
 4. Serositis.

- Criterios de exclusión: a, b, c y d. Los criterios de exclusión se detallan en el apartado 3.1.8.

Este subtipo de AIJ presenta una serie de rasgos clínicos y patogénicos diferenciales respecto a los demás subtipos de AIJ. Actualmente se considera una enfermedad autoinflamatoria poligénica que afecta de igual forma al sexo femenino y masculino, puede debutar en cualquier momento durante la infancia y cursa predominantemente con síntomas sistémicos. Se considera la homóloga de la

enfermedad de Still del adulto, y como en pacientes adultos, la complicación de la enfermedad más grave por su elevada morbimortalidad y que en ocasiones condiciona el inicio de FAME biológico de forma precoz es el Síndrome de Activación Macrofágica (Weiss and Ilowite, 2005; Yasin and Schulert, 2018; Theodoropoulou and Georgin-Lavialle, 2018).

3.1.5. AIJ artritis relacionada con entesitis

- Criterios de inclusión: artritis y entesitis, o artritis o entesitis y dos o más de los siguientes criterios:
 1. Dolor sacroilíaco y/o dolor inflamatorio lumbosacro.
 2. Presencia de HLA-B27 positivo.
 3. Aparición de síntomas en varón mayor de 6 años.
 4. Uveítis anterior aguda.
 5. Antecedentes de: espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en familiar de primer grado.

- Criterios de exclusión: a, d y e. Los criterios de exclusión se detallan en el apartado 3.1.8.

Este subtipo de AIJ afecta predominantemente a varones mayores de 6 años, se caracteriza por la asociación de entesitis, presencia del HLA B27 y de sacroilitis asociada. En algunos casos la enfermedad puede asociar uveítis anterior aguda o evolucionar clínicamente hacia una Espondilitis Anquilosante, por lo que los pacientes de este subtipo podrían incluirse también dentro del grupo de Espondiloartritis juveniles (Weiss and Colbert, 2018; Weiss and Roth, 2020).

3.1.6. AIJ artritis psoriásica

- Criterios de inclusión: artritis y psoriasis, o artritis y dos o más de los siguientes criterios:
 1. Dactilitis.
 2. Afectación ungueal: lesiones puntiformes en uñas u onicolisis.
 3. Familiar de primer grado afecto de psoriasis.
- Criterios de exclusión: b, c, d y e. Los criterios de exclusión se detallan en el apartado 3.1.8.

Este es uno de los subtipos más controvertidos de AIJ, ya que últimamente se ha sugerido que no constituye una enfermedad homogénea y en ella se distinguen dos grupos clínicos claramente diferenciados: uno que comparte las características de la AIJ oligoarticular de inicio temprano, y otro que se asemeja a las Espondiloartritis de inicio más tardío y de predominio en varones (Ravelli *et al.*, 2015).

3.1.7. AIJ artritis indiferenciada

Criterio de inclusión: artritis que no cumple criterios de ninguna categoría o cumple criterios de varias categorías.

3.1.8. Criterios de exclusión:

- a. Psoriasis en paciente o en familiar de primer grado.
- b. Artritis en varón mayor de 6 años HLA-B27 positivo.
- c. Antecedentes de: espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva con uretritis y uveítis, o uveítis anterior aguda en el paciente o en familiar de primer grado.

d. Presencia de factor reumatoide (FR) en, al menos, dos determinaciones separadas entre sí 3 meses.

e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

Los criterios de clasificación de la ILAR (Edmonton 2001) fueron desarrollados por consenso, pero no fueron formalmente validados y no permiten discernir de forma fiable categorías de AIJ que comparten rasgos biológicos y clínicos, respuestas a los tratamientos, curso clínico y desenlace. A pesar de la mejoría en la comprensión de las diferentes categorías que conforman la AIJ, durante los últimos años se ha constatado que algunas de estas categorías incluyen trastornos heterogéneos todavía por definir. En práctica clínica, su relevancia reside, sobre todo, en que asignar a un paciente a una categoría específica de AIJ condiciona la elección de los tratamientos, y en algunos países la cobertura de éstos (Rosenberg, 2020).

Debido a las limitaciones mencionadas de la clasificación actual, se ha iniciado un proceso cuyo objetivo es proporcionar nuevos criterios de clasificación validados y basados en la evidencia científica para identificar las diferentes enfermedades incluidas en el término AIJ. Según Belos, Martini y Rosemberg, algunas de las primeras propuestas serían: obviar el número de articulaciones afectadas al inicio de la enfermedad, eliminar la artritis como criterio diagnóstico imprescindible en la AIJ sistémica y eliminar la presencia de psoriasis como un factor discriminatorio para definir las categorías de AIJ. Además, se ha propuesto incluir dentro del término AIJ aquellos pacientes en los que la enfermedad se inicia antes de los 18 años, ya que los pacientes con AIJ que inician la enfermedad entre los 16 y los 18 años, no pueden ser diagnosticados de AIJ ni de enfermedades reumáticas del adulto y por ello no pueden incluirse en los estudios o ensayos clínicos desarrollados en ambas poblaciones. Otra de las propuestas es diferenciar entre aquellas enfermedades observadas tanto en niños como en adultos, de las observadas únicamente en pacientes en edad pediátrica. La AIJ poliarticular FR positivo sería la homóloga de la Artritis Reumatoide del Adulto, la AIJ sistémica la homóloga de la enfermedad de Still del adulto y la AIJ tipo artritis relacionada con entesitis la Espondilitis Anquilosante del adulto (Belot, 2018; Martini *et al.*, 2019;

Rosenberg, 2020). El caso de la Artritis Relacionada con Entesitis (ARE), ha sido recientemente cuestionado en el trabajo de Weiss y colaboradores (Weiss and Roth, 2020).

Hasta la fecha, se ha propuesto una nueva entidad, exclusiva de la edad pediátrica, cuyo nombre sería AIJ de inicio precoz ANA positivo. Este englobaría las AIJ oligoarticulares, las poliarticulares FR negativo y las psoriásicas. Por último, se ha propuesto no utilizar los criterios de exclusión para evitar que un número no despreciable de pacientes acaben siendo incluidos dentro de la AIJ indiferenciada (Martini, 2003, 2012; Ravelli *et al.*, 2011).

3.2. Uveítis asociada a AIJ

La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente de la AIJ, y su aparición puede preceder en el tiempo al desarrollo de la AIJ. Su prevalencia varía entre el 15% y el 67% en Europa. Es una condición que se caracteriza por la inflamación de la úvea (iris, coroides y retina). En relación con el curso temporal puede ser aguda, subaguda, crónica o recurrente, y según la localización, anterior, intermedia, posterior o panuveítis. Además, puede ser unilateral o bilateral. La forma de presentación más frecuente en AIJ es la uveítis crónica anterior, que se asocia con mayor frecuencia con las AIJ oligo y poliarticulares FR negativo. Habitualmente es clínicamente silente, de inicio insidioso y bilateral (más del 70% de los casos). Otra forma de uveítis asociada a AIJ es la uveítis anterior aguda, la cual suele asociarse con la categoría artritis relacionada con entesitis, y es habitualmente sintomática, episódica y unilateral. El diagnóstico debe realizarse lo más precozmente posible, ya que es una causa de discapacidad visual en pacientes en edad de desarrollo. Las complicaciones, derivadas tanto de la actividad de la enfermedad como del tratamiento con glucocorticoides tópicos o sistémicos, son la queratopatía en banda, sinequias iridianas, cataratas, glaucoma, edema macular (Carvounis *et al.*, 2006; Clarke *et al.*, 2016; Petty and Zheng, 2020).

Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de uveítis, incluyendo el sexo, la categoría ILAR de AIJ, la edad de inicio, la positividad para ANA y el HLA B27. Una menor edad de inicio de la AIJ, pertenecer a la categoría oligoarticular, poliarticular FR negativo y psoriásica, así como la presencia de ANA,

se han relacionado con el desarrollo de uveítis crónica anterior. El sexo femenino se ha relacionado con mayor riesgo de uveítis crónica anterior sólo en la categoría oligoarticular. Por tanto, tendrían un mayor riesgo de desarrollar una uveítis asociada a la AIJ las niñas que tienen ANA positivos y en las que la artritis aparece antes de los 5 años (Moradi *et al.*, 2014; Petty and Zheng, 2020; Sen and Ramanan, 2020) Por el contrario, el sexo masculino y la artritis relacionada con entesitis se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar una uveítis anterior aguda. La actividad inflamatoria en ocasiones evoluciona independientemente de la evolución clínica de la AIJ. El tratamiento inicial incluye fármacos midriáticos y glucocorticoides tópicos, y en aquellos pacientes en los que se quiere evitar la aparición de efectos adversos por su uso continuado, o en aquellos no respondedores, está indicado el tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad tanto sintéticos como biológicos (Constantin *et al.*, 2018; Gaggiano *et al.*, 2020; Heiligenhaus *et al.*, 2013).

3.3. Tratamiento de la AIJ

3.3.1. Tratamiento por objetivos (“*treat to target*”)

Durante la última década, se ha evidenciado que una enfermedad persistentemente activa en pacientes con AIJ conlleva un mayor daño estructural, una mayor discapacidad y por tanto un peor desenlace. En consecuencia, se ha sugerido que un tratamiento efectivo de la enfermedad en sus primeras etapas aumentaría las probabilidades de buena respuesta al tratamiento y se asociaría con mejores desenlaces a corto y largo plazo, así como en la edad adulta. Esto apoya el concepto de “ventana de oportunidad” en pacientes con AIJ, lo que sugiere que el curso de la enfermedad puede ser alterado mediante un control temprano y eficaz de ésta. Por lo tanto, se ha sugerido que es posible alcanzar un mejor desenlace en los pacientes con AIJ mediante un tratamiento por objetivos (“*treat to target*”), definiendo dichos objetivos, realizando una monitorización frecuente y periódica de la actividad de la enfermedad y utilizando un diseño escalonado y estandarizado del abordaje terapéutico (Ravelli *et al.*, 2018; Klein *et al.*, 2020).

El principal objetivo en AIJ es alcanzar la remisión o inactividad de la enfermedad o, en aquellos casos en los que este objetivo no sea alcanzable, una enfermedad mínimamente activa. Otros objetivos son el control de signos y síntomas de la enfermedad, la prevención del daño estructural, evitar la asociación de comorbilidades, evitar la toxicidad farmacológica de los tratamientos y mejorar la capacidad funcional, desarrollo, calidad de vida y participación social del paciente (Schoemaker *et al.*, 2020).

3.3.2. Evaluación de la actividad de la enfermedad

Con el fin de alcanzar el estado de remisión o inactividad de la enfermedad es imprescindible realizar una evaluación sistematizada, frecuente y periódica de la actividad inflamatoria de ésta. La exploración física del paciente nos permite realizar una evaluación, en parte subjetiva, de la inflamación articular y de posibles manifestaciones extraarticulares o sistémicas de la enfermedad. Además, para la evaluación continuada de la actividad de la enfermedad, actualmente disponemos de herramientas de medida validadas y estandarizadas por grupos de colaboración internacional, que permiten evaluar de forma más objetiva una serie de parámetros de actividad de la enfermedad, del daño estructural y de capacidad funcional de paciente, para poder determinar si se ha alcanzado el objetivo terapéutico de remisión o inactividad de la enfermedad (Ravelli *et al.*, 2018; Klein-Wieringa *et al.*, 2020). Algunas de estas herramientas de medida de la actividad de la enfermedad se describen a continuación.

3.3.2.1. Valoración de la actividad de la Artritis Juvenil (JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)

Esta herramienta fue diseñada para poder medir el grado de actividad de la enfermedad en un momento determinado. Su uso de forma periódica permite comparar el grado de actividad a lo largo del tiempo. En la tabla I se muestra el JADAS clásico publicado en 2009 y validado posteriormente (Consolaro *et al.*, 2009, 2016; Swart *et al.*, 2018a; Backström *et al.*, 2019), que es aplicable para todas las

categorías excepto la sistémica. Actualmente disponemos de la versión clínica de JADAS, también validada (Mcerlane *et al.*, 2013; Consolaro *et al.*, 2014a, 2016), el JADAS para Espondiloartritis juveniles que permitiría monitorizar la actividad de la enfermedad en AIJ artritis relacionada con entesitis, psoriásicas e indiferenciadas (JSpADA)(Weiss *et al.*, 2014; Zanwar *et al.*, 2018), y el JADAS específico para AIJ sistémica que ha sido recientemente desarrollado e inicialmente validado (sJADAS)(Tibaldi *et al.*, 2020).

Otra herramienta de evaluación de la actividad de la enfermedad es el criterio de mejoría pediátrico de la Sociedad Americana de Reumatología (ACR: American College of Rheumatology), el cual ha sido utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos realizados desde su publicación, en pacientes con AIJ (Giannini *et al.*, 1997; Consolaro *et al.*, 2014b).

Tabla I. Cuestionario de valoración de la actividad de la artritis juvenil (JADAS)

Ítems valorados		
Evaluación global del paciente o padres (0-10)		
Evaluación global del médico (0-10)		
Nº articulaciones activas		
– JADAS 10 (0-10)		
– JADAS 27 (0-27)		
– JADAS 71 (0-71)		
Elevación de reactantes de fase aguda (VSG o PCR)		
Interpretación del resultado		
	Oligoarticular	Poliarticular
Remisión Clínica	<1	
Mínima actividad	1-2	1-3.8
Síntomas/signos aceptables	2-3	3.8-4.3
Enfermedad activa	>3	>4.3

Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, *et al.* Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2009; 61(5): 658–66.

3.3.2.2. Criterio de enfermedad mínimamente activa

Consolaro y colaboradores, propusieron una definición de enfermedad mínimamente activa, cuando se cumplen los siguientes criterios (Consolaro *et al.*, 2012):

- AIJ oligoarticular: evaluación global de la enfermedad por el médico (EVA clínico) $\leq 2,5$ cm y ninguna articulación activa en el recuento articular.
- AIJ poliarticular: evaluación global de la enfermedad por el $\leq 3,4$ cm, evaluación global de la enfermedad por el paciente o padres (EVA paciente) $\leq 2,5$ cm y un recuento de articulaciones activas ≤ 1 .

3.3.2.3. Criterios preliminares de enfermedad inactiva, remisión clínica en tratamiento y remisión clínica fuera de tratamiento

A pesar de los avances en el tratamiento de la AIJ durante las últimas décadas, el estado de total quiescencia de la enfermedad es difícil de alcanzar en la mayoría de los pacientes. Dada la naturaleza de la enfermedad, no existe un “*gold standard*” o prueba de referencia, ni disponemos de biomarcadores validados, que permitan determinar si un paciente se encuentra en estado de enfermedad inactiva. Este hecho, ha generado la necesidad de desarrollar criterios validados que describan de forma más precisa el estado de enfermedad inactiva, que tengan valor pronóstico en relación con la probabilidad de recaída durante este estado de inactividad y que puedan ser utilizados tanto en práctica clínica como en el marco de investigación. Los criterios de enfermedad inactiva y remisión clínica, desarrollados y posteriormente validados por Wallace y colaboradores, se muestran a continuación (Wallace *et al.*, 2004, 2011):

- Enfermedad Inactiva (todos deben cumplirse):
 - Ninguna articulación con artritis activa.
 - Ausencia de fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a la AIJ.
 - Ausencia de uveítis activa.
 - Normalidad de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR).

- Evaluación global del médico que indique ausencia de actividad de la enfermedad (mejor puntuación posible en la escala utilizada).
 - Rigidez matutina \leq 15 minutos.
- Remisión clínica:
- Remisión clínica en tratamiento cuando se cumplen los criterios de enfermedad inactiva durante al menos 6 meses.
 - Remisión clínica sin tratamiento cuando se cumplen los criterios de enfermedad inactiva durante al menos 12 meses tras la retirada de todos los tratamientos pautados para el control de la AIJ (incluidos los que estén indicados para tratar la uveítis).

Con el fin de alcanzar la remisión de la enfermedad, el abordaje terapéutico de cualquier paciente con AIJ debe ser realizado por un equipo multidisciplinar que incluya reumatólogos pediátricos, oftalmólogos, cirujanos ortopédicos, enfermeras especializadas, especialistas en medicina de laboratorio, rehabilitadores y psicólogos, entre otros, y que llevará a cabo medidas farmacológicas y no farmacológicas. El tratamiento farmacológico incluye los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los glucocorticoides (orales, intraarticulares, sistémicos y tópicos) y los fármacos modificadores de la enfermedad. La toma de decisiones, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, debe compartirse y ser realizada de forma conjunta entre el paciente o los padres y el equipo multidisciplinar, definiendo cuales son los objetivos, cuáles son las opciones terapéuticas para alcanzarlos y cuáles son los riesgos de la enfermedad y del tratamiento que va a ser administrado (Ravelli *et al.*, 2018; Schoemaker *et al.*, 2020).

3.3.3. Tratamiento farmacológico de la AIJ

En la actualidad el tratamiento farmacológico de la AIJ incluye los AINE, los glucocorticoides sistémicos o intraarticulares y los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos. Los AINE se consideran efectivos en el control

de síntomas de la AIJ, suelen ser apropiados como tratamiento adyuvante de glucocorticoides y FAME en las fases de escalada terapéutica en etapas iniciales de la enfermedad. Los más utilizados en pacientes pediátricos son el ibuprofeno y el naproxeno. Son bien tolerados, pero su uso debe limitarse debido a sus efectos secundarios ampliamente conocidos (Ringold *et al.*, 20019).

Los glucocorticoides intraarticulares (el más recomendado es el hexacetónido de triamcinolona) están indicados en cualquier categoría de AIJ como tratamiento adyuvante, especialmente en la forma oligoarticular, para reducir de forma rápida los signos inflamatorios y la limitación funcional de las articulaciones afectadas. Además, permiten evitar la administración de glucocorticoides sistémicos o el tener que intensificar el tratamiento con FAME en el caso de aparición de un rebrote (Cleary *et al.*, 2003; Nieto-González and Monteagudo, 2019). En relación con los glucocorticoides por vía oral, los de elección son la prednisona y la metilprednisolona, que se utilizan en aquellos casos en los cuales el FAME no ha alcanzado el efecto terapéutico completo, casos de poliartritis refractarias a otros tratamientos y para el manejo de manifestaciones extraarticulares y sistémicas de la enfermedad. Los glucocorticoides endovenosos (metilprednisolona) se utilizan en casos graves de AIJ sistémica y ante manifestaciones extraarticulares potencialmente mortales, y los de uso tópico se utilizan en aquellas AIJ que cursan con afectación ocular (uveítis) (Giancane *et al.*, 2016a).

Los FAME no conforman una familia farmacológica específica, sino que se agrupan por su uso en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes como la AIJ, tienen mecanismos de acción muy diferentes, algunos de los cuales actualmente no son completamente conocidos. Estos fármacos tienen por finalidad regular las funciones del sistema inmunológico mediante mecanismos de inmunomodulación o inmunosupresión, que se ejercen sobre los procesos efectores del sistema inmune.

3.3.3.1. FAME sintéticos

Los FAME sintéticos han sido utilizados para el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil desde la década de 1980, y han supuesto una mejoría significativa en la

calidad de vida y el desenlace de la enfermedad. El más estudiado en cuanto a adherencia, supervivencia, eficacia y seguridad es Metotrexato, lo cual explica que sea el FAME sintético de elección en pacientes con AIJ. La evidencia en la literatura para el resto de FAME sintéticos es escasa. Esto es debido a la opinión compartida por los reumatólogos pediátricos de que existe una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos con dichos fármacos, menor eficacia en comparación con Metotrexato y menor experiencia de uso en población pediátrica (Ringold *et al.* 2019).

3.3.3.1.1 Metotrexato

Este FAME sintético es un análogo estructural del ácido fólico que en dosis altas actúa como anti proliferativo y en dosis bajas posee un efecto predominantemente antiinflamatorio. Hasta la fecha es el fármaco de elección y el más ampliamente administrado como primera línea de tratamiento (administrado en primer lugar) en todas las categorías de AIJ, excepto en el subtipo de inicio sistémico de AIJ, incluso en la era de las terapias biológicas. La dosis eficaz en AIJ se establece en 10 a 15 mg por m² semanalmente por vía oral o subcutánea (Hügler and Horneff, 2016).

Se ha puesto en evidencia, desde los años 80, su eficacia en alcanzar el control de la enfermedad a corto y largo plazo, incluso disminuyendo la progresión radiológica y evitando el daño estructural y discapacidad subsecuentes (Harel *et al.*, 1993; Ravelli *et al.*, 1998). Además, ha mostrado eficacia en el control de la uveítis asociada a la AIJ cuando el paciente no responde al tratamiento tópico y en disminuir el desarrollo de anticuerpos antifármaco cuando se administra en combinación con anticuerpos monoclonales anti-TNF (Foeldvari and Wierk, 2005; Ferrara *et al.*, 2018).

Es el FAME sintético con mejor perfil de toxicidad/eficacia siendo los efectos secundarios más frecuentes, antes y/o después de la administración oral o subcutánea, la dispepsia, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, aftas orales y la hipertransaminasemia (Falvey *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2019). EA menos frecuentes son la supresión del sistema hematopoyético, las reacciones cutáneas (exantema, eritema, prurito y caída de cabello), neurológicas (cefaleas, cansancio y

somnolencia), hematológicas (leucopenia, anemia y trombocitopenia) y pulmonares (neumonía, neumopatía intersticial). En general, estos efectos adversos ceden al disminuir la dosis, pero pueden ser causa de falta de adherencia al tratamiento y de retirada del fármaco (Giannini *et al.*, 1992; Ravelli and Martini, 2000; Ferrara *et al.*, 2018).

3.3.3.1.2 Sulfasalazina

Es un compuesto que contiene ácido salicílico y sulfapiridina, y ejerce una acción antiinflamatoria por diversos mecanismos entre los cuales destaca la disminución del crecimiento bacteriano en el intestino. La dosis eficaz en pacientes con AIJ es de 30-50 mg/kg/día (Huang *et al.*, 1997). Está indicada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica y se ha sugerido su utilidad terapéutica en Artritis Relacionadas con Entesitis y espondiloartropatías juveniles, y adicionalmente, en AIJ oligoarticulares refractarias a MTX (Joos *et al.*, 1991; Gedalia *et al.*, 1993; Job-Deslandre and Menkès, 1993; Imundo and Jacobs, 1996).

Su experiencia de uso en AIJ es todavía limitada, con pocos estudios que evalúen su eficacia frente a placebo y ninguno frente a Metotrexato. Tres estudios destacaron su eficacia a corto y largo plazo frente a placebo (Van Rossum *et al.*, 1998; Burgos-Vargas *et al.*, 2002; Van Rossum *et al.*, 2007), y su eficacia en el control de la uveítis crónica asociada a AIJ.

Los efectos adversos son frecuentes (náuseas, vómitos, diarrea, exantema, cefalea), a menudo motivo de retirada del fármaco, pero generalmente transitorios y reversibles. Se han descrito EA potencialmente graves como el Síndrome de Stevens-Johnson y la supresión de médula ósea, algunos de ellos observados en pacientes con AIJ sistémica, lo cual ha hecho cuestionar su seguridad a corto y largo plazo y contraindicar su uso en este subtipo de AIJ (Hertzbergerten and Cats, 1991; Van Rossum *et al.*, 2007; Marsia *et al.*, 2019; Ringold *et al.*, 2019).

3.3.3.1.3 Leflunomida

Es un derivado isoxazólico que disminuye el número de linfocitos T activados mediante la inhibición de la síntesis de novo de la pirimidina. La dosis eficaz en AIJ es de 0,25-0,5 mg/kg/día por vía oral. Su uso se recomienda en monoterapia o combinación con FAME sintéticos o biológicos, en los pacientes que no han tolerado o han presentado efectos adversos con Metotrexato, al haberse obtenido buenos desenlaces de la enfermedad a corto y largo plazo, en pacientes con AIJ no sistémicas (Silverman *et al.*, 2005a, 2005b; Foeldvari and Wierk, 2010; Alcântara *et al.*, 2014). Adicionalmente, un estudio mostró la no inferioridad de este fármaco frente a Metotrexato en el control de la actividad de la enfermedad y su eficacia en el tratamiento de la uveítis crónica anterior asociada a formas oligoarticulares de AIJ (Molina *et al.*, 2013).

Es un fármaco bien tolerado, y los efectos adversos que se han descrito con mayor frecuencia son gastrointestinales (mareo, náuseas, vómitos, diarrea, trastornos de la mucosa oral, dolor abdominal) e hipertransaminasemias, cutáneos (aumento de la caída del cabello, eczema, erupción cutánea no eczematosa, prurito) y citopenias (leucopenia, anemia). Actualmente la experiencia en población pediátrica sigue siendo limitada, en particular en pacientes menores de tres años (Ayaz *et al.*, 2019; Ringold *et al.*, 2019).

3.3.3.1.4 Ciclosporina A y Tacrólimus

Estos FAME son inhibidores de la calcineurina, que a su vez inhibe la transcripción de algunas interleucinas (principalmente IL-2) responsables de la estimulación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos T colaboradores. La dosis eficaz en AIJ de Ciclosporina A es de 3-5 mg/kg/día y la de Tacrólimus de 0,04-0,1 mg/kg/día. La eficacia de Ciclosporina en monoterapia o combinación con Metotrexato en AIJ sistémica ha sido estudiada durante las últimas dos décadas (Pistoia *et al.*, 1993; Reiff *et al.*, 1997; Haapasaari *et al.*, 2002; Ruperto *et al.*, 2006). Se ha sugerido su eficacia en el control de la uveítis asociada a AIJ como tratamiento adyuvante a Metotrexato y en el tratamiento del síndrome de activación macrofágica como

tratamiento coadyuvante o en casos corticorresistentes (C. Tappeiner *et al.*, 2009; Boom *et al.*, 2015). Por último, dos trabajos han resaltado la eficacia de Ciclosporina A, como primer FAME administrado, en pacientes con AIJ sistémica corticorresistente en etapas tempranas de la enfermedad para alcanzar y mantener la remisión, y para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Alekseeva and Shakhbazian, 1999; Pal *et al.*, 2019).

Los efectos secundarios más frecuentemente descritos, y que suelen ser la principal causa de retirada del fármaco junto con la ineficacia, son la aparición de hipertensión, nefrotoxicidad, cistitis hemorrágica, alopecia, hipertriosis, hirsutismo y temblores (Ruperto *et al.*, 2006). En relación con el uso de Tacrólimus en AIJ, éste ha sido descrito en series de casos de AIJ sistémica y poliarticular refractarios con buenos resultados en cuanto a eficacia. Actualmente sigue siendo considerado un FAME de tercera línea en estos pacientes debido a que no disponemos de estudios controlados que muestren su eficacia y seguridad a largo plazo (Tanaka *et al.*, 2007; Shimizu *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2019).

3.3.3.1.5 Hidroxicloroquina

Es un antimalárico cuyo mecanismo de acción específico sigue siendo actualmente desconocido. Los antimaláricos actúan inhibiendo la síntesis de ácido nucleico y algunos de sus efectos inmunomoduladores conocidos son el efecto antiinflamatorio en la pared vascular, hipolipemiante y antiagregante plaquetario, entre otros. La dosis recomendada en pacientes con AIJ es de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 400 mg diarios repartidos en dos tomas. Fue uno de los primeros FAME sintéticos administrados en AIJ en la década de 1980, se considera un FAME de acción lenta, debido a lo cual su uso se desaconseja en aquellos pacientes que no hayan presentado una respuesta favorable durante los primeros 6 meses de tratamiento. En la actualidad suele administrarse en combinación con otros FAME sintéticos (principalmente Metotrexato y Sulfasalazina)(Giannini *et al.*, 1988; Kerckhove *et al.*, 1988).

Suele tener una buena tolerancia y adherencia, siendo los principales efectos secundarios los gastrointestinales y cutáneos de intensidad leve. Su administración

en pacientes gestantes y durante la lactancia es segura, lo cual le otorga una ventaja, dada la acción teratogénica de otros FAME sintéticos (Tynjälä *et al.*, 2011; Hügler and Horneff, 2016). La mayor preocupación existe en relación con la aparición de maculopatía y toxicidad retiniana, ototoxicidad y miopatía de los antimaláricos. Se ha sugerido que la toxicidad retiniana aparece con dosis acumulada del fármaco y tras al menos 5 años de tratamiento. Actualmente disponemos de las recomendaciones de 2016 para el cribaje de retinopatía en pacientes tratados con antimaláricos (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2015; Marmor *et al.*, 2016; Yusuf *et al.*, 2017).

3.3.3.1.6 Azatioprina

Es un análogo de la purina que inhibe la síntesis y reparación del ADN, disminuyendo las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B. La dosis en pacientes con AIJ es de 0,5 a 2,5 mg/kg/día, siempre habiendo evaluado los niveles de actividad de la enzima tiopurin-metil-transferasa previamente, enzima necesario para la inactivación del fármaco. El número de estudios que evalúan la eficacia de Azatioprina en pacientes con AIJ es escaso (Blichfeldt, 1974). Dos trabajos prospectivos, pero de notable antigüedad, (uno de ellos controlado frente a placebo) evaluaron la eficacia de Azatioprina en el tratamiento de AIJ refractarias, el fármaco permitió alcanzar y mantener la remisión clínica de la enfermedad y ejerció un notable efecto ahorrador de glucocorticoides sistémicos (Kvien *et al.*, 1986; Savolainen *et al.*, 1997). Otro trabajo sugirió su posible eficacia en el control de uveítis refractarias asociadas a AIJ (Goebel *et al.*, 2011).

Actualmente es considerado un fármaco de tercera línea en el tratamiento de la AIJ o sus complicaciones. Una de sus principales limitaciones de uso en población pediátrica son los efectos adversos graves descritos en la literatura como son las citopenias, pancitopenias y supresión medular. Otros efectos secundarios descritos son náuseas, dolor abdominal e hipertransaminasemia (Kölle, 1969; Leipold *et al.*, 1997).

3.3.3.1.7 Micofenolato Mofetilo

Es un inhibidor selectivo, reversible y no competitivo de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa, enzima clave en la proliferación de linfocitos T y B. Adicionalmente, inhibe la liberación de TNF- α y de óxido nítrico, aumentando la producción de IL-10. Un estudio analizó su eficacia en el tratamiento de la AIJ sistémica frente a placebo al ser administrado en combinación con FAME sintético o con AINE y glucocorticoides sistémicos. En este trabajo Micofenolato permitió reducir la dosis de glucocorticoides de forma rápida y segura, reduciendo a su vez la sintomatología de la enfermedad (Han *et al.*, 2013). Asimismo, se ha resaltado en series de casos su eficacia en el tratamiento de uveítis asociada a AIJ refractarias a tratamiento con MTX (Rathinam *et al.*, 2019). Actualmente sigue siendo considerado un fármaco de tercera línea en el tratamiento de la AIJ (Choudhary *et al.*, 2006; Sobrin *et al.*, 2008).

3.3.3.2. FAME biológicos

El tratamiento de la AIJ ha cambiado drásticamente durante los últimos veinte años. El avance más importante fue la introducción de las terapias biológicas desde el año 2000. Durante los últimos años, se han publicado estudios que defienden una administración temprana de estos fármacos para alcanzar un control rápido tanto de la artritis como de la uveítis y otras manifestaciones extraarticulares de la enfermedad. Frecuentemente son administrados en combinación con FAME sintéticos, principalmente metotrexato, pero también en monoterapia en casos seleccionados (Giancane *et al.*, 2019; Giancane and Ruperto, 2019; Huang *et al.*, 2020).

3.3.3.2.1 Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF)

El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria que induce la activación de linfocitos y la producción y liberación de otras citoquinas proinflamatorias. Diversos estudios han mostrado el papel que desempeña en la

patogenia de la AIJ, convirtiéndose en una diana terapéutica y cambiando radicalmente el curso y pronóstico de los pacientes con AIJ a lo largo de los últimos 20 años. Actualmente disponemos de cinco agentes anti-TNF, tres de los cuales han sido utilizados clásicamente en el tratamiento de la AIJ (Etanercept, Adalimumab e Infliximab)(Giménez-Roca *et al.* 2015; Giancane *et al.* 2019;).

Etanercept es una proteína dimérica de fusión que impide la unión del TNF a sus receptores de superficie celular inhibiendo su actividad biológica. Se administra por vía subcutánea en dosis de 0,4/kg dos veces por semana o 0,8 mg/kg una vez por semana. Fue el primer fármaco biológico con uso aprobado en AIJ y sigue siendo el más administrado globalmente en determinadas categorías de AIJ. En diversos estudios ha mostrado ser un fármaco eficaz y seguro tanto a corto como a largo plazo en pacientes con AIJ de curso poliarticular (Lovell *et al.*, 2000; Michels *et al.*, 2004; Prince *et al.*, 2009). Además, algunos estudios han destacado su eficacia en mejorar el crecimiento, funcionalidad y calidad de vida de los pacientes, así como en reducir la progresión radiológica (Nielsen *et al.*, 2008; Prince *et al.*, 2010; Edward H Giannini *et al.*, 2010). También ha mostrado eficacia en otras categorías de AIJ como la oligoarticular persistente, la ARE y la psoriásica (Quartier *et al.*, 2003; Windschall *et al.*, 2015; Constantin *et al.*, 2016; Foeldvari *et al.*, 2019). Su eficacia y seguridad a largo plazo han resultado comparables, tanto en monoterapia como en combinación con FAME sintético (Metotrexato), en el tratamiento de pacientes con AIJ (Horneff *et al.*, 2009).

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF alfa, bloqueando su interacción con los receptores y des esta forma su función biológica. Se administra por vía subcutánea en dosis de 24 mg/m² cada dos semanas, y en pacientes mayores de 12 años 40 mg cada dos semanas independientemente de la superficie corporal. Su uso está aprobado en AIJ de curso poliarticular moderada a grave en niños mayores de 2 años, ARE en pacientes mayores de 6 años y en el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años, cuando ha habido una respuesta insuficiente a uno o más FAME sintéticos o cuando su uso prolongado está contraindicado. Puede administrarse en

monoterapia en caso de intolerancia a FAME sintético (mayoritariamente MTX) o cuando no sea posible un tratamiento continuado con estos fármacos. Su eficacia ha sido evaluada frente a placebo en AIJ de curso poliarticular, con o sin Metotrexato, siendo mayor la tasa de respuesta en los pacientes que recibieron la combinación de ambos fármacos (Lovell *et al.*, 2008; A Klein *et al.*, 2019; Brunner *et al.*, 2020a; Lovell *et al.*, 2020). Otros trabajos han mostrado su eficacia tanto como primera línea de tratamiento, como tras el fallo a un biológico previo (Schmeling *et al.*, 2014), en pacientes con artritis relacionada a entesitis (Burgos-Vargas *et al.*, 2015; Horneff *et al.*, 2018); y en el tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ (Peng *et al.*, 2017; Quartier *et al.*, 2018; Horton *et al.*, 2019b; Ramanan *et al.*, 2019).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une con alta afinidad a la forma soluble y transmembrana del TNF alfa inhibiendo su actividad funcional. Se administra por vía endovenosa en dosis de 3-6 mg/kg las semanas 0,2,6 y posteriormente cada 8 semanas. No está aprobado en Europa para el tratamiento de la AIJ, teniendo únicamente aprobación por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica. Pese a ello, su eficacia y seguridad han sido destacadas en AIJ de curso poliarticular a dosis de 6 mg/kg, respecto a la dosis de 3 mg/kg utilizada en adultos, la cual condujo a una mayor tasa de efectos adversos, mayor número de reacciones infusionales y mayor producción de anticuerpos frente al fármaco (Ruperto *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2020). Otros estudios han destacado la eficacia de Infliximab en artritis relacionada con entesitis y psoriásica (Hugle *et al.*, 2014) y en el control de la uveítis asociada a AIJ, en concreto en la uveítis anterior aguda asociada al HLA B27 (Richards *et al.*, 2005; Kahn *et al.*, 2006; Cecchin *et al.*, 2018; Bajwa *et al.*, 2020). Actualmente se recomienda su uso en combinación con Metotrexato para evitar la pérdida de eficacia debido a la aparición de anticuerpos antifármaco (Ruperto *et al.*, 2010a; Ringold *et al.*, 2019).

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano con gran afinidad por ambas formas del TNF- α , impidiendo así la unión a sus receptores. Ha sido aprobado en el tratamiento de la AIJ de curso poliarticular en pacientes a partir de los 2 años, que no han respondido de forma adecuada al tratamiento previo con MTX, con un perfil de seguridad y tolerancia aceptables (Brunner *et al.*, 2018a). Un estudio reciente ha sugerido su utilidad en el tratamiento de uveítis asociadas a AIJ refractarias a tratamiento con FAME sintéticos y otros anti-TNF (Palmou-Fontana *et al.*, 2018).

Certolizumab es un inhibidor del TNF- α pegilado, que presenta un perfil de eficacia y seguridad similar a otros fármacos biológicos. No hay datos sobre su uso en pacientes pediátricos, pero actualmente se está llevando a cabo el estudio PASCAL cuyo objetivo es establecer la farmacocinética, eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular.

La seguridad de los anti-TNF, con especial interés en su seguridad a largo plazo, ha sido estudiada durante las últimas décadas. Algunos de los EA más frecuentes observados con estos fármacos son comunes a todo el grupo y en cambio otros son particulares de cada fármaco. Diversos trabajos han concluido que los EA comunes al grupo más frecuentes son las reacciones en el punto de inyección e infusionales (siendo la reacción infusional a IFX más frecuente en niños que en adultos) y las infecciones tanto víricas, bacterianas como fúngicas. En cuanto al aumento del riesgo de infecciones, las más frecuentes son las respiratorias, de tracto urinario y víricas. En las infecciones graves se han incluido casos de reactivación de tuberculosis latente y sepsis grave, potencialmente mortales (Dekker *et al.*, 2004; Hashkes *et al.*, 2010; McCluggage, 2011; Giménez-Roca *et al.*, 2015). Un estudio reciente ha mostrado que el tratamiento con Etanercept, Adalimumab o Infliximab conlleva un aumento en el riesgo de infecciones bacterianas graves frente a las observadas con FAME sintéticos (Lee *et al.*, 2018).

Dentro de los EA de especial interés se incluyen los procesos autoinmunes como son: el Lupus Eritematoso Sistémico inducido por fármacos, lupus discoide, vasculitis cutáneas y casos excepcionales de Diabetes Mellitus tipo I y Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Estos procesos estarían más relacionados con el tratamiento con Etanercept, y en cambio, sería Infliximab el que produciría con mayor frecuencia anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-ADN inducidos. También son más frecuentemente generados por Infliximab los anticuerpos antiquméricos que neutralizan el propio fármaco limitando la respuesta al tratamiento a largo plazo y causando reacciones infusionales (Gerloni *et al.*, 2008).

En relación con el incremento del riesgo de procesos malignos, todavía no está esclarecido si está realmente aumentado, y si es así, si es debido a la enfermedad en sí misma y/o al tratamiento (Beukelman *et al.*, 2012; Horneff *et al.*, 2011, 2016a). Se ha aceptado que el riesgo de neoplasias es superior en pacientes con AIJ respecto a controles sanos. En un registro postcomercialización realizado por la Administración Americana de Alimentos y Medicamentos (*U.S. Food and Drug Administration* o FDA) de 1998 a 2008, se han descrito casos de linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin, leucemias, mielodiplasias, melanoma, carcinoma basocelular, así como también casos aislados de neoplasias de órgano sólido (carcinoma de tiroides, nefroblastoma, carcinoma vesical, carcinoma hepatocelular). Uno de los trabajos de revisión ha concluido que el tratamiento con etanercept parece no aumentar el riesgo de estas patologías (Horneff *et al.* 2016a). Sin embargo, un estudio reciente sugiere que los pacientes con AIJ tienen un riesgo discretamente superior de desarrollar procesos linfoproliferativos (pero no otros procesos malignos) y que este riesgo no aumentaría tras el inicio de un tratamiento biológico (Horne *et al.*, 2019).

3.3.3.2.2 Terapia dirigida frente a linfocitos T: Abatacept

Abatacept es una proteína de fusión que inhibe selectivamente la señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T que expresan CD28 (Maggi *et al.*, 2016) En población pediátrica está indicado en combinación con MTX

para el tratamiento de la AIJ poliarticular (en pacientes mayores de 6 años vía endovenosa y a partir de los 2 años por vía subcutánea), en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAME, incluyendo un anti-TNF. La dosis eficaz en AIJ por vía endovenosa es de 10 mg/kg en la semana 0 y 2 y posteriormente cada 4 semanas, y por vía subcutánea en dosis semanales según el peso del paciente (10 a 25 kg: 50 mg, 25 a 50 kg: 87.5 mg, ≥ 50 kg: 125 mg)(Brunner *et al.*, 2018b). Abatacept ha sido eficaz en el tratamiento de AIJ de curso poliarticular en pacientes pediátricos a partir de los 6 años a corto y largo plazo (Ruperto *et al.*, 2008, 2010b; Lovell *et al.*, 2015; Hara *et al.*, 2019; Brunner *et al.*, 2020b) y como biológico de primera o segunda elección, con eficacia comparable (Birolo *et al.*, 2016; Horneff *et al.*, 2016b). Un estudio sugirió que el fármaco influye positivamente en la calidad de vida, dolor, calidad del sueño y participación social de estos pacientes (Ruperto *et al.*, 2010c) Se ha observado una elevada tasa de pacientes con anticuerpos antifármaco, pero la presencia de éstos anticuerpos no se ha relacionado con una mayor tasa de brotes de la enfermedad, de aparición de efectos adversos (en concreto, de reacciones infusionales, de hipersensibilidad o de procesos autoinmunes)(Kuemmerle-Deschner and Benseler, 2008).

Recientes estudios han concluido que la experiencia de uso de abatacept en pacientes con AIJ es todavía limitada, pero que podría tener un papel importante en pacientes no respondedores al tratamiento con FAME sintéticos o anti-TNF, con aceptable seguridad a corto y largo plazo. Los EA más frecuentemente observados son las infecciones de vías respiratorias altas. Se han descrito casos de infecciones graves, procesos autoinmunes y linfoproliferativos con abatacept, pero con un perfil de seguridad incluso mejor que el de los anticuerpos monoclonales anti-TNF (Diener and Horneff, 2019; Hara *et al.*, 2019; Brunner *et al.*, 2020b).

3.3.3.2.3 Antagonista de interleucina 6: Tocilizumab

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria que interviene en la activación de linfocitos T, la activación de osteoclastos, la inducción de secreción de inmunoglobulinas y en la inducción de síntesis hepática de proteínas de fase aguda. Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a

los receptores soluble y de membrana de la IL-6 bloqueando su acción biológica. En pacientes con AIJ se administra de forma endovenosa en dosis de 12 mg/kg (peso <30 kg) y 8 mg/kg (peso >30 kg). Varios estudios aleatorizados y controlados han mostrado la eficacia y seguridad a corto y largo plazo de Tocilizumab en el tratamiento de la AIJ sistémica (de Benedetti *et al.*, 2012; Mallalieu *et al.*, 2019; Yokota *et al.*, 2008, 2012, 2014), y concluyen que el fármaco tiene una buena tolerancia y una baja tasa de retirada por EA y de desarrollo de anticuerpos antifármaco. Se ha sugerido, adicionalmente, su eficacia en el tratamiento de AIJ de curso poliarticular (Brunner *et al.*, 2015; Horneff *et al.*, 2016b; Opoka-Winiarska *et al.*, 2018; Brunner *et al.*, 2020c), y en uveítis refractarias a FAME y anti-TNF (Tsang *et al.*, 2014; Christoph Tappeiner *et al.*, 2016; Maleki *et al.*, 2020). Actualmente se están llevando a cabo estudios con Tocilizumab subcutáneo en pacientes con AIJ. Uno de ellos ya ha publicado los primeros resultados, observando una eficacia comparable y notable satisfacción de los pacientes al realizar el cambio de vía de administración endovenosa a subcutánea (Ayaz *et al.*, 2020). Sin embargo, otro estudio ha sugerido que la administración de Tocilizumab por vía subcutánea podría ser menos eficaz que la endovenosa en pacientes con uveítis refractaria asociada a AIJ (Quesada-Masachs and Caballero, 2017).

Los efectos adversos más frecuentemente observados en pacientes tratados con Tocilizumab son las infecciones, principalmente respiratorias (de vías respiratorias altas, bronquitis y neumonías) y víricas, con algunos casos de infección bacteriana grave y sepsis registrados. Otros EA observados son los gastrointestinales y las anomalías de laboratorio (hipertransaminasemia, neutropenia, trombopenia y elevación del colesterol). De forma excepcional se han descrito reacciones infusionales, hemorragia intestinal y síndrome de activación macrofágica (Turnier and Brunner, 2016; Machado and Xavier, 2017).

3.3.3.2.4 Antagonistas de interleucina 1

La interleucina 1 (IL-1) es una citoquina proinflamatoria secretada por monocitos y macrófagos, cuyo papel principal es el mantenimiento de un estado inflamatorio de larga duración, uniéndose a sus receptores específicos, presentes en diversos

tipos celulares. En la AIJ sistémica, se ha objetivado una elevación de la producción de IL-1 por los monocitos tanto en sangre periférica como en líquido sinovial y por ello se han convertido, tanto esta interleucina como sus receptores, en diana terapéutica para el tratamiento de este subtipo de AIJ (Hayward and Wallace, 2009; Giancane *et al.*, 2016b).

Anakinra es un antagonista recombinante del receptor de IL-1, inhibiendo la actividad biológica de la IL-1 α e IL-1 β . En pacientes con AIJ se administra por vía subcutánea en dosis de 1-2 mg/kg/día. Actualmente sigue sin tener aprobación por la Agencia Europea del Medicamento a pesar de su amplio y aceptado uso en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica no respondedores a AINE o glucocorticoides. Varios estudios (uno de ellos aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) han mostrado su rápida eficacia y aceptable seguridad en pacientes con AIJ sistémica (Lequerré *et al.*, 2008; Zeff *et al.*, 2009; Swart *et al.*, 2010; Quartier *et al.*, 2011). Asimismo, en estos pacientes ha destacado por su eficacia como ahorrador de glucocorticoides y como FAME de primera línea (Nigrovic *et al.*, 2011; Hedrich *et al.*, 2012). Un estudio controlado con placebo concluyó que es un fármaco seguro, pero no eficaz, en el tratamiento de las formas poliarticulares de AIJ (Ilowite *et al.*, 2009).

El EA más frecuentemente descrito es la reacción en el punto de inyección que, en la mayoría de los casos, es leve o moderada y suele decrecer con el tiempo. Otros EA observados son las infecciones (bacterianas, víricas y leishmaniasis), hipertransaminasemia y síndrome de activación macrofágica. Se ha sugerido un menor riesgo de infección tuberculosa con Anakinra en comparación con otros FAME biológicos administrados en pacientes con AIJ sistémica y otros síndromes autoinflamatorios (Swart *et al.*, 2010; Lopalco *et al.*, 2016).

Canakinumab y Rilonacept son otros antagonistas de la IL-1 administrados en formas sistémicas de AIJ (Lovell *et al.*, 2013; Ruperto *et al.*, 2012, 2018; Feist *et al.*, 2018). Estos fármacos no se describirán en mayor detalle debido a que no fueron administrados en la población de estudio de este trabajo.

3.3.3.2.5 Terapia dirigida frente a linfocitos B: Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos pre-B y B maduros tanto normales como tumorales. Se une selectivamente al CD20 y provoca una lisis celular, induciendo una rápida y mantenida depleción de linfocitos B. No tiene indicación para el tratamiento de la AIJ, no existen ensayos clínicos sobre su uso en AIJ, y en la mayoría de las publicaciones se describen casos puntuales (Kuek *et al.*, 2006; Feito and Pereda, 2009; Narváez *et al.*, 2009; Berrada *et al.*, 2014).

Se ha analizado su eficacia en AIJ refractarias poliarticulares y sistémicas. Una publicación evaluó su eficacia y seguridad en el tratamiento de AIJ sistémicas y de curso poliarticular graves y refractarias a otros tratamientos. Rituximab redujo de forma significativa el número de manifestaciones sistémicas, permitiendo alcanzar y mantener en un número significativo de pacientes la remisión de la enfermedad (Alexeeva *et al.*, 2011). Otro estudio prospectivo desarrollado en Inglaterra sugirió su eficacia en AIJ de curso poliarticular refractarias a tratamiento previo con otros biológicos, con una tasa discreta de efectos secundarios graves (Kearsley-Fleet *et al.*, 2019a). Adicionalmente, otros dos trabajos han resaltado su eficacia en el tratamiento de uveítis graves asociadas a AIJ (Heiligenhaus *et al.*, 2011; Miserocchi *et al.*, 2016).

En cuanto a los EA se han descrito infecciones bacterianas, víricas y oportunistas (criptococosis), hipoglobulinemias y citopenias, reacciones infusionales de hipersensibilidad, no estando aún establecido el riesgo de procesos malignos en población pediátrica (Reis *et al.*, 2016).

Es innegable que la introducción de los FAME biológicos ha cambiado el pronóstico de los pacientes con AIJ a corto y largo plazo, sin embargo, existe poca información sobre la seguridad a largo plazo de estos fármacos. Por este motivo se creó *Pharmachild*, un proyecto de farmacovigilancia de PRINTO (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PREs), financiado por la Unión Europea, en el cual participan centros de más de 50 países. Este proyecto tiene como objetivo la

observación de forma retrospectiva y prospectiva de niños con AIJ tratados con fármacos biológicos durante 3 a 10 años, con el fin de recopilar los eventos adversos ocurridos. En 2018 fueron publicados los resultados en relación con el registro de farmacovigilancia que incluye datos clínicos y de seguridad de más de 8.000 pacientes en más de 86 centros. En total se registraron 5173 efectos adversos, los más frecuentes fueron infecciones (29%) y trastornos gastrointestinales (12%). Se registraron 27 casos de tuberculosis durante la terapia biológica, de los cuales más de la mitad estaban siendo tratados con anti-TNF. El número de neoplasias fue bajo, con sólo 16 en total, dentro de las cuales se incluyen tumores benignos. Las neoplasias malignas observadas fueron hematológicas, de tiroides, cérvix y cutáneas (Swart et al., 2018b).

Recientemente han sido publicados los resultados del registro *Pharmachild* sobre las infecciones oportunistas observadas en pacientes con AIJ tratados con FAME biológicos o sintéticos. En total se registraron 106 infecciones oportunistas en 93 pacientes, de las cuales las más frecuentes fueron las producidas por virus de la familia herpes (68%), seguidas de tuberculosis (27%) e infecciones por *Candida* (9%) (Giancane et al., 2020).

Pharmachild constituye actualmente el mayor registro de farmacovigilancia europeo (previamente lo fueron el alemán y el sueco). La principal limitación de estos trabajos reside en que en ellos no se analiza el régimen terapéutico administrado a los pacientes que padecen los efectos adversos observados (FAME sintético en monoterapia, FAME sintéticos en combinación, FAME biológico en monoterapia, FAME biológico en combinación con FAME sintético), lo cual es de suma relevancia para los reumatólogos pediátricos para poder escoger la opción más segura y efectiva.

3.4. Supervivencia o duración del tratamiento en pacientes con AIJ tratados con FAME

La definición de supervivencia de un fármaco ha nacido del reciente uso de los fármacos biológicos en enfermedades inmunológicas, reumáticas, dermatológicas

y del aparato digestivo. Es un término que, a pesar de haber sido asumido por la mayor parte de especialistas, no tiene reconocida una definición uniforme en la literatura. Supervivencia es el tiempo en el que un determinado fármaco se mantiene como una opción terapéutica adecuada para un paciente concreto. Esta vendrá condicionada por el mantenimiento o la suspensión del tratamiento por motivos relacionados con la adherencia, tolerancia, seguridad y eficacia, entre otros.

Existe en la literatura un escaso número de estudios que analicen específicamente la supervivencia de los FAME administrados a pacientes con AIJ, los diferentes motivos de retirada de éstos y los posibles factores predictores relacionados con cada uno de los motivos de retirada. Además, las poblaciones de estudio de los diferentes trabajos publicados son heterogéneas, lo cual ha generado a su vez resultados heterogéneos, persistiendo en la actualidad cierta dificultad a la hora de extraer conclusiones aplicables en un escenario de práctica clínica real (Tynjälä *et al.* 2009; Romano *et al.* 2013; Sota *et al.* 2019).

En relación con la adherencia y cumplimiento para todos los FAME administrados a pacientes con AIJ, se ha observado un mejor cumplimiento del tratamiento en aquellos pacientes que al inicio de éste tienen una menor calidad de vida, en concreto los que tienen una mayor alteración de la capacidad funcional (Hromadkova *et al.*, 2015). Otro trabajo analizó la satisfacción y adherencia a los FAME en pacientes adultos con AIJ. Los pacientes que habían recibido FAME en monoterapia refirieron una mayor satisfacción con biológico que con sintético. En cambio, los pacientes que recibieron FAME sintético y biológico en combinación refirieron, de forma global, una mayor satisfacción con MTX, debido a la posible aparición de EA. Para todos los FAME, una menor adherencia al tratamiento se relacionó con una menor satisfacción del paciente con éste. Se relacionaron con una menor satisfacción del paciente y por tanto con peor adherencia al tratamiento: presentar una mayor intensidad del dolor, padecer un mayor estrés psicosocial, una mayor discapacidad, un mayor número de articulaciones activas, inferior formación académica y el uso de MTX (Tollisen *et al.*, 2019).

3.4.1. Supervivencia de FAME sintéticos

Actualmente disponemos de un escaso número de estudios que hayan analizado la tasa de retención de los FAME sintéticos, la duración del tratamiento y los diferentes motivos de retirada y los factores predictores de ésta.

3.4.1.1. Metotrexato

La mayoría de los estudios realizados con Metotrexato se han centrado en analizar su seguridad y eficacia en el tratamiento de pacientes con AIJ. Sin embargo, una gran parte de estudios se ha focalizado en analizar la intolerancia al fármaco referida por estos pacientes, así como en investigar cuáles son los factores relacionados con un mayor riesgo de desarrollarla.

Un estudio multicéntrico realizado en Inglaterra analizó recientemente la persistencia del tratamiento con el fármaco y los efectos adversos observados, de forma prospectiva, en 577 pacientes con AIJ que iniciaban tratamiento con MTX por primera vez desde enero de 2010 hasta diciembre de 2015. La mediana de supervivencia de MTX en monoterapia fue de 1,1 años (RIC 1,5), tras dos años de seguimiento el 54% de los pacientes ya no realizaban MTX en monoterapia. Los motivos de discontinuación de MTX fueron ineficacia (IE)(60%), efecto adverso (EA)(25%), remisión clínica (RC)(8%) y la decisión del paciente o padres (3%). Durante los primeros dos años de seguimiento el 37% de los pacientes presentaron algún EA con una mediana de tiempo hasta la aparición del EA de 0,6 años (RIC 0,7). Una menor probabilidad de presentar un EA se relacionó con la categoría poliarticular FR positivo y aquellos con una valoración global del médico mayor al inicio de MTX. En este trabajo no se describen los factores predictores de retirada de MTX por otros motivos (Kearsley-Fleet *et al.*, 2019b).

El grupo alemán, publicó los datos del registro nacional de Metotrexato (*The German Methotrexate Registry*) sobre eficacia y seguridad tanto de la administración oral como de la subcutánea de este fármaco. Se incluyeron 411 pacientes de forma prospectiva, y de éstos se retiró el tratamiento en 89 de ellos (22%): en el 54% de los casos por remisión clínica (RC), en el 31% por efecto adverso

(EA) y en el 11% por ineficacia (IE). En este trabajo no se analizó la supervivencia del fármaco ni los factores predictivos de ésta, o de los motivos de retirada observados (A Klein *et al.*, 2012).

En otro estudio prospectivo, se estudiaron también los factores predictivos de intolerancia a Metotrexato en una cohorte de pacientes con AIJ. De 152 pacientes incluidos, el 34% presentó intolerancia (IT) a MTX. En total, se retiró el tratamiento con MTX en el 13% de los pacientes, de los cuales en el 5% de los casos fue por IT, en el 3% por EA, en el 2% por RC y en el 1% por IE. Los pacientes con mayor dolor (EVA>6 cm), mayor actividad de la enfermedad (JADAS 27) y elevación de ALT tenían un menor riesgo de desarrollar intolerancia a MTX. Por otro lado, los pacientes con AIJ de curso poliarticular, ANA positivos, menos dolor (EVA<6 cm), mayor recuento plaquetario y mayor nivel de creatinina, tenían menor riesgo de desarrollar intolerancia a MTX. Por último, los pacientes que reiniciaban el tratamiento con MTX (en lugar de iniciarlo por primera vez), también tenían un riesgo mayor de desarrollar IT durante los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento (van Dijkhuizen *et al.*, 2015). Anteriormente este grupo, tras una revisión sistemática de la literatura, había analizado los posibles predictores de intolerancia a MTX. Fueron propuestos, aunque no validados los siguientes: positividad para ANA, la puntuación mediante CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire Score*), los niveles de MRP 8/14 (*Myeloid-related protein*), la afectación de ambas muñecas y los SNP (*Single Nucleotide Polymorfisms*). Los posibles predictores de efecto adverso propuestos fueron los niveles de recuento plaquetario y ALT, y los SNP (van Dijkhuizen & Wulffraat, 2014).

3.4.1.2. Sulfasalazina

En el estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo de Van Rossum y colaboradores se incluyeron 69 pacientes con AIJ que fueron seguidos durante 24 meses y de los cuales 35 recibieron tratamiento con Sulfasalazina. Hubo predominio del sexo femenino, categoría oligoarticular y ANA positivo en los pacientes que recibieron SZP. La adherencia al tratamiento fue del 83%. Hubo 10 retiradas por EA (29%), todas en el grupo de SZP. Al final del estudio el 72% de los

pacientes continuaban en tratamiento con SZP, el 19% cambiaron de FAME por IE y no hubo retirada de SZP por RC de la enfermedad, a pesar de que SZP demostró eficacia en el control de la enfermedad frente a placebo (M. A. van Rossum *et al.*, 1998). Posteriormente, el mismo grupo publicó los resultados del seguimiento hasta 10 años, de 61 pacientes de la cohorte original que recibieron tratamiento con SZP, 29 del grupo de SZP y 27 del grupo placebo (a los cuales se les administró FAME, el 83% SZP, al inicio del estudio a 10 años). La mediana de duración del tratamiento con SZP fue significativamente mayor en el grupo que había recibido placebo en el estudio previo (5,2 años, RIC 2,1), respecto al grupo que había recibido previamente SZP (2,5 años, RIC 3,5). El 41% del total de pacientes (n=61) tuvo una mala adherencia lo cual generó la retirada de SZP por decisión del paciente. Hubo retiradas por IE en ambos grupos con cambio de FAME sintético: en el 50% de los pacientes que en el estudio previo habían recibido SZP y en el 64% de los pacientes que habían recibido placebo. Los autores no analizaron factores predictivos de retirada en este estudio (van Rossum *et al.*, 2007; Ting and Lovell, 2008).

3.4.1.3. Leflunomida

En el trabajo de Alcântara y colaboradores, se analiza, de forma prospectiva durante 4 años, el desenlace de 43 pacientes con AIJ no respondedores a Metotrexato tratados con Leflunomida. Predominó el sexo femenino (77%) y la categoría poliarticular (58%). La duración media del tratamiento fue de $3,6 \pm 2,2$ años. 19 pacientes retiraron el tratamiento con Leflunomida (44%): el 58% por IE, el 37% por EA y el 5% por RC. Los autores resaltaron que no fue posible analizar factores predictivos de eficacia o retirada debido al escaso número de casos (Alcântara *et al.*, 2014).

3.4.1.4. Ciclosporina

La duración del tratamiento con Ciclosporina fue analizada por Ruperto y colaboradores en el estudio observacional, internacional y multicéntrico

postmárketing de PRCSG (*Pediatric Rheumatology International Study Group*) y PRINTO (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*). Se incluyeron 344 pacientes con una media de duración de la enfermedad al inicio de CYA de 5,8 años. El 61% de los pacientes recibió CYA en combinación con MTX. La supervivencia de CYA a los 6 meses fue del 23%, a los 12 meses del 16%, a los 24 meses del 27% y mayor de 24 meses del 34%. La media de duración del tratamiento fue de 1,8 años. Se retiró el tratamiento con CYA en el 54% (178) de los pacientes, y el principal motivo de retirada fue IE (61%), seguido de la aparición de EA (22%) y RC (10%). La frecuencia de retirada de CYA por cualquier motivo fue superior en las categorías sistémica y poliarticulares. No se analizaron factores predictivos de retirada en este trabajo (Ruperto et al., 2006).

3.4.2. Supervivencia de FAME biológicos

3.4.2.1. Supervivencia y retirada de inhibidores del TNF alfa

Tres trabajos analizaron específicamente la duración del tratamiento con Etanercept, los motivos de retirada del fármaco y los posibles factores predictores de cada uno de ellos. Uno es un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo y prospectivo, realizado en Inglaterra. Este describió la supervivencia y motivos de retirada de ETN en 483 pacientes con AIJ incluidos en un registro británico. El 57% de los pacientes realizaban tratamiento combinado con MTX. Se registra un 21% de retiradas del fármaco: 9% debido a control de la enfermedad, 53% por ineficacia, 21% por EA y 14% por falta de adherencia al tratamiento. Los pacientes tratados de forma combinada con MTX, tenían más probabilidades de retirar ETN por IE, y dicha retirada se relaciona con la categoría sistémica, la presencia de uveítis anterior crónica y la ineficacia de MTX (previa al inicio de ETN). La supervivencia de ETN al año fue del 91%, a los 2 años del 84% y a los 5 años de seguimiento del 69%. La retirada a los 5 años de seguimiento por control de la enfermedad, IE o EA no se relacionó con el sexo, duración de la enfermedad superior a 5 años, inicio de ETN con edad mayor a 10 años, inicio de la AIJ antes de los 5 años o tratamiento concomitante con MTX o glucocorticoides (Southwood *et al.*, 2011).

Otro trabajo es un estudio prospectivo analizó los datos de pacientes con AIJ que iniciaban tratamiento con ETN por primera vez, desde 1999 hasta octubre de 2009, incluidos en el registro alemán (*The Arthritis and Biologicals in Children Register*)(Otten et al., 2011). Se analizaron los datos relacionados con la supervivencia de ETN y los factores predictores de ésta, primero a los 15 meses de tratamiento y posteriormente a los 7 años de tratamiento. Se incluyeron 262 pacientes que recibían ETN por primera vez cuyo seguimiento duró una mediana de 3 años (RIC 17,4-53,6). El 37% recibía tratamiento con glucocorticoides sistémicos y el 89% con MTX.

- A los 15 meses de tratamiento con ETN, un 32% fueron considerados respondedores excelentes (n=85), de los cuales 81 habían alcanzado enfermedad inactiva y 4 habían retirado el tratamiento debido a remisión clínica de la enfermedad tras una mediana de 14 meses (RIC 12,8-14,5). Los factores predictores de excelente respuesta fueron menores valores de CHAQ al inicio del tratamiento, menor número de FAME sintéticos previos recibidos y menor edad de inicio de la AIJ. Del total de retiradas a los 15 meses de tratamiento (n=61, 23%), el 72% de los casos fue debido a ineficacia y el 21% por aparición de EA.
- En relación con la supervivencia de ETN a largo plazo, es decir pasados los 15 primeros meses de tratamiento y hasta un máximo de 7 años de seguimiento, la mediana de duración del tratamiento fue 49,2 meses. En más de la mitad de los pacientes se retiró ETN (n=142), en el 54% de los casos debido a ineficacia y en el 18% debido a EA tras una mediana de duración del tratamiento de 8,3 meses (RIC 2,5-17,6). La retirada de ETN debido a remisión clínica de la enfermedad fue posible en 39 pacientes (27%) tras una mediana de duración del tratamiento de 36,9 meses (RIC 24-48,1). En el momento de la retirada, el 26% recibía tratamiento concomitante con MTX y el 15% con glucocorticoides sistémicos. El 38% de los pacientes sufrió una recaída y reinició el tratamiento. Los autores no describen cuánto tiempo transcurrió hasta la recaída ni analizaron cuales fueron las variables relacionadas con ésta.

Por último, un trabajo multicéntrico retrospectivo y transversal del grupo italiano, analizó la supervivencia y motivos de retirada de ETN en una cohorte de más de mil pacientes en la que predominaba el sexo femenino, temprana edad de inicio, categoría oligoarticular y ANA positivo. La duración media del seguimiento fue de 2 años. La mediana de duración del tratamiento con ETN fue de 2 años y medio, tanto en la parte retrospectiva como en el análisis transversal. El principal motivo de retirada fue la RC (52%), seguido de IE (29%) y EA (21%). El 28% de los pacientes presentaron al menos un EA durante el tratamiento, y, cabe destacar, que el EA más frecuente en este estudio fue la aparición o recurrencia de uveítis. En este estudio no se analizaron factores predictores para los diferentes motivos de retirada (Verazza *et al.*, 2016).

En el trabajo retrospectivo de Breitbach y colaboradores se analizó la supervivencia y motivos de retirada de Adalimumab en pacientes con uveítis asociada a AIJ. Hubo predominio de pacientes con AIJ oligoarticular y ANA positivos, así como de uveítis anterior. Todos los pacientes estaban en tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos, así como en tratamiento combinado con FAME sintético (76% MTX, 18% AZA y 15% CYA). La mediana de duración del tratamiento fue de 31 meses. Se retiraron el 34% de los tratamientos con ADA, el 60% por IE secundaria (en el 67% rebrota la uveítis y en el 33% la AIJ), en el 20% por aparición de EA y en el 15% por remisión de la actividad inflamatoria ocular (habiendo mantenido dicha remisión al menos durante dos años). En este estudio, no se analizan factores predictivos de retirada (Breitbach *et al.*, 2017).

En un estudio del grupo finlandés, multicéntrico, observacional, retrospectivo y publicado en 2008, estudió la tasa de supervivencia del primer y segundo biológicos (etanercept e infliximab) en aquellos pacientes con AIJ que hubiesen realizado al menos un año de seguimiento. La supervivencia de ETN fue discretamente superior a la de IFX a los 12 y 48 meses (83% frente a 80% a los 12 meses y 61% frente a 48% a los 48 meses). Los motivos de retirada del primer FB fueron ineficacia (28% con ETN, 20% con IFX), EA (7% con ETN frente a 22% con IFX) y remisión clínica (10% con ETN, 16% con IFX). El sexo femenino, la categoría sistémica y el tratamiento con IFX se asociaron con un mayor riesgo de retirada del primer

biológico. Un tercio de los pacientes hicieron cambio a un segundo anti-TNF, que fue retirado con menor frecuencia que el primer FB. En relación con la retirada debido a la aparición de EA, ésta fue mayor con IFX que con ETN. El sexo femenino y el tratamiento con IFX se identificaron como factores predictivos de retirada por EA. La presencia de HLA B27 predijo un 81% menos de probabilidad de retirada de los anti-TNF debido a EA. Las retiradas por IE fueron similares en los pacientes tratados con ETN o IFX, incluso en los modelos ajustados por sexo y nivel de actividad de la enfermedad. La categoría sistémica y la poliarticular FR negativo fueron las dos únicas variables predictoras de retirada por IE de los anti-TNF. En relación con las retiradas por remisión clínica, éstas fueron discretamente superiores durante el tratamiento con IFX. El único factor predictor de retirada por RC identificado en este trabajo fue la duración de la enfermedad al inicio del tratamiento con anti-TNF (Tynjälä *et al.*, 2009).

Un estudio prospectivo de una cohorte italiana compuesta de 301 pacientes con AIJ no sistémicas analizó la supervivencia y motivos de retirada del primer curso de FAME biológicos (294 primeros tratamientos biológicos registrados). El anti-TNF más administrado en primer lugar fue ETN (60%, n= 178). La mediana de duración del primer anti-TNF fue de 54 meses. En total se retiraron el 56% de los biológicos de primera línea, de los cuales más de la mitad estaba siendo administrado en monoterapia (57%). MTX fue el FAME sintético más administrado en combinación con el biológico (91%). La mayoría de biológicos se retiraron por EA (47%), tras una mediana de tiempo hasta la aparición del EA de 14,7 meses (rango 0,5-70 meses). Los predictores de retirada por EA en este grupo son el sexo femenino y duración de la enfermedad mayor a 5 años. El 34% de los biológicos se retiró por ineficacia primaria o secundaria (34%)(primaria: falta de respuesta o secundaria: pérdida de eficacia habiéndola alcanzado previamente) y los predictores de retirada por este motivo fueron las categorías sistémica y poliarticular FR+, así como el uso de anti-TNF monoclonales. Se retira el 16% de los biológicos de primera línea por enfermedad inactiva (n=27), el 67% con ETN (n=18), tras haber alcanzado remisión clínica de la enfermedad estando en tratamiento. Los predictores de retirada por remisión clínica fueron el sexo masculino y una duración de la enfermedad menor a 5 años al inicio del anti-TNF. Del total de pacientes que retiraron el primer biológico por enfermedad inactiva (n=27), cerca de la mitad sufrieron una recaída

tras una mediana de tiempo sin biológico de 6,6 meses (2,4-28,6 meses)(Romano *et al.*, 2013).

En el trabajo del grupo portugués de Mourão y colaboradores (Mourão *et al.*, 2016), se estudió la tasa de retención del primer anti-TNF al año y tras 4 años de tratamiento en 227 pacientes con AIJ. Un 30% de los pacientes iniciaron su primer anti-TNF en este estudio en edad adulta. La mediana de duración del tratamiento del primer biológico fue de 4 años y medio, el más administrado fue ETN (69%), seguido de ADA (13%) e IFX (8%). Se retiraron 134 tratamientos (59%), el 10% por EA, el 45% por IE, el 13% por RC y más del 30% por otros motivos (pérdida de seguimiento, decisión del paciente o los padres y otros). La mediana de duración del tratamiento fue de 5,8 años (RIC 4,8-8,3). La tasa de retención del primer biológico anti-TNF al primer año de seguimiento fue del 93% y a los 4 años del 68%. Sin segmentar por categoría de AIJ, los factores predictivos de retirada fueron el tratamiento concomitante con glucocorticoides sistémicos al inicio del biológico y la categoría sistémica. Al segmentar por categorías de AIJ no identificaron factores predictivos de retirada en el análisis multivariado.

El trabajo de Favalli y colaboradores (Favalli *et al.*, 2017), es un estudio retrospectivo que obtuvo datos de pacientes con AIJ no sistémicas incluidos en un registro italiano seguidos desde 1999 hasta junio de 2015. En éste se analizó la tasa de retención a 10 años de FB anti-TNF de primera línea en 360 pacientes con AIJ. Tras 10 años de tratamiento, la tasa de retención de fármaco fue del 38% para ETN, del 28% para ADA y del 11% para IFX. La supervivencia del fármaco a 10 años fue menor para IFX en pacientes con AIJ en comparación con los demás anti-TNF. Se retiró el tratamiento en cerca de la mitad de los pacientes con AIJ no sistémicas (49%), en el 21% de los casos por IE, en el 28% por EA y en el 11% por remisión de la enfermedad. ADA fue relacionado con una mayor probabilidad de retirada por EA, y ETN fue el anti-TNF relacionado de forma significativa con una mayor tasa de remisión clínica (15%), frente a la obtenida con anticuerpos monoclonales (6%). Los autores no describen factores predictivos de retirada del anti-TNF por ineficacia en estos pacientes.

Un estudio español, prospectivo y basado en datos de 469 pacientes adultos con AIJ, diagnosticados entre el año 2000 y el 2015, e incluidos en el registro BIOBADASER (registro español de farmacovigilancia a largo plazo en paciente que inicien tratamiento con FAME biológicos) (Bethencourt *et al.*, 2018), analizó la frecuencia de administración, supervivencia y seguridad de los FAME biológicos. El FAMEb más administrado en menores de 16 años fue ETN (59%), en cambio el más administrado en pacientes adultos fue IFX (40%). El motivo más frecuente de retirada en ambos grupos de edad fue IE (37%) seguido de EA (28%). La retirada de FAMEb por RC fue mayor en pacientes que iniciaron el FAMEb antes de los 16 años (26%) frente a los que lo iniciaron después (8%). La tasa de retención del primer biológico fue mayor en pacientes en los que se administró antes de los 16 años, pero no hubo diferencias en relación con la administración en monoterapia o en combinación con FAME sintético (Bethencourt Baute *et al.*, 2018).

Cabe destacar la baja tasa de remisión clínica de la enfermedad observada en algunos de estos estudios. Esto podría ser explicado porque tras la aprobación de los anti-TNF para su uso en pacientes con AIJ, empezaron a administrarse sin tener la experiencia de uso de la que disponemos en la actualidad. Un ejemplo sería la administración de ETN en pacientes con AIJ sistémicas y en pacientes con uveítis, la cual sería considerada como inadecuada en la actualidad, y justificaría un mayor número de retiradas del fármaco debidas a ineficacia.

Por último, un estudio observó que niveles inferiores de proteína relacionada con mieloide 8/14 (MRP-8/14)(subunidades de la calprotectina, descubiertas originalmente en macrófagos y expresada en altas cantidades en neutrófilos en enfermedades inflamatorias como Artritis Reumatoide o Enfermedad Inflamatoria Intestinal) y de PCR al inicio del tratamiento con anti-TNF, podrían predecir una baja adherencia al tratamiento y una mayor probabilidad de retirada del fármaco por ineficacia (Alberdi-Saugstrup *et al.*, 2017).

3.4.2.2. Supervivencia y retirada de inhibidores de interleucinas

El estudio prospectivo de Horneff y colaboradores incluyó pacientes con AIJ poliarticular del registro alemán (BIKER) que iniciaban tratamiento con ETN, ADA o

TCZ entre 2011 y 2015 (Horneff *et al.*, 2016b). Este estudio estudió las tasas de remisión y el cumplimiento del tratamiento en un contexto de práctica clínica durante 5 años de seguimiento. 419 pacientes iniciaron tratamiento con ETN, 236 con ADA y 74 con TCZ. Se retiró el 49% de los tratamientos con ETN, el 60% de los tratamientos con ADA y el 31% de los tratamientos con TCZ. La mediana de supervivencia del tratamiento antes de su retirada por IE o IT fue de 4,29 años para ETN y de 2,85 años para ADA. No se calculó para TCZ debido a que más de la mitad de los tratamientos continuaban al final del seguimiento. No se observaron diferencias en la duración del tratamiento en relación con haber administrado el biológico en monoterapia o en combinación con FAME sintético ni con la categoría de AIJ. Hubo un número significativamente mayor de tratamientos retirados por IE en el grupo de ADA (22%) que en el de TCZ (12%) y un número mayor de retiradas de ETN por RC (13%) que con TCZ (3%). Hubo un escaso número de retiradas por EA para los tres fármacos (4% ETN, 6% ADA y 3% TCZ) y el riesgo de retirada por EA fue mayor en los pacientes que habían recibido ADA. Se observó un mayor cumplimiento del tratamiento en los pacientes tratados con Tocilizumab (administrado por vía endovenosa), y un peor cumplimiento en los tratados con Adalimumab.

Para finalizar, un estudio reciente multicéntrico del grupo italiano ha analizado de forma retrospectiva la supervivencia y sus factores predictivos de los inhibidores de IL-1 en AIJ sistémica (Sota *et al.*, 2019a). Se incluyen 77 pacientes, los cuales habían recibido un total de 86 tratamientos. La mediana de duración del tratamiento fue de 18 meses. La tasa de retención del fármaco al año fue del 80%, a los 2 años del 60%, y a los 4 y 6 años del 53% en ambos casos, sin observarse diferencias entre ambos fármacos (Anakinra y Canakinumab), ni entre haber recibido el fármaco en monoterapia o en combinación con FAME sintético. Una menor supervivencia del fármaco se relacionó con haber sido tratado previamente con FAME biológico y con haber presentado EA. Posteriormente, el mismo grupo ha presentado los resultados de un estudio retrospectivo que analiza la tasa de retención y los factores predictivos de respuesta a largo plazo de Anakinra en 61 pacientes con AIJ. El seguimiento en este caso es de 8 años y la mediana de duración del tratamiento de 18 meses (RIC 27). La tasa de retención de ANK fue del 74% a los 12 meses, 63% a los 24 y del 49% a los 48 y 60 meses. La supervivencia de ANK fue

significativamente menor cuando fue administrado tras haber recibido un primer biológico (como segunda línea de tratamiento). La supervivencia de ANK no se relacionó con haber recibido el fármaco en monoterapia o en combinación con FAME sintético. Así, un mayor riesgo de retirada del tratamiento se relacionó con la línea de tratamiento, con haber presentado EA previamente, y con una duración de tiempo mayor hasta el inicio de ANK. Se registró un 18% de retiradas por EA (11 EA en total), sin describir predictores de retirada por este motivo o cualquiera de los otros contemplados en este estudio (Sota *et al.*, 2019b).

3.5. Retirada del tratamiento con FAME en pacientes con AIJ en remisión clínica

Los recientes avances en el tratamiento de la AIJ han permitido incorporar nuevos tratamientos dirigidos frente a nuevas dianas terapéuticas, lo cual ha facilitado a los reumatólogos pediátricos alcanzar mejores resultados en el control de la enfermedad a corto y largo plazo. En la actualidad, persiste el interés y necesidad de evaluar si existe un periodo, también llamado “ventana de oportunidad”, durante el cual la enfermedad es más susceptible al tratamiento (Tynjälä *et al.*, 2011).

Durante las últimas décadas se ha evidenciado que un tratamiento temprano y por objetivos de la AIJ aumenta las probabilidades de alcanzar y mantener la remisión clínica en estos pacientes. Existen varias publicaciones que sugieren que iniciar el tratamiento con FAME de forma precoz e intensiva resulta en una alta probabilidad de controlar la actividad de la enfermedad durante el primer año de evolución (Tynjälä *et al.*, 2011; Wallace *et al.*, 2012; Minden *et al.*, 2019). En aquellos pacientes que logran alcanzar la remisión de la enfermedad y mantenerla en el tiempo, parece razonable intentar retirar el tratamiento en pacientes seleccionados. Actualmente, no disponemos de guías ni recomendaciones sobre cuánto tiempo mantener el tratamiento con FAME antes de su retirada y cuándo es el momento adecuado para hacerlo, y existe una notable variabilidad en las estrategias descritas en la literatura. Además, ha crecido progresivamente el interés en averiguar si existen factores relacionados con una mayor probabilidad

de poder retirar, sin recaídas, el tratamiento tras alcanzar la RC, así como identificar factores relacionados con una mayor probabilidad de sufrir una recaída tras la retirada del tratamiento (Minden *et al.*, 2019). Una vez un paciente ha alcanzado la remisión de la enfermedad, se mantiene el tratamiento con FAME, intentando sostener dicha remisión y minimizar el riesgo de toxicidad por el fármaco. Para alcanzar este equilibrio (entre el riesgo de recaída al retirar el tratamiento y de toxicidad al mantenerlo), se ha adoptado por parte de algunos reumatólogos una estrategia no estandarizada denominada “*optimización*” de dosis del fármaco. La optimización de dosis puede realizarse disminuyendo progresivamente la dosis del fármaco, aumentando así el intervalo entre dosis, o combinando ambos métodos. En los pacientes a los que se administra tratamiento combinado con FAME sintético o biológico, puede optimizarse la dosis de uno u otro, o de ambos, hasta su retirada, aumentando la dificultad de toma de decisiones en relación con la retirada del tratamiento (Azevedo *et al.* 2020; Klein-weiringa *et al.* 2020).

El número de estudios que ha analizado el momento y método óptimos de retirada de los FAME tras alcanzar la inactividad o estabilización de la enfermedad en niños con AIJ es escaso. Estos trabajos han mostrado resultados en relación con la retirada de metotrexato e inhibidores del TNF- α , y la principal preocupación de los autores ha sido la tasa de recaída tras la retirada, que en la mayoría de los casos ha sido elevada. Algunos estudios han sugerido que dosis bajas del FAME administrado serían eficaces para mantener la inactividad de la enfermedad, ahorrando los costes y posibles efectos secundarios acaecidos por mantener un tratamiento prolongado con dosis más elevadas del fármaco (Foell *et al.* 2010; Postepski *et al.* 2013; Chang *et al.* 2015; Halyabar *et al.* 2019).

La evidencia en la literatura sobre cuándo o cómo retirar estos fármacos o sobre si es más beneficioso hacerlo de forma abrupta o gradual mediante optimización de la dosis es escasa. Se han analizado algunos predictores de recaída durante el periodo de remisión clínica estando en tratamiento, y algunos predictores de recaída tras la retirada de éste, pero los datos son heterogéneos, en ocasiones contradictorios y no han sido validados para dirigir estrategias terapéuticas en práctica clínica. En parte esto es debido a la gran heterogeneidad que existe entre los diferentes subtipos de AIJ, que a su vez genera una gran variabilidad en la

definición y composición de las poblaciones de estudio. Además, en la literatura existe también una gran heterogeneidad en la definición de enfermedad inactiva y remisión clínica, a lo cual se añade la variabilidad en las estrategias terapéuticas y fármacos administrados por los reumatólogos pediátricos en el tratamiento de pacientes con AIJ (Horton *et al.*, 2017; Halyabar *et al.*, 2019).

3.5.1. Remisión clínica en pacientes con AIJ tratados con FAME

Las tasas de remisión clínica en pacientes con AIJ han ido aumentando durante las últimas décadas debido a los avances en las estrategias y el arsenal terapéutico disponible. La probabilidad de alcanzar la remisión clínica al menos una vez durante el primer año de tratamiento ha ascendido hasta el 80%, y la duración de la enfermedad hasta alcanzar la RC oscila entre 0,5 y 17 años. Se ha sugerido, además, utilizando los criterios de RC de Wallace, que la frecuencia de remisión clínica aumenta a medida que aumenta la duración de la enfermedad (Shoop-Worrall *et al.*, 2017; Klein-Wieringa *et al.*, 2020).

La frecuencia de RC en tratamiento oscila entre el 33% a los 6 meses y el 67% durante los 8 años posteriores al diagnóstico. Sin embargo, la frecuencia de remisión clínica fuera de tratamiento (12 meses tras la retirada de FAME) oscila entre el 7% durante los 18 meses de evolución tras el inicio de la enfermedad, y el 42% durante los 10 años posteriores al diagnóstico (Oen *et al.*, 2009; Guzman *et al.*, 2015; Glerup *et al.*, 2017a; Chapman and Friend, 2020). Los pacientes con AIJ oligoarticular y AIJ psoriásica tendrían una mayor probabilidad de alcanzar RC que los pacientes con AIJ poliarticular FR positivo y con Artritis Relacionada con Entesitis, los cuales tendrían una menor probabilidad. La probabilidad de retirar el tratamiento una vez durante los 5 años subsecuentes al diagnóstico sería de hasta 81% en AIJ oligoarticulares, pero únicamente del 8% en AIJ poliarticulares FR positivo. En pacientes con AIJ tipo Artritis Relacionada con Entesitis y AIJ psoriásica se ha descrito una tasa de RC del 44% y del 55% respectivamente, durante los 15 años posteriores al diagnóstico (Flatø *et al.*, 2006, 2009; Guzman *et al.*, 2015, 2019). La duración de la enfermedad clínicamente activa se ha relacionado con la categoría de AIJ, siendo más corta en las AIJ oligoarticulares. En estos pacientes, la duración

del primer episodio de RC sería mayor que la de los episodios siguientes (Wallace *et al.*, 2005).

Además de la categoría de AIJ, se han descrito algunos predictores de mala respuesta, y, por tanto, de una menor probabilidad de alcanzar RC. En el trabajo de Romano y colaboradores el sexo masculino y los pacientes con una duración más corta de la enfermedad antes del inicio de FAME biológico se relacionaron con una mayor tasa de RC de la enfermedad (Romano *et al.*, 2013). En el trabajo de Selvaag y colaboradores, dos de los predictores de desenlace en cuanto a discapacidad a los 3 años de tratamiento fueron, la puntuación del CHAQ y de Valoración Global del paciente o padres durante los primeros 6 meses de la enfermedad (Selvaag *et al.*, 2006).

En relación con los marcadores inmunológicos, el papel de los ANA en la probabilidad de alcanzar RC ha generado resultados contradictorios (Ravelli *et al.*, 2005; Selvaag *et al.*, 2006; Glerup *et al.*, 2017b). El estudio del grupo de trabajo nórdico documentó que las probabilidades de no alcanzar la RC tras los 8 años posteriores al inicio de la enfermedad, era del doble en los pacientes HLA B27 positivos. Además, el mismo grupo sugirió que tener HLA B27 en los varones con AIJ de mayor edad era un factor predictor para un mayor número de articulaciones activas durante los primeros 3 años de la enfermedad (Berntson *et al.*, 2008, 2013).

Otros factores predictores de no alcanzar la RC descritos en pacientes con AIJ son la afectación de la cadera, la afectación del tobillo, la presencia de sacroilitis, el número de articulaciones afectadas durante el primer año de la enfermedad, y los antecedentes familiares de Espondilitis Anquilosante (en pacientes con ARE) (Glerup *et al.*, 2017a). Un estudio cuyo seguimiento retrospectivo duró hasta 17 años, sugirió que las probabilidades de RC se predecían mejor cuando las variables se medían a los 5 años del seguimiento frente al inicio. Las probabilidades de alcanzar la RC se relacionaron de forma inversa con el valor del CHAQ, el número de articulaciones afectadas y la actividad de la enfermedad a los 5 años de seguimiento (Bertilsson *et al.*, 2012, 2013).

3.5.2. Estrategias para la retirada de FAME en pacientes con AIJ tratados con FAME

Durante las últimas dos décadas, se han planteado los costes y riesgos para el paciente, los familiares y la sociedad, de mantener de forma indefinida el tratamiento con FAME en aquellos casos en los que se ha alcanzado la RC de la enfermedad. Por otro lado, se ha resaltado en diversos estudios que las tasas de recaída tras la retirada son elevadas (hasta del 100% en algunos casos), conduciendo de nuevo al dolor, inflamación y discapacidad secundarios. Además, algunas de estas recaídas no responderán de la misma forma al tratamiento previamente pautado y requerirán tratamientos más agresivos o un cambio en la diana terapéutica (Halyabar *et al.*, 2019; Verazza *et al.*, 2013). En consecuencia, se ha intentado establecer la mejor estrategia terapéutica para mantener la remisión de la enfermedad una vez alcanzada, minimizando los riesgos que conlleva mantener dosis elevadas de fármaco de forma constante en el tiempo (Broughton and Armon, 2012).

Dos estudios han analizado el manejo de los pacientes con AIJ no sistémicas en remisión. Ambos trabajos definen la RC de la enfermedad en base a los criterios de Wallace y colaboradores. Los factores de mayor impacto en la decisión de los reumatólogos pediátricos de retirar el tratamiento con FAME (tanto sintéticos como biológicos) fueron la duración de la RC y haber presentado toxicidad inducida por el tratamiento. Otros factores relevantes fueron la decisión del paciente o padres, la presencia de erosiones y daño articular, el subtipo de AIJ, el tiempo hasta alcanzar la RC y la baja adherencia al tratamiento. Este último punto ejerció una menor influencia en la decisión de retirar los FAME biológicos, dado que el suministro de estos tratamientos es llevado a cabo en el hospital y probablemente este hecho favorezca una mayor adherencia. En ambos trabajos, los clínicos vieron más probable la retirada en AIJ oligoarticulares y menos probable en poliarticulares FR positivo. En el caso de FAME sintéticos, Sulfasalazina sería más susceptible de ser retirada frente a Metotrexato. En el estudio del registro americano/canadiense CARRA (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance*) los clínicos esperarían entre 6 y 12 meses, tras haber alcanzado la RC, para empezar a optimizar la dosis del fármaco o retirarlo. En cambio, en el grupo portugués, la mayoría

esperarían al menos 12 meses estando en tratamiento y RC, para empezar a optimizar la dosis de FAME sintéticos y/o biológicos (Azevedo *et al.*, 2020; Horton *et al.*, 2017). Esta estrategia, iría en concordancia con los resultados de Klotsche y colaboradores, cuyo trabajo sugirió que mantener el tratamiento durante 12 meses antes de la retirada de Metotrexato, se relaciona con un menor riesgo de recaída (Klotsche *et al.*, 2018). En el grupo americano, en aquellos pacientes que reciben tratamiento en monoterapia con MTX, la mitad de los clínicos iniciarían la optimización de dosis después de haber mantenido la RC de la enfermedad durante 2 a 6 meses. En aquellos pacientes tratados con FAME sintético en combinación con FAME biológico, la mayoría de los clínicos del grupo americano retiraría primero MTX (63%), mientras que la mayoría de los clínicos del grupo portugués (73%) retirarían primero el FAME biológico. Por último, en el grupo americano, las estrategias y momento de realizar la optimización del FAME biológico fueron muy heterogéneos, y los FAME biológicos se mantendrían más frecuentemente de forma indefinida, o durante periodos más largos (Azevedo *et al.*, 2020; Horton *et al.*, 2017).

Las tasas de recaída tras la retirada del tratamiento observadas son elevadas, pero los resultados suelen ser mejores cuando se retira MTX (30 a 50% de recaídas durante los 12 meses posteriores a la retirada) frente a cuando se retiran FAME biológicos (60 a 80% de recaídas a los 12 meses tras la retirada) (Foell *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2015; Guzman *et al.*, 2016; Aquilani *et al.*, 2018; Klotsche *et al.*, 2018).

En un estudio observacional, retrospectivo y monocéntrico, el 64% alcanzó la RC de la enfermedad estando en tratamiento combinado con MTX y anti-TNF. El 89% de los que retiran primero el anti-TNF recaen durante los 12 meses posteriores a la retirada, mientras que únicamente el 12% recaen cuando se retira primero el MTX. Los pacientes en tratamiento combinado con FAME sintético y biológico permanecieron más tiempo en RC si retiran en primer lugar el MTX, sin embargo, la recaída de estos pacientes tras retirar también el anti-TNF fue rápida (41% a los 3 meses y 77% a los 12 meses). Los autores afirmaron que los anti-TNF podrían ser eficaces en suprimir la actividad inflamatoria de la enfermedad, pero no en alterar el curso del proceso autoinmune subyacente. La media del tiempo hasta la recaída fue de $4,8 \pm 4,7$ meses. En una cuarta parte de los pacientes se retiró toda la

medicación y el 63% sufrieron una recaída durante los siguientes 12 meses. De éstos, sólo el 49% volvieron a alcanzar la RC de la enfermedad tras la reintroducción del tratamiento. En esta cohorte de pacientes, los que tuvieron una mayor supervivencia de la RC de la enfermedad libre de tratamiento, fueron los que retiraron el tratamiento habiéndose administrado MTX en monoterapia (recaída del 50% a los 12 meses tras la retirada), independientemente de la categoría de AIJ, el FR, VSG inicial, número de articulaciones activas al inicio del tratamiento, administración concomitante de glucocorticoides, duración de la RC antes de la retirada del tratamiento y el método de retirada. La tasa de recaídas en aquellos que habían retirado el tratamiento con FAME sintético y biológico en combinación o FAME biológico en monoterapia fue de más del 70% en ambos casos (Chang *et al.*, 2015).

En algunos estudios, las tasas de recaída durante la optimización fueron bajas, en cambio, los pacientes a los que se retiró de forma brusca la medicación sufrieron una recaída durante los 6 meses posteriores a la retirada en más de la mitad de los casos. En aquellos pacientes en RC en los que se espera la recaída de la enfermedad con alta probabilidad tras la retirada del tratamiento, el mantenimiento de dosis bajas de fármaco podría ser beneficioso para mantener dicha remisión de forma estable. Un ejemplo serían los pacientes con AIJ poliarticular FR positivo que hayan requerido tratamiento combinado con FAME sintético y biológico para alcanzar la RC de la enfermedad. Si en estos casos se desea retirar el tratamiento, se ha sugerido optimizar y retirar en primer lugar el MTX, para después realizar lo mismo con el anti-TNF, manteniendo la optimización de dosis del anti-TNF durante al menos 6 meses antes de plantear su retirada. En el caso de aparecer una recaída, se recomienda reiniciar el anti-TNF lo antes posible para maximizar las probabilidades de realcanzar la RC (Pratsidou-Gertsis *et al.*, 2010; Remesal *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2015).

En los pacientes con uveítis asociada a AIJ se han descrito tasas de recaída tras la retirada del tratamiento con FAME de entre el 43 y el 100% durante el primer año. Los pacientes con menor riesgo de recaída serían aquellos que alcanzaron la RC antes de los 6 meses desde el inicio del tratamiento o (Simonini *et al.*, 2017). Los pacientes con ANA positivos tendrían un mayor riesgo de recaída tras la retirada

del tratamiento (Guzman *et al.*, 2016; Aquilani *et al.*, 2018). Los resultados en relación con el riesgo de recaída en función de la duración de la RC antes de la retirada son heterogéneos, sin embargo, expertos del ACR (*American College of Rheumatology*) recomiendan esperar al menos 2 años tras alcanzar la remisión de la uveítis antes de plantear la retirada del tratamiento con FAME (Angeles-Han *et al.*, 2019).

Algunos de los posibles factores de riesgo de recaída tras la retirada del tratamiento descritos en la literatura son, haber recibido tratamiento previo con FAME biológico, la categoría poliarticular FR positivo, y una duración menor de la RC estando en tratamiento (Chang *et al.*, 2015; Guzman *et al.*, 2016). Otros posibles factores de riesgo de recaída como son el sexo, la edad al diagnóstico, la positividad para ANA, el tiempo hasta el inicio del tratamiento, las medidas de actividad de la enfermedad, y los niveles de biomarcadores como las proteínas S100 y MRP 8/14 han sido evaluados de forma inconsistente y contradictoria en la literatura y por lo tanto no han sido identificados como factores de riesgo de recaída de forma definitiva en la actualidad (Halyabar *et al.*, 2019).

Los datos obtenidos hasta ahora sugerirían que la AIJ se comporta en algunos casos como la Artritis Reumatoide o la Enfermedad Inflamatoria Intestinal del adulto, y precisaría en estos pacientes un tratamiento mantenido para mantener el estado de remisión de la actividad de la enfermedad.

II. Material y métodos

1. Emplazamiento

Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, centro de tercer nivel y de referencia en Cataluña para esta patología

2. Diseño

Estudio observacional, descriptivo y longitudinal con seguimiento retrospectivo y prospectivo de los pacientes.

3. Población

Se han incluido en este trabajo aquellos pacientes que fueron diagnosticados de AIJ y que realizaban seguimiento en la unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebrón. En primer lugar, se creó una cohorte retrospectiva de pacientes en la cual se incluyeron aquellos que habían recibido tratamiento con Fármacos Modificadores de Enfermedad sintéticos y/o biológicos, según la práctica clínica local establecida, hasta el 31 de diciembre de 2013. Posteriormente, se realizó el seguimiento prospectivo de los pacientes de la cohorte durante 24 meses, desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2015.

3.1. Criterios de inclusión

- Inicio de la sintomatología antes de los 16 años (artritis o síntomas sistémicos en el subgrupo sistémico de AIJ).
- Persistencia de la sintomatología durante al menos seis semanas.

- Cumplir los criterios de clasificación para cada categoría de AIJ según la clasificación de la ILAR (Edmonton 2001)(Petty et al., 2004). Ver apartado 3.1 de la introducción.
- Recibir tratamiento con FAME sintético y/o biológico.

4. Recogida de datos

Se recogieron datos epidemiológicos, analíticos, clínicos y de tratamiento de los pacientes incluidos. La variable principal fue el tratamiento farmacológico. Además, se recogieron

- Datos sociodemográficos: Código identificativo del paciente, fecha de nacimiento, sexo (femenino o masculino) y etnia (caucásica u otras).
- Datos clínicos: fecha de inicio de la enfermedad, fecha de la primera visita en HUVH, fecha de diagnóstico de AIJ, categoría ILAR de AIJ, afectación ocular (uveítis asociada a AIJ), presencia de comorbilidades, antecedente personal de Síndrome de activación macrofágica y estado del calendario vacunal autonómico de cada paciente.
- Datos farmacológicos: edad al inicio del tratamiento con FAME, FAME administrado (sintético y/o biológico), fármaco administrado, número de FAME administrados (sintéticos y biológicos), régimen terapéutico (monoterapia o combinación de FAME), línea de tratamiento u orden cronológico de administración (primero segundo, tercer u otros), tratamiento concomitante con glucocorticoides sistémicos, infiltraciones intraarticulares.
- Datos de supervivencia: inicio y fin del tratamiento, interrupción o retirada del tratamiento, causa de retirada o interrupción (Efecto Adverso, Remisión Clínica, Ineficacia, Intolerancia, Cirugía, Embarazo, Otras causas).
- Datos relacionados con la seguridad del fármaco: EA presentados con FAME sintéticos y número, EA presentados con FAME biológico y número. EA con el tratamiento concurrente, fecha, intensidad (leve, moderado, grave, muy grave), grado de causalidad entre el EA y el fármaco (definitiva, probable, posible, no relacionada), desenlace del EA (resuelto, resuelto con

secuelas, mejoría, cronicidad), acción tomada por el reumatólogo pediátrico (ninguna, disminución de dosis, interrupción o retirada), desaparición del EA, reaparición del EA tras su reintroducción (si aplica).

- Datos relacionados con la remisión clínica de la enfermedad: optimización de la dosis de fármaco, inicio y fin de la optimización, número de optimizaciones, método de optimización, orden de optimización (primero FAME sintético o primero FAME biológico), recaída durante la optimización, retirada tras la optimización, fecha de la retirada, recaída tras la retirada del fármaco, fecha de la recaída.

Los datos se han recogido mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD) facilitado por PRINTO para el registro *Pharmachild*, que se ha rellenado o bien tras la revisión de historias clínicas de los pacientes, o bien tras la visita de dichos pacientes en la consulta de Reumatología Pediátrica de HUVH. En el acuerdo de trabajo del registro *Pharmachild*, se recogió de forma explícita que cada centro podría hacer uso de los datos recogidos de sus pacientes, con fines de investigación y/o aplicación clínica. Los datos recogidos son los mismos para la parte retrospectiva y prospectiva, y han sido introducidos en una base de datos en la cual se ha codificado a cada paciente para mantener la confidencialidad de cada individuo. Una vez finalizada la introducción en la base, los CRD se han conservado en un lugar seguro dentro del propio centro hospitalario.

Este estudio dispone de la aprobación de los Comités de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y del Hospital Universitario Mútua Terrassa, para las correspondientes fases del estudio.

5. Definiciones

Se consideraron:

- **Comorbilidad:** trastornos o enfermedades coexistentes, diferentes de uveítis, y no relacionados causalmente con los tratamientos administrados a los pacientes con AIJ.
- **Retirada o discontinuación:** se entiende como retirada, cuando ésta es definitiva y hasta la finalización del estudio el fármaco no es reintroducido.
- **Interrupción:** retirada temporal o intermitente del fármaco.
- **Causa de retirada:**
 - **Efecto Adverso:** respuesta al fármaco nociva, indeseada y no intencionada que tiene lugar en dosis establecidas dentro de la práctica clínica habitual para el tratamiento de la AIJ.
 - Intensidad
 - Leve: cuando se tiene conciencia del EA, pero es fácilmente tolerable.
 - Moderado: cuando crea malestar suficiente como para afectar o reducir la actividad diaria.
 - Grave: cuando ocasiona incapacidad para trabajar, acudir al colegio o realizar la actividad diaria normal.
 - Muy grave: cuando es debilitante, incapacitante de forma significativa a pesar de tratamiento sintomático y que puede requerir ingreso hospitalario y/o cirugía.
 - Grado de causalidad con el fármaco
 - No relacionado: no existe una relación temporal con la administración del fármaco, o existe una relación causal razonable entre el EA y otro fármaco, enfermedad concurrente o circunstancia.

- Posible: hay una relación temporal entre el EA y la administración del fármaco, pero no una relación causal clara entre ambos.
 - Probable: hay una relación causal razonable entre el EA y la administración del fármaco. La evolución del EA responde a la retirada del fármaco.
 - Definitiva: hay una relación causal definitiva entre el EA y la administración del fármaco. La evolución del EA responde a la retirada del fármaco.
- **Intolerancia:** Incapacidad de tolerar o metabolizar el fármaco, que se acompaña de reacciones al mismo de intensidad leve-moderada y que carece de componente inmunomediado.
 - **Ineficacia:** falta de eficacia del fármaco en el control de la actividad de la enfermedad.
 - **Remisión Clínica:** ausencia o casi ausencia de síntomas de la enfermedad. Se utilizaron los criterios de remisión clínica de Wallace (Wallace et al., 2004, 2011), y si en alguno de los pacientes no se disponía de algún ítem para cumplir todos los criterios de remisión, la definición de RC se basó en la valoración del reumatólogo pediátrico.
 - **Monoterapia:** cuando el fármaco es administrado como único FAME en el tratamiento de la AIJ.
 - **Línea de tratamiento:** Cada FAME es administrado como tratamiento de primera línea, de segunda línea o tercera u otras líneas, lo cual correspondería a en primer, segundo o tercer u otros lugares, cronológicamente.
 - **Optimización:** proceso de disminución de dosis o aumento de intervalo entre dosis de los FAME, que se lleva a cabo en aquellos pacientes que han alcanzado la remisión clínica o estabilización de su enfermedad. La optimización busca la dosis mínima eficaz en cada paciente, mejorando la relación beneficio/riesgo y coste/beneficio.

- **Recaída:** recurrencia de los signos y síntomas clínicos de AIJ en aquellos pacientes que se encontraban en situación estable o de remisión clínica. Actualmente no disponemos de criterios de recaída.

6. Análisis estadístico

A continuación, se detallan las pruebas que se emplearon en el análisis estadístico de los resultados:

En el análisis univariable, las variables categóricas se presentaron como número de casos y porcentajes. Las variables continuas se presentaron con, al menos, una medida de centralización (media o mediana) y una de dispersión (desviación estándar o rango intercuartil). Para el análisis de la normalidad se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis bivariable, las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de Ji-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para analizar la asociación entre valores cuantitativos de una variable cualitativa se utilizó la prueba t de Student (dicotómicas) o la prueba de ANOVA (policotómicas), junto con la prueba de Scheffé para las comparaciones *post-hoc*, o sus equivalentes no paramétricos (U de Mann Whitney o Kruskal Wallis respectivamente).

En cuanto al análisis bivariable para estudiar la correlación entre el tiempo de vida del fármaco y la duración de la enfermedad al inicio de dicho fármaco se utilizaron el coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman (no paramétrico).

Con respecto al análisis de supervivencia, para el análisis univariable se utilizó el método de Kaplan-Meier. La comparación de supervivencias entre los diferentes tratamientos se realizó mediante la prueba de *log-rank*. Se definieron los intervalos de tiempo como el tiempo transcurrido en tratamiento con cada uno de los fármacos en estudio. Se consideraron como sucesos terminales los cambios de tratamiento.

En el análisis multivariante, para estudiar la supervivencia entre tratamientos alternativos se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En el resto de los análisis multivariantes se utilizaron modelos de regresión logística y regresión lineal. Se incluyeron en los análisis aquellas variables que mostraron significación estadística en el análisis bivariable.

Para las variables significativas se establecieron intervalos de confianza (IC) del 95%. En todas las comparaciones se utilizó un nivel de significación estadística de 0,05 con un enfoque bilateral.

Software

El análisis de los datos se realizó con el paquete de software estadístico IBM SPSS®, versión 25.0, Armonk, NY, EEUU.

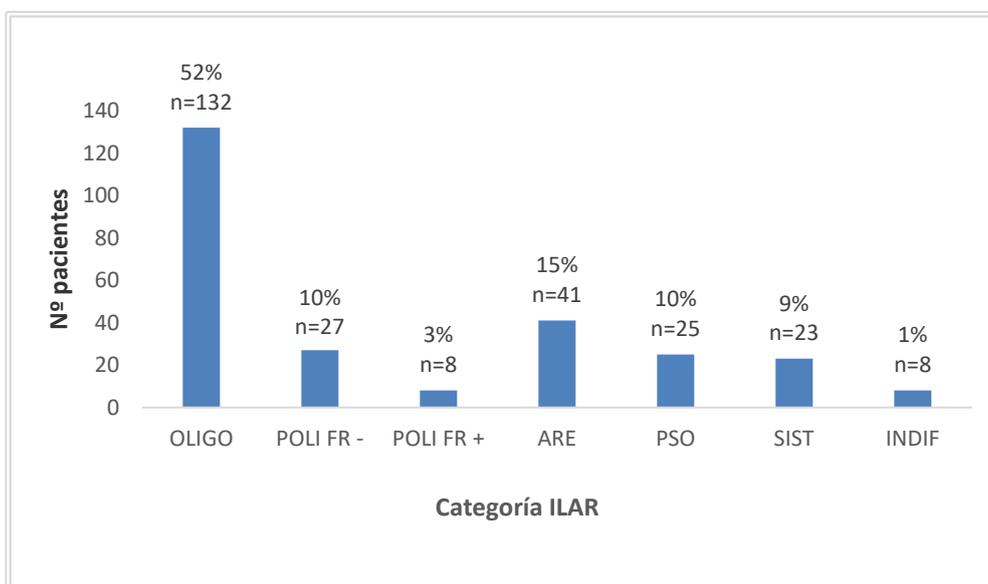
III. Resultados

1. Descripción del censo de pacientes con AIJ

1.1. Censo de pacientes con AIJ

Se incluyeron un total de 264 pacientes que cumplían criterios diagnósticos de AIJ. Hubo predominio del sexo femenino, (71% de niñas, n=187), con una edad media de 5 ± 4 años. En el gráfico 1 puede observarse la distribución de los pacientes por categoría ILAR. La categoría oligoarticular fue la más prevalente (52%), seguida de la Artritis Relacionada con Entesitis (15%). La media del tiempo hasta el diagnóstico fue de $1 \pm 1,8$ años, con una mediana de 4 meses y un rango de 0 a 10 años. La media del tiempo desde la primera visita en HUVH hasta el diagnóstico fue de 8 ± 28 meses.

Gráfico 1. Censo de pacientes con AIJ según categoría ILAR (n= 264)



En este registro de 264 pacientes, el 56% recibió tratamiento con uno o más FAME sintéticos (n=147), el 37% con un FAME sintético y al menos un FAME biológico

(n=98) y el 7% no recibieron tratamiento con FAME (n=19). Los pacientes que no recibieron FAME fueron excluidos del estudio.

Se observó relación entre recibir tratamiento con FAME biológico y la categoría oligoarticular. Concretamente, entre los pacientes con AIJ oligoarticular hubo un 15% (n=132) menos que recibieron FAME biológico ($p=0,026$). No se observó relación entre recibir tratamiento con FAMEb y el resto de las categorías ILAR ($p>0,05$).

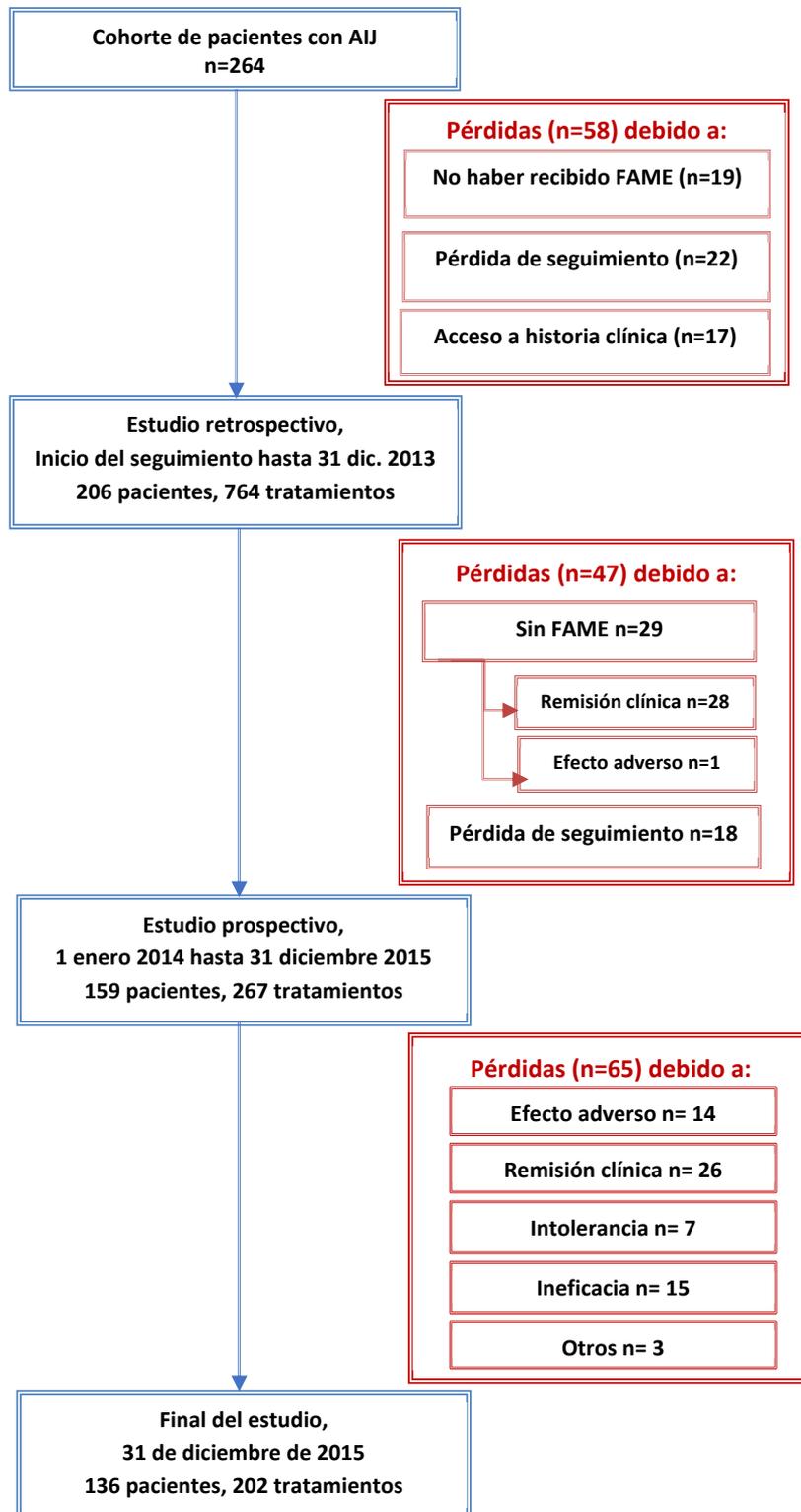
1.2. Cohorte de pacientes con AIJ en tratamiento con FAME

La selección de pacientes con AIJ se detalla en la Figura 1. Del total de pacientes incluidos en el censo (n=264), 254 pacientes habían realizado tratamiento con al menos un FAME (sintético o biológico). De éstos, se excluyeron del estudio 58 pacientes por diferentes motivos, como la falta de acceso a la historia clínica del paciente. Finalmente, se incluyeron 206 pacientes en el estudio retrospectivo, los cuales recibieron un total de 764 tratamientos.

Del total de pacientes incluidos en el estudio (n=206), 159 fueron incluidos en el estudio prospectivo y 47 fueron excluidos (por no recibir tratamiento con FAME o haber perdido el seguimiento).

Al final del estudio (31 de diciembre de 2015), 136 pacientes permanecían en tratamiento con FAME, a los cuales se continuaba administrando 202 tratamientos, y 65 pacientes fueron excluidos por diversos motivos.

Figura 1. Cohorte de pacientes con AIJ: estudio retrospectivo y prospectivo.
 Periodo desde el inicio del seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2015



2. Estudio retrospectivo

2.1. Pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de la enfermedad

Se incluyeron los 206 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos para cualquier categoría ILAR de AIJ en el momento de realizar el diagnóstico. De éstos, el 55% recibió FAME sintéticos en monoterapia o combinación (n=114) y el 45% recibió FAMEs combinado con FAMEb (n=91). La mediana de seguimiento fue de 7 años (Rango Intercuartil de 9 años).

Las características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes, según el tratamiento con FAME administrado (FAMEs con o sin FAMEb) se describen en la tabla II. Cabe destacar que el 71% fueron niñas (n=147), sin observarse diferencias entre los grupos de tratamiento. En los pacientes que recibieron únicamente FAME sintéticos, la mediana de edad al inicio de la enfermedad fue de 3 años [Rango Intercuartil (RIC) 5], al diagnóstico de 4 años (RIC 7), y al inicio de tratamiento de 5 años y medio (RIC 8). La mediana de tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de 4 meses (RIC 10). En cuanto a estas variables, no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

Se observó relación entre recibir FAME biológico y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento con FAME, el sexo, la etnia, la categoría ILAR, la subcategoría de AIJ oligoarticular, la presencia de comorbilidades asociadas, la positividad para los ANA, el FR y el HLA B27 ($p < 0,05$). En concreto, se observó relación entre realizar FAME biológico y una mayor duración de la enfermedad al inicio del FAME sintético, siendo la mediana de edad al inicio del FAME sintético de 66 meses (RIC 106). En ambos grupos de tratamiento predominó la etnia caucásica (94%) y la categoría oligoarticular (52%). Cabe destacar el predominio de la categoría oligoarticular en los pacientes tratados únicamente con FAME sintético (62%). En relación con la subcategoría dentro de las AIJ oligoarticulares, se relacionó la categoría oligoarticular persistente con recibir FAME sintético sin FAME biológico (89%). Se registró un 21% de pacientes con uveítis (n=43). No se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Las comorbilidades

coexistentes (diferentes de uveítis y no relacionadas de forma causal con toxicidad farmacológica) en los pacientes incluidos fueron: otras enfermedades autoinmunes (32%, n=13), síndromes o mutaciones genéticas (32%, n=13), infecciones crónicas (10%, n=4), malformaciones congénitas (10%, n=4), y otras (17%, n=7). Predominó la presencia de comorbilidades en el grupo que recibió FAME biológico (29%). Se registró un 2% (n=3) de pacientes con antecedente de Síndrome de activación macrofágica, sin diferencias entre grupos de tratamiento. El 99% (n=204) de los pacientes había sido vacunado según el calendario autonómico, sin diferencias entre grupos. Predominaron los ANA positivo (57%), el FR positivo (78%) y el HLA B27 positivo (28%) en aquellos pacientes que recibieron FAME biológico.

No se observó relación entre recibir FAME biológico con FAME sintético y tener antecedentes de uveítis o síndrome de activación macrofágica asociados ($p > 0,05$).

En el análisis multivariado, se relacionó no recibir tratamiento con FAME biológico con la categoría oligoarticular (β 2.01, IC 95% 1.62-34.53)(p 0,010) y con la ausencia de comorbilidades asociadas (β 1.02, IC 95% 1.69-4.57)($p < 0,001$).

Tabla II. Características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (n=206)

	FAMES n=114 (55%)	FAMES y FAMEb n=91 (45%)	TOTAL n=206	p
Sexo: femenino	87 (76%)	60 (65%)	147 (71%)	0,090
. Edad, años, mediana (RIC)				
Al inicio de la enf.	3 (5)	5 (8)	4 (8)	0,763
Al diagnóstico	4 (7)	3 (7)	3 (6)	0,848
Al inicio de FAME	5 (8)	7 (9)	6 (8)	0,227
. Tiempo inicio enf. a Dx, meses, mediana (RIC)	4 (10)	5 (9)	4 (9)	0,815
.Tiempo evolución enf. hasta inicio tratamiento meses, mediana (RIC)	27 (56)	66 (106)	45 (101)	<0,001
Etnia*				0,013
Caucásica	106 (93%)	87 (95%)	193 (94%)	
Latinoamericana	8 (7%)	0	8 (4%)	
Africana	0	2 (2%)	2 (1%)	
Gitana	0	2 (2%)	2 (1%)	
India	0	1 (1%)	1 (<1%)	
Categoría ILAR*				0,010
Oligoarticular	72 (63%)	35 (38%)	107 (52%)	<0,001
Persistente	64 (89%)	20 (57%)	84 (79%)	
Extendida	8 (11%)	15 (43%)	23 (21%)	
Poliarticular FR -	9 (8%)	11 (12%)	20 (10%)	
Poliarticular FR +	2 (2%)	5 (5%)	7 (3%)	
Psoriásica	8 (7%)	9 (10%)	17 (8%)	
Sistémica	8 (7%)	9 (10%)	17 (8%)	
Artritis R. Entesitis	14 (12%)	16 (17%)	30 (15%)	
Indiferenciada	1 (<1%)	7 (8%)	8 (4%)	
Uveítis	25 (22%)	18 (20%)	43 (21%)	0,732
Comorbilidades*	14 (12%)	27 (29%)	41 (20%)	0,003
SAM ^b	1 (1%)	2 (2%)	3 (2%)	0,587
Vacunas	113 (99%)	90 (98%)	204 (99%)	0,587
Inmunología				
ANA positivo*	87 (76%)	52 (57%)	139 (68%)	0,003
FR positivo*	2 (2%)	7 (8%)	9 (4%)	0,042
HLA B27 positivo*	12 (11%)	19 (28%)	31 (15%)	0,004

RIC = Rango intercuartil

Enf. = enfermedad

Dx.= diagnóstico

SAM = Síndrome de activación macrofágica

* p < 0,005 para la prueba de χ^2

Respecto a la categoría ILAR de los pacientes con AIJ tratados con FAME sintéticos y/o biológicos (n=206), además de observarse relación entre ésta y el tratamiento con FAME biológico, también se observaron diferencias en relación con el sexo, y los marcadores inmunológicos (ANA, factor reumatoide y HLA B27) ($p < 0,001$), las cuales se describen en la tabla III. Hubo predominio del sexo femenino en todas las categorías excepto en la artritis relacionada con entesitis en la cual predominó el sexo masculino (80%). Predominaron los ANA positivos en las AIJ oligoarticulares (95%) y psoriásicas (76%), el FR positivo en las poliarticulares (100%) y el HLA B27 en las artritis relacionadas con entesitis (67%). No se observó relación entre la categoría ILAR y la etnia o la presencia de comorbilidades asociadas ($p > 0,05$).

Tabla III. Sexo y marcadores inmunológicos de los pacientes tratados con FAME sintéticos y/o biológicos según la categoría ILAR (n=206)

	Categorías ILAR de AIJ							
	OLIGO n= 107	POLI FR- n= 20	POLI FR+ n= 7	PSO n= 17	SIST n= 17	ARE n= 30	INDIF n= 8	TOTAL n= 206
Sexo* femenino	93 (87%)	11 (80%)	6 (86%)	14 (82%)	8 (47%)	6 (20%)	4 (50%)	147 (71%)
ANA +*	102 (95%)	8 (40%)	3 (43%)	13 (76%)	6 (35%)	4 (13%)	3 (37%)	139 (68%)
FR +*	0	0	7 (100%)	0	0	0	2 (25%)	9 (4%)
HLA B27 +*	5 (5%)	0	1 (17%)	2 (13%)	0	20 (67%)	3 (43%)	31 (15%)

* $p < 0,001$ para la prueba de χ^2

ANA+ = Anticuerpos antinucleares positivos

FR+ = Factor reumatoide positivo

HLA B27+ = HLA B27 positivo

OLIGO = oligoarticular

POLI FR- = poliarticular FR negativo

POLI FR+ = poliarticular RF positivo

PSO = psoriásica

SIST = sistémica

ARE = artritis relacionada con entesitis

INDIF = indiferenciada

En esta cohorte de pacientes (n= 206), la prevalencia de uveítis asociada fue del 21% (n=43). En la tabla IV pueden observarse las características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y farmacológicas de los pacientes con uveítis asociada a la AIJ. Se observó relación entre la uveítis asociada y el sexo, la categoría ILAR, los ANA, el número de FAME sintéticos recibidos y haber recibido infiltraciones intraarticulares. Se observó un predominio femenino (84%), de la categoría oligoarticular (74%) y de ANA positivos (93%). Predominó la presencia de uveítis asociada a la AIJ en los pacientes que habían recibido dos FAME sintéticos (48%) y en los que habían recibido infiltraciones intraarticulares (77%).

No se observó relación entre presentar uveítis y la etnia, la presencia de comorbilidades, el FR, el HLA B27, haber recibido tratamiento con glucocorticoides orales o haber recibido tratamiento con FAME biológico ($p > 0,05$).

Tabla IV. Pacientes con uveítis asociada a AIJ (n=43). Características clínicas, inmunológicas y de tratamiento.

	Uveítis (n=43)	Total (n=206)	p
Sexo femenino*	36 (84%)	147 (71%)	0,024
Categoría ILAR*			0,044
Oligoarticular	32 (74%)	107 (52%)	
Poliarticular FR-	3 (7%)	20 (10%)	
Poliarticular FR+	0	7 (3%)	
Psoriásica	4 (9%)	17 (8%)	
Sistémica	0	17 (8%)	
Artritis R. Entesitis	3 (7%)	30 (15%)	
Indiferenciada	1 (2%)	8 (4%)	
ANA positivos*	93% (40)	139 (68%)	< 0,001
Nº FAME sintéticos*			< 0,001
1	5 (12%)	86 (42%)	
2	21 (48%)	77 (38%)	
3	6 (14%)	17 (8%)	
4	5 (12%)	11 (5%)	
5	5 (12%)	11 (5%)	
6	1 (2%)	4 (2%)	
Infiltraciones intraarticulares*	33 (77%)	117 (57%)	0,003

ANA= anticuerpos antinucleares

Nº= número

FAME= fármacos modificadores de enfermedad

* $p < 0,005$ para la prueba de χ^2 entre el grupo de pacientes con y sin uveítis

Los tratamientos recibidos por los 206 pacientes con AIJ, según el grupo de tratamiento con FAME, se muestran en la tabla V. Recibir FAME biológico se relacionó con el número de FAME sintéticos administrado y con el FAME sintético recibido ($p < 0,05$).

En los pacientes tratados con FAME sintético y biológico (n= 91), la mediana de FAME sintéticos administrados fue de 2 (RIC 2) y la mediana de FAME biológicos de 1 (RIC 1). Predominó el tratamiento con Metotrexato (91%) y Leflunomida (51%). Otros fármacos administrados fueron Ciclosporina (24%), Tacrólimus (24%),

Sulfasalazina (19%) y Azatioprina (17%). Los FAME biológicos más utilizados fueron Etanercept (80%), Adalimumab (43%) e Infliximab (20%).

Un 95% (n=196) de los pacientes había realizado tratamiento con glucocorticoides orales y un 57% (n=117) había recibido infiltraciones intraarticulares con glucocorticoides, sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento (únicamente tratados con FAME sintético o tratados con FAME sintético y/o biológico).

Tabla V. Tratamientos recibidos por los 206 pacientes con artritis idiopática juvenil según el grupo de tratamiento con FAME

	FAMEs n=114 (55%)	FAMEs y FAMEb n=91 (45%)	TOTAL n=206	p
FAME sintéticos				
Nº de FAMEs por paciente*				< 0,001
Mediana (RIC)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	
0	0	1 (1%)	1 (<1%)	
1	60 (53%)	26 (28%)	86 (42%)	
2	46 (40%)	31 (34%)	77 (37%)	
3	3 (3%)	14 (15%)	17 (8%)	
4	4 (3%)	7 (8%)	11 (5%)	
5	0	10 (11%)	10 (5%)	
6	1 (1%)	3 (3%)	4 (2%)	
FAMEs recibidos*				< 0,001
Azatioprina	2 (2%)	16 (17%)	18 (9%)	
Ciclosporina A	6 (5%)	22 (24%)	28 (14%)	
Hidroxicloroquina	2 (2%)	9 (10%)	11 (5%)	
Leflunomida	49 (43%)	47 (51%)	96 (47%)	
Micofenolato mofetilo	5 (4%)	8 (9%)	13 (6%)	
Metotrexato	99 (88%)	84 (91%)	183 (89%)	
Sulfasalazina	9 (8%)	18 (19%)	27 (13%)	
Tacrolimus	8 (7%)	22 (24%)	30 (15%)	
FAME biológicos				
Nº de FAMEb por paciente	0	1 (1)	0	
Mediana (RIC)		58 (63%)		
1		20 (22%)		
2		7 (8%)		
3		4 (4%)		
4		1 (1%)		
5		2 (2%)		
6				

FAMEb recibidos				
Abatacept		2 (2%)	2 (< 1%)	
Adalimumab		40 (43%)	40 (19%)	
Anakinra		6 (7%)	6 (< 1%)	
Certolizumab		2 (2%)	2 (< 1%)	
Etanercept		74 (80%)	74 (36%)	
Infliximab		18 (20%)	18 (9%)	
Rituximab		1 (1%)	1 (< 1%)	
Tocilizumab		7 (8%)	7 (< 1%)	
Otros tratamientos				
. Glucocorticoides orales	111 (97%)	85 (92%)	196 (95%)	0,114
. Infiltraciones intraarticulares	68 (60%)	49 (53%)	117 (57%)	0,397

FAMEs= fármacos modificadores de enfermedad sintéticos

FAMEb= fármacos modificadores de enfermedad biológicos

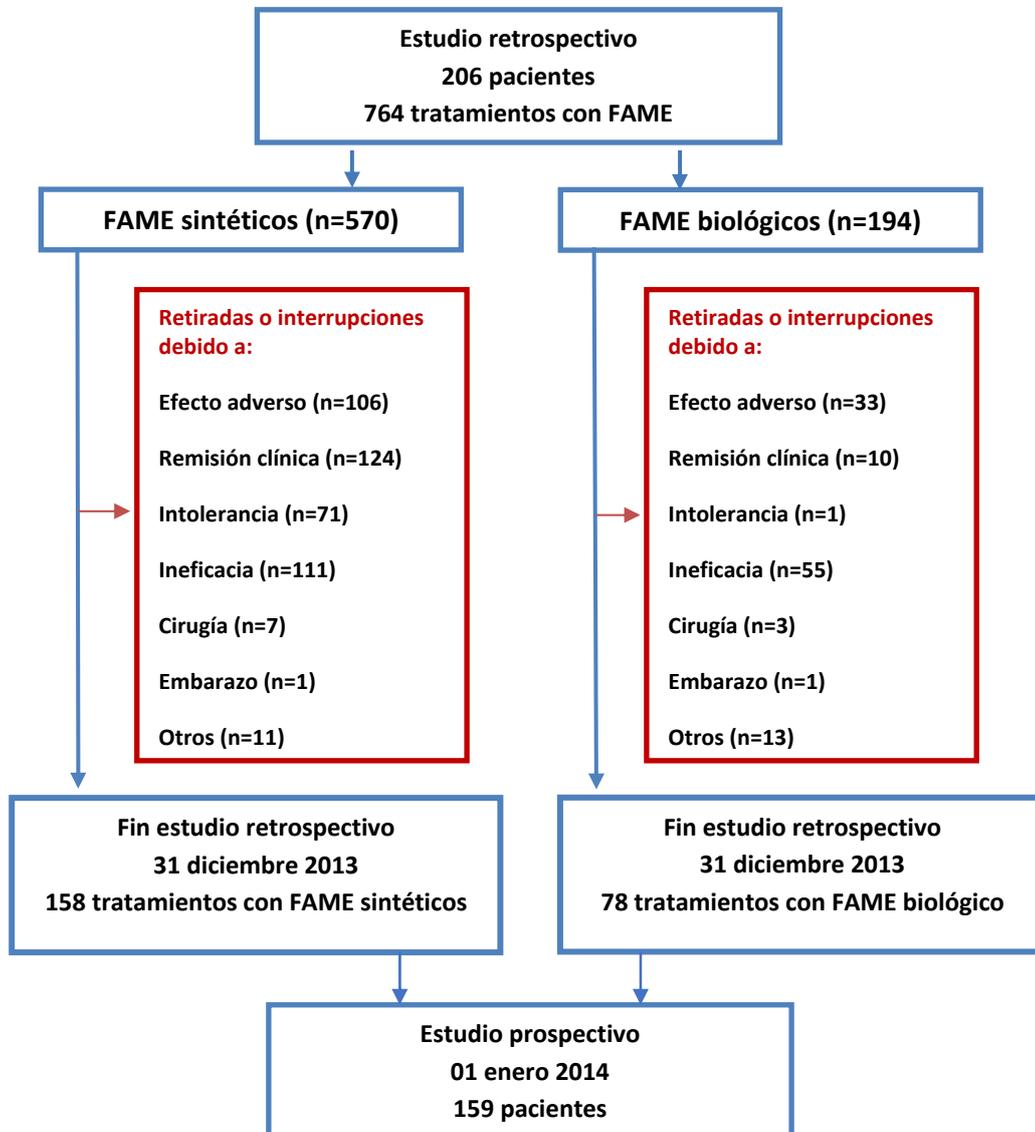
Nº= número

RIC= rango intercuartil

* p < 0,005 para la prueba de χ^2

El total de tratamientos recibidos por los pacientes con AIJ incluidos en el estudio retrospectivo pueden observarse en la Figura 2. Los 206 pacientes con AIJ recibieron un total de 764 tratamientos, un 75% con FAME sintéticos (n=570) y un 25 % con FAME biológico (n=194). Al finalizar el estudio retrospectivo (31-dic-2013), continuaban un 28% de los tratamientos con FAME sintéticos (n= 158) y un 40% de los FAME biológicos (n=78) debido a interrupciones o retiradas de los mismos por diferentes motivos.

Figura 2. Tratamientos administrados a los 206 pacientes con AIJ incluidos en el estudio retrospectivo (n=764)



2.2. Fármacos modificadores de enfermedad sintéticos administrados.

De los 205 pacientes que recibieron tratamiento con FAMEs se registraron 570 tratamientos con diferentes causas de retirada o interrupción. Predominaron Metotrexato (50%) y Leflunomida (22%). Las características clínicas, inmunológicas y farmacológicas de los pacientes, según el FAME sintético administrado (n=570), se detallan en la tabla VI. Se observó relación entre el fármaco administrado y el sexo femenino, la categoría ILAR, la presencia de uveítis, tener ANA positivo, tener HLA B27 positivo, la línea de tratamiento en la cual se había administrado (administrado en primer, segundo o tercer u otro lugar, cronológicamente y de forma consecutiva), su uso en monoterapia y el motivo de retirada ($p < 0,05$).

Hubo predominio del sexo femenino, la categoría oligoarticular y los ANA positivos en todos los fármacos utilizados, excepto en el caso de Sulfasalazina y Micofenolato mofetilo. La administración de Sulfasalazina predominó en el sexo masculino (74%), la artritis relacionada con entesitis (58%) y el HLA B27 positivo (50%). En el caso de Micofenolato, su administración predominó en niñas con ANA positivos y fue administrado en AIJ sistémica (53%). Los FAMEs más administrados en pacientes con uveítis fueron Metotrexato (n=63), Leflunomida (n=46) y Ciclosporina A (n=19).

En pacientes que habían recibido FAME biológico predominó la administración de Azatioprina (92%), Hidroxicloroquina (83%) y Ciclosporina A (80%). Los FAME sintéticos más utilizados en monoterapia fueron Metotrexato (56%), Sulfasalazina (42%) y Leflunomida (38%).

Metotrexato fue el fármaco más frecuentemente administrado como primera (n=169) y segunda (n= 57) línea de tratamiento, seguido de Sulfasalazina (n=13) como tratamiento de primera línea y de Leflunomida (n=47) como tratamiento de segunda línea.

Respecto a los FAMEs y los motivos de su retirada, cabe destacar que Leflunomida (37%) y Metotrexato (25%) fueron los más retirados por la aparición de un efecto adverso. Metotrexato fue el fármaco que más se retiró por remisión clínica de la enfermedad (37%). Los peor tolerados fueron Metotrexato (24%) y Azatioprina

(20%). Predominó la retirada por Ineficacia en Micofenolato (56%), Sulfasalazina (55%), Ciclosporina (54%) y Azatioprina (50%).

No se observó relación entre el FAMEs utilizado y la etnia, el FR o la presencia de comorbilidades ($p > 0,05$, IC 95%).

En el análisis multivariado, las variables relacionadas con el fármaco administrado fueron la categoría ILAR, los ANA, la línea de tratamiento y la administración del FAME en monoterapia (todas $p > 0,001$). Ajustando el análisis para cada fármaco, cabe destacar la asociación positiva entre Metotrexato y la primera [OR 24.42 (IC 95% 7.29-81.78)($p < 0,001$)] y segunda líneas [OR 8.67 (IC 95% 2.33-32.23)($p = 0,001$)] de tratamiento y entre Leflunomida y la segunda línea de tratamiento [OR 5.62 (IC 95% 1.52-20.72)($p = 0,009$)].

Tabla VI. Características clínicas, inmunológicas y farmacológicas de los pacientes con AIJ según el FAME sintético administrado (n = 570)

	AZA n = 24 (4%)	CyA n = 39 (7%)	HCQ n = 12 (2%)	LEF n = 125 (22%)	MMF n = 15 (3%)	MTX n = 283 (50%)	SZP n = 31 (5%)	TACR n = 41 (7%)	TOTAL n = 570	p
Sexo* femenino	20 (83%)	28 (72%)	8 (67%)	111 (89%)	9 (60%)	215 (76%)	8 (26%)	24 (59%)	424 (74%)	<0,001
Categoría ILAR*										<0,001
Oligoarticular	8 (33%)	16 (41%)	4 (33%)	81 (65%)	6 (40%)	157 (55%)	7 (23%)	12 (29%)	291 (51%)	
Poliarticular FR -	7 (29%)	8 (21%)	4 (33%)	12 (10%)	0	29 (10%)	2 (6%)	9 (22%)	71 (12%)	
Poliarticular FR +	1 (4%)	1 (3%)	0	4 (3%)	0	9 (3%)	0	3 (7%)	18 (3%)	
Psoriásica	3 (12%)	2 (5%)	0	15 (12%)	1 (7%)	28 (10%)	0	3 (7%)	52 (9%)	
Sistémica	5 (21%)	6 (15%)	3 (25%)	3 (2%)	8 (53%)	12 (4%)	0	12 (29%)	50 (9%)	
Artritis rel.entesis	0	2 (5%)	1 (8%)	5 (4%)	0	35 (12%)	18 (58%)	1 (2%)	62 (11%)	
Indiferenciada	0	4 (10%)	0	5 (4%)	0	13 (5%)	4 (5%)	1 (2%)	27 (5%)	
Uveítis*	5 (21%)	19 (49%)	2 (17%)	46 (37%)	6 (40%)	63 (22%)	3 (10%)	15 (37%)	159 (28%)	p = 0,001
ANA positivos*	13 (54%)	29 (74%)	6 (50%)	106 (85%)	11 (73%)	197 (70%)	11 (36%)	27 (66%)	400 (70%)	<0,001
HLA B27 positivo*	1 (6%)	1 (3%)	0	12 (11%)	1 (10%)	43 (18%)	14 (45%)	4 (12%)	76 (16%)	<0,001
Tratamiento con FAMEb*	22 (92%)	31 (80%)	10 (83%)	73 (56%)	10 (67%)	149 (53%)	21 (68%)	32 (78%)	343 (60%)	<0,001
Monoterapia*	5 (21%)	8 (21%)	1 (8%)	48 (38%)	4 (27%)	157 (56%)	13 (42%)	8 (20%)	244 (43%)	<0,001
Línea de tratamiento*										<0,001
- Primera	1 (4%)	8 (20%)	1 (8%)	11 (9%)	2 (13%)	169 (60%)	13 (42%)	6 (15%)	211 (37%)	
- Segunda	4 (17%)	12 (31%)	4 (33%)	47 (37%)	3 (20%)	57 (20%)	9 (29%)	4 (10%)	140 (25%)	
- Tercera	19 (79%)	19 (49%)	7 (58%)	67 (54%)	10 (67%)	57 (20%)	9 (29%)	31 (75%)	219 (38%)	
Motivo de retirada*	n = 20	n = 35	n = 10	n = 78	n = 9	n = 222	n = 20	2 = 37	n = 431	<0,001
. Efecto adverso	3 (15%)	6 (17%)	0	29 (37%)	1 (11%)	55 (25%)	2 (10%)	10 (27%)	106 (25%)	
. Remisión clínica	3 (15%)	7 (20%)	3 (30%)	14 (18%)	2 (22%)	82 (37%)	5 (25%)	8 (22%)	124 (29%)	
. Intolerancia	4 (20%)	1 (3%)	0	9 (11%)	1 (11%)	54 (24%)	2 (10%)	0	71 (16%)	
. Ineficacia	10 (50%)	19 (54%)	7 (70%)	22 (28%)	5 (56%)	21 (9%)	11 (55%)	16 (43%)	111 (26%)	
. Cirugía	0	1 (3%)	0	2 (3%)	0	2 (1%)	0	2 (5%)	7 (2%)	
. Otros	0	1 (3%)	0	1 (1%)	0	8 (4%)	0	1 (3%)	11 (3%)	
. Embarazo	0	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	1 (0%)	

* p < 0,005 para la prueba de χ^2 ;

CYA = Ciclosporina A; LEF = Leflunomida; MMF = Micofenolato Mofetilo; SZP = Sulfasalazina; AZA = Azatioprina; HCQ = Hidroxicloroquina; MTX = Metotrexato; TACR = Tacrolimus.

2.2.1. Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos.

Respecto a la duración del tratamiento o tiempo de vida del fármaco, para el global de FAME sintéticos (n= 570), se observó relación entre ésta y haber recibido tratamiento con FAME biológico, con la línea de tratamiento en la cual el FAMES fue administrado (primera línea, segunda o tercera u otra) y con la retirada por remisión clínica de la enfermedad ($p < 0,001$). No se observó relación entre la duración global de los tratamientos y el resto de las variables analizadas (sexo, etnia, categoría ILAR, uveítis, comorbilidades, ANA, FR, HLA B27, monoterapia y el FAME sintético recibido) ($p > 0,05$). El tiempo de evolución de la AIJ al inicio del tratamiento presentó una relación negativa con la duración del tratamiento con FAMES ($r^2=0.02$; $p < 0.001$). El 2% de la variabilidad de la duración del tratamiento con FAME sintético podría ser explicado por el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento en este modelo.

La duración del tratamiento según el FAME sintético administrado en los pacientes con AIJ (n= 570) se detalla en la tabla VII. En relación con la duración total del tratamiento para cada fármaco, el FAMES con una duración mayor fue Azatioprina (n= 24) con una mediana del tiempo hasta su retirada de 30 meses (RIC 42). Este es el único FAMES cuya duración del tratamiento se relacionó con haber recibido FAME biológico (n=22), siendo la mediana del tiempo hasta su retirada en estos pacientes de 23 meses (RIC 33).

Al segmentar el análisis según el FAME sintético administrado, se observó relación entre la duración del tratamiento y la categoría poliarticular, la presencia de comorbilidades, tener FR negativo, recibir el FAMES como tratamiento de 2ª línea y la retirada por aparición de un efecto adverso ($p < 0,05$, IC 95%). Dentro de las AIJ poliarticulares, los FAMES con una mayor duración del tratamiento fueron Hidroxicloroquina y Azatioprina con unas medianas de 49 (RIC 59) y 43 (RIC 78) meses. En las AIJ sistémicas, el FAMES con una duración del tratamiento mayor fue Ciclosporina A con una mediana de 103 (RIC 95) meses (RIC 95), seguido de Azatioprina y Metotrexato con unas medianas de 38 (RIC 50) y 36 (RIC 58) meses respectivamente.

No se observó relación entre la duración global del tratamiento según el FAME sintético administrado y el sexo, etnia, presencia de uveítis, comorbilidades, las demás categorías ILAR, tener ANA positivo, FR positivo o HLA B27 positivo, el haber recibido el tratamiento en monoterapia y la causa de retirada del FAMES ($p \geq 0,005$).

Posteriormente, al realizar el análisis multivariado, se observó también una relación estadísticamente significativa entre la duración del tratamiento con FAME sintéticos y la línea de tratamiento $\beta-9.76$ [IC 95% (-13.32) - (-6.19)] ($p < 0,001$).

Tabla VII. Duración del tratamiento (meses) de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos administrados en pacientes con AIJ (n= 570).

	AZA n = 24	CyA n = 39	HCQ n = 12	LEF n = 125	MMF n = 15	MTX n = 283	SZP n = 31	TACR n = 41	p
Duración tto.									0,098
Mediana, meses (RIC)	30 (42)	21 (31)	28 (48)	24 (34)	7 (19)	24 (35)	20 (50)	24 (28)	
POLI FR -*	n = 7	n = 8	n = 4	n = 12	n = 0	n = 29	n = 2	n = 9	0,034
Mediana (RIC)	43 (78)	12 (14)	60 (49)	12 (32)	NA	28 (51)	NA	27 (34)	
SIST*	n = 5	n = 6	n = 3	n = 3	n = 8	n = 12	n = 0	n = 12	0,038
Mediana (RIC)	38 (49)	103 (95)	NA	NA	16 (19)	36 (58)	NA	17 (27)	
1ª línea	n = 1	n = 8	n = 1	n = 11	n = 2	n = 169	n = 13	n = 6	
Mediana RIC	NA	37 (92)	NA	36 (52)	NA	33 (46)	47 (87)	16 (13)	
2ª línea*	n = 4	n = 12	n = 4	n = 47	n = 3	n = 57	n = 9	n = 4	0,028
Mediana (RIC)	41 (13)	13 (26)	43 (44)	30 (39)	NA	16 (20)	8 (21)	43 (28)	
≥ 3ª línea	n = 19	n = 19	n = 7	n = 67	n = 10	n = 57	n = 9	n = 31	
Mediana (RIC)	17 (50)	21 (26)	29 (35)	19 (29)	6 (13)	16 (12)	20 (37)	24 (27)	

RIC = Rango intercuartil

POLI FR- = Artritis idiopática juvenil poliarticular factor reumatoide negativo

SIST = Artritis idiopática juvenil sistémica

SZP= Sulfasalazina

NA = no aplicable

Tto.= tratamiento

* $p < 0,05$ para la prueba de Kruskal Wallis o U de Mann Whitney

AZA= Azatioprina

CYA= Ciclosporina A

TACR= Tacrolimus

HCQ= Hidroxicloroquina

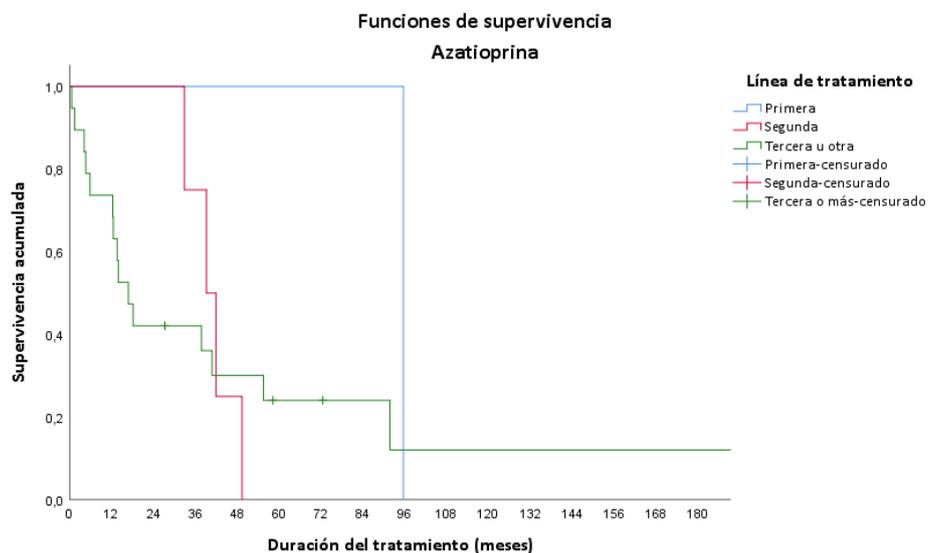
LEF= Leflunomida

MMF= Micofenolato

MTX= Metotrexato

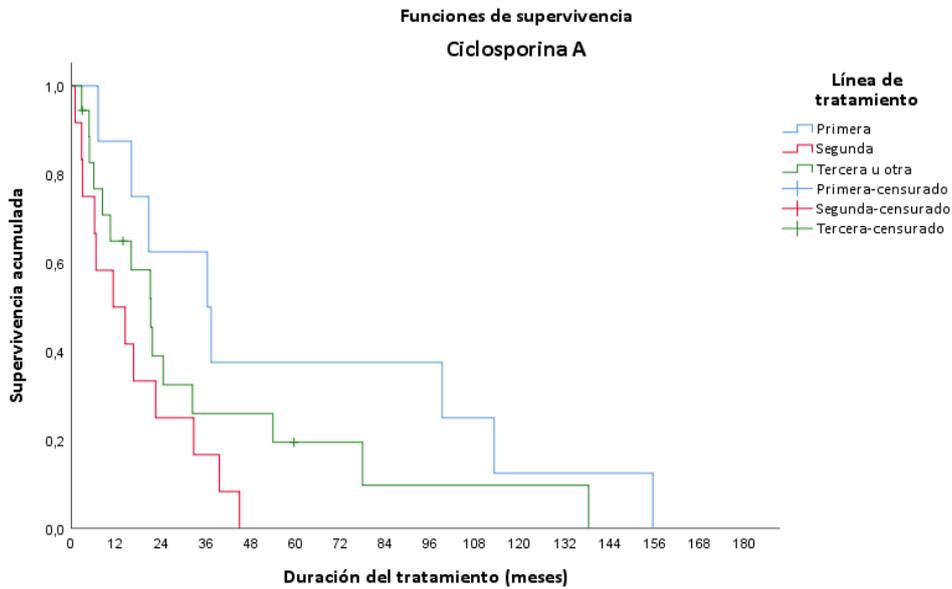
Posteriormente, mediante la prueba de *Log-rank*, se observó también la relación entre la duración del tratamiento para cada FAMEs y la línea de tratamiento en la cual éste fue administrado ($p < 0,01$). Al ajustar por fármaco, los únicos que se relacionaron con la línea de tratamiento fueron Hidroxicloroquina y Metotrexato. Las curvas de supervivencia de cada FAMEs según las diferentes líneas de tratamiento se muestran a continuación (Figuras 3 a 10):

Figura 3. Supervivencia o duración del tratamiento de Azatioprina como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=24)



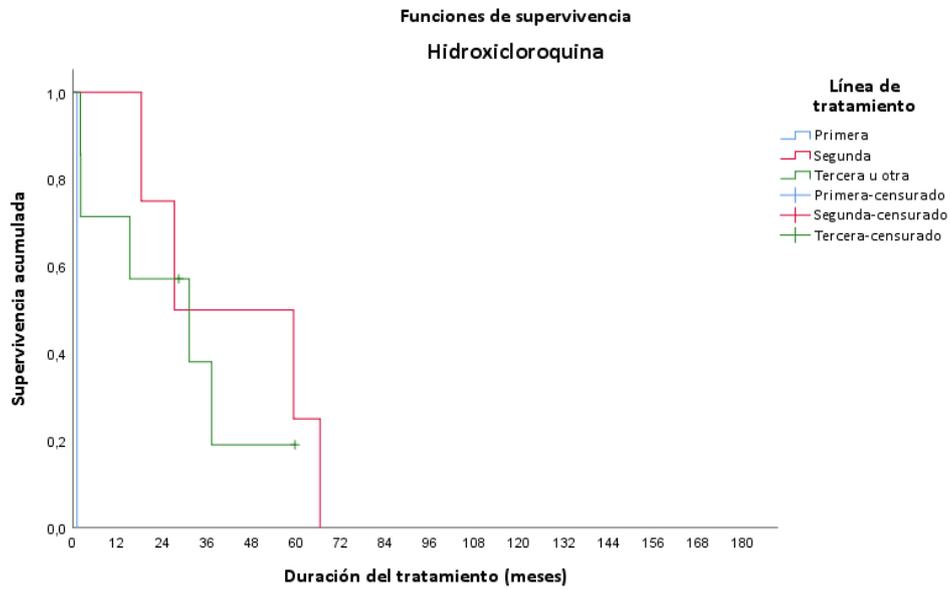
La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Azatioprina fue de 96 meses ($n=1$) cuando fue utilizado como primera línea de tratamiento, 41 meses (RIC 26, $n=4$) como segunda línea de tratamiento y de 17 meses (RIC 50, $n=19$) cuando fue utilizado como tercera u otras líneas de tratamiento ($p=0,640$).

Figura 4. Supervivencia o duración del tratamiento de Ciclosporina A como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=39)



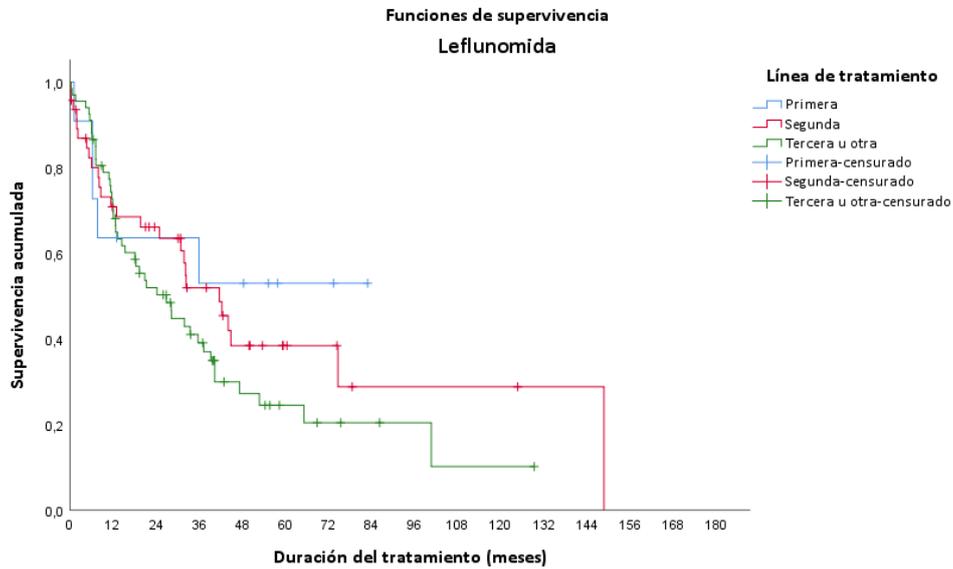
La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Ciclosporina A fue de 37 meses (92, n=8) cuando fue utilizado como primera línea, 13 meses (26, n=12) como segunda línea y de 21 meses (26, n= 18) como tercera u otras ($p=0,062$).

Figura 5. Supervivencia de Hidroxicloroquina como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=12)



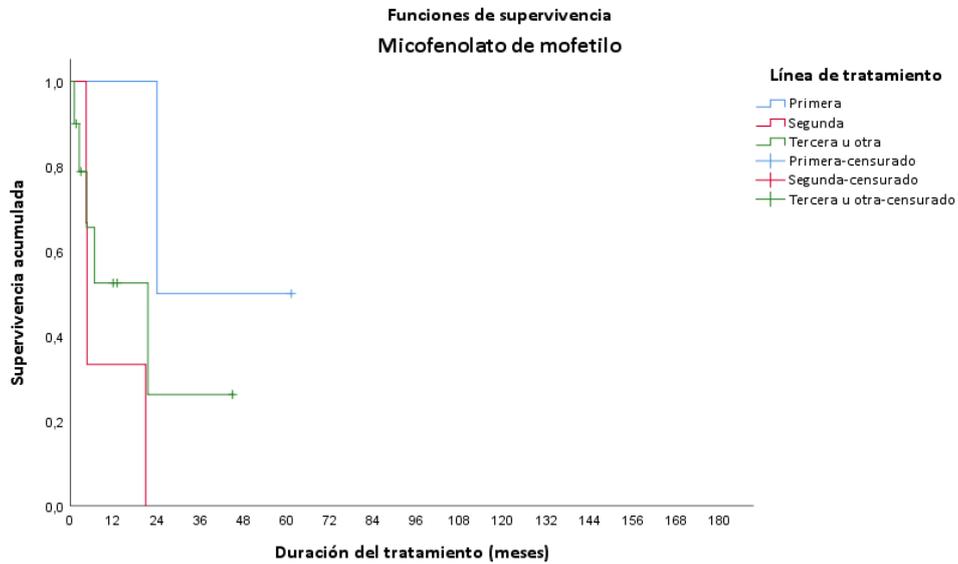
La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Hidroxicloroquina fue de 1 mes (n=1) como primera línea de tratamiento, 43 meses (44, n=4) como segunda línea y de 29 meses (35, n=7) como tercera u otras (p=0,004).

Figura 6. Supervivencia de Leflunomida como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=125)



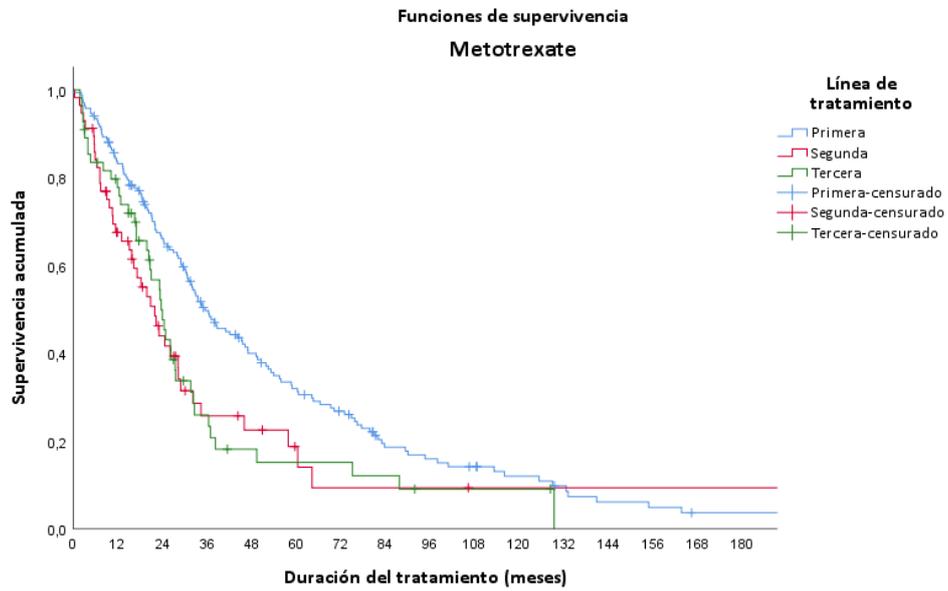
La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Leflunomida fue de 36 meses (52, n=11) como primera línea de tratamiento, 30 meses (39, n=47) como segunda línea y de 19 meses (29, n=67) como tercera u otras ($p=0,249$).

Figura 7. Supervivencia de Micofenolato de mofetilo como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=15)



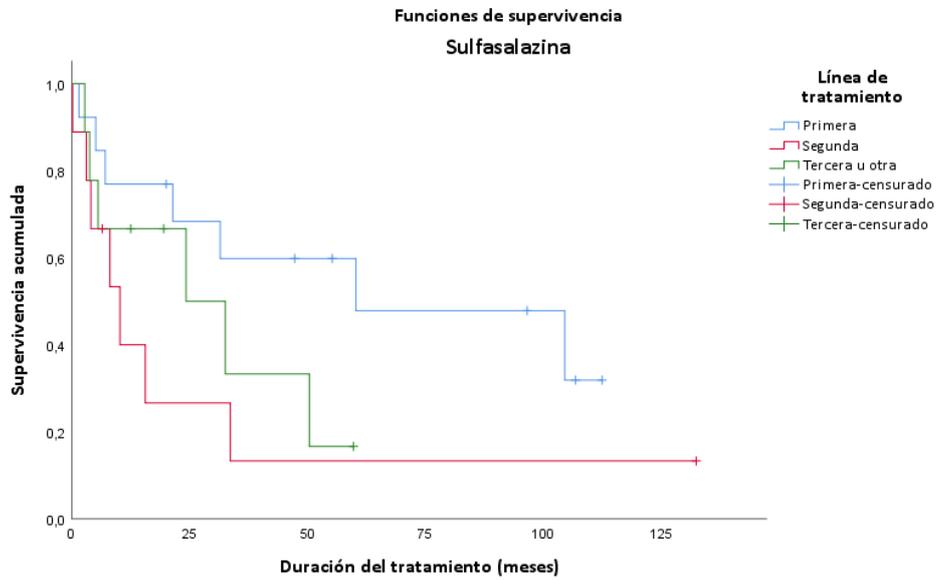
La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Micofenolato de mofetilo fue de 43 meses (n=2) como primera línea de tratamiento, 5 meses (n=3) como segunda línea y de 6 meses (13, n=10) como tercera u otras (p=0,204).

Figura 8. Supervivencia de Metotrexato como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=283)



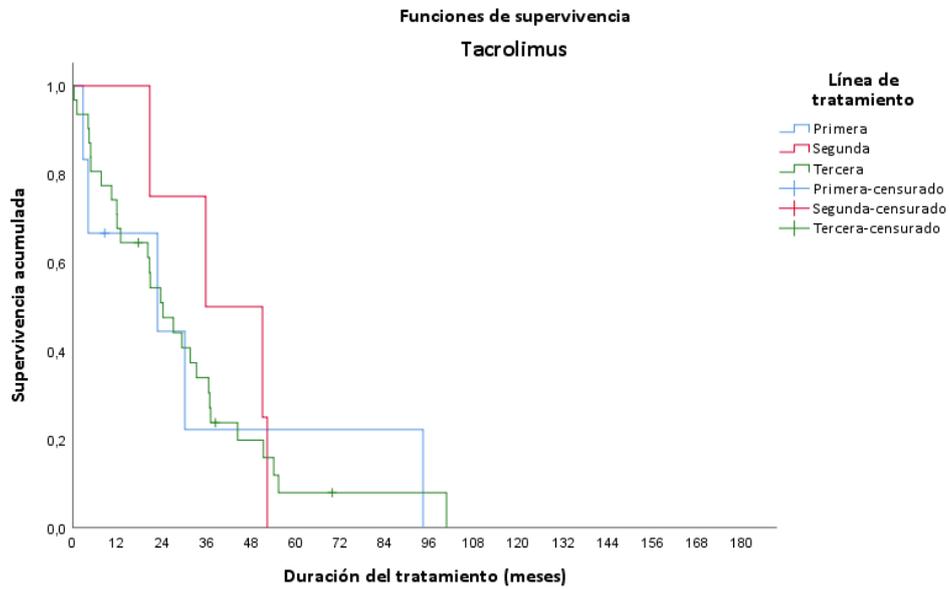
La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Metotrexato fue de 32 meses (46, n=169) como primera línea de tratamiento, 16 meses (20, n=57) como segunda línea y de 20 meses (17, n=55) como tercera u otras (p=0,003).

Figura 9. Supervivencia de Sulfasalazina como fármaco de primera, segunda y tercera o más líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=31)



La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Sulfasalazina fue de 47 meses (87, n=13) como primera línea de tratamiento, 8 meses (21, n=9) como segunda línea y de 20 meses (37, n=9) como tercera u otras (p=0,176).

Figura 10. Supervivencia o duración del tratamiento de Tacrolimus como fármaco de primera, segunda y tercera o más líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=41)



La mediana del tiempo de supervivencia o tiempo de vida de Tacrolimus fue de 16 meses (42, n=6) como primera línea de tratamiento, 43 meses (28, n=4) como segunda línea y de 31 meses (27, n=31) como tercera u otras (0,894).

2.2.2. Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos.

Se registraron 570 tratamientos con FAME sintéticos. Se retiró o interrumpió el tratamiento en el 76% de los casos (n=431). Se excluyeron de los siguientes análisis las retiradas o interrupciones por cirugía, embarazo y otras (n=19). Los principales motivos de retirada (n=412) se describen en la tabla VIII. Respecto al global de retiradas de los FAME sintéticos, predominó la retirada o interrupción por remisión clínica (30%), seguido de ineficacia (27%) y efecto adverso (26%). Los FAMEs fueron bien tolerados, observándose un 17% de retiradas por intolerancia. Se observó relación entre los diferentes motivos de retirada y el sexo, la presencia de uveítis y comorbilidades, tener Factor Reumatoide negativo, el uso del FAMEs en monoterapia, el uso de FAMEs con FAME biológico y la línea o curso de tratamiento ($p < 0,05$) en la cual el FAMEs fue administrado.

Hubo un predominio del sexo femenino en todos los motivos de retirada (74%, n=307). Dentro de los tratamientos con FAMEs administrados en pacientes con AIJ y uveítis asociada (28%, n=115 episodios), hubo un predominio de retirada por efecto adverso (36%) y por ineficacia (35%). De los tratamientos administrados en pacientes con AIJ y comorbilidades asociadas, hubo un predominio de retiradas por aparición de efecto adverso (32%) e intolerancia (32%), seguido de retiradas por ineficacia (29%).

Los FAMEs administrados en monoterapia se retiraron en su mayoría por remisión clínica de la enfermedad (65%). Los FAMEs administrados en pacientes que habían recibido algún FAME biológico, se retiraron por intolerancia (86%) e ineficacia (84%), seguido de la aparición de un efecto adverso (84%).

A continuación, pueden observarse los motivos de retirada de cada FAME sintético según la línea de tratamiento en la cual fue administrado. En relación con las retiradas de los FAMEs administrados como primera línea de tratamiento (n=160), predominaron las retiradas por remisión clínica de la enfermedad (43%, n= 69), de las cuales el 97% fue con Metotrexato (n=59). Respecto a las retiradas de FAMEs administrados como segunda línea (n= 95), predominaron las retiradas por ineficacia (34%, n= 30). Metotrexato fue el más retirado por intolerancia (64%), y

por remisión clínica de la enfermedad (42%). Las retiradas por aparición de un efecto adverso predominaron en pacientes tratados con MTX (40%) y LEF (32%). En relación con las retiradas de FAMEs utilizados como tercera u otras líneas de tratamiento (n=159), predominaron las retiradas por IE (38%) y EA (27%). Las retiradas por EA predominaron en pacientes tratados con LEF (42%).

No se observó asociación entre la causa de retirada y la etnia, la categoría ILAR, los ANA, el HLA B27, el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento, el fármaco utilizado o la duración del tratamiento hasta su retirada ($p > 0,05$ y un IC 95%).

Posteriormente, se realizó el análisis segmentando por categoría ILAR. Sin embargo, no fue posible extraer conclusiones respecto a los posibles factores relacionados con el motivo de retirada, debido al escaso número de casos.

En el análisis multivariado, las variables relacionadas con el motivo de retirada fueron finalmente el sexo ($p=0,002$), presencia de uveítis ($p=0,030$) y comorbilidades asociadas ($p < 0,001$), el Factor Reumatoide (0,037), haber recibido FAME biológico ($p < 0,001$) y la línea de tratamiento en la cual el FAME sintético fue administrado ($p=0,001$).

Tabla VIII. Motivos de retirada o interrupción de los FAME sintéticos (n=412)

	Efecto adverso n=106 (26%)	Remisión Clínica n=124 (30%)	Intolerancia n=71 (17%)	Ineficacia n=111 (27%)	TOTAL n=412	P
Sexo* femenino	90 (83%)	93 (75%)	54 (76%)	70 (63%)	307 (74%)	0,007
Uveítis*	39 (36%)	24 (19%)	13 (18%)	39 (35%)	115 (28%)	0,003
Comorbilidades*	34 (32%)	8 (7%)	23 (32%)	32 (29%)	97 (23%)	< 0,001
FR negativo*	96 (91%)	119 (98%)	66 (96%)	105 (98%)	386 (96%)	0,032
Monoterapia*	43 (40%)	80 (65%)	30 (43%)	31 (28%)	184 (45%)	< 0,001
Tto. FAMEb*	70 (66%)	52 (42%)	61 (86%)	93 (84%)	276 (67%)	< 0,001
Línea de tto.*						
Primera	n=39 (25%)	n=69 (43%)	n=30 (19%)	n= 21 (13%)	n = 159	
Azatioprina	0	1	0	0	1 (1%)	
Ciclosporina A	0	4 (6%)	0	3 (14%)	7 (4%)	
Hidroxicloroquina	0	0	0	1 (5%)	1 (1%)	
Leflunomida	3 (10%)	1 (1%)	0	1 (1%)	6 (4%)	
Micofenolato M.	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	
Metotrexato	34 (85%)	59 (86%)	29 (97%)	10 (48%)	132 (83%)	
Salazopyrina	0	2 (3%)	1 (3%)	4 (19%)	7 (4%)	
Tacrolimus	2 (5%)	1 (1%)	0	2 (10%)	5 (3%)	
Segunda	n= 24 (25%)	n= 26 (27%)	n=14 (15%)	n=30 (32%)	n = 94	
Azatioprina	0	1 (4%)	1 (7%)	2 (7%)	4 (4%)	
Ciclosporina A	4 (16%)	1 (4%)	0	7 (23%)	12 (13%)	
Hidroxicloroquina	0	2 (8%)	0	2 (7%)	4 (4%)	
Leflunomida	8 (32%)	6 (23%)	3 (21%)	7 (23%)	24 (25%)	0,002
Micofenolato M.	0	1 (4%)	1 (7%)	1 (3%)	3 (3%)	
Metotrexato	10 (40%)	11 (42%)	9 (64%)	6 (20%)	36 (38%)	
Salazopyrina	1 (4%)	2 (8%)	0	4 (13%)	7 (7%)	
Tacrolimus	1 (4%)	2 (8%)	0	1 (3%)	4 (4%)	
≥ Tercera	n=43 (27%)	n=29 (18%)	n=27 (17%)	n=60 (38%)	n = 159	
Azatioprina	3 (7%)	1 (3%)	3 (11%)	8 (13%)	15 (9%)	
Ciclosporina A	2 (5%)	2 (7%)	1 (4%)	9 (15%)	14 (9%)	
Hidroxicloroquina	0	1 (3%)	0	4 (7%)	5 (3%)	
Leflunomida	18 (42%)	7 (24%)	6 (22%)	14 (23%)	45 (28%)	
Micofenolato M.	1 (2%)	0	0	4 (7%)	5 (3%)	
Metotrexato	11 (26%)	12 (41%)	16 (59%)	5 (8%)	44 (28%)	
Salazopyrina	1 (2%)	1 (3%)	1 (4%)	3 (5%)	6 (4%)	
Tacrolimus	7 (16%)	5 (17%)	0	13 (22%)	25 (16%)	

Tto= tratamiento

FR= factor reumatoide

FAMEb= fármaco modificador de enfermedad biológico

*p < 0,05 para la prueba de χ^2

2.3. Fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados.

Se registraron 194 tratamientos con FAME biológicos en pacientes con AIJ. Los fármacos administrados se muestran en la tabla IX. Se excluyeron los tratamientos con Abatacept (n=2), Certolizumab (n=2) y Rituximab (n=1) debido al escaso número de episodios. Los más utilizados fueron Etanercept (50%), Adalimumab (28%) e Infliximab (10%). El fármaco biológico recibido se relacionó con el sexo, la categoría ILAR, los ANA, el FR, tener uveítis asociada, haber recibido el fármaco en monoterapia, la línea de tratamiento en la cual el fármaco fue administrado y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento ($p < 0,05$).

Hubo predominio del sexo femenino en todos los FAME biológicos administrados excepto en el caso de Anakinra, en el cual predominó el sexo masculino (66%). En los pacientes con AIJ oligoarticular se administraron Adalimumab (44%) y Etanercept (40%), en aquellos con forma sistémica Anakinra (89%) y en aquellos con artritis relacionada con entesitis Infliximab (30%). Adalimumab fue el fármaco más administrado en pacientes con uveítis (49%). En los pacientes con AIJ y ANA positivos, los fármacos más administrados fueron Adalimumab (71%) y Etanercept (55%).

Los fármacos biológicos más administrados en monoterapia fueron Anakinra (56%) y Tocilizumab (56%). Predominó Etanercept (68%) como tratamiento de primera línea y Adalimumab (42%) como tratamiento de segunda línea.

Tocilizumab y Adalimumab fueron los fármacos relacionados con un tiempo de evolución mayor de la enfermedad al inicio del tratamiento, siendo la mediana de 129 meses (RIC 215) para Tocilizumab y de 117 meses (RIC 129) para Adalimumab.

Tabla IX. Fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados en pacientes con AIJ (n=194)

	ADA n = 55 (28%)	ANK n = 9 (5%)	ETN n = 96 (50%)	IFX n = 20 (10%)	TCZ n = 9 (5%)	TOTAL n = 194	P
Sexo* femenino	43 (78%)	3 (33%)	71 (73%)	10 (50%)	6 (67%)	138 (71%)	0,049
Categoría ILAR*							<0,001
Oligoarticular	24 (44%)	1 (11%)	38 (40%)	5 (25%)	1 (11%)	70 (36%)	
Poliarticular FR -	2 (4%)	0	14 (15%)	2 (10%)	1 (11%)	19 (10%)	
Poliarticular FR +	3 (5%)	0	7 (7%)	0	1 (11%)	12 (6%)	
Psoriásica	8 (14%)	0	10 (10%)	2 (10%)	2 (22%)	23 (12%)	
Sistémica	2 (4%)	8 (89%)	7 (7%)	2 (10%)	3 (33%)	22 (11%)	
Artritis rel.entesisitis	7 (13%)	0	14 (14%)	6 (30%)	0	28 (14%)	
Indiferenciada	9 (16%)	0	6 (6%)	3 (15%)	1 (11%)	20 (10%)	
Uveítis*	27 (49%)	1 (11%)	15 (16%)	5 (25%)	4 (44%)	55 (28%)	0,001
ANA positivos*	39 (71%)	1 (11%)	53 (55%)	8 (40%)	4 (44%)	108 (55%)	0,028
FR positivo*	10 (19%)	0	8 (9%)	1 (4%)	2 (22%)	23 (12%)	0,021
Monoterapia*	12 (22%)	5 (56%)	42 (43%)	2 (10%)	5 (56%)	67 (34%)	0,012
Línea de tratamiento*							<0,001
- Primera	10 (18%)	5 (56%)	65 (68%)	11 (55%)	0	91 (47%)	
- Segunda	23 (42%)	2 (22%)	20 (21%)	3 (15%)	0	48 (25%)	
- Tercera	22 (40%)	2 (22%)	11 (12%)	6 (30%)	9 (100%)	55 (28%)	
Duración enfermedad al inicio del tto. (RIC), meses	117 (129)	30 (49)	72 (127)	81 (104)	129 (215)	93 (126)	0,002

ADA= adalimumab
 ANK= anakinra
 ETN= etanercept
 IFX= infliximab
 TCZ= tocilizumab

FR= factor reumatoide
 ANA= anticuerpos antinucleares
 Tto.= tratamiento
 *p<0,05 para la prueba de χ^2

No se observó relación entre el fármaco biológico recibido y la etnia, el HLA B27, tener comorbilidades asociadas, haber recibido tratamiento con glucocorticoides, haber recibido infiltraciones intraarticulares o el motivo de retirada del fármaco ($p>0,05$).

En el análisis multivariado mediante regresión logística multinomial, se observó relación estadísticamente significativa entre el fármaco administrado y dos variables: monoterapia y la línea de tratamiento. Al ajustar por fármaco, únicamente se observó relación entre Adalimumab, Etanercept e Infliximab y realizar el tratamiento en combinación con FAME sintético (no en monoterapia). Adalimumab presentó un OR 11.10 (IC 95% 2.06-59.76)($p=0,005$), Etanercept un OR 5,78 (IC 95% 1.06-31.28)($p=0,042$) e Infliximab OR 33.70 (3.79-299.58).

2.3.1. Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.

La duración del tratamiento o supervivencia de los FAME biológicos administrados a pacientes con AIJ ($n=194$) según el FAME biológico se resume en la tabla X. Etanercept y Adalimumab fueron los FAMEb con una supervivencia mayor (mediana de 26 y 24 meses respectivamente).

Se observó relación entre la duración del tratamiento con FAME biológico y la positividad de ANA, tener comorbilidades asociadas, haber presentado un efecto adverso con FAME sintético, el fármaco recibido, haberlo recibido en monoterapia, la línea de tratamiento en la cual fue administrado y el motivo de retirada de éste ($p<0,05$). Se excluyeron los tratamientos con Abatacept (mediana de 7 meses, $n=2$), Certolizumab (14m, $n=2$) y Rituximab (4m, $n=1$).

Una mayor duración del tratamiento (excepto para el tratamiento con Tocilizumab) se relacionó con la positividad para ANA (excepto para el tratamiento con Anakinra), no tener comorbilidades asociadas y realizar el tratamiento biológico en monoterapia. En el caso de Adalimumab, Anakinra e Infliximab, se observó relación entre no presentar efectos adversos con FAME sintéticos y una duración mayor del tratamiento. Los FAME biológicos con una mayor supervivencia como tratamientos

de primera línea fueron Anakinra (mediana de 45 meses) y Adalimumab (42m) y como tratamiento de segunda línea Etanercept (31m) y Adalimumab (23m).

En cuanto a los motivos de retirada de los FAME biológicos, la retirada por remisión clínica se relacionó con una mayor duración del tratamiento para el tratamiento con Anakinra y Adalimumab. Las retiradas por efecto adverso e ineficacia se relacionaron con una duración significativamente menor del tratamiento en todos los fármacos administrados.

Al realizar el análisis de regresión de Cox se observó que la duración o tiempo de evolución de la AIJ al inicio del tratamiento presentó una relación negativa con la duración del tratamiento con FAME biológico ($r^2=0.592$; $p=0,032$). Por tanto, el 59% de la variabilidad en la duración del tratamiento con FAME biológico sería explicada por el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento en este modelo.

Tabla X. Duración del tratamiento (meses) de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados en pacientes con AIJ (n= 194)

	Adalimumab n = 55	Anakinra n = 9	Etanercept n = 96	Infliximab n = 20	Tocilizumab n = 9	p
Duración tto. según FAMEb* Mediana (RIC), meses	24(47)	16(64)	26(30)	8 (11)	13(26)	0,002
ANA* positivo	30 (42, n=39)	10 (n=1)	28 (34, n=52)	11 (9, n=8)	19 (28, n=4)	0,041
Sin comorbilidades*	29 (39, n=32)	39 (59, n=4)	3 (40, n=66)	9 (12, n=11)	13 (n=3)	0,001
Sin EA FAMEs*	32 (45, n=20)	68 (n=2)	25 (28, n=55)	12 (17, n=8)	13 (n=1)	0,039
Monoterapia*	41 (57, n=12)	45 (75, n=5)	39 (57, n=41)	19 (n=2)	12 (40, n=5)	<0,001
Línea de tto.* Mediana (RIC)						0,017
. Primera	42 (31, n= 10)	45 (81, n=5)	24 (32, n= 64)	11 (10, n= 11)	0	
. Segunda	23 (43, n= 23)	10 (n=2)	31 (32, n=20)	5 (n = 3)	0	
. Tercera	16 (51, n= 22)	7 (n=2)	21 (29, n= 11)	7 (18, n= 6)	13 (26, n=9)	
Motivo retirada*						0,05
. Efecto adverso	9 (20, n= 10)	10 (n= 1)	17 (16, n= 12)	2 (9, n= 6)	12 (n= 3)	
. Remisión clínica	63 (n= 1)	33 (n= 1)	26 (48, n= 7)	2 (n= 1)	4 (n= 3)	
. Intolerancia	0	0	27 (n= 1)	0	0	
. Ineficacia	4 (13, n= 12)	4 (n= 3)	23 (30, n= 27)	12 (10, n= 10)	0	
. Cirugía	0	23 (n= 3)	0	0	0	
. Otros	30 (n= 3)	0	18 (26, n= 9)	4 (n= 1)	0	
. Embarazo	20 (n= 1)	0	0	0	0	

RIC = rango intercuartil

EA = efecto adverso

FAMEs = FAME sintético

Tto. = tratamiento

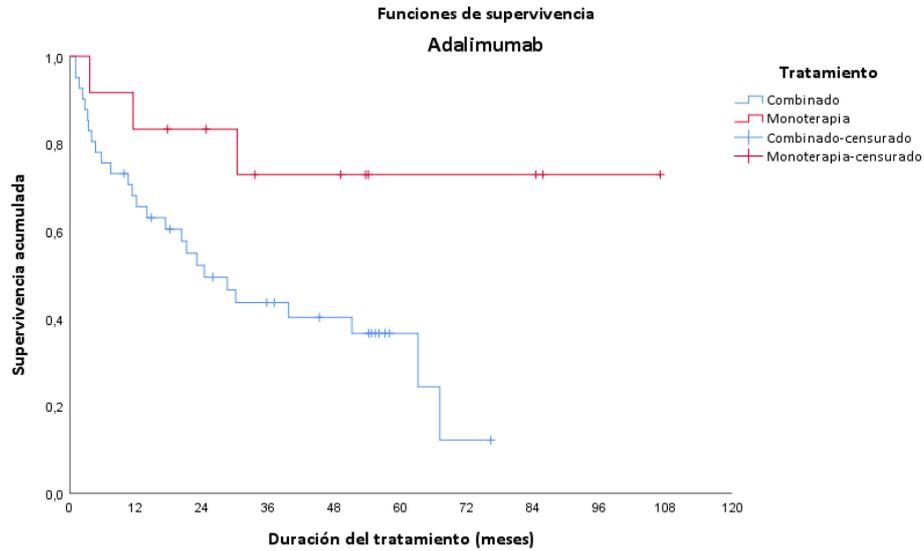
* p<0,05 para la prueba de Kruskal Wallis o U de Mann Whitney

No se observó relación entre la duración del tratamiento según el fármaco administrado y el sexo, la etnia, la categoría ILAR, el FR, el HLA B27, tener uveítis o comorbilidades asociadas, el número de FAME sintéticos recibido, el número de efectos adversos sufridos con FAME sintéticos o haber recibido glucocorticoides orales o infiltraciones intraarticulares.

El análisis multivariado mediante regresión lineal multinomial, las variables relacionadas con la duración del tratamiento con FAME biológico fueron la presencia de comorbilidades (β -8.70, $p=0,038$) y administrar el fármaco en monoterapia (β 22.41, $p<0,001$). Al ajustar por fármaco no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa.

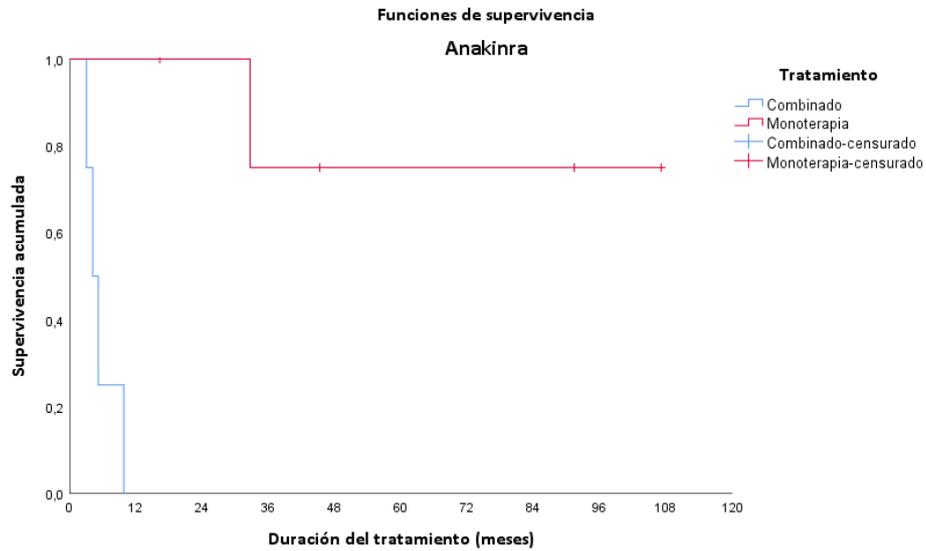
Dado que las variables que se relacionaron de forma más significativa con la duración del tratamiento fueron la administración del fármaco en monoterapia y la presencia de comorbilidades asociadas, se realizó un análisis de supervivencia de *Log-Rank*. Los gráficos de supervivencia comparando la duración del tratamiento según el tratamiento combinado o en monoterapia de Adalimumab, Anakinra y Etanercept se muestran a continuación, en las figuras 11 a 14. No se observaron diferencias en los tratamientos con Infliximab y Tocilizumab entre ambas pautas de tratamiento ($p>0,05$). En relación con la presencia de comorbilidades asociadas, únicamente se observaron diferencias en la duración del tratamiento con Etanercept ($p<0,001$).

Figura 11. Supervivencia o duración del tratamiento de Adalimumab en combinación con otro FAME o en monoterapia (n= 55)



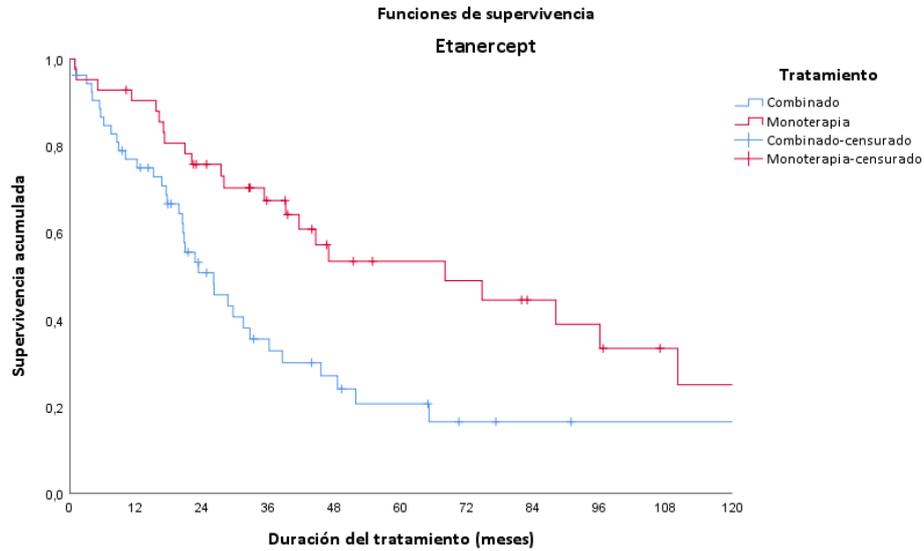
La mediana de duración del tratamiento con Adalimumab en combinación con otros FAME fue de 22 meses (RIC 47, n= 44) y en monoterapia de 36 meses (RIC 73, n=11)(p=0,021).

Figura 12. Supervivencia o duración del tratamiento de Anakinra en combinación con otro FAME o en monoterapia (n= 9)



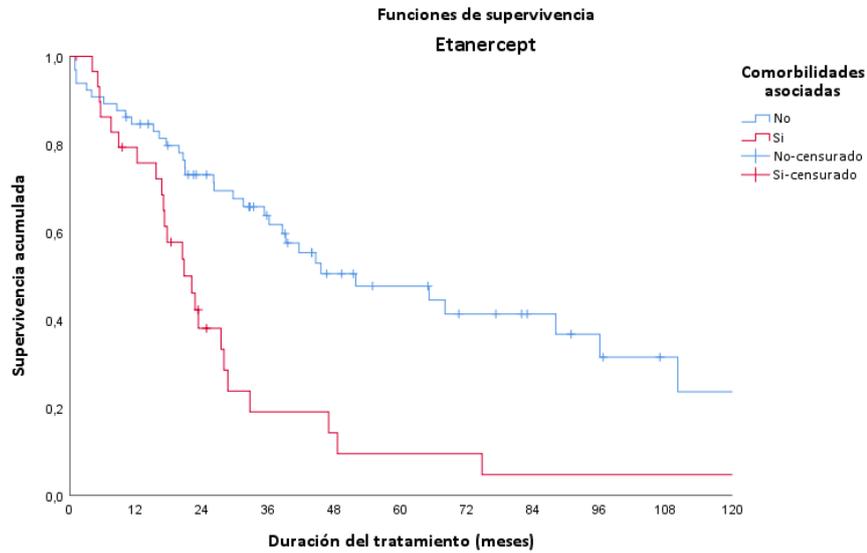
La mediana de duración del tratamiento con Anakinra en combinación con otro FAME fue de 5 meses (RIC 5, n= 4), y en monoterapia de 45 meses (RIC 75, n= 5)(p= 0,003).

Figura 13. Supervivencia o duración del tratamiento de Etanercept en combinación con otro FAME o en monoterapia (n= 96)



La mediana de duración del tratamiento con Etanercept en combinación con otro FAME fue de 23 meses (RIC 29, n= 57), y en monoterapia de 35 meses (RIC 47, n= 40)(p= 0,00).

Figura 14. Supervivencia o duración del tratamiento de Etanercept según la ausencia o presencia de comorbilidades asociadas (n= 96)



La mediana de duración del tratamiento con Etanercept en ausencia de comorbilidades asociadas fue de 33 meses (RIC 37, n= 67), y en aquellos con comorbilidades de 19 meses (RIC 18, n= 30)($p < 0,001$).

2.3.2. Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.

Se registraron 194 tratamientos con FAME biológico (n=194). De éstos, se retiró el tratamiento en el 60% de los casos (n=116). Los diferentes motivos se detallan en la tabla XI. Predominó la retirada por ineficacia (28%), seguido de la retirada o interrupción por la aparición de un efecto adverso (17%) y por remisión clínica de la enfermedad (5%) y otros motivos (como la decisión del paciente o de los padres de retirar el tratamiento)(7%). Se registró una retirada debido a intolerancia con Etanercept (<1%), tres interrupciones por cirugía de Adalimumab (3%) y una interrupción por embarazo de Adalimumab (<1%). Estos motivos de retirada se excluyeron del posterior análisis debido al escaso número de casos.

Se observó una relación entre el motivo de retirada del FAMEb y tener uveítis asociada, el Factor Reumatoide, realizar el FAMEb en combinación con FAME sintético, haber presentado algún efecto adverso con FAME sintético y el número de efectos adversos registrado con FAMEs. En los pacientes con AIJ y uveítis asociada, predominó la retirada por ineficacia (42%) y efecto adverso (27%). En los pacientes que recibieron el FAME biológico en combinación con FAME sintético, y en aquellos en los que había aparecido algún efecto adverso con FAMEs, predominaron las retiradas por la aparición de efecto adverso (85% y 79% respectivamente) y por ineficacia (82% y 73% respectivamente). En aquellos que no habían presentado ningún efecto adverso con FAME sintético, predominó la retirada por remisión clínica (80%), en cambio, en aquellos que habían presentado uno o dos efectos adversos predominó la retirada o interrupción por la aparición de un efecto adverso (33% y 30% respectivamente).

En un posterior análisis mediante regresión logística multinomial, se observó que la variable finalmente seleccionada por el modelo, y por tanto la de mayor peso en relación con los motivos de retirada de los FAME biológicos fue realizar el FAMEb en monoterapia (p=0,039).

No se observó relación entre el motivo de retirada del FAME biológico y el sexo, la etnia, la categoría ILAR, los ANA, el HLA B27, la presencia de comorbilidades asociadas, el número de FAME sintéticos recibido, haber recibido glucocorticoides

orales o infiltraciones intraarticulares, el fármaco administrado, la línea de tratamiento en la cual fue administrado o el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento con FAME biológico ($p>0,05$).

Posteriormente, se realizó el análisis segmentando por categoría ILAR. No fue posible extraer conclusiones, respecto a los posibles factores relacionados con el motivo de retirada, debido al escaso número de casos.

Tabla XI. Motivos de retirada o interrupción de los FAME biológicos

	Efecto adverso n=33 (17%)	Remisión Clínica n=10 (5%)	Ineficacia n=55 (28%)	Otros n=13 (7%)	TOTAL n=116 (60%)	P
Uveítis*	9 (27%)	0	23 (42%)	2 (15%)	37 (28%)	0,037
FR negativo*	28 (90%)	9 (90%)	43 (78%)	13 (100%)	95 (82%)	0,007
FAMEb y FAMEs*	28 (85%)	6 (60%)	45 (82%)	5 (39%)	88 (76%)	0,006
EA con FAMEs*	26 (79%)	2 (22%)	40 (73%)	3 (23%)	75 (65%)	0,001
Nº EA con FAMEs*						0,012
- 0	8 (24%)	8 (80%)	16 (29%)	10 (77%)	43 (37%)	
- 1	11 (33%)	1 (10%)	13 (23%)	1 (8%)		
- 2	10 (30%)	0	15 (27%)	1 (8%)		
- 3	1 (3%)	1 (10%)	0	0		
- 4	2 (6%)	0	5 (9%)	1 (8%)		
- 5	1(3%)	0	6 (11%)	0		

FR = factor reumatoide

FAMEb y FAMEs = fármaco modificador de enfermedad biológico em combinación con sintético

EA= efecto adverso

Nº EA= número de efectos adversos

* $p<0,05$ para la prueba de χ^2

2.4. Efectos adversos registrados en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad

De los 206 pacientes tratados con FAME, un 33% (n=68) presentaron al menos un efecto adverso durante el seguimiento (duración máxima del seguimiento de hasta 35 años), el 40% de los tratados con FAME biológico (n=92) y el 27% de los tratados con FAME sintético en monoterapia o combinación con otro FAME sintético (n=113)(p=0.042).

En total, los pacientes con AIJ recibieron 764 tratamientos con FAME: 75% con FAME sintético (n=570) y 25% con FAME biológico (n=194). Se registraron 143 efectos adversos (19%). La mediana del número de efectos adversos por paciente fue de cero en ambos grupos (p>0.05), con un rango de cero hasta 5 efectos adversos por paciente. Los EA observados agrupados según el tratamiento con FAME recibido en el momento del EA (FAME sintético en monoterapia, FAME sintéticos en combinación, FAME sintético y biológico y FAME sintético en monoterapia) se detallan en la tabla XII. Se observó un mayor número de EA cuando se administró tratamiento combinado con FAME sintético y FAME biológico (42%). El tratamiento recibido en el momento en que apareció el EA se relacionó con el tipo de EA, la línea de tratamiento en la cual se recibieron los FAME, y la acción tomada por el reumatólogo pediátrico ante el EA (p<0,05).

En los tratamientos administrados con FAME sintético en monoterapia predominaron los EA de tipo gastrointestinal-hepático (44%), concretamente cuando éste fue administrado como primera línea de tratamiento (62%). En los tratamientos con FAME sintético en combinación, con otros FAME sintéticos o con FAME biológico, predominaron las infecciones (35 y 38% respectivamente) y cuando el FAME fue administrado como tercera u otras líneas de tratamiento (39% y 50% respectivamente). En el momento del EA, un 76% de los tratamientos con FAME se acompañó de tratamiento coadyuvante con glucocorticoides sin diferencias entre grupos (p=0,860). Predominaron los EA moderados (50%) y leves (40%), que se relacionaron de forma probable con el/los FAME recibido/s (64%) y que resolvieron sin secuelas (95%) sin observarse diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento (p>0,05). Ante la aparición del EA, en los tratamientos con

FAME sintéticos administrados en monoterapia y en combinación con FAME biológico predominó la retirada definitiva del FAME relacionado con el EA observado (46% y 53% respectivamente), en cambio en los tratamientos con FAME sintético en combinación con otro FAME sintético predominó la interrupción del FAME relacionado con el EA observado (52%).

La mediana de duración del tratamiento hasta la aparición del efecto adverso fue de 11 meses (RIC 17). Se observó relación entre la duración del tratamiento hasta la aparición del EA con el Factor Reumatoide, recibir el FAME en monoterapia, el FAME sintético recibido y la línea de tratamiento en la cual el FAME fue administrado ($p < 0,05$). Se observó una duración mayor del tratamiento hasta la aparición del EA en los pacientes FR positivo (mediana 22 meses, RIC 59), en los tratamientos con Metotrexato (mediana 20 meses, RIC 24) y Tacrólimus (20 meses, RIC 43), en aquellos que recibieron tratamiento combinado (FAMEs y FAMEb) (18 meses, RIC 28), y cuando recibían el FAME como primera línea de tratamiento (22 meses, RIC 66). Mediante el análisis de regresión de Cox se observó una relación negativa entre la duración del tratamiento hasta la retirada por efecto adverso y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento ($r^2 = 0,03$; $p = 0,030$). No se observó relación entre la duración del tratamiento hasta la aparición de un efecto adverso y el resto de las variables clínicas, inmunológicas y farmacológicas ($p > 0,05$, IC 95%).

Posteriormente, en el análisis multivariado se observó una relación negativa entre la duración del tratamiento hasta la aparición del efecto adverso con la línea de tratamiento [β -10.92, IC 95% (-16.48) - (-5.36)] ($p < 0,001$) y administrar el tratamiento en monoterapia [β -21.85, IC 95% (-31.74) - (-11.95)].

En relación con los EA de especial interés en pacientes con AIJ tratados con FAME, se registraron 2 casos de tuberculosis (1 paciente recibía ADA y MTX y el otro ADA y LEF, en el momento del EA), 2 casos de uveítis con ETN en monoterapia y 4 casos de psoriasis paradójica (3 con ETN, 1 con ADA y 1 con LEF). No se registraron casos de enfermedad desmielinizante, enfermedad inflamatoria intestinal ni neoplasias malignas.

Los efectos adversos observados muy graves se muestran en la tabla XIII. Predominaron las infecciones en pacientes que recibían FAME sintético combinado con FAME biológico y glucocorticoides en el momento del EA. Predominó la retirada definitiva del fármaco y todos resolvieron sin secuelas tras retirar o interrumpir los fármacos relacionados con el EA.

Tabla XII. Efectos adversos observados en pacientes con AI tratados con fármacos modificadores de enfermedad (n=143)

	FAME sintético monoterapia n= 48 (34%)	FAME sintéticos en combinación n= 31 (22%)	FAME sintético y biológico n= 60 (42%)	FAME biológico monoterapia n= 4 (3%)	TOTAL n=143	p
Tipo de efecto adverso*						0,022
Infecciones	10 (21%)	11 (35%)	23 (38%)	2 (50%)	46 (32%)	
Gastrointestinal-hepático	21 (44%)	8 (26%)	4 (7%)	0	33 (23%)	
Cutáneo	10 (21%)	4 (13%)	16 (26%)	1 (25%)	31 (22%)	
Hematológico	1 (2%)	2 (6%)	3 (5%)	0	6 (4%)	
Neurológico	2 (4%)	3 (10%)	4 (7%)	0	9 (6%)	
Reacción inyección/infusional	2 (4%)	0	6 (10%)	1 (25%)	9 (6%)	
Miscelánea	2 (4%)	3 (10%)	4 (7%)	0	9 (6%)	
Línea de tratamiento*						0,007
Primera	30 (62%)	9 (29%)	19 (32%)	1 (25%)	58 (40%)	
Segunda	9 (19%)	10 (32%)	11 (18%)	1 (25%)	31 (22%)	
≥ Tercera	9 (19%)	12 (39%)	30 (50%)	2 (50%)	54 (38%)	
Tto. con glucocorticoides durante el EA	37 (77%)	24 (77%)	46 (75%)	2 (67%)	109 (76%)	0,860
Intensidad						0,124
Leve	26 (54%)	14 (45%)	16 (27%)	0	56 (40%)	
Moderado	21 (44%)	15 (48%)	33 (55%)	1 (25%)	70 (50%)	
Grave	0	2 (7%)	4 (7%)	2 (50%)	8 (4%)	
Muy grave/severo	1 (2%)	0	7 (12%)	1 (25%)	9 (6%)	
Grado de causalidad						0,261
Posible	11 (23%)	8 (22%)	18 (29%)	0	37 (26%)	
Probable	34 (71%)	22 (71%)	34 (56%)	2 (67%)	92 (64%)	

Definitiva	3 (21%)	1 (7%)	9 (15%)	1 (33%)	14 (10%)	
Desenlace						0,463
Resuelto sin secuelas	46 (96%)	28 (90%)	59 (97%)	3 (100%)	136 (95%)	
Mejoría	1 (2%)	2 (7%)	0	0	3 (2%)	
Cronicidad	1 (2%)	1 (3%)	2 (3%)	0	4 (3%)	
Acción*						0,001
Ninguna	6 (12%)	4 (13%)	7 (11%)	0	17 (12%)	
Disminución de dosis	0	0	1 (2%)	1 (33%)	2 (1%)	
Interrupción	20 (42%)	16 (52%)	21 (34%)	0	57 (40%)	
Retirada definitiva	22 (46%)	11 (35%)	32 (53%)	2 (67%)	67 (47%)	

FAME= fármaco modificador de enfermedad

Tto.= tratamiento

EA = efecto adverso

*p < 0,05 para la prueba de χ^2

Tabla XIII. Efectos adversos muy graves observados en pacientes con AIJ tratados con FAME modificadores de enfermedad sintéticos y biológicos (n=9)

	Categoría ILAR	Fármaco relacionado	Otros fármacos	Acción	Desenlace
Neumonía lipoidea y neutropenia febril^a	Sistémica	Tocilizumab Micofenolato	Gc	Interrupción (ambos)	Resuelto
Primoinfección varicela^a	Sistémica	Tocilizumab Micofenolato	Gc	Interrupción (ambos)	Resuelto
Infección CMV y SAM^a	Sistémica	Adalimumab	Ciclosporina Gc	Retirada	Resuelto
Cefalea severa	Oligoarticular extendida	Leflunomida	Gc	Retirada	Resuelto
1º varicela: neumonía necrotizante y shock séptico	Oligoarticular extendida	Infliximab	Metotrexato Gc	Retirada	Resuelto
Pielonefritis aguda^b	Oligoarticular persistente	Metotrexato Etanercept	No	Retirada	Resuelto
Celulitis grave	Psoriásica	Metotrexato Adalimumab	Gc	Retirada	Resuelto
Neutropenia febril	Indiferenciada	Rituximab	Metotrexato Gc	Retirada	Resuelto
Reactivación VHS-I	Indiferenciada	Etanercept	No	Retirada	Resuelto

CMV= citomegalovirus

SAM= síndrome de activación macrófaga

VHS-I= virus Herpes Simple tipo 1

Gc= glucocorticoides

^aPaciente con AIJ sistémica con mutación en CIAS1

^bPaciente con reflujo vesico-ureteral bilateral congénito

2.5. Remisión clínica de pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad

Durante el estudio retrospectivo el 64% de los pacientes alcanzó la RC de la enfermedad al menos una vez (131 de 206). Del total de 764 tratamientos administrados, se registraron 199 episodios en los cuales el paciente se encontraba en remisión clínica de la enfermedad. En la tabla XIV pueden observarse las variables más relevantes en relación con los tratamientos administrados en estado de remisión clínica de la enfermedad según el grupo de tratamiento con FAME administrado. Predominó la remisión clínica en los pacientes tratados con FAME sintético en monoterapia (53%). Los períodos de remisión clínica, ajustados según el grupo de tratamiento, se relacionaron con la categoría oligoarticular, el HLA B27 negativo, no haber presentado efectos adversos con FAME sintético, el FAME sintético administrado, haber optimizado la dosis de fármaco, la pauta de optimización y la retirada tras la optimización de dosis del tratamiento ($p < 0,05$).

Predominó la RC pacientes con AIJ oligoarticular, especialmente el subtipo persistente, no tener HLA B27 y no haber presentado ningún EA con FAME sintético en los períodos de remisión clínica para todos los grupos de tratamiento. Cabe destacar que se relacionó el no haber presentado ningún EA con FAME sintético con la administración del FAME sintético en monoterapia (76%). En relación con el FAME sintético administrado en remisión clínica de la enfermedad, Metotrexato en monoterapia fue el fármaco más administrado (76%).

Durante los períodos de remisión clínica, se optimizó la dosis del 66% de los tratamientos ($n=132$). La mediana de duración del tratamiento hasta la optimización de dosis del fármaco fue de 30 meses (RIC 45). La mediana del número de optimizaciones para un mismo fármaco fue de 2 (RIC 1), con un rango de 1 a 6 optimizaciones de dosis. Predominó la optimización de dosis en los FAME sintéticos administrados en monoterapia (75%) y en los FAME biológicos administrados en monoterapia (62%). No se observaron diferencias en cuanto al método u orden (primero FAME sintético o primero FAME biológico) ($p > 0,05$). En los pacientes tratados con FAME sintéticos en combinación con FAME biológico predominó la optimización del FAME sintético en primer lugar (73%). La mediana de duración de

la optimización fue de 16 meses (RIC 28) con una tasa de recaídas durante la misma del 14%, sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p > 0,05$, IC 95%). No se observaron diferencias al comparar la tasa de recaídas durante la optimización en función de cómo se realizó (aumento del intervalo, disminución de dosis o ambas) o de qué FAME (sintético o biológico) se optimizó en primer lugar ($p > 0,05$).

En el posterior análisis multivariado, finalmente se relacionó la RC según el grupo de tratamiento administrado con el HLA B27 y haber optimizado la dosis del fármaco ($p = 0,01$ en ambos casos).

Se retiraron un 62% de los tratamientos por remisión clínica de la enfermedad, sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p > 0,05$). La duración del tratamiento hasta la retirada por RC se relacionó únicamente con la pauta de tratamiento administrada. Predominó una duración del tratamiento hasta la retirada por remisión clínica menor en el grupo de FAME sintético administrado en monoterapia (mediana 31 meses, RIC 26) ($p = 0,037$). No se observó asociación entre el tiempo hasta la retirada por remisión clínica y el resto de las variables clínicas, inmunológicas o farmacológicas ($p > 0,05$, IC 95%).

Tras la retirada de los tratamientos por remisión clínica, hubo un 64% de recaídas ($n = 79$), con una mediana de tiempo hasta la recaída de 14 meses (RIC 32), sin observarse diferencias entre los grupos de tratamiento ($p > 0,05$). De estas recaídas, un 33% se produjeron en tratamientos cuya dosis estaba optimizada ($n = 26$). Se relacionó la recaída tras la retirada del tratamiento con la administración del FAME (sintético o biológico) en monoterapia y la optimización de la dosis del fármaco antes de la recaída ($p < 0,05$). Predominó no sufrir una recaída tras la retirada del tratamiento en los pacientes tratados con FAME sintético en monoterapia (86%, $n = 23$), en aquellos con AIJ oligoarticular (93%, $n = 38$), y en los que se había optimizado el tratamiento antes de la retirada (77%, $n = 50$) ($p < 0,05$). Al repetir el análisis ajustando por categoría ILAR de AIJ, estos resultados se confirmaron para la categoría oligoarticular ($p < 0,05$).

Posteriormente, al realizar el análisis multivariado, se observó también una relación estadísticamente significativa entre la recaída tras la retirada del tratamiento y la categoría oligoarticular persistente, recibir el FAME en monoterapia, y haber

optimizado la de dosis del fármaco antes de la retirada ($p < 0,05$). No se relacionó la recaída tras la retirada del tratamiento con el FAME administrado, la línea de tratamiento en la cual se había administrado, ni con el número, método u orden (la dosis de qué FAME, sintético o biológico, se optimiza en primer lugar) de optimización de dosis ($p > 0,05$). En este estudio, no se identificaron otros factores sociodemográficos, clínicos o inmunológicos que se relacionaran de forma estadísticamente significativa con la recaída tras la retirada del tratamiento. El análisis segmentado por categoría ILAR no se realizó debido al escaso número de casos esperado.

Al finalizar el estudio retrospectivo, el 18% de los pacientes estaban en remisión clínica fuera de tratamiento ($n=37$). De éstos, 28 fueron excluidos por mantener la remisión y no precisar tratamiento con FAME durante el estudio prospectivo. De los 764 tratamientos recogidos, se continuaba administrando el 31% ($n=236$). De éstos, 60 se administraban en pacientes en estado de remisión clínica de la enfermedad. Predominó la no retirada del tratamiento en aquellos pacientes en remisión clínica en tratamiento con FAME biológico en monoterapia (63%) y en aquellos tratados con FAME sintético en combinación con FAME biológico (48%) ($p=0,001$).

Tabla XIV. Remisión clínica en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad según el grupo de tratamiento (n=191)

	FAMEs monoterapia n= 106 (53%)	FAMEs en combinación n= 37 (19%)	FAMEs y FAMEb n= 48 (24%)	FAMEb monoterapia n= 8 (4%)	Remisión clínica, total n=199	P
Categoría ILAR						
 Oligoarticular*	66 (62%)	18 (49%)	25 (52%)	3 (1%)	112 (56)	0,003
 Persistente*	61 (92%)	13 (72%)	17 (68%)	1 (33%)	92 (82)	0,001
HLA B27* negativo	8 (84%)	33 (89%)	25 (52%)	6 (75%)	153 (85%)	0,023
No haber presentado EA con FAME sintético*	81 (76%)	24 (65%)	33 (69%)	1 (13%)	139 (70%)	0,005
FAME sintético recibido* Metotrexato	78 (74%)	18 (49%)	15 (31%)	0	108 (54%)	<0,001
Tratamientos optimizados*	80 (75%)	18 (49%)	29 (60%)	5 (62%)	132 (66%)	0,018
 Pauta de optimización						0,071
. Aumento del intervalo	35 (44%)	8 (44%)	12 (41%)	6 (100%)	61	
. Disminución de dosis	30 (37%)	7 (39%)	15 (31%)	0	46	
. Ambos	15 (19%)	3 (17%)	1 (3%)	0	19	
 Duración optimización, meses, mediana (RIC)	15 (20)	14 (27)	21 (25)	40 (30)	16 (28)	0,190
 Recaída durante optimiz.	10 (13%)	5 (28%)	4 (14%)	0	19 (14%)	0,330
 Retirada tras optimización*	69 (86%)	16 (89%)	10 (34%)	1 (13%)	95 (72%)	<0,001
Retiradas por RC	71 (67%)	29 (78%)	21 (44%)	3 (38%)	124 (62%)	0,728
 Duración tto. hasta retirada por RC*, meses, mediana (RIC)	31 (26)	42 (43)	34 (54)	68 (71)	31 (30)	0,037
 Recaída tras retirada	50 (70%)	16 (55%)	11 (52%)	2 (67%)	79 (64%)	0,783
 Tiempo hasta la recaída, meses, mediana (RIC)	13 (25)	42 (41)	10 (18)	14	14 (32)	0,122

EA = efecto adverso; RIC= rango intercuartil; RC= remisión clínica; * p<0,05 para las pruebas de χ^2 y Kruskal Wallis.

3. Estudio prospectivo

3.1. Pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de la enfermedad

Se incluyeron en el estudio prospectivo 159 pacientes. El 73% fueron niñas (n=116), con una mediana de edad al inicio de la enfermedad de 4 años (RIC 6) y una mediana de tiempo hasta el diagnóstico de 5 meses (RIC 10). Predominaron la etnia caucásica (93%, n=148) y la categoría oligoarticular (52%, n=82), y dentro de ésta un 73% fueron oligoarticulares persistentes (n=60). Se registró un 70% de ANA positivos (n=109), un 6% de FR positivo (n=9) y un 18% de HLA B27 positivos (n=25). Un 25% presentaban uveítis (n=40) y un 22% comorbilidades (n=35) asociadas a la AIJ. La mediana de número de FAME sintéticos y biológicos utilizados por paciente fue de uno (rango de 1 a 3 en ambos casos). Un 95% de los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides orales (n= 151) y un 61% infiltraciones intraarticulares (n=97).

En esta cohorte de pacientes (n=159), se observó relación entre recibir FAME biológico y la positividad de los ANA. Un 61% de los pacientes que recibieron FAME biológico tenían ANA positivos (n=49, p=0,026). Por el contrario, se relacionaron con no recibir FAME biológico la categoría oligoarticular persistente y no tener HLA B27 (p<0,05). De los pacientes que no recibieron FAME biológico, un 85% tenían una AIJ oligoarticular persistente (n=39, p=0,000) y un 91% eran HLA B27 negativo (n=68, p=0,003). Posteriormente, en el análisis multivariado, se relacionó el no recibir FAME biológico con la categoría oligoarticular persistente (OR 7.69, IC 95% 2.28-25.85)(p=0,001).

No se observó relación entre recibir FAME biológico y el resto de las variables sociodemográficas, clínicas e inmunológicas (p>0,05).

En los pacientes incluidos en el prospectivo no se observó relación entre la categoría oligoarticular y recibir FAME biológico. Por el contrario, si se observó relación entre la categoría ILAR y el sexo, la positividad para los ANA, el FR y el HLA B27 de forma muy similar a la observada en el estudio retrospectivo (p<0,05).

La presencia de uveítis asociada a la AIJ se relacionó con el sexo femenino, la categoría oligoarticular, la positividad de los ANA y haber recibido infiltraciones intraarticulares, también de forma muy similar a lo observado en el estudio retrospectivo ($p < 0,05$).

De los 159 pacientes con AIJ incluidos en el prospectivo, un 87% recibió FAME sintético ($n=138$) y un 52% FAME biológico ($n=82$). Los FAME sintéticos y biológicos recibidos por los pacientes se muestran en los gráficos 2 y 3. En los pacientes que recibieron FAME sintético, predominó el tratamiento con Metotrexato (50%) y Leflunomida (43%). En los pacientes que recibieron FAME biológico predominaron los tratamientos con Etanercept (50%) y Adalimumab (35%).

Gráfico 2. Pacientes con AIJ que recibieron FAME sintético ($n=138$)

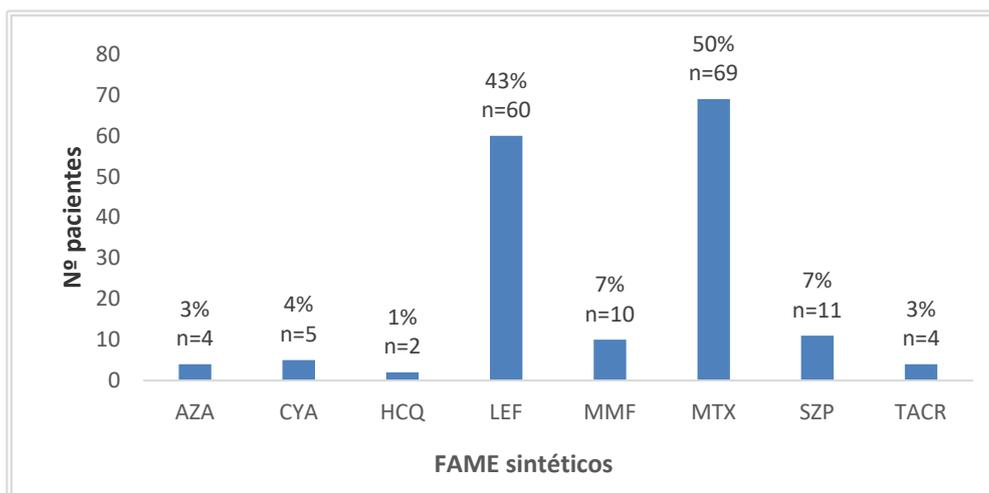
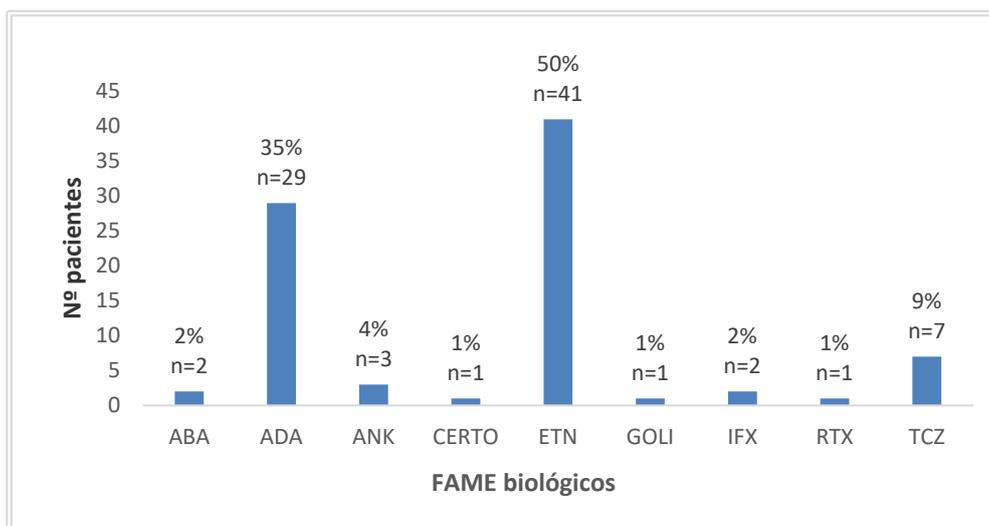


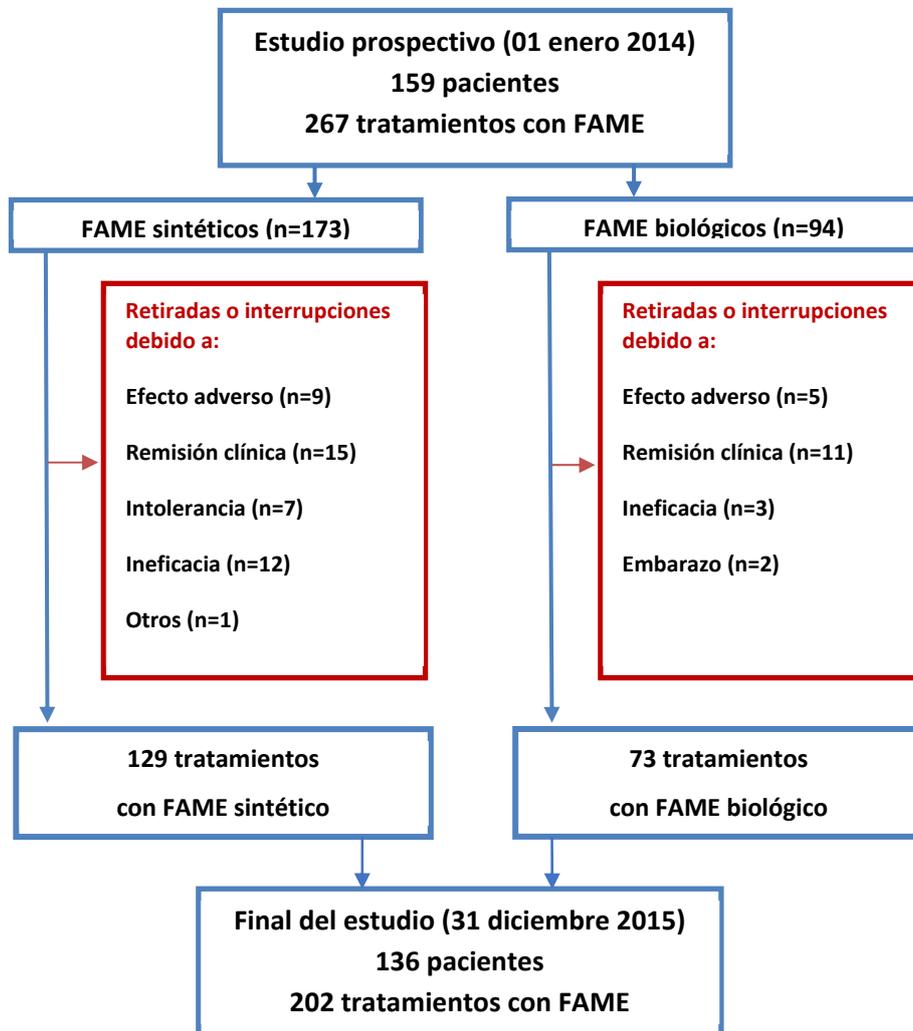
Gráfico 3. Pacientes con AIJ que recibieron FAME biológico (n=82)



Los tratamientos administrados a los 159 pacientes incluidos en el estudio prospectivo se muestran en la figura 15.

Los 159 pacientes con AIJ recibieron un total de 267 tratamientos, un 65% con FAME sintéticos (n=173) y un 35% con FAME biológico (n=94). Al finalizar el estudio prospectivo (31 de diciembre de 2015), 136 pacientes seguían en tratamiento con FAME. Además, se continuaba administrando el 76% del total de tratamientos (n=202), de los cuales el 75% era con FAME sintéticos (n=129) y el 25% con FAME biológicos (n=73).

Figura 15. Tratamientos administrados a los pacientes con AIJ incluidos en el estudio prospectivo (n=267)



3.2. Fármacos modificadores de enfermedad sintéticos administrados.

Los pacientes incluidos en el estudio prospectivo (159) recibieron un total de 173 tratamientos con FAME sintéticos. Los fármacos administrados se resumen en la tabla XV. Se excluyen 4 tratamientos con Azatioprina, 5 tratamientos con Ciclosporina A, 2 tratamientos con Hidroxicloroquina y 4 tratamientos con Tacrólimus, debido al escaso número de casos. El fármaco administrado se relacionó con el sexo, la categoría ILAR, la presencia de uveítis asociada a la AIJ, los ANA, el FR, el HLA B27, haber recibido FAME biológico y la línea de tratamiento en la cual se administró el fármaco ($p < 0,05$).

El sexo femenino predominó en todos los fármacos, excepto en el caso de Sulfasalazina cuyo uso predominó en el sexo masculino (75%). En pacientes con uveítis asociada a la AIJ ($n=48$), los fármacos más administrados fueron Leflunomida (45%, $n=27$) y Micofenolato (50%, $n=6$). En pacientes ANA positivo el fármaco más administrado fue Metotrexato (70%), y en pacientes HLA B27 positivo Sulfasalazina (55%). En los pacientes que habían recibido FAME biológico en combinación con FAME sintético, los fármacos más administrados fueron Leflunomida (50%, $n=30$) y Micofenolato (75%, $n=9$). El fármaco más administrado en primer lugar fue Metotrexato (50%), el más administrado en segundo y tercer u otros lugares fue Leflunomida (43% y 45%, respectivamente).

Posteriormente, en el análisis multivariado, se relacionó el FAME sintético administrado con el sexo, la presencia de uveítis, haber recibido FAME biológico y la línea de tratamiento en la cual el fármaco fue administrado ($p < 0,05$). En el análisis realizado segmentando según el fármaco administrado, no se relacionó ninguna de las categorías de estas variables con cada uno de los fármacos estudiados.

No se observó relación entre el FAME sintético administrado y la etnia, haber recibido glucocorticoides orales o infiltraciones intraarticulares, haber recibido el fármaco en monoterapia o la causa de retirada o interrupción del mismo ($p > 0,05$).

Tabla XV. FAME sintéticos administrados a los pacientes con AIJ (n=173)

	LEF n = 60 (35%)	MMF n = 12 (7%)	MTX n = 74 (43%)	SZP n = 12 (7%)	TOTAL n = 173	p
Sexo* femenino	53 (88%)	10 (83%)	54 (73%)	2 (17%)	131 (76%)	<0,001
Categoría ILAR*						<0,001
Oligoarticular	41 (68%)	7 (58%)	42 (57%)	0	97 (56%)	
Poliarticular FR -	2 (3%)	0	7 (9%)	2 (17%)	14 (8%)	
Poliarticular FR +	2 (3%)	1 (8%)	5 (7%)	0	10 (6%)	
Psoriásica	10 (17%)	0	5 (7%)	0	16 (9%)	
Sistémica	1 (2%)	3 (25%)	1 (1%)	0	6 (4%)	
Artritis entesitis	3 (5%)	1 (8%)	13 (18%)	9 (75%)	26 (15%)	
Indiferenciada	1 (2%)	0	1 (1%)	1 (8%)	4 (2%)	
Uveítis*	27 (45%)	6 (50%)	9 (12%)	1 (8%)	48 (28%)	<0,001
ANA positivos*	50 (83%)	8 (67%)	52 (70%)	4 (33%)	126 (73%)	0,018
FR positivo*	3 (5%)	1 (8%)	5 (7%)	0	12 (7%)	0,050
HLA B27 posit*	6 (11%)	1 (13%)	12 (18%)	6 (55%)	25 (17%)	0,033
Tto. con FAMEb*	30 (50%)	9 (75%)	35 (47%)	5 (42%)	91 (53%)	0,034
Línea de Tto.*						<0,001
- Primera	7 (12%)	1 (9%)	37 (50%)	6 (50%)	52 (30%)	
- Segunda	26 (43%)	0	18 (24%)	3 (25%)	47 (27%)	
- Tercera	27 (45%)	10 (91%)	19 (26%)	3 (25%)	73 (42%)	

LEF= Leflunomida
MMF= Micofenolato Mofetilo
MTX= Metotrexato
SZP= Sulfasalazina
*p<0,05 para la prueba de χ^2

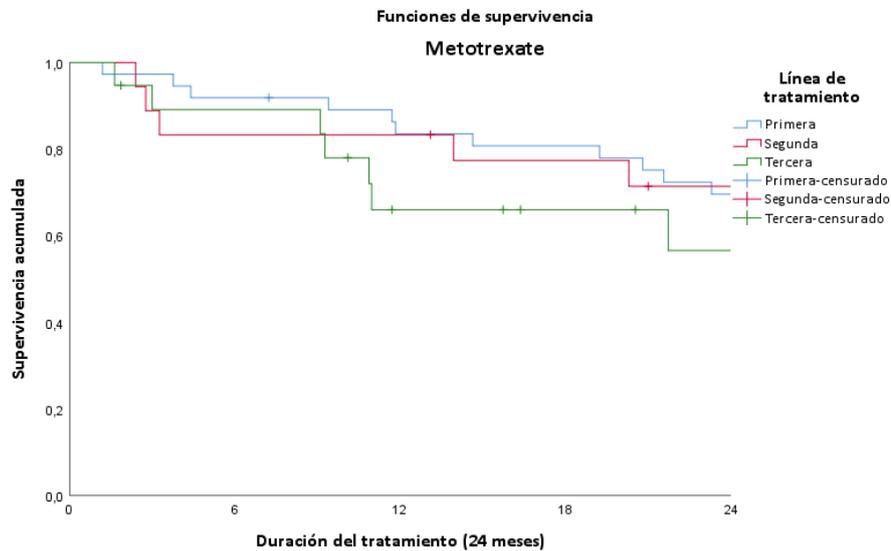
FR= factor reumatoide
ANA= anticuerpos antinucleares
Posit= positivo
Tto.= tratamiento
FAMEb= fármaco modificador de enfermedad biológico

3.2.1. Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos.

La duración de los tratamientos o tiempo de vida de los fármacos a 24 meses (01 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2015) para el global de FAME sintéticos administrado (n= 173) se relacionó con la línea de tratamiento en la cual el FAME sintético fue administrado ($p < 0,05$). No se observó relación entre la duración del tratamiento con FAME sintético y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio de éste. Tampoco se observó relación entre la duración global de los tratamientos y el resto de las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas analizadas ($p > 0,05$).

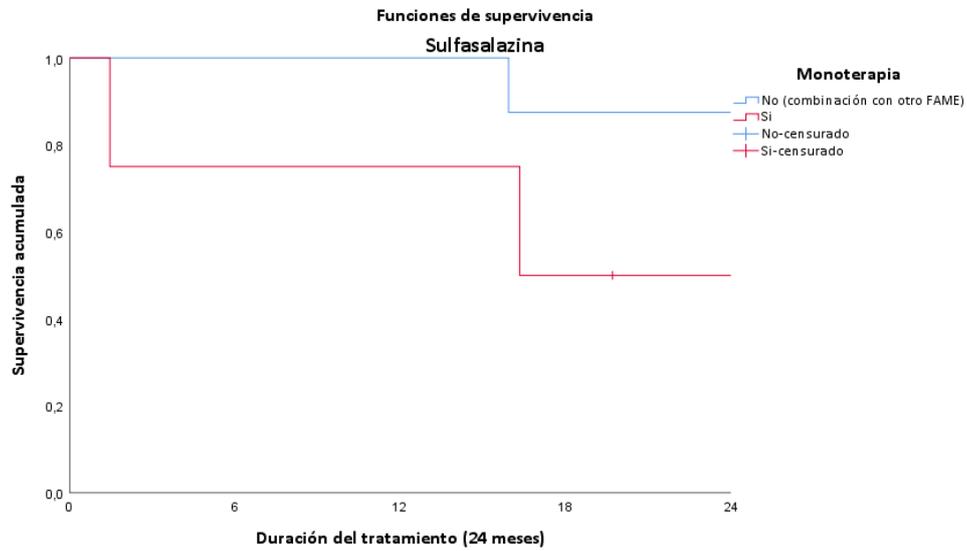
La mediana de supervivencia o duración del tratamiento a 24 meses según el FAME sintético administrado a los pacientes con AIJ (n=173), fue de 24 meses para Leflunomida (RIC 7, n=60), 11 meses para Micofenolato (RIC 18, n=12), 24 meses para Metotrexato (RIC 13, n=74) y de 24 meses para Sulfasalazina (RIC 7, n=12) ($p=0,040$). Se relacionó con una mayor duración del tratamiento con Metotrexato cuando fue utilizado como primera y segunda líneas de tratamiento y de Sulfasalazina cuando fue utilizado en combinación con otro FAME (sintético o biológico) ($p < 0,05$). Al realizar el análisis de supervivencia de Log Rank, se observó de nuevo relación entre la duración del tratamiento con Metotrexato y la línea de tratamiento en la cual fue administrado. La duración del tratamiento con Sulfasalazina se relacionó con su administración en monoterapia o combinación ($p < 0,05$). Las curvas de supervivencia para ambos fármacos se muestran a continuación en las figuras 16 y 17:

Figura 16. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Metotrexato como fármaco de primera, segunda y tercera u otras líneas de tratamiento en pacientes con AIJ (n=74)



La mediana de duración del tratamiento de Metotrexato fue de 24 meses (RIC 0, n=37) cuando fue administrado como fármaco de primera línea, también de 24 meses (RIC 11, n=18) cuando fue administrado como fármaco de segunda línea y de 16 meses (RIC 15, n=19) cuando fue administrado como tercera u otras líneas de tratamiento (p=0,029).

Figura 17. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Sulfasalazina, administrado en monoterapia o combinación, en pacientes con AIJ (n=74)



La mediana de duración del tratamiento con Sulfasalazina fue de 24 meses (RIC 0, n=8) cuando fue administrado en combinación con otro FAME y de 18 meses (RIC 18, n=4) cuando fue administrado en monoterapia (p=0,05).

3.2.2. Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos

Se registraron 173 tratamientos con FAME sintéticos. Se retiraron o interrumpieron un 25% (n=44). Predominó la retirada o interrupción por remisión clínica (32%, n=15), seguido de ineficacia (26%, n= 12), efecto adverso (19%, n=9) e intolerancia (16%, n=7). Un tratamiento se retiró por otro motivo. Los FAMEs fueron bien tolerados, observándose un 15% de retiradas por intolerancia (n=7). Se observó relación entre los diferentes motivos de retirada y el Factor Reumatoide, la presencia de comorbilidades asociadas, haber recibido tratamiento con FAME biológico, recibir el FAME sintético en monoterapia y la línea de tratamiento en la cual el FAME sintético fue administrado ($p < 0,05$). Las retiradas por remisión clínica de la enfermedad predominaron en los pacientes con un tiempo de evolución de la AIJ (duración de la enfermedad) mayor hasta el inicio del tratamiento (mediana 16 meses, RIC 16, n=15), en los FR negativo (93%, n=14), aquellos sin comorbilidades asociadas (87%, n=13), en los que no habían recibido tratamiento con FAME biológico (80%, n=12), en los casos en que el FAMEs se había administrado como primera línea de tratamiento (73%, n=11) y en monoterapia (73%, n=11). En relación con las retiradas por efecto adverso, predominaron en los pacientes con un menor tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento (mediana de 3 meses, RIC 11, n=12), en aquellos con comorbilidades (67%, n=8) y en aquellos que recibieron en FAME sintético como tercera u otras líneas de tratamiento (67%, n=8).

En el análisis multivariado, las variables relacionadas con el motivo de retirada del FAME sintético fueron finalmente el Factor Reumatoide ($p=0,005$) y la línea de tratamiento en la cual el FAME sintético fue administrado ($p < 0,001$).

No se observó asociación entre la causa de retirada y la etnia, la categoría ILAR, la uveítis asociada a la AIJ, los ANA, el HLA B27, el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento, el fármaco utilizado o la duración del tratamiento hasta su retirada ($p > 0,05$ y un IC 95%).

3.3. Fármacos modificadores de enfermedad biológicos administrados.

Se registraron 94 tratamientos con FAME biológicos en pacientes con AIJ. Los fármacos más administrados se muestran en la tabla XVI, y por orden de frecuencia, fueron Etanercept (53%, n=44), Adalimumab (37%, n=31) y Tocilizumab (10%, n=8). Se excluyeron del análisis los tratamientos con Abatacept (n=2), Anakinra (n=4), Certolizumab (n=1) y Rituximab (n=1) debido al escaso número de episodios.

El fármaco biológico recibido se relacionó con la categoría ILAR, la presencia de uveítis y comorbilidades asociadas, la positividad de los ANA, haber recibido el fármaco en monoterapia y la línea de tratamiento en la cual el fármaco fue administrado ($p < 0,05$).

El tratamiento con Adalimumab predominó en las AIJ oligoarticulares (68%), Etanercept en las AIJ oligoarticulares (50%) y artritis relacionadas con entesitis (23%) y Tocilizumab en las AIJ sistémicas (39%). En pacientes con uveítis asociada a la AIJ predominó el tratamiento con Adalimumab (52%) y Tocilizumab (50%). Etanercept fue el fármaco más administrado en monoterapia (41%) y como tratamiento de primera línea (77%), Adalimumab en los pacientes ANA positivo (84%) y como tratamiento de segunda línea (42%) y Tocilizumab en los pacientes con comorbilidades (63%) y como tratamiento de tercera u otras líneas (100%).

En el análisis multivariado, las variables relacionadas con el FAME biológico administrado fueron finalmente la categoría ILAR, la presencia de uveítis asociada, la administración del fármaco en monoterapia y la línea de tratamiento en la cual el fármaco fue administrado ($p < 0,05$).

No se observó relación entre el FAME biológico administrado y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento, el FR, el HLA B27, haber recibido glucocorticoides orales o infiltraciones intraarticulares, haber presentado algún efecto adverso con FAME sintético o el motivo de retirada o interrupción del fármaco ($p > 0,05$).

Tabla XVI. Fármacos modificadores de enfermedad biológicos más administrados en los pacientes con AIJ (n=94)

	ETN n = 44 (53%)	ADA n = 31 (37%)	TOCI n = 8 (10%)	TOTAL n = 83	p
Categoría ILAR*					0,001
Oligoarticular	18 (50%)	21 (68%)	1 (12%)	40 (48%)	
Poliarticular FR -	6 (14%)	0	1 (12%)	7 (8%)	
Poliarticular FR +	4 (9%)	1 (3%)	0	5 (6%)	
Psoriásica	1 (2%)	3 (10%)	2 (25%)	6 (7%)	
Sistémica	2 (5%)	0	3 (39%)	5 (6%)	
Artritis rel.entesisitis	10 (23%)	5 (16%)	0	15 (18%)	
Indiferenciada	3 (7%)	1 (3%)	1 (12%)	5 (6%)	
Uveítis*	3 (7%)	16 (52%)	4 (50%)	23 (28%)	<0,001
Comorbilidades*	8 (18%)	8 (26%)	5 (63%)	21 (25%)	0,030
ANA positivos*	25 (57%)	26 (84%)	4 (50%)	55 (66%)	0,030
Monoterapia*	18 (41%)	2 (7%)	1 (12%)	21 (25%)	0,002
Línea de Tto*					<0,001
- Primera	34 (77%)	11 (36%)	0	45 (54%)	
- Segunda	5 (11%)	13 (42%)	0	18 (22%)	
- Tercera	5 (11%)	7 (23%)	8 (100%)	20 (24%)	

ETN= etanercept

ADA= adalimumab

TOCI= tocilizumab

*p<0,05 para la prueba de χ^2

FR= factor reumatoide

ANA= anticuerpos antinucleares

Tto.= tratamiento

3.3.1. Supervivencia o duración del tratamiento de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.

La mediana de duración del tratamiento o supervivencia de los FAME biológicos administrados a pacientes con AIJ (n=94) fue de 24 meses para los tres fármacos [(Etanercept RIC 12, n=44), Adalimumab (RIC 10, n=31), Tocilizumab (RIC 18, n=8)].

Se analizó la duración del tratamiento de los FAME biológicos según el fármaco administrado. Se observó relación entre la duración del tratamiento según el FAME biológico administrado y la positividad para ANA y el FR, la presencia de uveítis asociada a la AIJ, y la administración del fármaco en monoterapia ($p < 0,05$). Además, se observó una correlación significativa entre la duración del tratamiento con Etanercept y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento ($p = 0,040$).

Se relacionaron con una menor duración del tratamiento con Etanercept el haber recibido el fármaco en monoterapia (mediana de 15 meses, RIC 15, n=18) y presentar uveítis asociada a la AIJ (mediana 8 meses, n=3). Además, se observó una relación negativa entre la duración del tratamiento con Etanercept y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento ($r^2 = -0.096$; $p = 0,040$). Por tanto, el 10% de la variabilidad en la duración del tratamiento con Etanercept sería explicada por el tiempo de evolución al inicio del tratamiento en este modelo. Se relacionaron con una menor duración del tratamiento con Adalimumab el tener el Factor Reumatoide positivo (mediana 7 meses, n=3) y la presencia de uveítis (mediana 20 meses, RIC 16, n=16). Por último, se relacionó con una menor duración del tratamiento con Tocilizumab el tener ANA negativos (mediana 10 meses, n=4) y no tener uveítis asociada (mediana 10 meses, n=4).

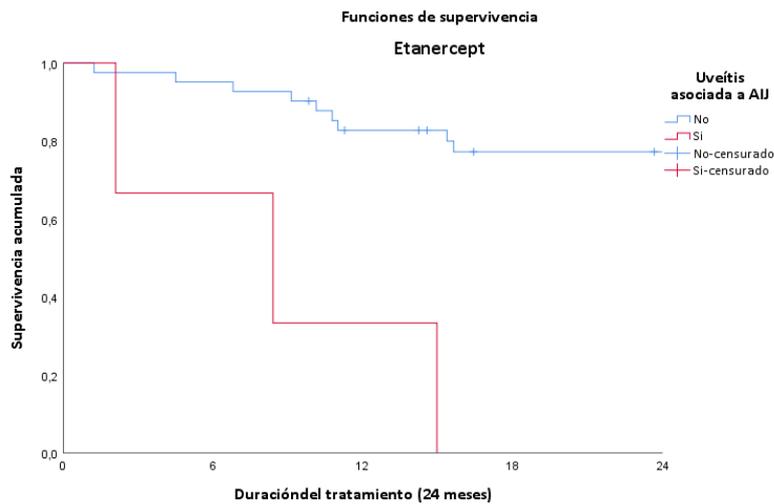
Posteriormente, al realizar el análisis multivariado, las variables que se relacionaron finalmente con la duración del tratamiento, según el FAME biológico administrado, fueron la presencia de uveítis asociada y el haber administrado el fármaco en monoterapia o combinación con FAME sintético ($p < 0,05$).

No se observó relación entre la duración del tratamiento y el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento con Adalimumab y Tocilizumab ($p > 0,05$).

Tampoco se observó relación entre la duración del tratamiento según el fármaco biológico administrado y el resto de las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas ($p > 0,05$).

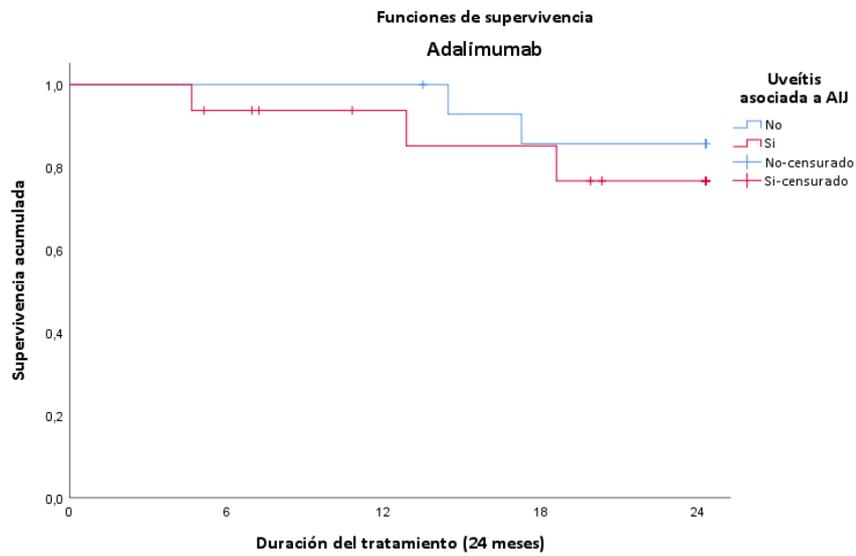
Al realizar el análisis de supervivencia de *Log-Rank*, la duración del tratamiento con FAME biológico según el fármaco administrado se relacionó únicamente con la presencia de uveítis asociada. Las curvas de supervivencia de los FAME biológicos según la presencia de uveítis se muestran a continuación en las figuras 18 a 20:

Figura 18. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Etanercept según la presencia de uveítis asociada a la AIJ (n=44)



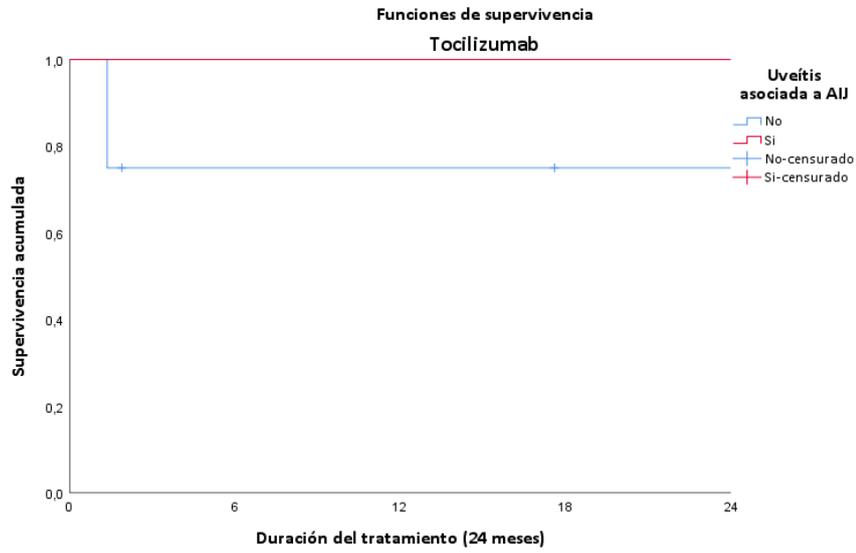
La mediana de duración del tratamiento con Etanercept en pacientes sin uveítis fue de 24 meses (RIC 10, n=41) y en pacientes con uveítis de 8 meses (n=3).

Figura 19. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con Adalimumab según la presencia de uveítis asociada a la AIJ (n=31)



La mediana de duración del tratamiento con Adalimumab en pacientes sin uveítis fue de 24 meses (RIC 0, n=15) y en pacientes con uveítis de 20 meses (RIC 16, n=16).

Figura 20. Supervivencia a 24 meses del tratamiento con tocilizumab según la presencia uveítis asociada a AIJ (n=8)



La mediana de duración del tratamiento con Tocilizumab en pacientes sin uveítis fue de 10 meses (RIC 21, n=4) y en pacientes con uveítis de 24 meses (RIC 0, n=4).

3.3.2. Motivos de retirada o interrupción de los fármacos modificadores de enfermedad biológicos.

Se registraron 94 tratamientos con FAME biológico durante los 2 años que duró el estudio prospectivo. Se retiró o interrumpió el 22% (n=21) de los tratamientos. Predominaron las retiradas por remisión clínica de la enfermedad (52%, n=11), seguidas de las debidas a la aparición de un efecto adverso (24%, n=5) y a ineficacia (14%, n=3). Hubo dos interrupciones del tratamiento por embarazo. No se retiró ningún tratamiento por intolerancia.

El motivo de retirada de los FAME biológicos se relacionó con la administración del fármaco en monoterapia y con la presencia de comorbilidades asociadas ($p < 0,05$). Las retiradas por remisión clínica de la enfermedad predominaron en pacientes que habían recibido el fármaco en monoterapia (64%) y que no tenían comorbilidades asociadas (100%). Las retiradas por aparición de un efecto adverso predominaron en pacientes con comorbilidades (60%). No se observó relación entre el motivo de retirada o interrupción del FAME biológico y el resto de las variables sociodemográficas, clínicas o farmacológicas ($p > 0,05$).

3.4. Efectos adversos registrados en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad

Se registraron 267 tratamientos con fármacos modificadores de enfermedad durante el estudio prospectivo (2 años de seguimiento). Se registraron 10 efectos adversos (3%) que se detallan en la tabla XVI. Del total de EA observados (n=10) un 40% fueron graves o muy graves, otro 40% moderados y un 20% leves. Predominaron las infecciones y las reacciones adversas cutáneas. En el momento del EA, un 30% recibían tratamiento con FAME sintético en monoterapia, otro 30% dos FAME sintéticos en combinación, otros 30% FAME sintético con FAME biológico, un 10% FAME biológico en monoterapia y el 80% tratamiento concomitante con glucocorticoides orales. El 90% de los EA resolvieron sin secuelas. La mediana de duración del tratamiento hasta la aparición del efecto adverso fue

de 11 meses (RIC 14, n=10). No se registraron EA de especial interés en el estudio prospectivo.

Tabla XVII. Efectos adversos registrados en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad (n=10)

	Intensidad	Categoría ILAR	Fármaco relacionado	Otros fármacos	Acción	Desenlace
Neumonía varicelosa ^a	Muy grave	Sistémica	Tocilizumab Leflunomida	Gc	Interrupción (ambos)	Resuelto
Neumonía bacteriana ^a	Grave	Oligoarticular persistente	Micofenolato mofetilo	No	Interrupción	Resuelto
Síndrome de Sweet ^a	Grave	Poliarticular FR positivo	Etanercept	Tacrólimus Gc	Interrupción	Resuelto
Síndrome de Sweet ^a	Grave	Poliarticular FR positivo	Etanercept	Gc	Retirada	Resuelto
Empeoramiento fibrosis pulmonar ^a	Moderado	Poliarticular FR positivo	Metotrexato	Etanercept Gc	Interrupción	Cronicidad
Hipertransaminasemia con linfopenia	Moderado	Poliarticular FR positivo	Metotrexato Micofenolato m.	Gc	Retirada	Resuelto
Reacción cutánea	Moderado	Oligoarticular persistente	Ciclosporina A	Abatacept Gc	Retirada	Resuelto
Mononucleosis	Moderado	Psoriásica	Leflunomida	Gc	Retirada	Resuelto
Caída cabello	Leve	Psoriásica	Hidroxicloroquina Metotrexato	Gc	Interrupción	Resuelto
Infección orina	Leve	Oligoarticular persistente	Micofenolato Mofetilo	No	Ninguna	Resuelto

Gc= glucocorticoides orales

FR= factor reumatoide

^aPaciente con AIJ poliarticular FR positivo con fibrosis pulmonar.

3.5. Remisión clínica de pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad

En el estudio prospectivo, el 17% de los pacientes había alcanzado la RC al menos una vez (n=62). Del total de 267 tratamientos administrados, se registraron 76 episodios en los cuales el paciente se encontraba en remisión clínica de la enfermedad. En la tabla XVII pueden observarse las variables más relevantes en relación con los períodos de remisión clínica de los pacientes con AIJ según el grupo de tratamiento con FAME administrado. Predominó la remisión clínica en los

pacientes tratados con FAME sintético en monoterapia (43%), seguido de aquellos tratados con FAMEs en combinación con FAME biológico (30%) y FAME biológico en monoterapia (18%). Los períodos de remisión clínica, ajustados según el grupo de tratamiento, se relacionaron con el sexo, el subtipo de AIJ oligoarticular, la positividad para ANA, el HLA B27 y haber optimizado la dosis del fármaco ($p < 0,05$).

Predominó el sexo femenino en todos los grupos de tratamiento excepto en los episodios de remisión clínica de FAME sintéticos en combinación con FAME biológico (35%), en el cual predominó el sexo masculino. Las formas oligoarticulares persistentes predominaron en los pacientes en remisión tratados exclusivamente con FAME sintético, en monoterapia (91%) o combinación (100%). Tener ANA positivo predominó en todos los grupos de tratamiento excepto en los episodios de remisión clínica de los FAME biológicos administrados en monoterapia (43%). Hubo predominio de HLA B27 negativo en todos los grupos de tratamiento.

Se retiraron un 34% de los tratamientos por remisión clínica de la enfermedad, sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($n=26$; $p > 0,05$). La mediana de duración del tratamiento hasta la retirada por remisión clínica fue de 12 meses (RIC 11, $n=26$) sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p > 0,05$). Durante los períodos de remisión clínica, se optimizaron el 74% de las dosis de los tratamientos ($n=56$). La mediana del número de optimizaciones para un mismo fármaco fue de 2 optimizaciones (RIC 2), con un rango de 1 a 5 optimizaciones por fármaco. Predominó la optimización de dosis en los FAME sintéticos administrados en monoterapia (88%) y en los FAME biológico administrados en monoterapia (79%) ($p=0,014$). En todos los grupos de tratamiento predominó el aumento del intervalo para llevar a cabo la optimización de dosis, sin diferencias entre ellos ($p > 0,05$). En los FAME sintéticos administrados en combinación con FAME biológico en los que se optimizó la dosis de alguno de los FAME, se optimizó en primer lugar el FAME sintético en un 50% de los casos, y el biológico en un 50% de los casos. La mediana de duración de la optimización fue de 24 meses (RIC 29) sin diferencias entre grupos ($p > 0,05$). Se tuvo en consideración la fecha inicial de optimización, no la fecha de inicio del estudio prospectivo en este caso. La prevalencia de recaídas durante la optimización de dosis fue del 11%, y de retiradas tras la optimización del 39%, sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p > 0,05$). No se observaron

diferencias al comparar la tasa de recaídas durante la optimización o tras la retirada del fármaco en función de cómo se realizó la optimización de dosis o de qué FAME (sintético o biológico) se optimizó en primer lugar ($p>0,05$).

En el análisis multivariado se observó relación entre los períodos de remisión clínica, ajustados según el grupo de tratamiento y los ANA y el HLA B27 ($p=0,033$). En concreto, se relacionó la remisión clínica en los pacientes tratados con FAME sintético en monoterapia con los ANA negativos [β -1,59 (IC 95% 0.04 - 0.95)($p=0,034$)].

No se observó relación entre los periodos de remisión clínica, ajustados según el grupo de tratamiento recibido, y el resto de las variables sociodemográficas, clínicas e inmunológicas ($p>0,05$).

Al finalizar el estudio prospectivo, el 70% de los pacientes incluidos en la cohorte había alcanzado la remisión clínica de la enfermedad al menos una vez (144 de 206). El 86% de los pacientes continuaban en tratamiento con FAME ($n=136$), y de los 267 tratamientos recogidos durante dos años de seguimiento, se continuaba administrando el 76% ($n=202$) sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p>0,05$).

De los 206 pacientes incluidos en la cohorte de este trabajo, el 29% estaban fuera de tratamiento por RC de la enfermedad al finalizar el estudio ($n=59$), de los cuales el 69% habían alcanzado la RC sin tratamiento en el estudio retrospectivo, y la mantuvieron durante los 24 meses que duró el estudio prospectivo ($n=41$).

Del total de pacientes en RC fuera de tratamiento al final del estudio prospectivo ($n=59$), el 64% había recibido tratamiento con FAME sintéticos ($n=38$) y el 36% con FAME sintéticos en combinación con FAME biológicos ($n=21$).

Alcanzaron RC sin tratamiento 28 pacientes con AIJ oligoarticular, 11 con ARE, 10 con forma sistémica, 4 con poliarticular FR negativo, 3 con forma indiferenciada, 2 con AIJ psoriásica y 1 con forma poliarticular FR positivo. La tasa de RC sin medicación para el total de pacientes incluidos ($n=206$), según la categoría ILAR, fue superior en los pacientes con AIJ sistémica (59%), ARE (37%) y oligoarticular (26%).

Tabla XVIII. Remisión clínica en pacientes con AIJ tratados con fármacos modificadores de enfermedad según el grupo de tratamiento (n=76)

	FAMEs monoterapia n= 33 (43%)	FAMEs en combinación n= 6 (8%)	FAMEs y FAMEb n= 23 (30%)	FAMEb monoterapia n= 14 (18%)	Remisión clínica, total n=76	p
Sexo femenino*	24 (73%)	4 (67%)	8 (35%)	9 (64%)	45 (59%)	0,037
AIJ oligoarticular persistente*	19 (91%)	6 (100%)	4 (57%)	2 (50%)	31 (82%)	0,048
Sin uveítis*	27 (82%)	2 (33%)	21 (91%)	13 (91%)	63 (83%)	0,006
ANA* positivo	26 (79%)	6 (100%)	12 (52%)	6 (43%)	50 (66%)	0,013
HLA B27* negativo	31 (94%)	6 (100%)	12 (52%)	8 (57%)	57 (75%)	0,005
Retiradas por RC	11 (33%)	2 (33%)	6 (26%)	7 (50%)	26 (34%)	0,524
Recaída tras retirada	1 (9%)	0	1 (17%)	1 (14%)	3 (12%)	0,928
Tratamientos optimizados*	29 (88%)	3 (50%)	14 (61%)	11 (79%)	57 (75%)	0,014
Pauta de optimización						0,117
. Aumento del intervalo	14 (48%)	2 (100%)	11 (79%)	8 (73%)	35 (63%)	
. Disminución de dosis	9 (31%)	0	2 (14%)	1 (9%)	12 (21%)	
. Ambos	6 (21%)	0	1 (7%)	2 (14%)	9 (16%)	
Recaída durante optimización	6 (21%)	0	0	0	6 (11%)	0,091
Retirada tras optimización	11 (%)	1 (50%)	5 (36%)	5 (45%)	22 (39%)	0,987
Continúa tto. 31-12-2015	22 (67%)	4 (67%)	17 (74%)	7 (50%)	50 (66%)	0,524

FAMEs= fármaco modificador de enfermedad sintético

FAMEb= fármaco modificador de enfermedad biológico

RC= remisión clínica

Tto.= tratamiento

* p<0,05 para las pruebas de χ^2

IV. Discusión

Este es un estudio observacional no intervencionista que recoge, de forma retrospectiva y prospectiva, datos de pacientes con AIJ en tratamiento con FAME, que realizan seguimiento en un hospital de tercer nivel. En la cohorte del censo inicial que incluía 264 pacientes, predomina el sexo femenino, la categoría oligoarticular, una edad temprana en el momento de la creación del censo (media de 5 años) y un tiempo hasta el diagnóstico corto (media de 1 año y mediana de 4 meses). Esto puede ser debido a que en la cohorte de estudio la categoría más frecuente es la oligoarticular, que es el subtipo de AIJ más frecuente en pacientes caucásicos de Europa, y en la cual predomina el sexo femenino y el debut a una edad más temprana, por debajo de los 6 años (Ravelli and Martini, 2007; Giancane *et al.*, 2016a). La rapidez en el diagnóstico sería explicada por ser el HUVH uno de los dos centros de referencia en Cataluña, al cual se derivan pacientes con esta patología. De los 264 pacientes incluidos en el censo, más de la mitad había recibido al menos un FAME sintético, más de un tercio al menos un FAME biológico, y una minoría (7%) no había recibido ningún FAME, siendo estos últimos excluidos del estudio. En un análisis inicial, se observó relación entre no recibir FAME biológico y la categoría oligoarticular. Un menor porcentaje de pacientes con formas oligoarticulares habían recibido FAME biológico. Esto podría sugerir que este subtipo de AIJ sería un factor protector para precisar tratamiento con FAME biológico durante la evolución de la enfermedad. A su vez, esto podría ser explicado por el buen desenlace a corto y largo plazo de los pacientes con formas oligoarticulares, que suelen cursar sin clínica sistémica y alcanzar elevadas tasas de remisión clínica (Barut *et al.*, 2017).

A pesar de que recientes trabajos pretenden redefinir una nueva clasificación de la AIJ, con el fin de homogeneizar fisiopatológicamente y clínicamente los diferentes subgrupos de AIJ (Martini *et al.*, 2019; Rosenberg, 2020), actualmente todavía prevalece la última revisión de los criterios de clasificación de la ILAR (Edmonton 2001)(Petty *et al.*, 2004). Esto podría suponer que, pacientes que actualmente se clasificarían dentro de esta nueva categoría, exclusiva de la edad pediátrica y

llamada AIJ de inicio precoz ANA positivo, habrían sido incluidos en las categorías oligoarticular, poliarticular FR negativo y psoriásica, en el presente estudio.

1. Pacientes con AIJ en tratamiento con Fármacos Modificadores de la Enfermedad

Se incluyeron 206 pacientes con AIJ. A más de la mitad se les había administrado tratamiento con FAME sintéticos (en monoterapia o combinación)(55%), y a los demás, tras una respuesta insuficiente a FAME sintético, se les había administrado FAME biológico como tratamiento adyuvante. Sólo una paciente con AIJ sistémica recibió tratamiento con FAME biológico en monoterapia (Anakinra) durante toda la evolución de su enfermedad.

Hubo predominio del sexo femenino, etnia caucásica y ANA positivo. Predominó una edad de inicio de la AIJ de 4 años (mediana), y una edad al diagnóstico y al inicio del primer FAME tempranas (6 años o menos), independientemente del tipo de FAME recibido. Esto se explica por el predominio de la categoría oligoarticular en esta cohorte. La categoría oligoarticular y, en concreto la oligoarticular persistente, se relacionaron con recibir FAME biológico, siendo el número de pacientes que reciben FAME biológico significativamente menor en estas categorías. Pertenecer a la categoría oligoarticular, en concreto a la oligoarticular persistente, sería un factor protector de recibir terapia biológica en pacientes con AIJ.

La mediana de duración global de la enfermedad al inicio del primer FAME fue de casi 4 años, y ésta podría considerarse demasiado larga y discordante con las nuevas recomendaciones para un tratamiento temprano y por objetivos de la AIJ (Tynjälä *et al.*, 2011; Wallace *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2020). Estos resultados son en parte explicados por la inclusión en esta cohorte de algunos pacientes adultos cuyo primer FAME se inició hace más de dos décadas, cuando todavía no se disponía de terapias biológicas para el tratamiento de la AIJ. Por otro lado, en algunos de los pacientes con AIJ oligoarticular la enfermedad podría haberse controlado, en las etapas más tempranas, con AINE, infiltraciones intraarticulares de glucocorticoides y/o glucocorticoides sistémicos. Este hecho podría haber

retrasado el inicio del primer FAME, en aquellos casos en que la enfermedad se hubiese extendido a un mayor número de articulaciones o ante la aparición de uveítis.

En relación con los marcadores inmunológicos, recibir tratamiento con FAME biológico se relacionó con los ANA, el FR y el HLA B27. El número de pacientes ANA positivos fue significativamente superior en los pacientes que sólo recibieron FAME sintéticos. En cambio, el porcentaje de pacientes FR positivo y HLA B27 positivo fue significativamente superior en los pacientes a los cuales se administró FAME biológico. Esto podría sugerir que la positividad de los ANA en los pacientes con AIJ sea un factor predictor de mejor desenlace, los cuales tendrían una menor probabilidad de requerir tratamiento con FAME biológico. Por el contrario, la presencia del FR y el HLA B27 positivos serían factores predictores de peor desenlace en estos pacientes, los cuales tendrían una mayor probabilidad de requerir un tratamiento con FAME biológico.

El papel de los ANA en las probabilidades de alcanzar la RC de la enfermedad y, por tanto, en los desenlaces a corto y largo plazo en pacientes con AIJ, no ha sido esclarecido en la actualidad. Algunos trabajos sugieren que la negatividad para ANA conduciría a una peor respuesta a MTX durante los primeros 6 meses de la enfermedad, a un mayor número de articulaciones afectadas durante los primeros 6 a 24 meses de la enfermedad independientemente de la categoría oligo o poliarticular, y a una enfermedad persistentemente activa a los 3 años del inicio de ésta (Selvaag *et al.*, 2006; Vilca *et al.*, 2010; Van Dijkhuizen and Wulffraat, 2014; Bava *et al.*, 2019). Esto iría en concordancia con lo observado en los dos trabajos del grupo italiano, los cuales sugieren que los pacientes con AIJ ANA positivo representan un grupo homogéneo asociado con una menor discapacidad y mejor desenlace (Ravelli *et al.* 2005, 2011; Ma *et al.*, 2016). El hecho de que la positividad para ANA se relacione con un mejor desenlace de la enfermedad podría explicar que un mayor porcentaje de pacientes de esta cohorte se trataran únicamente con FAME sintético, sin llegar a precisar tratamiento con FAME biológico. Sin embargo, dos trabajos sugieren que la positividad o negatividad para ANA no predice la tasa de RC ni altera el desenlace de pacientes con AIJ durante el seguimiento hasta 5 años tras el inicio de ésta (Albers *et al.*, 2010; Glerup *et al.*, 2017b).

Adicionalmente, la positividad para los ANA se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar uveítis asociada a la AIJ (Nordal *et al.*, 2009; Ravelli *et al.*, 2005, 2011). En algunos pacientes, el curso de la uveítis en pacientes con ANA positivos condiciona un tratamiento más agresivo de la AIJ, independientemente de la actividad de la artritis, requiriendo tratamiento con FAME biológico para el control de la actividad inflamatoria ocular (Constantin *et al.*, 2018; Tappeiner *et al.*, 2018). En nuestro trabajo, la frecuencia de uveítis asociada a AIJ fue del 21%, similar a la de otros estudios (Clarke *et al.*, 2016; Sen and Ramanan, 2017; Petty and Zheng, 2020), y ésta se relacionó con la categoría oligoarticular, la positividad de los ANA, haber recibido infiltraciones intraarticulares y el número de FAME sintéticos recibido. Sin embargo, no se relacionó con recibir o no un tratamiento con FAME biológico. En este estudio la categoría oligoarticular es la más prevalente, y a su vez es la que se relaciona, junto con el sexo femenino y los ANA positivos, con un mayor riesgo de desarrollar uveítis crónica anterior (Tappeiner *et al.*, 2018; Heiligenhaus *et al.*, 2019). El hecho de que no se observase relación entre la presencia de uveítis y recibir FAME biológico podría ser debido, en parte, a que hay un claro predominio del sexo femenino en esta cohorte de pacientes. El sexo femenino se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar uveítis crónica anterior, sin embargo, el masculino es el que se ha relacionado con un peor pronóstico de la uveítis asociada a AIJ (Kalinina Ayuso *et al.*, 2010; Petty and Zheng, 2020). Por otro lado, en esta cohorte cerca de la mitad de los pacientes con uveítis habían recibido dos FAME sintéticos, algunos de ellos en combinación, lo cual podría haber evitado la necesidad de añadir un FAME biológico.

Por último, en esta cohorte el FAME sintético más administrado fue MTX. Teniendo en cuenta los trabajos que sugieren una mejor respuesta a MTX en pacientes con AIJ y ANA positivos (Vilca *et al.*, 2010; Bava *et al.*, 2019), el hecho de que más del 90% de los pacientes con uveítis tuvieran ANA positivos en esta cohorte, podría haber condicionado una mejor respuesta al tratamiento con MTX tanto de la artritis como de la uveítis. Adicionalmente, se ha sugerido que MTX podría prevenir la aparición de uveítis en aquellos pacientes con AIJ que inician el tratamiento con este FAME de forma temprana tras el inicio de la enfermedad (Papadopoulou *et al.*, 2013; Kostik *et al.*, 2016; Heiligenhaus *et al.*, 2019). El papel de la positividad para

ANA en la respuesta al tratamiento con MTX en uveítis asociada a AIJ no ha sido esclarecido en la actualidad.

En relación con el FR y la administración de FAME biológico, la mayoría de los pacientes con FR positivo recibió FAME biológico (cerca del 80%). La prevalencia del FR en pacientes con AIJ en nuestro trabajo fue del 4%. En algunos estudios, la presencia de FR se relacionó con un curso más agresivo de la enfermedad, mayor aparición de erosiones óseas, progresión radiológica y daño articular, y por tanto con un peor pronóstico, en pacientes con AIJ poliarticular (Flatø *et al.*, 2003; Ravelli *et al.*, 2003; Berntson *et al.*, 2014; Mahmud and Binstadt, 2019). Por todo ello, en estos pacientes se ha recomendado realizar un abordaje terapéutico precoz y más agresivo de la enfermedad, lo cual explicaría que en nuestra cohorte un número mayor de pacientes con FR positivo haya recibido FAME biológico (Ringold *et al.*, 2014; Ravelli *et al.*, 2018).

En relación con la presencia de HLA B27 en pacientes con AIJ, un mayor número de pacientes con HLA B27 recibieron FAME biológico en este estudio. Algunos trabajos han observado que los pacientes con HLA B27, tienen un riesgo elevado de desarrollar erosiones óseas y cambios estructurales radiológicos (Flatø *et al.*, 2003; van Rossum *et al.*, 2003), un curso más crónico y extendido de la enfermedad (mayor número de articulaciones activas)(Berntson *et al.*, 2008, 2013) y una menor probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad (Minden *et al.*, 2000). Estos resultados explicarían que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes con HLA B27 hayan precisado tratamiento con FAME biológico para el control de su enfermedad.

La frecuencia de comorbilidades en pacientes con AIJ, excluyendo la afectación ocular y las comorbilidades relacionadas de forma directa con el tratamiento administrado, no ha sido bien establecida. En este trabajo se ha observado que el 20% de los pacientes asociaban alguna comorbilidad diferente de uveítis y no relacionada con toxicidad farmacológica. Así mismo, se ha identificado que el número de pacientes con comorbilidades era significativamente superior en los pacientes que habían recibido FAME biológico. Esto podría deberse a que dichas comorbilidades podrían condicionar la respuesta al tratamiento con FAME, condicionando un abordaje terapéutico más agresivo e influyendo adicionalmente

en la seguridad del tratamiento. Dos estudios del registro JUMBO analizan las comorbilidades asociadas en pacientes adultos jóvenes con AIJ. El más reciente, concluye que las comorbilidades tienen un impacto significativo en la actividad de la enfermedad y el estado de salud de los pacientes adultos jóvenes con AIJ. La influencia de las comorbilidades (diferentes de uveítis y de causa no farmacológico) en la eficacia y seguridad del tratamiento con FAME en pacientes con AIJ, requiere un estudio más exhaustivo y detallado en un futuro, especialmente en pacientes en edad pediátrica. Por otra parte, en una publicación reciente concluyen que los pacientes con AIJ tienen una mayor probabilidad de asociar otras enfermedades autoinmunes, y que dicha asociación podría jugar un papel importante en el tratamiento y desenlace de la enfermedad (Simon *et al.* 2020).

2. Supervivencia de los FAME

De los 206 pacientes con AIJ incluidos, cerca del 70% continuaban en tratamiento con FAME al finalizar el estudio en diciembre de 2015. Cabe destacar que, tanto en la parte retrospectiva como en la parte prospectiva de nuestro estudio, el principal motivo de retirada o interrupción de los FAME sintéticos fue la remisión clínica de la enfermedad, siendo Metotrexato el FAME sintético más frecuentemente administrado en ambos casos. En cambio, en el caso de los FAME biológicos, el principal motivo de retirada en el estudio retrospectivo fue la ineficacia. En el estudio prospectivo, de igual forma que en el caso de los FAME sintéticos, predominó la retirada o interrupción de los FAME biológicos por remisión clínica de la enfermedad, siendo Etanercept y Adalimumab los biológicos más frecuentemente administrados en ambos casos (prospectivo y retrospectivo). Esto podría explicarse por un lado por un motivo histórico. Cuando los inhibidores del TNF α fueron comercializados y administrados por primera vez en pacientes con AIJ, su experiencia de uso era muy limitada. En esta cohorte se incluyen algunos pacientes con AIJ de inicio sistémico y pacientes con uveítis que en el pasado habían recibido tratamiento con el FAMEb de elección en el tratamiento de la AIJ, Etanercept. Este fármaco no ha mostrado eficacia en el control de la actividad

inflamatoria en ambas patologías (AIJ de inicio sistémico y uveítis asociada a AIJ) a lo largo de las dos últimas décadas, lo cual ha conducido de forma progresiva a un mejor abordaje en ambos casos mediante la selección de dianas terapéuticas más específicas (Quartier *et al.*, 2003; Solari *et al.*, 2013; Kearsley-Fleet *et al.*, 2016; Verazza *et al.*, 2016). Adicionalmente, el abordaje más agresivo y por objetivos (“treat to target”) adoptado a lo largo de la última década por la mayoría de los reumatólogos pediátricos, ha permitido alcanzar mayores tasas de remisión clínica fuera de tratamiento en los pacientes con AIJ, y es probable que esta nueva estrategia terapéutica haya influido también en que en el estudio prospectivo haya predominado la retirada de los FAME biológicos por remisión clínica de la enfermedad (Wallace *et al.*, 2012; Muller *et al.*, 2019; Klein *et al.*, 2020).

2.1. Supervivencia de FAME sintéticos

El factor más intensamente relacionado con la duración del tratamiento con FAME sintéticos en global fue la línea de tratamiento en la cual fue administrado, lo cual fue confirmado, tanto al segmentar por el fármaco administrado, como en el análisis multivariado. La duración de la enfermedad al inicio del tratamiento con FAME sintético se relacionó con la supervivencia de los FAME sintéticos de forma muy discreta, esto podría deberse a que los FAME sintéticos son administrados en etapas más tempranas al inicio de la enfermedad.

El FAME sintético más administrado en este estudio fue Metotrexato. Este fármaco ha sido el FAME de elección en pacientes con AIJ no sistémica desde la década de 1980 (Gianinni *et al.* 1992), y continúa siéndolo en la actualidad (Giancane and Ruperto, 2019). En nuestro trabajo, es el FAME sintético más suministrado como primera y segunda línea de tratamiento, y en monoterapia. Se ha observado una supervivencia de MTX a los 24 meses del inicio de tratamiento excelente tanto en el estudio retrospectivo como en el prospectivo (entre el 60 y el 80% para las tres líneas de tratamiento). Su administración predominó en niñas con AIJ oligoarticular y ANA positivos, lo cual explicaría que en este estudio el principal motivo de su retirada fuera la remisión clínica de la enfermedad, siendo administrado en primer lugar y en monoterapia. Estos resultados respaldan el uso de MTX como FAME de

elección en AIJ no sistémicas, sugerido previamente en las recomendaciones del ACR de 2019 y en diversos trabajos publicados hasta la actualidad (Hügler and Horneff, 2016; Giancane *et al.*, 2019; Ringold *et al.*, 2019).

Sin embargo, aproximadamente la mitad de los tratamientos con MTX se retiran o interrumpen debido a efectos indeseados del fármaco, el 25% por aparición de un efecto adverso y el 24% por intolerancia. Estas cifras son comparables a las observadas en otros estudios en los cuales la retirada de MTX por intolerancia o EA oscila entre el 20 y el 50% (Bulatović *et al.*, 2011; Klein *et al.*, 2012; Kearsley-Fleet *et al.*, 2019b). En esta cohorte de pacientes, la frecuencia de retirada debido a intolerancia para el global de FAME sintéticos, fue similar en el estudio retrospectivo y prospectivo (17% y 15%), y ésta predominó en pacientes del sexo femenino, con comorbilidades asociadas (diferentes de uveítis), en aquellos que habían recibido tratamiento con MTX, cuando el FAMEs fue administrado en primer lugar, y cuando el paciente había recibido tratamiento en combinación con FAMEb.

La intolerancia a MTX sigue siendo un problema de interés en pacientes pediátricos y adultos en la actualidad. Se presume que, en parte, es una respuesta de condicionamiento clásico en forma de náuseas y/o vómitos que aparecen de forma anticipatoria a la administración de MTX. Cabe destacar que, en este trabajo, más de la mitad de las retiradas de MTX por intolerancia suceden cuando éste es administrado en primer lugar, lo cual iría en concordancia con lo observado en otros estudios, en los cuales se ha observado que la intolerancia a MTX es más frecuente durante el primer año de tratamiento y tiende a empeorar progresivamente en el tiempo (van Dijkhuizen *et al.*, 2015; van Dijkhuizen, 2020). La relación observada en este estudio entre la retirada de MTX u otros FAME sintéticos debido a intolerancia con el resto de los posibles factores relacionados, no ha sido descrita en la literatura y requiere ser estudiado en un futuro.

Por tanto, podemos concluir, que la supervivencia y eficacia de MTX en el tratamiento de la AIJ es buena (mediana de hasta 4 años como FAME de elección en este trabajo), conduciendo a un número elevado de retiradas del tratamiento por remisión clínica de la enfermedad, incluso cuando es administrado en monoterapia. Sin embargo, su supervivencia se ve limitada de forma significativa por intolerancia o aparición de efectos adversos, viéndose reducida a la mitad y

progresivamente en sus administraciones posteriores (como segunda o tercera u otras líneas de tratamiento).

Leflunomida es el FAME sintético más administrado en segundo lugar en este estudio, y su uso predominó en pacientes con AIJ oligoarticular y ANA positivos. La supervivencia global del fármaco fue de 2 años, la misma que la de MTX, y ésta se vio incrementada cuando el fármaco se administró en primer lugar (36 meses). Un tercio de los pacientes retiraron el tratamiento con LEF por la aparición de EA. La frecuencia de retirada por EA para este fármaco es similar a la observada con MTX en este trabajo, y similar a la frecuencia de retirada por EA observada en el trabajo de Alcântara y colaboradores (Alcântara *et al.*, 2014). Estos resultados confirmarían lo observado en estudios previos en relación con la eficacia y seguridad de LEF en el tratamiento de la AIJ incluso como FAME de elección y en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ (Silverman *et al.*, 2005a, 2005b; Molina *et al.*, 2013). Las retiradas de LEF por EA se incrementan cuando el fármaco es administrado como segunda y posteriores líneas de tratamiento. Por ello, en los pacientes que tengan un riesgo incrementado de presentar toxicidad farmacológica, LEF debería ser administrado tras un tratamiento previo con FAME con precaución.

La administración de Sulfasalazina (SPZ) en este estudio predominó en pacientes con Artritis Relacionada con Entesitis, su administración en combinación con FAME biológico y en pacientes con HLA B27 negativo. A pesar de que el número de tratamientos con Sulfasalazina es significativamente inferior a los tratamientos con Metotrexato y Leflunomida, cabe destacar que la supervivencia global de SZP es similar a la de Metotrexato y Leflunomida (mediana de 20 meses en el retrospectivo y 24 meses en el prospectivo). La duración del tratamiento aumenta cuando el fármaco se administra en primer lugar (mediana hasta casi 4 años), y se ve disminuida cuando se administra en monoterapia (mediana de 18 meses). El principal motivo para la retirada de este fármaco fue la ineficacia (más de la mitad de las retiradas). En el estudio prospectivo de Van Rossum y colaboradores, la supervivencia de SZP fue algo superior (mediana de 30 meses) a la observada en nuestro estudio (24 meses en el estudio prospectivo), sin embargo, las tasas de retirada de SZP por IE fueron similares a las observadas en nuestro trabajo (50%)(van Rossum *et al.*, 2007a, 2007b). Cabe destacar que en nuestro estudio la

administración de SZP predomina en pacientes con ARE y en el trabajo de Van Rossum predomina en pacientes con AIJ oligoarticular. Nuestros resultados sugieren que la duración del tratamiento con SZP es similar a la de MTX y LEF cuando es administrado como primer FAME, pero con el fin de evitar su retirada por ineficacia, debería administrarse en formas oligoarticulares y ARE con un menor grado de actividad inflamatoria, o en combinación con FAME biológico.

Se retiró el 27% de los tratamientos con FAME sintéticos por IE, y ésta fue la segunda causa de retirada en pacientes con uveítis y comorbilidades diferentes de uveítis, después de las retiradas por EA, en ambos casos. Este hallazgo confirma que la presencia de uveítis y otras comorbilidades de causa no farmacológica, juegan un papel en la eficacia y supervivencia de los FAME sintéticos en pacientes con AIJ.

Por último, la supervivencia de los FAME más frecuentemente administrados como FAME de tercera o posteriores líneas de tratamiento (Azatioprina, Ciclosporina, Hidroxicloroquina y Tacrólimus), fue buena (mediana de entre 21 y 30 meses). En todos los casos predominó su administración en combinación con FAME biológico, y su retirada por ineficacia (más de la mitad de las retiradas en todos los casos). Estos resultados confirman que la administración de estos fármacos queda relegada a los casos más graves y refractarios de AIJ.

2.2. Supervivencia de FAME biológicos

Etanercept fue el FAME biológico de elección en este estudio. Probablemente debido a que fue el primer biológico aprobado para el tratamiento de la AIJ, del cual disponemos en la actualidad una mayor experiencia de uso en el tratamiento de pacientes con AIJ y del cual se ha sugerido que permite alcanzar unas mayores tasas de remisión clínica en pacientes con AIJ no sistémica (Otten *et al.*, 2011; Solari *et al.*, 2013; Verazza *et al.*, 2016).

La supervivencia global de los FAMEb fue mayor para Etanercept y Adalimumab, ambos con una mediana de duración del tratamiento de 26 y 24 meses respectivamente. Estos resultados fueron confirmados en el estudio prospectivo. Cabe destacar que la duración de TCZ fue significativamente superior en el estudio

prospectivo (mediana de 24 meses) frente a la del estudio retrospectivo (mediana de 13 meses). Este hallazgo puede explicarse por la creciente evidencia en relación con su eficacia en el tratamiento de la AIJ (exceptuando psoriásicas y ARE) y de la uveítis asociada a ésta, condicionando una mayor frecuencia de administración de este fármaco durante los dos años que duró la parte prospectiva del estudio (De Benedetti *et al.*, 2012; Yokota *et al.*, 2014; Brunner *et al.*, 2015; Horneff *et al.*, 2016b; Tappeiner *et al.*, 2016).

Es de especial interés resaltar la supervivencia observada de ADA, ETN y TCZ durante el estudio prospectivo, con una tasa de retención a 24 meses del 100% para los tres fármacos. Esto es probablemente debido a la elevada tasa de recaídas en pacientes con AIJ al retirar el tratamiento modificador de enfermedad. En especial en aquellos que han requerido un tratamiento con FAME biológico para el control de la actividad de la enfermedad, como AIJ sistémicas persistentes, AIJ de curso poliarticular con elevada carga inflamatoria y factores de mal pronóstico. En estos pacientes se ha sugerido que quizás no es posible retirar el FAME biológico, ya que éste es eficaz en suprimir la actividad inflamatoria de la enfermedad, pero no en alterar el curso del proceso autoinmune subyacente (Chang *et al.*, 2015). Por lo tanto, en estos pacientes, el tratamiento debería mantenerse incluso en dosis optimizadas o infra terapéuticas, para mantener la remisión de la enfermedad.

La duración del tratamiento con FAME biológicos fue mayor en los pacientes con una duración menor de la enfermedad al inicio del tratamiento, confirmándose este resultado en el estudio prospectivo, para el tratamiento con ETN. De igual forma, se observó una mayor duración del tratamiento en los pacientes con ANA positivos (excepto en el caso de ANK) y aquellos sin comorbilidades asociadas (diferentes de uveítis). La duración mayor del tratamiento en pacientes con AIJ no sistémica y positividad para ANA podría explicarse por el riesgo aumentado de desarrollar uveítis de estos pacientes (Guzman *et al.*, 2016; Aquilani *et al.*, 2018). Se ha observado que los pacientes con ANA positivos presentan una mejor respuesta al tratamiento con MTX. Sin embargo, algunos de los pacientes con uveítis asociada podrían haber requerido un abordaje terapéutico más agresivo, precisando tratamiento con FAME biológico para el control de la enfermedad. En los pacientes con uveítis y ANA positivos, se ha observado un riesgo elevado de recaída tras la

retirada del tratamiento (entre el 40 y el 100% durante el primer año posterior a la retirada), por ello, se ha recomendado por los expertos no plantear la optimización de dosis del fármaco o la retirada de éste hasta pasados al menos 2 años tras haber alcanzado la remisión de la actividad inflamatoria ocular (Han et al., 2019). La duración mayor del tratamiento en pacientes sin comorbilidades podría explicarse porque en los pacientes con comorbilidades diferentes de la uveítis está incrementada la frecuencia de retiradas por EA. Cabe destacar, de nuevo, que la influencia de las comorbilidades en la duración, eficacia y seguridad del tratamiento con FAME en pacientes con AIJ no está establecida como en las enfermedades reumáticas inflamatorias del adulto, y requeriría ser estudiado en profundidad en el futuro.

La duración del tratamiento en el estudio retrospectivo fue superior en los pacientes que recibieron el biológico en monoterapia para todos los fármacos. En el caso de ETN, en el prospectivo los resultados fueron opuestos, es decir, la duración del tratamiento con ETN fue menor en los pacientes tratado en monoterapia. Esto podría ser debido a que en el prospectivo predominaron las retiradas de FAMEb por RC (más de la mitad de las retiradas del tratamiento con FAMEb se retiraron, en el prospectivo, por remisión clínica de la enfermedad), mientras que en el retrospectivo predominaron las retiradas por IE (cerca de un tercio de las retiradas de los FAME biológicos). En el trabajo prospectivo de Horneff y colaboradores no se observaron diferencias en la duración del tratamiento con ETN, ADA y TCZ en relación con haber recibido el FAMEb en monoterapia o combinación, y hubo un porcentaje de retiradas del tratamiento con FAMEb similar al observado en el nuestro (60%). Sin embargo, las retiradas por IE y por EA (15% y ≤6%, respectivamente) fueron inferiores a las observadas en nuestro trabajo (28% y 17%, respectivamente) y las retiradas por RC el doble a las observadas en nuestro trabajo (10% frente a 5%) (Horneff *et al.*, 2016b). En el trabajo prospectivo de Bethencourt y colaboradores (Bethencourt *et al.*, 2018) tampoco se observó relación entre recibir el FAME biológico en monoterapia o en combinación con FAME sintético y la duración del tratamiento de los FAME biológicos. En este trabajo la tasa de retiradas de los tratamientos fue también similar a la observada en nuestro estudio, con un porcentaje de retirada por EA similar (28%) pero una mayor tasa de retirada por IE (37%).

En nuestro trabajo, la segunda causa de retirada fue la aparición de EA, y éstas predominaron en los pacientes que habían recibido el FAMEb en combinación con FAME sintético, y en aquellos que habían presentado algún EA con FAME sintético, lo cual pudo ser un factor determinante en el hecho de que la supervivencia de los FAMEb se incrementara al ser administrados en monoterapia. Para finalizar, las retiradas del tratamiento por aparición de un efecto adverso (17% y 24% del total de retiradas de FAMEb en el retrospectivo y el prospectivo, respectivamente) y por ineficacia (28% y 14% del total de retiradas en el retrospectivo y el prospectivo, respectivamente) se relacionaron con una menor duración del tratamiento para todos los fármacos.

La retirada de FAMEb debido a ineficacia (IE) fue del 28%, exactamente la misma que la observada en el trabajo de Romano y colaboradores (Romano *et al.*, 2013). Ésta predominó en pacientes con uveítis, en los que habían presentado EA con FAME sintético y en los que habían recibido el biológico en combinación con FAME sintético. Una mayor frecuencia de retirada por IE de los FAMEb en pacientes con uveítis, puede explicarse, en parte, por la administración de ETN en estos pacientes durante los primeros años posteriores a su aprobación para el tratamiento de la AIJ. Actualmente, dada su IE en el control de la actividad inflamatoria ocular en comparación con otros FAME biológicos, ETN ya no se administra a pacientes con uveítis asociada, y si la uveítis aparece durante el tratamiento, habitualmente éste se retira. Por otro lado, los casos de uveítis graves refractarias requieren un abordaje terapéutico más agresivo, y la administración de diferentes FAME biológicos, la mayoría sin indicación por ficha técnica, con el fin de alcanzar la remisión de la enfermedad y evitar secuelas irreversibles como glaucoma o ceguera (Gaggiano *et al.*, 2020). Los pacientes que habían recibido tratamiento combinado con FAME sintético y biológico probablemente retiran más el biológico por ineficacia debido a una actividad persistente y mayor gravedad de la enfermedad.

La administración de Etanercept predominó en pacientes con AIJ oligoarticular y ANA positivos, al ser el biológico de elección en pacientes con AIJ no sistémica y predominar la categoría oligoarticular en esta cohorte. La mediana de duración del tratamiento con ETN fue de aproximadamente 2 años (26 meses en el retrospectivo

y 24 meses en el prospectivo), siendo la supervivencia a los 2 años de aproximadamente el 80% en ambos casos.

La supervivencia de ETN para las tres líneas de tratamiento fue similar a la observada en el trabajo de Verazza y colaboradores (mediana 30 meses)(Verazza *et al.*, 2016). Sin embargo fue inferior a la observada en el trabajo de Otten y colaboradores (mediana de 49 meses)(Otten *et al.*, 2011). En el trabajo de Southwood y colaboradores se observó una tasa de retención de ETN a los dos años similar a la observada en nuestro estudio (84%) y de igual forma predominó la retirada de ETN por IE (más de la mitad de las retiradas del tratamiento). Los autores observan también una mayor probabilidad de retirar ETN debido a IE en aquellos pacientes a los que se había administrado el fármaco en combinación con MTX (Southwood *et al.*, 2011). La supervivencia de ETN en nuestro trabajo fue menor en pacientes con uveítis, en los cuales predominó la retirada por IE, lo cual podría explicarse por la ineficacia de ETN en el control de la actividad inflamatoria ocular, descrita previamente en otros trabajos (Schmeling and Horneff, 2005; Smith *et al.*, 2005; Tynjälä *et al.*, 2007).

Por otro lado, actualmente persiste la incógnita, previamente mencionada, de si existe realmente una relación causal entre ETN y la aparición de uveítis durante el tratamiento, lo cual probablemente durante la última década, ha condicionado a los reumatólogos pediátricos a retirar este fármaco ante la aparición de uveítis durante el tratamiento (Davies *et al.*, 2020). Por último, la supervivencia de ETN fue significativamente superior en pacientes sin comorbilidades diferentes de uveítis (mediana de 33 meses frente a 19 meses en los pacientes con comorbilidades asociadas), probablemente esto sea debido a que estas comorbilidades influyen en la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes con AIJ, y como se ha mencionado previamente, este tema requiere un estudio más detallado en el futuro.

Adalimumab fue el FAMEb más administrado en segundo lugar y en pacientes con uveítis, dada su eficacia demostrada en el tratamiento de esta manifestación extraarticular de la enfermedad (Peng *et al.*, 2017; Cecchin *et al.*, 2018).

La supervivencia de ADA fue significativamente superior cuando este se administró como primer FAME biológico (mediana de 42 meses). Sin embargo, fue ligeramente inferior a la observada en los trabajos de Romano y Mourão, en los que la mediana de duración del tratamiento con el primer anti-TNF fue de 54 meses en ambos casos (Romano *et al.*, 2013; Mourão *et al.*, 2016). Una mayor supervivencia de ADA como primer FAMEb podría explicarse al haber predominar su administración, en esta cohorte, a pacientes con uveítis asociada a AIJ. En estos pacientes estaría recomendado mantener el tratamiento durante periodos más largos, incluso habiendo alcanzado la remisión de la actividad inflamatoria ocular. Sin embargo, en nuestro trabajo la supervivencia de ADA como primer FAMEb es superior a la observada en el trabajo de Breitbach y colaboradores (Breitbach *et al.*, 2017), en el cual la mediana de duración de ADA en pacientes con uveítis asociada a AIJ es de 31 meses (ADA como primer FAMEb en más del 80% de los casos). Esto puede ser debido a que en su estudio la retirada de ADA debido a IE es del 60% y en el nuestro del 22% para todas las líneas de tratamiento.

La supervivencia de ADA fue también superior en pacientes que no habían presentado EA con FAME sintético. En los trabajos de Favalli y Horneff, se relacionó a Adalimumab con una mayor probabilidad de retirada por EA (Horneff *et al.*, 2016b; Favalli *et al.*, 2017). En nuestro estudio predominaron las retiradas por EA en los pacientes que habían recibido el FAMEb en combinación con FAME sintético, y en aquellos que habían presentado algún EA con FAME sintético, lo cual podría explicar que la duración de ADA fuera superior en aquellos pacientes que habían recibido el tratamiento en monoterapia y en los que no habían presentado EA previos con FAME sintéticos.

La administración de Infliximab predominó en ARE y oligoarticulares. La duración del tratamiento con IFX fue la más baja de todos los FAMEb, de forma similar a lo observado en el trabajo de Favalli y colaboradores (Favalli *et al.*, 2017). En nuestro trabajo, más de la mitad de los tratamientos con IFX se retiraron por IE, y su supervivencia se vio incrementada, a más del doble y de forma similar a lo observado con Adalimumab, en aquellos pacientes que habían recibido el tratamiento en monoterapia y en los que no habían presentado EA previos con

FAME sintéticos. Esto puede ser explicado por un mayor número de retiradas de IFX relacionadas con la seguridad del fármaco, ya que tanto en IFX como ADA se recomienda su administración en combinación con MTX para intentar disminuir la aparición de anticuerpos antifármaco que condicionarán una pérdida de eficacia de éste.

Anakinra fue el FAME biológico más administrado a pacientes con una menor duración de la enfermedad y subtipo sistémico, y el más administrado en monoterapia. La supervivencia del tratamiento fue inferior a la de los anti-TNF (mediana de 16 meses), pero aumentaba de forma dramática cuando éste era administrado en primer lugar (como fármaco de primera línea)(mediana de 45 meses), de forma similar a los observado en el trabajo de Sota y colaboradores (Sota *et al.*, 2019b). Esto puede ser debido a que los pacientes con AIJ sistémica frecuentemente presentan un inicio brusco y grave de la enfermedad, con sintomatología que puede llegar a comprometer la vida del paciente. Todo ello justificaría un inicio temprano del biológico, si no hay respuesta al tratamiento con glucocorticoides sistémicos o en casos de afectación grave, sin pautar previamente un FAME sintético (Hedrich *et al.*, 2012; Yasin and Schulert, 2018).

La supervivencia de ANK fue significativamente superior también cuando fue administrado en monoterapia y en pacientes que no habían presentado EA con FAME sintéticos. En el mismo trabajo de Sota y colaboradores la supervivencia de ANK durante los 8 años de seguimiento fue también de 16 meses (mediana). No se observaron diferencias en relación con su administración en monoterapia o combinación con FAME sintético, pero si se observó una duración del tratamiento significativamente menor en aquellos pacientes que habían presentado un EA (Sota *et al.*, 2019b). De nuevo, el hecho de que la duración de ANK sea superior cuando es administrado en monoterapia puede venir condicionado por el mayor número de retiradas del fármaco por aparición de EA cuando este es administrado en combinación con FAME sintético.

La supervivencia de Tocilizumab en el estudio prospectivo (24 meses) fue significativamente superior a la del retrospectivo (13 meses), esto podría ser debido

a que, durante el estudio retrospectivo, TCZ fue administrado exclusivamente como FAMEb de tercera línea. La supervivencia de TCZ fue superior cuando fue administrado en pacientes con ANA positivos y uveítis. Esto podría ser explicado por su eficacia demostrada en el tratamiento de pacientes con uveítis asociada a AIJ y la necesidad en estos pacientes de esperar al menos 2 años tras haber alcanzado la remisión de la actividad inflamatoria ocular, para plantear la retirada del tratamiento (Tsang *et al.*, 2014; Tappeiner *et al.*, 2016; Maleki *et al.*, 2020).

En este trabajo no se observaron diferencias en la duración del tratamiento según la categoría ILAR, de igual forma que en el trabajo prospectivo de Horneff y colaboradores, en el cual se incluyeron pacientes con AIJ que habían recibido tratamiento con ETN, ADA y TCZ (Horneff *et al.*, 2016b).

3. Seguridad de los FAME

Un tercio de los pacientes incluidos en el estudio presentaron al menos un EA durante el seguimiento. Durante el estudio retrospectivo se registró un 19% de EA, el 40% de los tratados con FAME biológico y/o FAME sintético y cerca de un tercio de los tratados únicamente con FAME sintético, ya fuera en monoterapia o combinación. Estas cifras son similares a las observadas en el registro alemán BiKeR (43% de EA de cualquier intensidad), y superiores a las observadas en el registro Pharmachild que sólo recogió los EA de intensidad moderada a muy grave (19% de EA al menos moderados en intensidad). La tasa de EA graves o muy graves fue del 10%, similar a la observada en ambos registros (aproximadamente del 7%). El registro Pharmachild se compone de una cohorte retrospectiva y otra prospectiva y en cambio el registro BiKeR es únicamente prospectivo. En ambos predominaron las categorías oligoarticular y FR negativo, así como el uso de MTX y ETN (Swart *et al.*, 2018b). La principal limitación de ambos registros, a pesar del elevado número de pacientes incluidos, es que en ninguno se analiza la seguridad de los FAME según el régimen terapéutico administrado (FAME sintético en monoterapia, FAME

sintéticos en combinación, FAME sintético en combinación con FAME biológico y FAME biológico en monoterapia).

En este estudio, al agrupar por régimen de tratamiento administrado, se observó un número significativamente mayor de EA en el grupo de FAME sintético combinado con FAME biológico. En cambio, en el trabajo retrospectivo y prospectivo de Southwood y colaboradores se observó que la retirada por EA de ETN, tras un seguimiento de los pacientes de 5 años, constituyó el 21% del total de retiradas del fármaco, y no se relacionó con el tratamiento combinado con MTX (Southwood *et al.*, 2011). Los resultados obtenidos en nuestro trabajo podrían ser explicados por haber incluido otros anti-TNF en el análisis, y de acuerdo con lo observado en otros trabajos en los que la retirada por EA se relaciona con el tratamiento con Adalimumab (Horneff *et al.*, 2016b; Favalli *et al.*, 2017) y con el tratamiento con Infliximab (Tynjälä *et al.*, 2009).

En los pacientes tratados con FAME sintético en monoterapia predominaron los EA de tipo gastrointestinal (incluyendo los hepáticos tipo hipertransaminasemia) y cuando el FAMEs fue administrado en primer lugar. Estos resultados son similares a los obtenidos en los trabajos que analizan los EA desarrollados durante el tratamiento con MTX, SZP, LEF e HCQ (van Rossum *et al.*, 1998; van Dijkhuizen and Wulffraat, 2014; Ayaz *et al.*, 2019; Stokkermans *et al.*, 2020). En cambio, en el grupo de EA observados en pacientes tratados con FAME sintético en combinación (con FAME sintético o biológico) predominaron las infecciones, de igual forma que cuando el FAME fue administrado en tercer u otros lugares. La mayoría de EA observados fueron leves a moderados y resolvieron sin secuelas. En el momento del EA más del 75% de los pacientes recibía tratamiento concomitante con glucocorticoides sistémicos, lo cual podría explicar una mayor frecuencia de aparición de EA en esta cohorte de pacientes. Como EA de interés se observaron 2 casos de tuberculosis en pacientes que recibían tratamiento con Adalimumab en combinación, uno con MTX y otro con LEF, ningún caso de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad desmielinizante o neoplasia maligna.

La retirada de los FAME sintéticos por EA fue significativamente superior en pacientes del sexo femenino, con menor duración de la enfermedad al inicio del tratamiento y en los que se había administrado el FAME sintético en tercer u otros

lugares (tercera u otras líneas de tratamiento), el último punto especialmente en el caso de Leflunomida. Este hallazgo puede ser debido a que las pacientes de sexo femenino con menor edad de inicio de la AIJ suelen pertenecer en su mayoría a la categoría oligoarticular y suelen tener mayor riesgo de uveítis. La presencia de uveítis, a su vez, se ha relacionado con el tratamiento con Adalimumab o Infiximab, que de forma independiente se han relacionado con un mayor riesgo de retirada del tratamiento por EA. La relación entre la retirada por EA y el tratamiento con Leflunomida tras haber recibido previamente uno o más FAME sintéticos, puede ser explicada al predominar su administración en pacientes del sexo femenino con uveítis. Por otro lado, otros factores relacionados con la retirada de FAME biológicos por EA fue el haber presentado algún EA con FAME sintético. Curiosamente, dos trabajos identifican el sexo femenino como factor relacionado con la retirada por EA, pero en pacientes tratados con FAME biológicos (Tynjälä *et al.*, 2009; Romano *et al.* 2013).

La mediana de duración del tratamiento hasta la retirada por EA fue de 11 meses tanto en el estudio retrospectivo como en el prospectivo (RIC 17), cifras discretamente inferiores a las observadas en el trabajo retrospectivo de Romano y colaboradores, en el cual la mediana de duración fue de 14 meses (RIC) (Romano *et al.*, 2013). Se observó una duración mayor del tratamiento hasta la aparición del EA en los pacientes con menor duración de la enfermedad al inicio del tratamiento, con FR positivo, los que habían recibido tratamiento con Metotrexato o con Tacrólimus, los que recibían el FAME en primer lugar y los que habían recibido tratamiento combinado (FAMEs y FAMEb).

4. Remisión clínica y retirada del tratamiento en pacientes con AIJ tratados con FAME

La remisión clínica de la enfermedad, basada en los criterios de Wallace, fue alcanzada al menos una vez por el 70% de los pacientes, durante una mediana de seguimiento de 9 años.

Durante el estudio retrospectivo cerca de dos tercios de los pacientes alcanzaron la RC de la enfermedad al menos una vez, cifra superior a la observada en el estudio prospectivo. Este hallazgo podría ser explicado por lo sugerido en diversos estudios en relación al incremento de la frecuencia de remisión clínica al aumentar la duración de la enfermedad estando en tratamiento (Shoop -Worrall *et al.*, 2017; Klein Weiringa *et al.*, 2020).

Este es uno de los pocos trabajos en los que se analiza la frecuencia de RC de la enfermedad según el régimen terapéutico administrado (FAME sintético en monoterapia, FAME sintéticos en combinación, FAME sintético combinado con FAME biológico y FAME biológico en monoterapia)(Cai *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2015; Klein Weiringa *et al.*, 2020). Predominó la RC de la enfermedad en los pacientes que habían recibido tratamiento con FAME sintético en monoterapia (más de la mitad de las RC registradas durante el estudio retrospectivo). Dentro de este grupo fue Metotrexato el fármaco responsable de tres cuartas partes de las RC. Esto explica que MTX siga siendo el FAME de elección en el tratamiento de la AIJ (Hügler and Horneff, 2016; Giancane and Ruperto, 2019). La RC de la enfermedad predominó en niñas con subtipo oligoarticular y persistente de AIJ, en ausencia de HLA B27 y EA con FAME, para todos los grupos de tratamiento. La relación entre la RC de la enfermedad y el HLA B27 fue confirmada en ambos estudios incluso en el análisis multivariado. La presencia de HLA B27 en pacientes con AIJ se relacionó en dos trabajos de Berntson y colaboradores con una probabilidad del doble de no alcanzar la RC clínica de la enfermedad, y con un mayor número de articulaciones activas en varones durante los tres primeros años de enfermedad (Berntson *et al.*, 2008, 2013). Previamente, se ha descrito en este trabajo una mayor probabilidad de retirada del tratamiento por aparición de un EA en aquellos pacientes que habían presentado previamente un EA con FAME sintético y una mayor probabilidad de retirada por RC en aquellos que no habían presentado ningún EA.

En el estudio prospectivo se relacionó la RC de la enfermedad con el sexo femenino y los ANA positivos en todos los grupos de tratamiento excepto en los pacientes que recibieron FAME biológico en monoterapia, en el cual predominó el sexo masculino y los ANA negativos. La relación entre los ANA negativos y no alcanzar la RC de la enfermedad en pacientes tratados con FAME sintéticos en monoterapia

fue confirmada en el análisis multivariado. Una mayor frecuencia de RC en niñas con ANA positivos podría explicarse porque en esta cohorte predominan las niñas con AIJ oligoarticular y ANA positivos. Tal y como se ha descrito previamente, estos resultados irían en concordancia con lo observado en varios trabajos, los cuales sugieren que los pacientes con AIJ y ANA positivos representan un grupo homogéneo que se relaciona con una menor discapacidad y mejor desenlace de la enfermedad a corto y largo plazo (Ravelli *et al.* 2005, 2011; Ma *et al.*, 2016). Por otro lado, MTX en monoterapia es el FAME que se ha relacionado con una mayor frecuencia de RC en nuestro trabajo, y la positividad para ANA, a su vez, ha sido relacionada en varios trabajos con una mejor respuesta a este fármaco en pacientes con AIJ (Vilca *et al.*, 2010; Van Dijkhuizen and Wulffraat, 2014). Por tanto, en este estudio, al contrario de lo observado en el trabajo de Glerup y colaboradores (Glerup *et al.*, 2017b), la positividad de los ANA si se relaciona con la RC de la enfermedad, en particular en aquellos pacientes con AIJ que hayan recibido FAME sintético (Metotrexato) en monoterapia.

En relación con la estrategia terapéutica previa a la retirada por RC, ésta se relacionó con la optimización de dosis y la retirada del tratamiento tras la optimización de dosis. La relación entre la RC y haber optimizado la dosis de/los FAME se confirmó en el análisis multivariado y en el estudio prospectivo. Durante los periodos de remisión clínica se optimizó la dosis de la gran mayoría de los tratamientos, tanto en el retrospectivo como en el prospectivo (69% y 75%). La mayoría de las optimizaciones de dosis se realizaron en los pacientes que recibieron FAME sintético en monoterapia, seguido de aquellos que recibieron FAME biológico en monoterapia. La mayoría de las dosis de fármaco se optimizaron dos o más veces y predominó, de forma no significativa, el aumento del Intervalo entre dosis excepto en los pacientes que recibieron FAME sintético en combinación con FAME biológico. Estos resultados fueron similares en ambos estudios (retrospectivo y prospectivo). Cabe destacar, que en el estudio retrospectivo la duración del tratamiento, tanto hasta el inicio de la optimización como hasta la retirada por RC fueron largos (más de dos años en ambos casos), sin embargo, en el estudio prospectivo la duración del tratamiento hasta la retirada por RC fue

significativamente más corta (1 año). Esta cifra es similar a la estrategia adoptada por el grupo de reumatólogos portugueses (Azevedo *et al.*, 2020), los cuales en su mayoría esperarían al menos 12 meses estando en RC con tratamiento para empezar a optimizar la dosis. Adicionalmente, teniendo en cuenta que las mayores tasas de RC en nuestro estudio se alcanzaron en pacientes tratados con MTX en monoterapia, estos resultados confirmarían los observados en el trabajo de Klotsche y colaboradores. Los autores concluyen que mantener el tratamiento con MTX durante al menos 12 meses tras haber alcanzado la RC antes de la retirada se relaciona con una mayor probabilidad de mantener dicha RC fuera de tratamiento (Klotsche *et al.*, 2018).

La recaída durante la optimización fue infrecuente y no se relacionó con la pauta de optimización ni el orden de optimización de los FAME cuando se administraba FAME sintético y biológico en combinación. Esto iría en concordancia con la percepción de los reumatólogos pediátricos de que mínimas dosis de FAME en pacientes en estado de RC clínica mantienen la actividad inflamatoria en un estado quiescente y ayudan a mantener ese estado de remisión, minimizando el riesgo de toxicidad y los costes del tratamiento.

Tras alcanzar la remisión clínica de la enfermedad, se retiraron dos tercios de los tratamientos durante el estudio retrospectivo y un tercio de los tratamientos durante los dos años que duró el estudio prospectivo. Tal y como se ha mencionado previamente, destaca que en los tratamientos con FAME sintéticos predominó la retirada por RC tanto en el estudio retrospectivo como en el prospectivo. En cambio, las retiradas por RC de los FAME biológicos fueron infrecuentes durante el estudio retrospectivo (5%), y, sin embargo, fueron la principal causa de retirada de los FAMEb durante el prospectivo (más de la mitad de las retiradas). Tal y como se ha descrito previamente, las retiradas por RC de los FAME sintéticos predominaron cuando los pacientes habían sido tratados con MTX en primer lugar y en monoterapia. Estos resultados pueden ser debidos, en parte, a que en nuestra cohorte predominan las niñas con AIJ oligoarticular ANA positivo, factores relacionados con una mejor respuesta al tratamiento con MTX en estudios previos (Vilca *et al.*, 2010; Bava *et al.*, 2019).

La retirada por RC de los FAMEb predominó en los pacientes que no habían presentado EA con FAME sintético, en los que habían recibido el biológico en monoterapia y en los que no tenían comorbilidades (diferentes de uveítis). En los pacientes de esta cohorte, el haber presentado toxicidad previa con FAME se relacionó tanto con una mayor retirada del FAME biológico por IE, como con una mayor retirada del FAME biológico por RC. Este hallazgo podría deberse a que en los pacientes con un curso más agresivo de la enfermedad, se requieren dosis más altas de los fármacos y se combinan varias dianas terapéuticas. Esto podría conducir a una mayor retirada de los tratamientos por aparición de efectos adversos, y, en consecuencia, a un peor control y desenlace de la enfermedad. Los FAME biológicos más administrados en monoterapia son Anakinra, ETN y TCZ, pero el más administrado en global es ETN, que es el fármaco responsable del mayor número de retiradas por RC tanto en el estudio retrospectivo como en el prospectivo.

La duración del tratamiento hasta la retirada por RC fue significativamente menor en el estudio prospectivo (1 año frente a 2 años y medio), y ésta fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento con FAME sintético en monoterapia.

La tasa de recaídas tras la retirada del tratamiento fue elevada (dos tercios de los pacientes recayeron), con una duración de la RC fuera de tratamiento de poco más de un año en la mayoría de los casos, sin observarse diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento. Estas cifras son similares a las observadas en el trabajo de Chang y colaboradores (Chang *et al.*, 2015). Los pacientes que recibieron tratamiento con FAME sintético en monoterapia (en la gran mayoría de los casos con MTX) presentaron una frecuencia de recaídas significativamente menor, de forma similar a los resultados obtenidos en varios trabajos (Foell *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2015; Guzman *et al.*, 2016; Klostche *et al.*, 2018). Esto puede ser debido a que probablemente la mayoría de los pacientes que hubiesen alcanzado la RC en este grupo, habrían recibido tratamiento con MTX en monoterapia y habrían sido predominantemente niñas con AIJ oligoarticular y ANA positivos, que es el subtipo de AIJ más prevalente en esta cohorte de pacientes, y la AIJ con un mejor pronóstico y desenlace a corto y largo plazo (Ravelli *et al.* 2005, 2011; Ma *et al.*, 2016).

Predominaron las recaídas cuando no se había optimizado la dosis del fármaco antes de la retirada (únicamente un tercio de las recaídas se produjo en pacientes

cuya dosis del fármaco estaba optimizada). En concreto se relacionó la no recaída, en pacientes tratados con FAME sintético en monoterapia o en combinación con otro FAME sintético, con no haber optimizado la dosis del FAME sintético antes de la retirada. Estos resultados son dispares con los obtenidos en otros trabajos, en los cuales no se ha observado relación entre la optimización de dosis de los fármacos antes de la retirada y las tasas de recaída (Pratsidou-Gertsis *et al.* 2010; Remesal *et al.* 2010; Chang *et al.* 2015; Aquilani *et al.* 2018).

Por otro lado, el número de recaídas tras la retirada fue significativamente menor en los pacientes con formas oligoarticulares y persistentes de AIJ que habían recibido tratamiento con FAME sintético en monoterapia (mayormente Metotrexato) y en aquellos que habían recibido FAME sintético en combinación con FAME biológico. En estos pacientes había predominado la optimización de dosis antes de la retirada del tratamiento. En el trabajo de Cai y colaboradores, la tasa de recaída tras haber optimizado la dosis de ETN antes de la retirada fue muy infrecuente (Cai *et al.*, 2013). Todo ello sugeriría optimizar la dosis de los FAME antes de la retirada, en pacientes tratados con FAME biológico, con o sin FAME sintético, para obtener unas mayores tasas de RC fuera de tratamiento.

No se observó relación entre la recaída tras la retirada y el método, número u orden de optimización de dosis. Tampoco se identificaron otros factores sociodemográficos, clínicos o inmunológicos que se relacionaran con la recaída tras la retirada del tratamiento en este estudio.

Al finalizar el estudio retrospectivo una minoría de los 206 pacientes incluidos estaba en RC fuera de tratamiento. Al final del estudio prospectivo, lo estaba un tercio de los pacientes incluidos, de los cuales más de dos tercios habían alcanzado la RC de la enfermedad durante la parte retrospectiva y la habían mantenido durante los dos años que duró el estudio prospectivo. Por tanto, podemos concluir que un 20% de los pacientes incluidos en este trabajo alcanzaron la RC de la enfermedad fuera de tratamiento y la mantuvieron durante un periodo de tiempo superior a dos años. Las tasas de remisión clínica fuera de tratamiento oscilan entre el 7% al año y medio y el 42% a los 8 años (mediana de duración de la RC fuera de tratamiento) en diversos trabajos (Shoop-Worrall *et al.*, 2017). La duración de la RC fuera de tratamiento se ha propuesto en algunos trabajos como factor predictivo

de recaída (Wallace *et al.*, 2005; Verazza *et al.*, 2013; Glerup *et al.*, 2017). En este estudio no ha sido posible calcular la duración de la RC fuera de tratamiento debido a que en la mayoría de los pacientes no estaba disponible la fecha exacta de inicio de la RC basada en los criterios de Wallace.

Predominó la continuidad del tratamiento en aquellos pacientes en remisión clínica de la enfermedad que habían recibido tratamiento con FAME biológico en monoterapia o combinación. Esto es debido a que los pacientes que habían requerido tratamiento con FAME biológico para el control de la actividad de la enfermedad probablemente tenían AIJ más graves en las cual se anticipaba un mayor riesgo de recaída tras la retirada del tratamiento. Esto iría en concordancia con que, en estos pacientes, el FAME biológico es eficaz en suprimir la actividad inflamatoria de la enfermedad, pero no en alterar el proceso autoinmune o autoinflamatorio subyacente. Este es el motivo por el cual el mantenimiento de dosis bajas del fármaco podría ser beneficioso para mantener la remisión clínica de la enfermedad en estos pacientes.

Para finalizar, la principal limitación de nuestro estudio es su diseño observacional y no controlado, y su desarrollo en un único centro. Este hecho puede haber conducido a un sesgo de selección, habiéndose incluido un menor número de pacientes en una cohorte en la cual predominan los subtipos oligoarticulares de la enfermedad. En consecuencia, los resultados deberían ser considerados con cautela en el resto de las categorías. Sin embargo, los resultados obtenidos en el estudio retrospectivo fueron confirmados prospectivamente, lo cual podría estar relacionado con una buena calidad de los datos recogidos y otorga coherencia a las conclusiones aportadas.

V. Conclusiones

1. El orden de administración del fármaco es el factor más determinante en la supervivencia de los FAME. Un abordaje terapéutico temprano con el fin de alcanzar la remisión clínica de la enfermedad condiciona una menor duración del tratamiento con FAME tanto sintético como biológico.
2. Desarrollar una AIJ oligoarticular persistente y tener positividad para ANA son factores protectores de recibir FAME biológico, y, por lo tanto, se relacionan con un mejor resultado en el control de la enfermedad. Por el contrario, la presencia del Factor Reumatoide, del HLA B27 y de comorbilidades diferentes a uveítis, son factores de riesgo de recibir tratamiento con FAME biológico, y por tanto de un peor resultado en el control de la enfermedad.
3. MTX es el FAME de elección en pacientes con AIJ, especialmente en pacientes del sexo femenino con AIJ oligoarticular y ANA positivos. Su supervivencia durante los dos primeros años de tratamiento es excelente. Sin embargo, ésta se ve limitada por aparición de efectos indeseados en aproximadamente la mitad de los casos, especialmente cuando es administrado en primer lugar, el paciente presenta comorbilidades asociadas y cuando es administrado en combinación con FAME biológico.
4. Leflunomida es una buena alternativa en el tratamiento de la AIJ no sistémica, en concreto en pacientes con positividad para ANA y uveítis asociada. Su supervivencia y seguridad son similares a la de MTX cuando es administrado en primer lugar, y debería administrarse con precaución en aquellos pacientes con un riesgo elevado de presentar efectos adversos, en aquellos que hayan recibido un tratamiento previo con otro FAME sintético y cuando se administra en asociación con Adalimumab.

5. Sulfasalazina es una buena opción terapéutica en pacientes con Artritis Relacionadas con Entesitis y AIJ oligoarticulares leves, habiendo mostrado una supervivencia y seguridad similares a las de MTX y LEF.
6. Etanercept es el FAME biológico de elección en el tratamiento de la AIJ no sistémica y sin uveítis asociada que no han respondido al tratamiento con FAME sintético.
7. Anakinra debería ser administrado en primer lugar y en monoterapia en pacientes con AIJ sistémica para evitar la retirada del fármaco por aparición de un EA.
8. La seguridad de los FAME es buena, con una baja frecuencia de efectos adversos graves o muy graves. Ésta disminuye cuando se administra un tratamiento combinado con FAME sintético y biológico, cuando el paciente ha recibido tratamiento previo con otro FAME y cuando ha presentado toxicidad previa con FAME, en especial en tratamientos con Leflunomida, Adalimumab y Anakinra.
9. La presencia de uveítis u otras comorbilidades se ha relacionado con las retiradas del tratamiento con FAME por ineficacia, aparición de efectos adversos y remisión clínica. La relación entre la presencia de comorbilidades (diferentes de uveítis y no derivadas de toxicidad farmacológica) y la eficacia y seguridad del tratamiento con FAME en pacientes con AIJ en edad pediátrica, no ha sido todavía establecida y requiere ser estudiada con más detalle en el futuro.
10. Un tercio de los pacientes alcanzan la remisión clínica de la enfermedad fuera de tratamiento. La frecuencia de remisión clínica aumenta con la duración de la enfermedad a lo largo del tiempo y se relaciona con los subtipos oligoarticulares y persistentes de AIJ, haber recibido tratamiento con Metotrexato en monoterapia en primer lugar, el sexo femenino y la positividad para ANA. Especialmente, en ausencia de HLA B27, comorbilidades

(uveítis y otras), y de toxicidad previa con Fármacos Modificadores de la Enfermedad.

11. Las niñas con AIJ de inicio temprano (antes de los 5 años), menor recuento de articulaciones activas y positividad para ANA, constituyen un grupo homogéneo de pacientes. Estas pacientes son las que tienen una mayor probabilidad de alcanzar la remisión clínica de la enfermedad, especialmente cuando son tratadas con Metotrexato en monoterapia como primer FAME. Adicionalmente, son las que tienen una mayor probabilidad de mantener dicha remisión, incluso tras haber retirado todo el tratamiento.

12. Dos tercios de los pacientes requieren tratamiento continuado con FAME, incluso tras haber alcanzado la remisión clínica, especialmente aquellos que han precisado tratamiento con FAME biológico para el control de la actividad de la enfermedad. En estos pacientes, mantener una dosis progresivamente optimizada de los fármacos, durante al menos un año antes de plantear su retirada, podría ser un buen abordaje terapéutico para evitar una posterior recaída.

VI. Bibliografía

- Alberdi-Saugstrup M, Nielsen S, Mathiessen P, *et al.* Low pretreatment levels of myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein predict poor adherence to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatology*.2017; 36(1): 67–75.
- Albers HM, Brinkman DMC, Kamphuis SSM, *et al.* Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(2):204–12.
- Alcântara AC, Araújo Chaves Leite C, Rocha Melo Leite AC, *et al.* A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*.2014; 41(2): 338–44.
- Alexeeva EI, Shakhbazian IE. Sandimmun-Neoral. A new quality of life for patients with severe systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Ter Arkh.* 1999; 71(5): 26–9.
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, *et al.* Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*.2011; 30(9): 1163–72.
- Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res*.2019; 71(6): 703–16.
- Aquilani A, Marafon D P, Marasco E, *et al.* Predictors of flare following etanercept withdrawal in patients with rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis who reached remission while taking medication. *J Rheumatol*.2018; 45(7): 956–61.
- Ayaz NA, Karadağ SG, Çakmak F, *et al.* Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*.2019; 39(9):1615–9.
- Ayaz NA, Karadağ ŞG, Ko, R, *et al.* Patient satisfaction and clinical effectiveness of switching from intravenous tocilizumab to subcutaneous tocilizumab in patients with juvenile idiopathic arthritis: an observational study. *Rheumatol Int*.2020; 40(7): 1111–6.
- Azevedo SA, Ramos Rodrigues J, Guimarães F, *et al.* Strategies for the withdrawal of classic and biological DMARD in clinically inactive patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Reumatol Portuguesa*.2020; 45(3), 229–32.

- Backström M, Tynjälä P, Aalto K, *et al.* Validating 10-joint juvenile arthritis disease activity score cut-offs for disease activity levels in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open*.2019; 5(1): e000888.
- Bajwa A, Maleki A, Payal AR, *et al.* Efficacy and safety of infliximab in HLA-B27-associated ocular inflammation refractory or intolerant to conventional immunomodulatory therapy. *J Ophthalmic Vision Res*.2020; 15(4): 459–69.
- Bava C, Mongell F, Pistorio A, *et al.* A prediction rule for lack of achievement of inactive disease with methotrexate as the sole disease-modifying antirheumatic therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatol*.2019; 17(1):50.
- Barut K, Adrovic A, Şahin S, *et al.* Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Medical J*.2017 34(2), 90–101.
- Belot A. New classification for juvenile idiopathic arthritis: is the Tower of Babel falling? *Joint Bone Spine*.2018; 85(2):139–41.
- Berntson L, Damgård M, Andersson-Gäre B, *et al.* HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*.2018; 35(10): 2055–61.
- Berntson L, Nordal E, Aalto K, *et al.* HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*.2013; 40(5): 725–31.
- Berntson L, Nordal E, Fasth A, *et al.* Anti-type II collagen antibodies, anti-CCP, IgA RF and IgM RF are associated with joint damage, assessed eight years after onset of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatric Rheumatol*.2014; 12: 22.
- Berrada K, Abourazzak FE, el Mezouar I, *et al.* A successful treatment of juvenile idiopathic arthritis with rituximab: A report of two cases. *Eur J Rheumatol*.2014; 1(4): 164–6.
- Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, *et al.* A 5-year prospective population-based study of juvenile chronic arthritis: onset, disease process, and outcome. *Scand J Rheumatol*.2012; 41(5): 379–82.
- Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, *et al.* Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol*.2013 40(5): 715–24.
- Bethencourt Baute JJ, Sanchez-Piedra C, Ruiz-Montesinos D, *et al.* Persistence and adverse events of biological treatment in adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results from BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*.2018; 20(1): 1–9.

- Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, *et al.* Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.*2013; 64(4): 1263–71.
- Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, *et al.* Comparable efficacy of abatacept used as first-line or second-line biological agent for severe juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *J Rheumatol.*2016; 43(11): 2068–73.
- Blichfeldt P. Drug therapy in juvenile rheumatoid arthritis. Experiences with azathioprine. *Tidsskr Nor Laegeforen.*1974; 94(18): 1184–7.
- Boom V, Anton J, Lahdenne P, *et al.* Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatol.*2015; 13: 55.
- Breitbach M, Tappeiner C, Böhm MRR, *et al.* Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefe's Archives Clin Exp Ophthalmol.*2017; 255(1): 171–7.
- Broughton T, Armon K. Defining juvenile idiopathic arthritis remission and optimum time for disease-modifying anti-rheumatic drug withdrawal: why we need a consensus. *Paediatric Drugs.*2012; 14(1):7–12.
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.*2015; 74(6):1110–17.
- Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, *et al.* Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.*2018a;77(1): 21–9.
- Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, *et al.* Subcutaneous abatacept in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: Results from a phase III open-label study. *Arthritis Rheumatol.*2018b; 70(7): 1144–54.
- Brunner HI, Nanda K, Toth M, *et al.* Safety and effectiveness of adalimumab in patients with polyarticular course of juvenile idiopathic arthritis: STRIVE registry seven-year interim results. *Arthritis Care Res.*2020a; 72(10):1420–30.
- Brunner HI, Wong R, Nys M, *et al.* Abatacept: a review of the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2020b; 22(6):653-72.

- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab for polyarticular course juvenile idiopathic arthritis in the open-label 2-year extension of a phase III trial. *Arthritis Rheumatol.*2020c; Sep 20. DOI: 10.1002/art.41528.
- Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, *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.
- Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, *et al.* A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.*2002; 61(10): 941–2.
- Burgos-Vargas R, Tse SML, Horneff G, *et al.* A Randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res.*2015; 67(11): 1503–12.
- Carvounis PE, Herman DC, Cha S, *et al.* Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.*2006; 244(3): 281–90.
- Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, *et al.* Longterm safety and efficacy of adalimumab and infliximab for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*2018; 45(8): 1167–72.
- Chang CY, Meyer RML, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res.*2015; 67(5): 658–66.
- Chapman L, Friend AJ. Drug-free inactive disease in juvenile idiopathic arthritis can be achieved for 40% of patients. *Arch Dis Child.*2020; 105(1): 64.
- Choudhary A, Harding SP, Bucknall RC, *et al.* Mycophenolate mofetil as an immunosuppressive agent in refractory inflammatory eye disease. *J Ocular Pharmacol Ther.*2006; 22(3):168–75.
- Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.*2020;20(7):725–40.
- Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol.*2016; 14 (1): 27.
- Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child.*2003; 88(3): 192–6.

- Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, *et al.* Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2009; 61(5): 658–66.
- Consolaro, A, Negro G, Gallo MC, *et al.* Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum.*2014a; 66(11): 1703–9.
- Consolaro A, Schiappapietra B, Dalprà S, *et al.* Optimisation of disease assessments in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*2014b; 32 (5 Suppl. 85): S-126-30.
- Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, *et al.* Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.*2016; 14(1): 1–8.
- Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, *et al.* Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol.*2016; 43(4): 816–24.
- Constantin T, Foeldvari I, Anton J, *et al.* Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.*2018; 77(8): 1107–17.
- Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, *et al.* A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol.*2015; 49(3): 317–26.
- Dave M, Rankin J, Pearce M, *et al.* Global prevalence estimates of three chronic musculoskeletal conditions: club foot, juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatol.*2020; 18(1): 1–7.
- Davies R, De Cock D, Kearsley-Fleet L, *et al.* The risk of uveitis in patients with JIA receiving etanercept: the challenges of analysing real-world data. *Rheumatology.*2020; 59(6):1391–7.
- de Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, *et al.* Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N England J Med.*2012; 367(25): 2385–95.
- Dekker L, Armbrust W, Rademaker CMA, *et al.* Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*2004; 22(2): 252–8.
- Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.*2019; 18(8):719–32.

- Falvey S, Shipman L, Ilowite N, *et al.* Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.*2017; 15(1): 52.
- Favalli EG, Pontikaki I, Becciolini A, *et al.* Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(8):1747-55.
- Feger DM, Longson N, Dodanwala H, *et al.* Comparison of adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis to adults with rheumatoid arthritis: A cross-sectional analysis of clinical features and medication use. *J Clin Rheumatol.*2019; 25(4):163–70.
- Feist E, Quartier P, Fautrel B, *et al.* Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(4):668-675.
- Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. *J Clin Rheumatol.*2009; 15(7):363–5.
- Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, *et al.* Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol.*2018; 16(1): 1–14.
- Flatø B, Lien G, Smerdel A, *et al.* Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol.*2003; 30(2): 386–93.
- Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, *et al.* Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum.*2006; 54(11): 3573–82.
- Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, *et al.* Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*2009; 36(3): 642–50.
- Foeldvari I, Constantin T, Vojinović J, *et al.* Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther.*2019; 21(1): 125.
- Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol.*2010; 37(8): 1763–7.

- Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, *et al.* Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: A randomized clinical trial. *JAMA*.2010; 303(13):1266–73.
- Gaggiano C, Rigante D, Tosi GM, *et al.* Treating juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis beyond TNF- α inhibition: a narrative review. *Clin Rheumatol*.2020; 39(2): 327–37.
- Gedalia A, Barash J, Press J, *et al.* Sulphasalazine in the treatment of pauciarticular-onset juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*.1993; 12(4): 511–14.
- Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, *et al.* Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis*.2008; 67(8): 1145–52.
- Giancane G, Consolaro A, Lanni S, *et al.* Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther*.2016a; 3(2): 187–207.
- Giancane G, Minoia F, Davi S, *et al.* IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pharmacol*.2016b; 7: 467.
- Giancane G, Ruperto N. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: What's new? *Curr Opin Rheumatol*.2019; 31(5): 428–35.
- Giancane G, Muratore V, Marzett, V, *et al.* Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Res Ther*.2019; 21(1):168.
- Giancane G, Swart JF, Castagnola E, *et al.* Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. *Arthritis Res Ther*.2020;22(1):71.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, *et al.* Characteristics of responders and nonresponders to slow-acting antirheumatic drugs in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1988;31(1):15–20.
- Giannini EH, Brewer E J, Kuzmina N, *et al.* Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *New England Journal of Medicine*.1992; 326(16): 1043–49.
- Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, *et al.* Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*.1993; 23(1): 34–46.

- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, *et al.* Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.*1997; 40(7): 1202–9.
- Giannini EH, Ilowite NT, Lovel, DJ, *et al.* Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2010; 62(11): 3259–64.
- Giménez-Roca C, Iglesias E, Torrente-Segarra V, *et al.* Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age. *Rheumatology Int.*2015; 35(2): 323–6.
- Glerup M, Herlin T, Twilt M. Clinical outcome and long-term remission in JIA. *Curr Rheumatol Rep.*2017a; 19 (12):75.
- Glerup M, Herlin T, Twilt M. Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.*2017b; 36(3): 671–6.
- Goebel JC, Roesel M, Heinz C, *et al.* Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.*2011; 95(2):209–13.
- Guzman J, Oen K, Tucke, LB, *et al.* The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: Results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.*2015; 74(10): 1854–60.
- Guzman J, Oen K, Huber AM, *et al.* The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.*2016; 75(6): 1092–8.
- Guzman J, Henrey A, Loughin T, *et al.* Predicting which children with juvenile idiopathic arthritis will not attain early remission with conventional treatment: results from the ReACCh-Out cohort. *J Rheumatol.* 2019; 46(6):628-35.
- Haapasaari J, Kautiainen H, Hakala M. Combining cyclosporine with prevailing antirheumatic drug therapy in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*2002; 10 (2): 259.
- Halyabar O, Mehta J, Ringold S, *et al.* Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature. *Paediatr Drugs.*2019; 21(6):469–92.

- Han TX, Li CF, Wang J, *et al.* Clinical efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Chin J Contemp Pediatr.*2013; 15(8): 666–70.
- Hara R, Umebayashi H, Takei S, *et al.* Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol.*2019; 17(1):17.
- Harel L, Wagner-Weiner L, Poznanski AK, *et al.* Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*2013; 36(10):1370–4.
- Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nature Rev. Rheumatology.*2010; 6 (10): 561–71.
- Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.*2009; 11(1): 216.
- Hedrich C M, Bruck N, Fiebig B, *et al.* Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int.*2012; 32(11):3525–30.
- Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, *et al.* Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology.*2011; 50(8): 1390–94.
- Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, *et al.* Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocular Immunol Inflammation.*2011; 21(3): 180–91.
- Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C, *et al.* Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the inception cohort of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis (ICON-JIA) study. *Rheumatology.*2013; 58(6): 975–86.
- Hertzberger-ten Cate R, Cats A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*1991; 9(1): 85–8.
- Hinks A, Bowes J, Cobb J, *et al.* Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Ann Rheum Dis.*2017; 76(4): 765–72.

- Hinks A, Marion MC, Cobb J, *et al.* Brief report: the genetic profile of rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis resembles that of adult rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*2018; 70(6), 957–62.
- Horne A, Delcoigne B, Palmblad K, *et al.* Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer before and after the introduction of biological therapies. *RMD Open.*2019; 5(2): e001055.
- Horneff G, de Bock F, Foeldvari I, *et al.* Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.*2009; 68(4): 519–25.
- Horneff G, Foeldvari I, Minden K, *et al.* Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology.*2011; 50(1): 230–6.
- Horneff G, Klein A, Oommen PT, *et al.* Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clinical and Experimental Rheumatol.*2016a; 34(6): 1113–20.
- Horneff G, Klein A, Klotsche J, *et al.* Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.*2016b; 18(1):272.
- Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, *et al.* Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther.*2017; 19(1): 256.
- Horneff G, Seyger MMB, Arikian D, *et al.* Safety of adalimumab in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, psoriasis, and Crohn’s disease. *J Pediatr.*2018; 201:166-175.e3.
- Horton DB, Onel KB, Beukelman T, *et al.* Attitudes and approaches for withdrawing drugs for children with clinically inactive nonsystemic JIA: a survey of the childhood arthritis and rheumatology research alliance. *J Rheumatol.*2017; 44(3): 352–60.
- Horton DB, Salas J, Wec A, *et al.* Making decisions about stopping medicines for well-controlled juvenile idiopathic arthritis: a mixed-methods study of patients and caregivers. *Arthritis Care Res.*2019a; 10.1002/acr.24129.

- Horton S, Jones AP, Guly CM, *et al.* Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: 5-year follow-up of the Bristol participants of the SYCAMORE trial. *Am J Ophthalmol.*2019b; 207: 170–4.
- Hromadkova L, Soukup T, Vlcek J. Quality of life and drug compliance: their interrelationship in rheumatic patients. *J Eval Clin Practice.*2015; 21(5): 919–24.
- Huang JL, Hung IJ, Hsieh KH. Sulphasalazine therapy in chronic uveitis of children with chronic arthritis. *Asian Pacific J Allergy Immunol.*1997; 15(2):71–5.
- Huang B, Qiu T, Chen C, *et al.* Timing matters: real-world effectiveness of early combination of biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for treating newly diagnosed polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open.*2020; 6(1): e001091
- Hügler B, Burgos-Vargas R, Inman RD, *et al.* Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.*2014; 32(3):424–31.
- Hügler B, Horneff G. The role of synthetic drugs in the biologic era: therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.*2016; 17(5): 703–14.
- Hügler B, van Dijkhuizen EHP. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.*2020; 59(7): 1482–88.
- Ilowite N, Porras O, Reiff A, *et al.* Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol.*2009; 28(2): 129–37.
- Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatology.*1996; 23(2): 360–6.
- Job-Deslandre C, Menkès CJ. Treatment of juvenile spondyloarthropathies with sulfasalazine. *Revue Rhum.*1993; 60(7–8): 489–91.
- Joos R, Veys EM, Mielants H, *et al.* Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. *J Rheumatology.*1991; 18(6): 880–4.
- Kahn P, Weiss M, Imundo LF, *et al.* Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology.*2006; 113(5): 860-4.e2.

- Kalinina Ayuso V, ten Cate HAT, van der Does P, *et al.* Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol.*2010; 149(6): 987–93.
- Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E, *et al.* Factors associated with choice of biologic among children with juvenile idiopathic arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology.*2016; 55(9): 1556–65.
- Kearsley-Fleet L, Sampath S, McCann L J, *et al.* Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom. *Rheumatology.*2019a; 58(2):331–5.
- Kearsley-Fleet L, Vicente González L, Steinke D, *et al.* Methotrexate persistence and adverse drug reactions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.*2019b; 58(8): 1453–8.
- Khan S, Mancini J, Hopper C, *et al.* Perceptions of methotrexate intolerance and its impact on daily life in school-age children with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Nurs.*2019; 48: 49–54.
- Klein A, Kaul I, Foeldvari I, *et al.* Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res.*2012; 64(9):1349–56.
- Klein A, Becker I, Minden K, *et al.* Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry. *Scand J Rheumatol.*2019; 48(2): 95–104.
- Klein A, Minden K, Hospach A, *et al.* Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.*2020; 79(7): 969–74.
- Klein-Wieringa IR, Brinkman DMC, Hissink PCE. Update on the treatment of nonsystemic juvenile idiopathic arthritis including treatment-to-target: is (drug-free) inactive disease already possible? *Curr Opin Rheumatol.* 2020; 32(5):403-13.
- Klotsche J, Minden K, Niewerth M, *et al.* Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA. *Ann Rheum Dis.*2018; 77(7): 996–1002.
- Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, *et al.* Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin Exp Rheumatol.*2016; 34(4): 714–8.

- Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, *et al.* Reasons for inactive disease and flare in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients during tocilizumab treatment. *Clin Exp Rheumatol.*2018; 36(2): 335–41.
- Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH, *et al.* Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. *Rheumatology.*2006; 45(11):1448–9.
- Kuemmerle-Deschner JB, Bensele, S. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. *Biologics.*2008; 2(4): 865–74.
- Kvien TK, Høyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatology.*1986; 13(1): 118–23.
- Lee WJ, Lee TA, Suda KJ, *et al.* Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology .*2018; 57(2): 273–82.
- Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Anne Rheum Dis.*2008; 67(3): 302–8.
- Liu DW, Chen JJ, Tang XM, *et al.* Infliximab therapy and outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a single-center study in China. *World J Pediatr.*2020; 16(1): 68–73.
- Lopalco G, Rigante D, Giannini M, *et al.* Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatology.*2016; 34(3): 531–8.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, *et al.* Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med.*2008; 342(11): 763–9.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, *et al.* Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.*2008; 359(8): 810–20.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, *et al.* Long-term safety and efficacy of riloncept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(9):2486-96.
- Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, *et al.* Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol.*2013; 67(10): 2759–70.

- Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, *et al.* Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*.2020; 6(2): e001208
- Ma X, Xin L, Sun J, *et al.* Antinuclear antibody-positive cohort constitutes homogeneous entity in juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol*.2016; 26(1): 75–9.
- Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*.2017; 16(4): 493–500.
- Maggi L, Cimaz R, Capone M, *et al.* Immunosuppressive activity of abatacept on circulating T helper lymphocytes from juvenile idiopathic arthritis patients. *International Arch Allergy Immunol*.2016; 171(1): 45–53.
- Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Frontiers Immunol*.2019; 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03168>.
- Maleki A, Manhapra A, Asgari S, *et al.* Tocilizumab employment in the treatment of resistant juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Ocular Immunol Inflamm*.2020;1–7.
- Mallalieu NL, Wimalasundera S, Hsu JC, *et al.* Intravenous dosing of tocilizumab in patients younger than two years of age with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from an open-label phase 1 clinical trial. *Pediatric Rheumatol*.2019; 17(1): 57.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, *et al.* Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*.2016; 123(6): 1386–94.
- Marsia S, Mahmood S, Raza M, *et al.* Sulfasalazine-induced pancytopenia indicating bone marrow suppression: a rare pediatric case report from Pakistan. *Cureus*.2019; 11(4): e4462.
- Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatology*.2003; 30(9): 1900–3
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*.2012; 71(9): 1437–9.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, *et al.* Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatology*.2019; 46 (2): 190-7

- McCluggage LK. Safety of TNF inhibitors in adolescents and children. *Adolesc Health Med Ther.*2011; 2: 1–8.
- Mcerlane F, Beresford MW, Baildam EM, *et al.* Validity of a three-variable juvenile arthritis disease activity score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:1983–8.
- Merino R, de Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). *J Rheumatology.*2005; 32(3): 559–61.
- Michels H, Moebius D, Rogalski B. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1638–44.
- Minden K, Horneff G, Niewerth M, *et al.* Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res.*2019; 71(4); 471–81.
- Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, *et al.* Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *The Br J Ophthalmol.*2016; 100(6): 782–6.
- Modesto C, Antón J, Rodríguez B, *et al.* Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol.*2010; 39(6): 472–9.
- Molina C, Modesto C, Martín-Begué N, *et al.* Leflunomide, a valid and safe drug for the treatment of chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.*2013; 32(11): 1673–5.
- Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmol.*2014; 46:1078.
- Mourão AF, Santos MJ, Melo Gomes JA, *et al.* Effectiveness and long-term retention of anti-tumour necrosis factor treatment in juvenile and adult patients with juvenile idiopathic arthritis: data from Reuma.pt. *Rheumatology.*2016; 55(4): 697–703.
- Muller PH, Brinkman DMC, Schonenberg-Meinema D, *et al.* Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann Rheum. Dis.*2017; 78(1): 51–9.
- Narváez J, Díaz-Torné C, Juanola X, *et al.* Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.*2009; 68(4): 607–8.

- Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, *et al.* Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*2008; 26(4): 688–92.
- Nieto-González JC, Monteagudo I. Intra-articular joint injections in juvenile idiopathic arthritis: state of the art. *Reumatol Clin.*2019; 15(2): 69–72.
- Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, *et al.* Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.*2011; 63(2): 545–55.
- Nordal EB, Songstad NT, Berntson L, *et al.* Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies. *J Rheumatology.*2009; 36 (8): 1737-43.
- Oen K, Tucker L, Huber AM, *et al.* Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis Rheum.*2009; 61(8): 1077–86.
- Opoka-Winiarska V, Žuber Z, Alexeeva E, *et al.* Long-term, interventional, open-label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Poland and Russia who completed the global, international CHERISH trial. *Clin Rheumatol.*2018; 37(7): 1807–16.
- Otten MH, Cate R, Gorter SL. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2011; 306(21): 2340-7.
- Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas J L, *et al.* Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clin Exp Rheumatol.*2018; 36(4): 652–7.
- Pal P, Giri PP, Sinha R. Cyclosporine in resistant systemic arthritis - a cheaper alternative to biologics. *Indian J Pediatr.*2019;86(7): 590–4.
- Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M, *et al.* Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatrics.*2013; 163(3): 879–4.
- Peng S, Sun X, Sun M. Adalimumab for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.*2017; 377(8): 789.
- Petty RE, Southwood TR, Manner, P, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic

- arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*.2004; 31(2): 390–2.
- Petty RE, Zheng Q. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr*.2004; (16):562–65.
- Pistoia V, Buoncompagni, A, Scribanis R, *et al*. Cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic arthritis and childhood polymyositis-dermatomyositis. Results of a preliminary study. *Clin Exp Rheumatol*.1993; 11(2): 203–8.
- Pratsidou-Gertsis P, Trachana M, Pardalos G, *et al*. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol*.2010; 28(6): 919–22.
- Prince FHM, Twilt M, Ten Cate R, *et al*. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009; (68): 635-41.
- Prince FHM, Geerdink LM, Borsboom GJM, *et al*. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*.2010; 69(1): 138–42.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeau, F, *et al*. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*.2003; 48(4): 1093–101.
- Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, *et al*. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*.2011; 70(5): 747–54.
- Quartier P, Baptiste A, Desper, V, *et al*. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*.2018;77(7):1003–11.
- Quesada-Masachs E, Caballero CM. Subcutaneous tocilizumab may be less effective than intravenous tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Rheumatol*.2017; 44 (2):2: 260–1.
- Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, *et al*. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. *Health Technol Assess*.2019; 23(15): 1–139.
- Rathinam SR, Gonzales, JA, Thundikandy R, *et al*. Effect of corticosteroid-sparing treatment with mycophenolate mofetil vs methotrexate on

- inflammation in patients with uveitis: a randomized clinical trial. *JAMA*.2019; 322(10): 936–45.
- Ravelli A, Viola S, Ramengh, B, *et al*. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *J Pediatr*.1998; 133(2): 262–5.
- Ravelli A, Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol*.2000; 27(8):1830–33.
- Ravelli A, Moretti C, Temporini F, *et al*. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.2002; 20 (4): 569–72.
- Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.2003; 21 (5 Suppl. 31): 89-93.
- Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, *et al*. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*.2005; 52 (3): 826–32.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* .2007; 369 (9563):767–78.
- Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, *et al*. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*.2011; 63(1): 267–75.
- Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, *et al*. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.2015; 33 (5 Suppl. 93): S40-43.
- Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, *et al*. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 ;77 (6): 819-28.
- Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, *et al*. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*.1997; 24(12): 2436–43.
- Reis J, Aguiar F, Brito I. Anti CD20 (Rituximab) therapy in refractory pediatric rheumatic diseases. *Acta Reum Portuguesa*.2016; 41(1): 45–55.
- Remesal A, de Inocencio J, Merino R, *et al*. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*.2010; 37(9): 1970–1.

- Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, *et al.* Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.*2005; 33 (5): 461–8.
- Riddle R, Ryser CN, Morton A A, *et al.* The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.*2006; 31(3): 262–71.
- Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, *et al.* Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.*2017; 66(7): 1063–72.
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res.*2019; 71(6): 717–34.
- Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, *et al.* Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients. *Reumatismo.*2013; 65(6): 278–85.
- Rosenberg AM. Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clin Immunol.*2020; 211: 108298.
- Ruperto N, Ravelli A, Castell E, *et al.* Pediatric rheumatology Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG / PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol.*2006; 24 (5): 599-605.
- Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*2007; 56(9): 3096–106.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, *et al.* Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.*2008; 372 (9636): 383–91.
- Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, *et al.* Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis.*2010a; 69 (4): 718–22.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, *et al.* Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2010b; 62(6):1792–1802.

- Ruperto N, Lovell DJ, Li T, *et al.* Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.*2010c; 62 (11): 1542–51.
- Ruperto N, Brunner, HI, Quartier P, *et al.* Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New Engl J Med.*2012; 367 (25):2396-406.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, *et al.* Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis.*2018; 77 (12):1710-9.
- Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, *et al.* Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheumatol.*1997; 24(12): 2444–50.
- Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.*2005; 44(8): 1008-11.
- Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German biologics JIA registry. *Arthritis Rheumatol.*2014; 66(9): 2580–9.
- Schoemaker CG, Swart JF, Wulffraat NM. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: What is the optimal target definition to reach all goals? *Pediatr Rheumatol.*2020; 18(1): 7–10.
- Selvaag AM, Flatø B, Dale K, *et al.* Radiographic and clinical outcome in early juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3-year prospective study. *J Rheumatol.*2006; 33(7): 1382–91.
- Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatol.*2017; 31(4):517–34.
- Sen ES, Ramanan, AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol.*2020; 211: 108322.
- Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W, *et al.* How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.*2017; 47(3): 331–7.
- Shoop-Worrall SJW, Oude Voshaa, MA, McDonagh JE, *et al.* A common functional ability score for young people with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.*2020.<https://doi.org/10.1002/acr.24204>.

- Silverman E, Mouy R, Spiegel L, *et al.* Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.*2005a; 352(16): 1655–66.
- Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, *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.*2005b; 52(2), 554–62.
- Simonini G, Bracaglia C, Cattalini M, *et al.* Predictors of relapse after discontinuing systemic treatment in childhood autoimmune chronic uveitis. *J Rheumatol.*2017; 44(6): 822–6.
- Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2005; 53(1): 18–23.
- Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology.*2008; 115 (8): 1416–21, 1421.E1.
- Solari N, Palmisani E, Consolaro A, *et al.* Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.*2013; 40(2): 192–200.
- Sota J, Insalaco A, Cimaz R, *et al.* Drug retention rate and predictive factors of drug survival for interleukin-1 inhibitors in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Front Pharmacol*, 2019; 9: 1–7.
- Sota J, Rigante D, Ruscitti P, *et al.* Anakinra drug retention rate and predictive factors of long-term response in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset still disease. *Front Pharmacol.*2019b; 10: 918.
- Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, *et al.* Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology.*2011; 50(1): 189–95.
- Stabile A, Avallone L, Compagnone A, *et al.* Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology: an Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*2006; 10(5): 229–34.
- Stokkermans TJ, Goyal A, Bansal P, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity. *Treasure Island. StatPearls Publishing*; 2020 Jan.
- Sura A., Failing C, Sturza J, *et al.* Patient characteristics associated with response to NSAID monotherapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.*2018; 16 (1): 2.

- Swart JF, Barug D, Möhlmann M, *et al.* The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.*2010; 10 (12): 1743–52.
- Swart JF, van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM, *et al.* Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.*2018a; 77(3): 336–42.
- Swart J, Giancane G, Horneff G, *et al.* Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther.*2018b; 20(1): 285.
- Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, *et al.* Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye.*2009; 23(5): 1192–8.
- Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, *et al.* Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*2016; 43(12): 2183–88.
- Tappeiner C, Klotsche J, Sengler C, *et al.* Risk factors and biomarkers for the occurrence of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: Data from the inception cohort of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis study. *Arthritis Rheumatol.*2018; 70(10): 1685–94.
- Theodoropoulou K, Georgin-Lavialle S. Systemic juvenile onset idiopathic arthritis and adult onset still disease. *Rev Med Suisse.*2018 14(594): 372–7.
- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, *et al.* Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.*2013; 81(2): 112–7.
- Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, *et al.* Original article development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.*2020; 59(11):3505–14.
- Ting TV, Lovell DJ. Does early sulfasalazine treatment provide long-term benefits to patients with juvenile idiopathic arthritis? *Nat Clin Practice Rheumatol.*2015; 4(7): 344–5.
- Tollisen A, Flatø B, Selvaag AM, *et al.* Treatment satisfaction with and adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.*2019. DOI: 10.1002/acr.24113

- Tsang AC, Roth J, Gottlieb C. Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. In *Ocular Immunol Inflamm.* 2014; 22(2): 155–7.
- Turnier JL, Brunner HI. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016; 16(4): 559–66.
- Tynjälä, P, Lindahl P, Honkanen V, *et al.* Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(4):548–50.
- Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, *et al.* Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(4): 552–7.
- Tynjälä P, Vähäsalo, P, Tarkiainen M, *et al.* Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(9): 1605–12.
- van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12: 51.
- van Dijkhuizen EHP, Bulatović Čalasan M, Pluijm SMF, *et al.* Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatric Rheumatol.* 2015; 13:5.
- van Kerckhove C, Giannini EH, Lovell DJ. Temporal patterns of response to d-penicillamine, hydroxychloroquine, and placebo in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(10): 1252–58.
- van Rossum MA, Fiselier T J, Franssen MJ, *et al.* Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(5):808–16.
- van Rossum MAJ, Zwinderman AH, Boers M, *et al.* Radiologic features in juvenile idiopathic arthritis: a first step in the development of a standardized assessment method. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(2): 507–15.
- van Rossum MAJ, van Soesbergen RM, Boers M, *et al.* Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(11): 1518–24.

- Verazza S, Negro G, Marafon D, *et al.* Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*2013; 31 (4 suppl.78):S98-101.
- Verazza, S, Davì S, Consolaro A, *et al.* Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol.*2016;4(1):1–11.
- Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, *et al.* Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis.*2010; 69(8): 1479–83.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*2004; 31(11): 2290–4.
- Wallace CA, Huang B, Bandeira M, *et al.* Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2005; 52(11): 3554–62.
- Wallace CA, Giannini EH, Huang BIN, *et al.* American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.*2011; 63(7): 929–36.
- Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, *et al.* Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2012; 64(6): 2012–21.
- Weiss JE, Ilowite NT Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Clin North Am.*2015;52(2): 413–42.
- Weiss PF, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis: a distinct form of juvenile arthritis. *Pediatric Clin North Am.*2018; 65(4): 675–90.
- Weiss PF, Roth J. Juvenile-versus adult-onset spondyloarthritis: similar, but different. *Rheumatic Dis Clin North Am.*2020; 46(2): 241–57.
- Windschall D, Müller T, Becker I, *et al.* Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol.*2015; 34(1):61–69.
- Yasin, S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.*2018; 30(5): 514–20.

- Yokota S, Imagawa T, Mori M, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*.2008; 371(9617): 998–1006.
- Yokota S, Tanaka T, Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Therapeutic Adv Musculoskeletal Dis*.2012; 4(6): 387–97.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, *et al.* Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*.2014; 41(4): 759–67.
- Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, *et al.* Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye*.2017; 31(6): 828–45.
- Zeft A, Hollister R, LaFleu B, *et al.* Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol*.2009; 15(4): 161–164.

VII. Anexos

1. Artículo enviado al *Scandinavian Journal of Rheumatology* (impact factor 3.025, 2019)

Clinical remission and subsequent relapse in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Predictive factors according to therapeutic approach.

Abstract

Objective

The aim of this study was to ascertain clinical remission (CR) in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients, according to therapeutic approach and JIA subtype.

Methods

We conducted an observational, ambispective study. Patients diagnosed of JIA, treated with synthetic or biologic disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) were included and followed-up to December 31st, 2015. Primary outcome was clinical remission defined by Wallace criteria. DMARD treatments were divided in four groups.

Results

A total of 206 patients who received DMARD treatment were included. At the time the follow-up finalised, 70% of the patients in the cohort had attained CR at least once (144 out of 206), and 29% were on clinical remission off all medication (59 out of 206).

According to treatment group, CR was more frequently observed in patients treated with synthetic DMARD alone (53%). Within this group, CR was associated with female sex, oligoarticular persistent subtypes, ANA positivity, Methotrexate treatment, and absence of HLA B27, comorbidities and DMARD toxicity. 124 DMARD treatments (62%) were withdrawn, 64% of which relapsed. Lower relapse rates were observed in persistent oligoarticular JIA (93%) when DMARD dose was tapered before withdrawal (77%).

Conclusions

More than two thirds of JIA patients will attain CR along the first 9 years of the disease. Females with early JIA onset, lower active joint count and, ANA positivity are the ones with highest likelihood of achieving and sustaining remission, especially in the absence of HLA B27, comorbidities or previous DMARD toxicity.

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis is the most common paediatric rheumatic disease. This term comprises an heterogenous group of arthritis of unknown aetiology, each of which has differential genetics, etiopathogenesis, onset age and disease outcomes (1,2). It constitutes a significant cause of disability and quality of life impairment in JIA paediatric and adult patients (3–5).

Recent advances in JIA treatment addressing more specific targets, have led to better short and long-term disease outcomes. Evidence throughout the last decade has shown that an early and tight treatment to target approach of the disease increases the likelihood of achieving and sustaining clinical remission over time (6–9). Nevertheless, a notable proportion of patients relapse, either while still on medication or after its withdrawal (10–12).

On the other hand, in those patients that already have achieved CR, it seems reasonable to withdraw all medications, to avoid the costs and possible adverse events derived of maintaining it over time. In this scenario, the main concern to most physicians is the occurrence of a relapse, which has shown to be frequent in most studies (13–15). In those patients who attain CR despite having a more aggressive course of the disease, maintaining tapered DMARD doses could increase the likelihood of sustaining a quiescent status of the disease over time, and avoid relapse after treatment withdrawal (9,13,15,16).

No consistent evidence or guidelines are available regarding how or when to withdraw DMARD, or whether to do it abruptly or after the dose has been gradually tapered. Some studies have analysed the possible predictors of flare in patients in CR on and off medication, obtaining heterogeneous and conflicting results. Moreover, those predictors have not been validated to address therapeutic strategies in a real practice setting. This fact is partly explained by the heterogeneity within JIA categories, which consequently generates great variability in the definition and composition of study populations. In addition, evidence in literature has shown heterogeneity in clinical remission and inactive disease definitions, as well as significant variability in therapeutic strategies carried out by paediatric rheumatologists in JIA treatment (13,15,17,18).

Few studies have analysed the prevalence and likelihood of CR regarding the therapeutic approach, which stands the aim of our study. Administering synthetic and biologic DMARD alone or combined is of significant relevance due to its influence on its tolerability, adherence, safety, efficacy and on subsequent disease outcomes (9,19,20).

Methods

We conducted a single-center, observational, retrospective-prospective study of JIA patients who were attended at Vall d'Hebrón University Hospital's Paediatric Rheumatology Unit. This tertiary care hospital is a reference centre for JIA patients in Catalonia (Spain), where the mean JIA incidence was estimated to be of 6.9 per 100 000 children by 2010 (21).

A retrospective cohort was created in which patients diagnosed of JIA, treated with DMARD, and followed-up to December 31st, 2013, were included. Thereafter, a two-year prospective follow-up was performed, from January 1st, 2014 to December 31st, 2015. Patients were included

if the symptoms started before age 16 and lasted for at least six weeks, fulfilled the ILAR Edmonton 2001 criteria (22), and were receiving synthetic and/or biologic DMARD.

Demographic, clinical, immunologic and treatment data were collected from paper charts and electronic medical records.

This study was done in accordance with Ethics Research Committees of Vall d'Hebron University Hospital and Mútua Terrassa University Hospital, in the corresponding phases of the study. Written consent was obtained from patients and parents.

Clinical Remission

Primary outcome was Clinical Remission (CR) of the disease, defined by Wallace criteria (23): 1) no joints with active arthritis, 2) no fever, rash, serositis, splenomegaly or lymphadenopathy attributable to JIA, 3) no active uveitis, normal erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein level, lowest possible physician's global assessment of disease activity score, and 6) morning stiffness shorter than 15 minutes. CR on medication was defined as criteria were fulfilled for at least 6 months. CR off medication was defined as criteria were fulfilled for at least 12 months after all medication was withdrawn (23,24). Relapse was defined as no longer fulfilling criteria at one or more visits. To analyse CR according to the therapeutic approach, treatments with DMARD were divided in four groups: 1) synthetic DMARD (sDMARD) alone, 2) sDMARD combined with another sDMARD, 3) sDMARD combined with biologic DMARD (bDMARD), and 4) bDMARD alone. Secondary outcome measures were CR predictive factors, DMARD dose tapering, tapering method and duration, DMARD withdrawal due to CR, treatment duration up to withdrawal, relapse after withdrawal, time to relapse and relapse predictive factors.

Statistical analysis

Qualitative variables were expressed as absolute values and percentages. Quantitative variables were expressed with at least one measurement of central tendency and one of dispersion. The normality was explored with the Kolmogorov-Smirnov test. In bivariate analysis, qualitative variables were compared using the χ^2 test, and the quantitative ones with the t-test and Mann–Whitney U test for non-parametric. For significant variables, 95% CIs were established. For multivariate analysis, logistic regression model was used. The predictive variables finally included in the multivariate model were those showing statistical significance in the bivariate analysis or those with high clinical plausibility. The level of statistical significance was set to 0.05. Statistical analyses were performed using SPSS 25.0 (SPSS Inc., Armonk, NY, USA).

Results

A total of 264 patients meeting the ILAR diagnostic criteria for JIA were included, of which 254 had received DMARD (synthetic or biologic). 206 patients were included in the retrospective study, which received 764 DMARD treatments. After 47 subsequent exclusions 159 patients were included in the prospective study, which received 267 DMARD. At the end of follow-up, 136 patients remained on treatment, receiving 202 DMARD (Figure 1).

The cohort was 71% female and 93% Caucasian, 52% had an oligoarticular JIA, 79% of which were persistent. Patients included had a median age at disease onset of 3 years [Inter quartile range (IQR) 4 years], at diagnosis of 4 years (IQR 5 years) and median disease duration at first DMARD onset of 4 years (IQR 8 years). Antinuclear antibodies (ANA) were detected in 68% of patients, and HLA B27 in 15% [67% of the enthesitis-related arthritis (ERA)]. Uveitis was present in 21%, and other comorbidities not related to drug toxicity were

registered in 20% of patients. Of these, 32% were other autoimmune diseases (n=13), 32% genetic mutations or syndromes (n=13), 10% chronic infections (n=4), 10% congenital malformations, and 17% other comorbidities (n=7).

Patients achieving CR (Table 1) were predominantly Caucasian (94%), had a persistent oligoarticular JIA (84%), did not have comorbidities other than uveitis (87%) or previous DMARD adverse event (75%), and did not require bDMARD (58%)($p < 0.05$). No significant association was observed between CR and sex, age at JIA onset, age and disease duration at DMARD onset, ANA, RF, HLA B27, uveitis or corticosteroid treatment (systemic or intraarticular). When adjusting the analysis according to the JIA category, these results were confirmed for oligoarticular JIA. ERA patients achieved CR more frequently in the absence of non-uveitis comorbidities (88%, $n=15$)($p=0.035$). The significant variables related to achieving CR obtained in the multivariate analysis were the absence of both non-uveitis comorbidities β 3.12 (CI 95% 1.5-6.51)($p=0.002$) and DMARD adverse event β 2.68 (CI 95% 1.42-5.07)($p=0.002$).

Retrospective study

Throughout the retrospective study, with a median follow-up time of 7 years (IQR 9 years), 764 treatments with DMARD were administered, 75% with sDMARD (n=570) and 25% with bDMARD (n=291).

Methotrexate was the sDMARD most frequently dispensed overall (n=283), as the first (n=169) and second (n=57) sDMARD, and alone (n=157). It was more commonly supplied to patients with oligoarticular subtype (n=157), ANA positivity (n=197) and uveitis (n=63). Moreover, CR was the most frequent reason for its withdrawal (n=82). Other sDMARD administered were Leflunomide (22%, n=125), Tacrolimus (7%, n=41), Cyclosporine A (7%, n=39), Sulfasalazine (5%, n=31),

Azathioprine (4%, n=24), Mycophenolate mofetil (3%, n=15) and Hydroxychloroquine (2%, n=12).

Etanercept was the most dispensed bDMARD overall (50%, n=96), as first course (68%, n=65), and alone (43%, n=42). Other dispensed bDMARD were Adalimumab (42%, n=55) Infliximab (10%, n=20), Anakinra (5%, n=9), Tocilizumab (n=9) and others (n=5).

Throughout the retrospective study, 64% of patients achieved clinical remission (CR) at least once (131 of 206). The median number of times that patients achieved CR was 1 (range 1 to 4). A total of 199 treatments were administered amid CR status of the disease (199 out of 764). When performing the analysis according to treatment group (Table 2), CR was more frequently observed in patients treated with sDMARD alone (53%). In this group, CR was associated with oligoarticular persistent subtype and Methotrexate treatment ($p<0.05$). The absence of HLA B27 and DMARD toxicity were significantly related to higher rates of CR within all treatment groups ($p<0.05$).

DMARD dose tapering was performed in 66% of administered treatments. It was more commonly observed in patients treated with sDMARD alone (75%) and combined with bDMARD (60%) groups ($p=0.018$). No differences were observed regarding tapering method, order (sDMARD or bDMARD first), or duration [median 16 months, (IQR 28)]. Relapse amid dose tapering was scarce in all treatment groups (14%) ($p>0.05$). DMARD withdrawal after dose tapering was significantly more performed in patients receiving sDMARD exclusively, alone or combined (86% and 89%, respectively). No significant association was observed between CR regarding treatment group and disease duration at DMARD onset, the DMARD dispensed, or the course in which it was administered.

A total of 124 DMARD treatments were withdrawn due to CR of the disease (62%). Median treatment duration up to withdrawal was

significantly shorter in patients receiving sDMARD alone (31 months, RIC 26 months). Moreover, of these, 64% relapsed after a median time to relapse of 14 months (IQR 32 months). Significantly lower relapse rates were observed in patients with persistent oligoarticular JIA (93%, n=38)(p=0.048) and in those in which DMARD dose was tapered before withdrawal (77%, n=50)(p=0.001). When performing the analysis according to JIA ILAR category, these results were confirmed for oligoarticular JIA.

Further analysis, adjusting by ILAR category was performed. Significant variables related to clinical remission in patients with oligoarticular forms of JIA are depicted in Table 3. CR predominated in patients receiving sDMARD alone (53%). Within this group, CR was more commonly observed in patients with persistent forms (92%), comorbidities absence (88%), treated with MTX (80%), as first DMARD (67%), when dose was tapered (77%)(p<0.05).

Multivariate analysis demonstrated that variables significantly related to CR according to treatment group were persistent oligoarticular subtype (p=0.001) and DMARD dose tapering (p=0.002). These results were confirmed in patients with oligoarticular JIA, when adjusting by ILAR category (p<0.001).

At the end of the retrospective study, 18% of patients were on CR off treatment (n=37). Of these, 28 were excluded due to maintaining remission and not requiring DMARD during the prospective study. A total of 236 DMARD were yet being administered, 60 of which were dispensed to patients in CR status of the disease. DMARD treatment continuation predominated in patients in CR receiving bDMARD, alone (63%) and combined with sDMARD (48%)(p=0.001).

Prospective study

Clinical remission was achieved by 17% of patients throughout the two-year follow-up prospective study (27 out of 159 patients). A total of 57 DMARD treatments were administered to patients in CR status of the disease (57 out of 267).

Patients demographic, clinical and treatment variables significantly related to CR, according to treatment group, are summarized in Table 4. Clinical Remission predominated in female patients in all treatment groups, except in the sDMARD and bDMARD combined group ($p=0.037$). Persistent oligoarticular forms, ANA positivity, HLA B27 and uveitis absence were related to CR, particularly in patients treated with sDMARD alone ($p<0.05$). When adjusting by JIA category, ANA association with CR was confirmed for oligoarticular and psoriatic subtypes and HLA B27 for oligoarticular and ERA subtypes in those patients treated with sDMARD alone ($p<0.05$). Two variables were significantly related to CR according to treatment group in multivariable model: ANA ($p=0.034$) and HLA B27 ($p=0.033$). ANA negativity demonstrated a negative association with CR in patients treated with sDMARD alone β -1.59 (CI 95% 0.43-0.955)($p=0.044$).

DMARD dose was tapered in 74% of treatments, with median of two reductions per treatment (range 1 to 5). Dose tapering predominated in patients treated with synthetic or biologic DMARD administered alone (88% and 79%, respectively)($p=0.050$). No differences in method, order, or duration (median 24 months, RIC 29) were observed among treatment groups. Relapse throughout dose tapering was scarce (11%) and 39% of DMARD treatments were subsequently withdrawn, showing no significant differences regarding treatment ($p>0.05$). Out of 267 treatments administered, 34% were withdrawn due to CR of the disease ($n=26$) with a discontinuation median treatment duration of 12 months (RIC 11) and 12% of relapse ($n=3$). Median time to relapse was 10 months, comparable in all treatment groups ($p>0.05$).

To conclude, at the time the follow-up finalised, 70% of the patients in the cohort had attained CR at least once (144 out of 206), and 29% were on CR off all medication (59 out of 206). Clinical remission, regarding JIA subtype, was achieved by 28 oligoarticular, 11 ERA, 10 systemic, 4 polyarticular RF negative, 3 undifferentiated and 1 polyarticular RF positive, patients.

Discussion

Clinical remission of the disease, based on Wallace criteria, was achieved at least once by 70% of the JIA patients included in the cohort along a median of 9-year follow-up, and was the main reason of DMARD withdrawal in both studies.

Greater CR rates were observed along retrospective study, and this fact might be explained by the longer follow-up duration. Two studies have hypothesized, based on study results observed in last decade, that CR on medication increases with longer disease duration (9,17).

In our study patients were predominantly Caucasian females, with early JIA onset (<5 years), oligoarticular persistent JIA, ANA positivity and early age at DMARD onset (<6 years). MTX was the most administered sDMARD and the most administered alone.

Ever attaining CR was related to persistent oligoarticular subtype, absence of coexisting comorbidities (other than uveitis) and not having undergone an adverse event with DMARD therapy. These results were confirmed for oligoarticular JIA patients, among which CR predominated in those treated with Methotrexate alone and as first DMARD. Patients with oligoarticular JIA, particularly those with persistent subtype, have achieved the highest CR rates on and off medication in various studies, being treated in most cases with MTX as DMARD of choice (17,25–27).

On the other hand, coexisting comorbidities in JIA patients, including other autoimmune diseases, genetic syndromes, or chronic infections, among others, could lead to both a higher occurrence of DMARD toxicity and inefficacy. Raab *et al.* studied associated comorbidities in young adult JIA patients of the JuMBO register and concluded that comorbidities have a significant impact on disease activity and global health status (28). Furthermore, Simon *et al.* have recently put in evidence that patients with JIA are more likely to have concurrent autoimmune diseases, and this association might have an important role in JIA treatment decisions and outcomes (29).

Lastly, the negative influence of DMARD toxicity in ever achieving CR in JIA patients, could be explained in those patients having a more aggressive course of the disease. In these, higher DMARD doses and therapeutic targets are combined, leading to a greater likelihood of DMARD withdrawal due to drug toxicity and subsequent poorer control of disease activity.

According to therapeutic approach, CR was observed in patients treated with synthetic DMARD alone more than half of the times, being Methotrexate the most administered sDMARD and being CR the predominant reason of its withdrawal. These findings support that Methotrexate continues to be the DMARD of choice in most JIA categories, even in the biologic era (10,30,31). Within this group CR was associated with female sex, persistent oligoarticular subtype, absence of comorbidities (other than uveitis) and Methotrexate treatment as first DMARD course. ANA positivity, the absence of HLA B27, uveitis, and DMARD toxicity, and DMARD dose tapering were related to higher CR rates within all treatment groups, but more significantly to patients treated with sDMARD alone. Furthermore, ANA association with CR was confirmed for oligoarticular and psoriatic subtypes and HLA B27 for oligoarticular and ERA subtypes in those patients treated with sDMARD alone. However, the results must be

considered cautiously, since the number of patients in some categories was scarce.

The role of ANA positivity in the likelihood of achieving and sustaining CR, and therefore, in short and long-term outcomes, has not yet been clarified. Some studies suggest that ANA negativity would lead to a poorer response to MTX throughout first 6 months of the disease, a higher active joint count along first 6 to 24 months independent on active joint count, and to a persistent active disease through first 3 years from JIA onset (25,32–34). The possible association between ANA positivity to a better MTX response would explain that oligoarticular patients included in the study, and not having coexistent comorbidities (uveitis or others), would have solely required treatment with Methotrexate alone to attain CR. These results would support what has been recently suggested in two studies regarding that JIA patients with early onset, ANA positivity and lower active joint count, constitute a homogeneous JIA subtype with less aggressive course of the disease, higher likelihood of achieving CR and subsequently better outcome (35,36). Nevertheless, our results contravene the results obtained in two other studies which suggest that ANA status does not alter remission rates nor JIA outcome (37,38).

Regarding HLA B27, several studies have put in evidence that HLA B27 presence in JIA patients leads to a higher risk of bone erosions and radiologic structural damage appearance (39,40), a more persistent and extended course of the disease (41,42), and a lower likelihood of achieving clinical remission (12,25).

Dose tapering was performed in two thirds of patients in CR on medication. Relapse throughout dose tapering was scarce in both studies. Two thirds of DMARD treatments administered along CR of the disease were withdrawn throughout our retrospective study, with a subsequent relapse observed in two thirds of the cases, after a median time to relapse of about 12 months with comparable results in all

treatment groups. Significant lower rates of relapse after withdrawal were observed in patients with persistent oligoarticular JIA, treated with sDMARD alone (mostly Methotrexate) in which the drug dose was previously tapered. Nonetheless, no differences in method, order (sDMARD or bDMARD first) or duration (median longer than 12 months in both studies) of dose tapering were observed within treatment groups in both studies, and neither was associated either with CR of the disease nor relapse after withdrawal. Regarding patients in CR on medication, our therapeutic strategy is comparable to the one performed by most rheumatologists participating in two survey's studies, who would wait at least 12 months while in CR on medication to start considering DMARD tapering or withdrawal (14,15). Furthermore, given that CR was more frequently achieved in patients treated with MTX alone in our study, these results would support that maintaining MTX at least for 12 months after achieving CR before withdrawal, is associated with a higher likelihood of maintaining remission off treatment, as suggested by Klotsche *et al* (43). One of the limitations of our study, is that the exact date of clinical remission start was unavailable in most patients, and therefore, total duration of CR on treatment could not be measured. Duration of CR on medication, given that its association with relapse after treatment discontinuation has shown conflicting results (13), remains of significant interest in the present time.

When the study finalised after a median follow-up time of 9 years, more than two thirds had attained CR at least once, and nearly one third of patients were on clinical remission off all medication, slightly lower than the 42% observed in Nordal *et al.* study (44). Considering that in our study persistent oligoarticular JIA is the most prevalent JIA subtype, we might have underestimated CR rates through follow-up losses, given that patients lost to follow up would more likely be in remission than those who maintain it.

On the other hand, two thirds were still on DMARD therapy. It should be noted that in those patients treated with sDMARD and bDMARD combined, tapering duration and number of times the dose was tapered were greater, whereas subsequent withdrawal and following flares were less frequently observed in prospective study. This fact would support the recently growing belief that in some patients, especially those with persistent and extended polyarticular RF positive, systemic or ERA JIA, the disease behaves more aggressively, needing more specific therapeutic targets and a sustained treatment over time, even when CR is achieved. In those scenarios, maintaining a minimum and progressively tapered dose, for at least 12 months before even considering withdrawal, would appear to be a good therapeutic approach to minimize subsequent relapses.

The main limitation of our study is its observational mono-centric and non-controlled design. This fact might have led to selection bias, having a lower number of patients included in a predominantly oligoarticular JIA cohort. Consequently, the depicted results should be applied cautiously to other JIA categories. That being said, the good quality of the results stands out, with the results obtained from the retrospective study being confirmed prospectively.

Conclusion:

More than two thirds of JIA patients will attain CR along the first 9 years of the disease. Females with early JIA onset, lower active joint count and ANA positivity are the ones with highest likelihood of achieving and sustaining remission, especially in the absence of HLA B27, comorbidities or previous DMARD toxicity. In patients who already have attained remission, a progressive DMARD dose tapering for at least one year before considering withdrawal would minimize the

probability of subsequent relapse, particularly in those who required a biologic DMARD to achieve a quiescent state of the disease.

Bibliography

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*.2007 Mar; 369(9563): 767-78.
2. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps. *Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatology*.2019; 46(2): 190-7.
3. Dave M, Rankin J, Pearce M, Foster HE. Global prevalence estimates of three chronic musculoskeletal conditions: Club foot, juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatol*.2020; 18(1): 1-7.
4. Shoop-Worrall SJ, Oude Voshaar MA, McDonagh JE, van de Laar MA, Wulffraat N, Thomson W, et al. A common functional ability

- score for young people with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.*2020. <https://doi.org/10.1002/acr.24204>.
5. Rebane K, Ristolainen L, Relas H, Orenius T, Kautiainen H, Luosujärvi R, et al. Disability and health-related quality of life are associated with restricted social participation in young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.*2019 Mar; 48(2): 105-13.
 6. 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 randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.*2011 Sep; 70(9): 1605-12.
 7. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O’Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*2012 Jun; 64(6): 2012–21.
 8. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res.*2019; 71(4): 471-81.
 9. Klein-Wieringa IR, Brinkman DMC, Hissink PCE. Update on the treatment of nonsystemic juvenile idiopathic arthritis including treatment-to-target: is (drug-free) inactive disease already possible? *Curr Opin Rheumatol.*2020; 32(5): 403-13.
 10. Giancane G, Ruperto N. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: what’s new? *Curr Opin Rheumatol.*2019; 31(5): 428-35.
 11. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.*2016; 14(1): 1-8.

12. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Döring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol*.2000 Sep; 27(9): 2256-63.
13. Halyabar O, Mehta J, Ringold S, Rumsey DG, Horton DB. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs*.2019 Dec; 21(6): 469-92.
14. Azevedo SA, Ramos Rodrigues J, Guimarães F, Almeida D, Pinto AS, Parente H, et al. Strategies for the withdrawal of classic and biological DMARD in clinically inactive patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Reumatol Portuguesa*.2020; 45(3): 229-32.
15. Horton DB, Onel KB, Beukelman T, Ringold S. Attitudes and approaches for withdrawing drugs for children with clinically inactive nonsystemic JIA: A survey of the childhood arthritis and rheumatology research alliance. *J Rheumatol*.2017; 44(3): 352-60.
16. Prince FHM, Twilt M, Simon SCM, van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH, et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*.2009; 68(7): 1228–9.
17. Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W, Verstappen SMM, Hyrich KL. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*.2017; 47(3): 331-7.
18. Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, McDonagh JE, Baildam E, Chieng A, Davidson J, et al. Long-Term Outcomes Following Achievement of Clinically Inactive Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Importance of Definition. *Arthritis Rheumat*.2018; 70(9): 1519–29.

19. Cai Y, Liu X, Zhang W, Xu J, Cao L. Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission. *Rheumatol Int.*2013; 33(9): 2277–82.
20. Chang CY, Meyer RML, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2015; 67(5): 658–66.
21. Modesto C, Antón J, Rodriguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol.*2010 Nov; 39(6): 472-9.
22. 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. *Journal Rheumatol.*2004 Feb; 31(2): 390-2.
23. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*2004 Nov; 31(11): 2290-4.
24. Wallace CA, Giannini EH, Huang BIN, Itert L. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Defining Clinical Inactive Disease in Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.*2011; 63(7): 929-36.
25. Glerup M, Herlin T, Twilt M. Clinical Outcome and Long-term Remission in JIA. *Curr Rheumatol Rep.*2017a;19(12):75.
26. Shenoi S, Wallace CA. Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Facts. *Curr Rheumatol Rep.*2010 Apr; 12(2): 80-6.
27. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with

- contemporary treatments: Results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.*2015; 74(10): 1854-60.
28. Raab A, Sengler C, Niewerth M, Klotsche J, Horneff G, Zink A, et al. Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a biologic register. *Clin Exp Rheumatol.*2013; 31: 796-802.
 29. Simon TA, Harikrishnan GP, Kawabata H, Singhal S, Brunner HI, Lovell DJ. Prevalence of co-existing autoimmune disease in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Jun; 18(1): 43.
 30. Hügler B, Horneff G. The role of synthetic drugs in the biologic era: therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.*2016; 17(5): 703–14.
 31. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Medical J.*2017;34(2):90–101.
 32. Selvaag AM, Flatø B, Dale K, Lien G, Vinje O, Smerdel-Ramoya A, et al. Radiographic and clinical outcome in early juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3-year prospective study. *J Rheumatol.*2006 Jul; 33(7): 1382–91.
 33. Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, Ravelli A, Buoncompagni A, Bica B, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: Analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis.*2010; 69(8): 1479–83.
 34. van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol.*2014; 12: 51.

35. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.*2005 Mar; 52(3): 826–32.
36. Ma X, Xin L, Sun J, Liu Z. Antinuclear antibody-positive cohort constitutes homogeneous entity in juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol.*2016; 26(1): 75-9.
37. Glerup M, Herlin T, Twilt M. Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.*2017 Mar; 36(3): 671–6.
38. Albers HM, Brinkman DMC, Kamphuis SSM, van Suijlekom-Smit LWA, van Rossum MAJ, Hoppenreijs EPAH, et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.*2010 Feb; 62(2): 204–12.
39. Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol.*2003 Feb; 30(2): 386–93.
40. van Rossum MAJ, Zwinderman AH, Boers M, Dijkmans BAC, van Soesbergen RM, Fiselier TJW, et al. Radiologic features in juvenile idiopathic arthritis: a first step in the development of a standardized assessment method. *Arthritis Rheum.*2003 Feb; 48(2): 507–15.
41. Berntson L, Damgård M, Andersson-Gäre B, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Oct; 35(10): 2055–61.

42. Berntson L, Nordal E, Aalto K, Peltoniemi S, Herlin T, Zak M, et al. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2013 May; 40(5): 725–31.
43. Klotsche J, Minden K, Niewerth M, Horneff G. Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(7): 996–1002.
44. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term Nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Sep; 63(9): 2809–18.

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to

Scandinavian Journal of Rheumatology

Manuscript ID

SJR-2020-0557

Title

Clinical remission and subsequent relapse in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Predictive factors according to therapeutic approach.

Authors

Castillo Vilella, Mireia
Giménez, Nuria
Tandaipan, Jose Luis
Quintana, Salvador
Modesto, Consuelo

Date Submitted

21-Dec-2020

2. *Beca per a projectes de recerca en Reumatologia Pediàtrica de la Societat Catalana de Reumatologia*

La beca fue concedida en junio de 2012 para llevar a cabo el proyecto de investigación titulado “Farmacovigilància en pacients amb Artritis Idiopàtica Juvenil en tractament amb fàrmacs biològics i/o Metotrexato”. Los resultados del proyecto fueron presentados como comunicación oral el día 5 de junio de 2015 en la Academia de las Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares.



3. Comunicaciones a congresos

1. Presentación tipo Póster Oral del Trabajo titulado "Farmacovigilancia en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en tratamiento con fármacos biológicos" en el XI Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, el 26 de noviembre de 2015.

FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Mireia Castillo Vilella (1), Consuelo Modesto Caballero (2), Nuria Giménez Gómez (1).
(1)Hospital Universitari Mútua Terrassa, (2)Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona

OBJETIVO: Establecer la seguridad de los fármacos biológicos en niños con AIJ.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo, retrospectivo y no intervencionista realizado mediante la revisión de historias clínicas de pacientes que cumplieren criterios diagnósticos de AIJ (cualquier categoría ILAR), que hubiesen realizado tratamiento biológico (TB) y seguimiento en la consulta de Reumatología Pediátrica de un hospital de referencia de Junio-2012 a Junio-2013. Se recogieron y analizaron datos socio-demográficos y clínicos, los tratamientos realizados, efectos adversos (EA) y causas de retirada del TB.

RESULTADOS:

- Un tercio de los pacientes recibieron TB (98/264).
- Los TB más utilizados fueron ETN (80%), ADA (43%) e IFX (19%)
- Los datos clínicos y socio-demográficos de los pac. se resumen en la TABLA 1
- En el total de TB realizados se registró un 10 % de EA (44/448).
- Un tercio de los pacientes en TB presentó ≥ 1 EA por dicho TB (29%), el tiempo medio con TB fue de 1 año ($11,7 \pm 14,7$ meses) y el N^o medio de efectos adversos (EA) $1,51 \pm 0,97$.
- Los TB con mayor % de EA fueron ETN y ADA (fig. 1)

Fig. 1 N^o EA POR FB

Fármaco	Nº EA
ADA	11
ETN	17
IFX	7
ANA	2
RTX	2
TOCI	5

TABLA 1. Datos clínicos y sociodemográficos n= 98

Sexo femenino	67%
Vacunados SC	100%
Comorbilidad	28%
Uveítis	20%
Nº medio FAME	2,4 ± 1,7 (0-9)
Nº medio FB	1,6 ± 1 (1-6)
FB MONOTERAPIA	45% (70% ETN)

Fig. 2 TIPO EFECTO ADVERSO

Tipo Efecto Adverso	Porcentaje
INFECCIONES	45%
REACC AL FB	19%
CUTÁNEAS	12%
HEPAT/G-I	2%
HEMATOL	5%
OCULARES	7%
OTROS	9%

Fig. 3 INTENSIDAD DEL EA

Intensidad	Porcentaje
LEVE	7%
MODERADO	68%
GRAVE	16%
MUY GRAVE	9%

- La mayor parte de EA fueron infecciones y reacciones locales o infusionales al fármaco (fig. 2)
- El 95 % de los pacientes realizaba tratamiento concomitante en el momento del EA con glucocorticoides y/o FAMEs
- La mayoría de EA fueron de intensidad moderada (fig 3) y resolvieron sin secuelas (89%)
- La mitad de TB se retiraron tras el EA. En aquellos casos en los que se interrumpió el TB (36%), el EA no se volvió a presentar al reintroducirlo
- Se observó una asociación entre la categoría oligoarticular y la NO realización de TB ($p=0,026$).

CONCLUSIONES:

- Los TB tienen un perfil aceptable de seguridad en pacientes pediátricos.
- **La mayoría de EA observados fueron infecciones, de intensidad moderada y se resolvieron, sin secuelas, al retirar el TB.**

4. Sesiones clínicas y otras comunicaciones orales

- Sesión clínica en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario Mútua Terrassa titulada "Uso de Abatacept subcutáneo en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil" el día 21 de diciembre de 2016.
- Sesión clínica en CAP Manso del Hospital Universitari Sagrat Cor titulada "Seguridad de tratamientos biológicos" incluyendo datos de seguridad de terapias biológicas en población infantil (AIJ) los días 13 noviembre 2018 y 18 diciembre 2018.

5. Proyecto de farmacovigilancia *Pharmachild*.

Participación de la doctoranda, como investigadora asociada, en el Proyecto titulado "*Pharmacovigilance in Juvenile Idiopathic Arthritis patients (Pharmachild) treated with biologic agents and/or methotrexate. A Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)/Pediatric Rheumatology European Society (PRESs) Registry*" desde enero de 2012 hasta junio de 2013. Este proyecto inspiró el tema de investigación de esta tesis. En el acuerdo de trabajo se recogió de forma explícita que cada centro podría hacer uso de los datos recogidos de sus pacientes, con fines de investigación y/o aplicación clínica.

6. Aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm)

6.1. Aprobación del CEIm del Hospital Universitario Vall d'Hebrón

6.2. Aprobación del CEIm del Hospital Universitario Mútua Terrassa

