



## RECOMENDACIÓN

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Artritis idiopática juvenil - 2019

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con artritis idiopática juvenil asociado a uveítis ¿Se debe “usar adalimumab” en comparación a “usar etanercept”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con artritis idiopática juvenil asociada a uveítis.

**Intervención:** Usar adalimumab.

**Comparación:** Usar etanercept.

**Desenlaces (outcomes):** Inactividad de la uveítis, reagudización, complicaciones, efectos adversos.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre artritis idiopática juvenil (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

#### C. RESULTADOS

##### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil asociada a uveítis, en los cuales un grupo recibe adalimumab y otro grupo recibe etanercept. Sin

embargo no se identificaron revisiones sistemáticas asociadas al tema de interés, por lo que, en consenso con el panel de expertos, se decidió ampliar la búsqueda hacia estudios que comparan diferentes anti-TNF en pacientes con uveítis. Se identificó 1 revisión sistemática que incluyó 10 estudios primarios, de los cuales ninguno corresponde a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Comparación entre diferentes anti-TNF en pacientes con uveítis asociada con artritis idiopática juvenil](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	1 [1]
Estudios primarios	10 estudios observacionales [2-11]

### Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que tanto la revisión sistemática como los estudios incluidos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

### Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que los estudios no permiten realizar una estimación del efecto asociada a la intervención, debido a que son de carácter no comparativo (reportes o series de caso, estudios no controlados).

Debido a lo anterior, no fue posible confeccionar una tabla de resumen de resultados. Sin embargo, con el fin de mantener informado al panel de expertos convocado por MINSAL, se presenta un resumen narrativo de la evidencia no comparativa.

### Metanálisis

No aplica.

---

<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

ADALIMUMAB COMPARADO CON ETANERCEPT PARA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL ASOCIADO A UVEÍTIS			
Pacientes	Personas con artritis idiopática juvenil asociado a uveítis.		
Intervención	Adalimumab.		
Comparación	Etanercept.		
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Impacto clínico*	No se identificaron estudios que evalúen la pregunta de interés.	--	--

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\*Impacto clínico se refiere a cualquier desenlace que tenga impacto directo o indirecto en el manejo de los pacientes (tales como inactividad de la uveítis, reagudización, complicaciones, efectos adversos).

**Fecha de elaboración de la tabla:** Octubre, 2019.

**Resumen de estudios no comparativos:** Si bien los estudios no comparativos no permiten estimar el efecto de una intervención de manera adecuada por las limitaciones propias de su diseño<sup>2</sup>, se presentan los siguientes resultados:

- Una revisión sistemática [1] (40 niños <16 años) identificó 6 estudios que evaluaron adalimumab (ADA) [2,3,7,8,10,11], 3 sobre infliximab (INF) [5,6,9] y 1 que identificó a pacientes utilizando ambos fármacos [4]. Todos los estudios incluyeron pacientes con artritis idiopática juvenil.
- En general, se observó que del 43% al 100% de los participantes en cada uno de los estudios respondió positivamente al tratamiento. Al evaluar según tratamiento utilizado, la proporción de sujetos utilizando adalimumab que respondieron fue del 71% (IC 95% 51 a 86%) y en los que utilizaron infliximab (6 niños). Todos ellos alcanzaron remisión [1].
- Las tasas de respuesta a ADA en pacientes con experiencia de fallas a tratamiento, no difieren según fármaco utilizado previamente (72,7% INF y 69,6% ETA) [1].
- La remisión de uveítis sólo fue detallada en dos estudios que evaluaron INF [5,6], los que reportan 4 casos de remisión mantenida por 17 meses, 34 meses [5] y luego de aumentar la dosis [6].
- Luego de tratamiento con ADA, 9 de 11 niños (73%) mostraron mejoría o agudeza visual normal [4,7,11] en comparación a un 79,3% observado en niños que utilizaron INF [4-6,9]. Sólo un estudio sobre ADA [10] reportó complicaciones secundarias tales como glaucoma y catarata secundaria.
- Finalmente, 6 de 33 niños expuestos a anti-TNF [2,4-7,9-11] presentaron efectos adversos: 5 que estuvieron en tratamiento con ADA (dolor y reacciones locales) y 1 con INF (tos broncoespástica).

<sup>2</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15

## REFERENCIAS

1. Simonini G, Katie D, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Does switching anti-TNF $\alpha$  biologic agents represent an effective option in childhood chronic uveitis: The evidence from a systematic review and meta-analysis approach. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(1):39-46.
2. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(3):319-24.
3. Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. *Eye (London, England)*. 2009;23(9):1868-70.
4. Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castañeda RA, Yilmaz T, Foster CS. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(10):1341-4.
5. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2006;113(5):860-4.e2.
6. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology*. 2006;113(2):308-14.
7. Sen ES, Sharma S, Hinchcliffe A, Dick AD, Ramanan AV. Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease--a case cohort interventional study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(12):2199-203.
8. Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Pardalos G, Kozeis N, Badouraki M, Kanakoudi-Tsakalidou F. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(2):101-7.
9. Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2008;12(6):611-3.
10. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, Lahdenne P. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(3):339-44.
11. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(4):572-5.

## ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (((juvenile\* AND arthr\*) OR jia OR jra) AND uve\*)
- #2 (tnf\* OR "anti-tnf" OR antitnf OR "anti tnf" OR "anti-tnfalpa" OR "anti-tnf-alpha" OR tnfi OR ((tumor\* OR tumour\* OR anti\*) AND necrosis\* AND factor\*))
- #3 infliximab\* OR IFX\* OR Remicade OR Remsima OR Inflectra OR adalimumab\* OR Humira OR Exemptia OR Mabura OR certolizumab\* OR CDP870\* OR "CDP 870" OR CDP-870 OR CZP\* OR Cimzia OR golimumab\* OR CNTO148 OR "CNTO-148" OR "CNTO 148" OR Simponi OR etanercept\* OR TNR001 OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR ETN\* OR Enbrel OR Benepali
- #4 #1 AND (#2 OR #3)