

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

2011

AUTORES

PARTICIPANTES DEL CONSENSO

Coordinación General:

Dr. Rubén Cuttica
Dra. Vanesa Cervetto

Coordinación General Metodológica:

Dra. Vanesa Cervetto

Hospital de Niños P. de Elizalde

Dr. Rubén Cuttica
Dra. Vanesa Cervetto
Dra. Alejandra Pringe
Dra. Isabel Brusco
Dra. María Marcantoni
Dra. Cecilia Quintana
Dra. Mora Galán
Lic. Judith Iglesias
Lic. Marcela Herrera

Hospital de Niños R. Gutiérrez

Dra. Graciela Espada
Dra. Silvia Meiorin
Dra. Laura Barzolaew
Dra. Judith Giupponi
Lic. Gustavo Brunetti
Lic. Mariana Hansen

Hospital de Niños Ludovica de la Plata

Dra. Viviana Matri
Dra. Mariana Fabi

Hospital Italiano De Buenos Aires

Dra. Carmen De Cunto
Dr. David Navarta Ortiz

Hospital de Niños de Córdoba

Dra. María Apaz

Hospital de Niños de Salta

Dr. Javier Farfán

Hospital de Niños de Tucumán

Dra. Susana Galindo

Hospital de la Comunidad de Mar del Plata

Dra. Marcela Carril

Autores invitados:

María Elena Rama

Hospital de Niños de Bahía Blanca

Dr. Esteban Castell

Veedor de Sociedad Argentina de Reumatología

Dr. Gustavo Citera

Veedor de Sociedad Argentina de Pediatría

Dra. Claudia Ferrario

SUMARIO

- **Introducción**
- **Introducción Metodológica**
- **Capítulo 1:
Realidad de AIJ en Argentina**
- **Capítulo 2:
Criterios de Evaluación y Pronóstico**
- **Capítulo 3:
Antiinflamatorios no esteroideos**
- **Capítulo 4:
Drogas Modificadores de Enfermedad**
- **Capítulo 5:
Corticoides, Metabolismo Óseo, Desarrollo y Crecimiento**
- **Capítulo 6:
Biológicos AntiTNF alfa:
Etanercept
Infliximab
Adalimumab**
- **Capítulo 7:
Agentes Biológicos: Abatacept
Nuevas Terapéuticas**
- **Capítulo 8:
Vacunas, Infecciones y Uveítis**
- **Capítulo 9:
Tratamiento no Farmacológico**

PRIMERAS GUÍAS ARGENTINAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA AIJ

Introducción

Unificar criterios en el manejo de determinadas patologías, lleva a una mejor comprensión de la enfermedad y su tratamiento, particularmente en patologías de baja frecuencia tal como ocurre con la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ).

Esta enfermedad, que a lo largo de los tiempos fue conocida como enfermedad de Still, Artritis Reumatoidea Juvenil y Artritis Crónica Juvenil, se diferencia notablemente de la Artritis Reumatoidea del adulto. La enfermedad se caracteriza por tener diferentes formas clínicas de presentación lo cual hace más relevante contar con normas que orienten su manejo.

El desarrollo de guías de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento para AIJ constituyen una estrategia para:

- 1) acordar entre los reumatólogos pediatras el manejo más adecuado de la enfermedad basado en evidencias y la opinión de expertos,
- 2) asistir en la toma de decisiones al médico pediatra y al reumatólogo de adultos, que en algunos casos tiene bajo seguimiento un paciente con esta patología, y
- 3) poder tener un documento que, basado en evidencias, permita justificar ante los servicios de salud la necesidad de los requerimientos del paciente.

Por las razones expuestas, el Grupo de Trabajo de Reumatología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) y Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)

acordó desarrollar las primeras guías sobre el tratamiento de la AIJ en nuestro país.

Con la erradicación de la poliomielitis, en EE.UU. la AIJ pasó a ser la causa más frecuente de discapacidad motora en niños, sin embargo, los notables avances en el conocimiento de la inflamación y el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento han mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes significativamente.

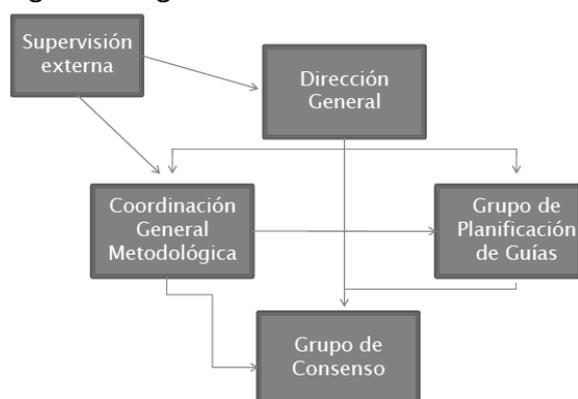
Estas guías se desarrollaron bajo una estricta metodología de consenso que pasa a detallarse en el próximo capítulo.

Objetivos:

El objetivo de este consiste en el desarrollo de la primera Guía de práctica clínica en AIJ en la Argentina bajo la modalidad de Consenso.

Metodología general:

La metodología estructural de esta guía siguió los siguientes lineamientos:



ALCANCE:

Población comprendida

- ▶ Pacientes pediátricos de 0 a 16 años con Artritis Idiopática Juvenil (Criterios ILAR, 1997):
 - ▶ - Artritis sistémica
 - ▶ - Oligoartritis: persistente extendida
 - ▶ - Poliartritis: factor reumatoideo negativo
 - ▶ - Poliartritis: factor reumatoideo positivo
 - ▶ - Artritis psoriásica
 - ▶ - Artritis relacionada con entesitis
 - ▶ - Otros: no cumple con criterios para categorías anteriores; cumple criterios para más de una de las categoría anteriores
- ▶ **Población a quien está dirigida:**

- ▶ Médicos Reumatólogos
Pediatras
- ▶ Médicos Reumatólogos de Adultos
- ▶ Médicos Pediatras, Oftalmólogos, Traumatólogos y Ortopedistas Infantiles.
- ▶ Kinesiólogos y Fisiatras
- ▶ Médicos Auditores de Obras Sociales y prepagas
- ▶ Autoridades del Ministerio de Salud de la Nación, Gobierno de la Ciudad y de las Secretarías de Salud de las diferentes provincias del país, Autoridades de la Administración de Programas Especiales (APE).
- ▶ Se definieron 8 grupos con las siguientes áreas de interés:
 - ❖ **Grupo 1**
Prevalencia/incidencia, genética, costos, evaluación del pediatra y derivación oportuna.
 - ❖ **Grupo 2**
Criterios de evaluación, diagnóstico y seguimiento.
 - ❖ **Grupo 3**
AINEs, analgésicos y DMARS : seguridad y eficacia.
 - ❖ **Grupo 4**
Corticoides: seguridad y eficacia, metabolismo óseo, e impacto en desarrollo y crecimiento
 - ❖ **Grupo 5**
Agentes biológicos I: seguridad y eficacia de AntiTNF (Etanercept, Infliximab, Adalimumab).
 - ❖ **Grupo 6**
Agentes biológicos II: seguridad y eficacia en Abatacept, Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab, Rituximab.
 - ❖ **Grupo 7**
Inmunizaciones, infecciones (TBC) Uveítis (diagnóstico, seguimiento y tratamiento)
 - ❖ **Grupo 8**

Tratamientos no farmacológicos

Procedimiento

Se basa en la metodología de la medicina basada en la evidencia científica, de acuerdo con los niveles de evidencia propuestos por Cook DL y Sacket DL (TABLA 2 Y 3).

▶ **Etapas 1**

El grupo de *planificación* realizó:

↔ Búsqueda sistematizada de bibliografía basada en la evidencia en al menos 3 bases de datos.

2) Selección de estudios que se realizaron en base a una práctica estructurada según un orden preestablecido (según NICE-UK y Guideline.NZ). Se analizaron los estudios en base al algoritmo desarrollado en las GCP de la Sociedad Argentina de Reumatología del 2008 (figura 1).

3) Se clasificó el diseño del estudio y los puntos más importantes utilizando el diagrama de PECOT y NICE y se evaluó la relevancia de la evidencia para la guía.

4) A los trabajos seleccionados se les asignó un "score" de calidad (+, ⊖ o -), que permitió clasificarlos en el nivel de evidencia correspondiente.

5) Se desarrolló un informe-presentación por parte de cada grupo de planificación, donde se expuso el nivel de evidencia encontrada para cada objetivo analizado.

▶ **Etapas 2 o Consolidación**

1) Se realizó una reunión conjunta con la Dirección general, La Coordinación Metodológica y cada grupo de planificación donde se expuso la evidencia encontrada.

2) La Coordinación Metodológica y la Dirección General formularon, con el aporte de los grupos de planificación, las preguntas específicas de aquellos datos que no cuenten con un nivel de evidencia óptimo.

▶ **Etapas 3: Consenso**

1) La Coordinación Metodológica y la Dirección general fueron los responsables de la reunión de Consenso, donde se discutieron aquellos puntos donde los niveles de evidencia no fueron óptimos o que no fueron adaptables a las características de nuestro país.

↕ El grupo de consenso estuvo formado por reumatólogos pediatras, reumatólogo de adultos y terapeutas físicos experimentados. Contó además con un clínico pediatra actuando como observador por la Sociedad Argentina de Pediatría.

↔ El método de consenso fue "Formal e Híbrido" (con aspecto de técnica nominal y panel de expertos) y con votación electrónica de las preguntas.

4) Las preguntas fueron de modalidad opción múltiple, formuladas a medida que los diferentes grupos de planificación expusieron los resultados obtenidos con el nivel de evidencia correspondiente y una vez que fueron analizados por todos los participantes del consenso.

5) El nivel de corte establecido en diferentes guías para definir acuerdo fue entre 75% y 84% de los votos. Se estableció como consenso entre el 85 y 99% y unanimidad el 100%.

6) Las preguntas no acordadas serían reformuladas tratando de llegar a un acuerdo y, en el caso que no se llegara, quedaría establecido en la guía como punto no acordado entre los expertos (“no existe evidencia ni acuerdo entre los expertos”)

7) Como conclusión del consenso se definieron y desarrollaron los grados de recomendación de cada uno de los puntos analizados.

8) Cada grupo de planificación realizó el informe final detallando la metodología de búsqueda y los niveles de evidencia hallados que fueron volcados a la guía.

implementación y diseminación

El consenso contó con el aval de la Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Reumatología y será publicada en la revista de ambas sociedades.

Evaluación y Revisión

El impacto de la guía será analizado luego de un tiempo prudencial de la diseminación e implementación de la guía, y se definirá con el grupo el momento de la correspondiente revisión.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE CADA GRUPO

GRUPO 1:

Realidad de AIJ en Argentina

1) Incidencia y prevalencia de AIJ, datos mundiales y de Argentina.

2) Factores genéticos propios del país.

3) Costos de las enfermedades en Argentina (evaluación de costos directos e indirectos).

4) Evaluación del médico pediatra y su derivación oportuna al especialista (referencia y contrareferencia, monitoreo)

GRUPO 2:

Criterios de Evaluación y Pronóstico

1. Criterios de clasificación

2. Factores Pronósticos

3. Criterios de evaluación:

a) Escalas (Calidad de Vida-Funcionales)

b) Índice de Actividad (CoreSet)

c) Laboratorio (indicadores de actividad, serología inmunológica).

d) Radiología (Score de Ponasky), otras evaluaciones por imágenes (RMN, TAC, Eco)

e) Evaluación de respuesta al tratamiento (ACR 30/50/70/90)

f) Criterios de Remisión (Wallace et al; etc.)

GRUPO 3:

AINES, Analgésicos y DMARS

1) AINES: Naproxeno

Ibuprofeno

Diclofenac

Indometacina

Indicaciones, vía de administración, dosis, seguridad y eficacia, prevención, efectos adversos (gastrointestinales [GI])

2) DMARS: Metotrexate

Hidroxicloroquina

Leflunomide
Sulfazalicina
Ciclosporina

Indicaciones, vía de administración,
dosis, seguridad y eficacia.

GRUPO 4:

Corticoides, Metabolismo Óseo y Desarrollo y Crecimiento

A) Corticoides:

- 1) Indicaciones, vías de administración, dosis, seguridad y eficacia.
- 2) Equivalencias
- 3) Reemplazo de terapia corticoesteroide
- 4) Uso de corticoides en la concepción, embarazo y lactancia (ya definidos normas de la SAR)
- 5) Prevención de efectos adversos: Protección GI

B) Metabolismo Óseo (Fosfo-Cálcico).

C) Impacto en el desarrollo y Crecimiento.

GRUPO 5

Biológicos I :

Anti TNF: Etanercept

Infliximab

Adalimumab

Se evaluará:

- 1)Indicación, dosis, vía de administración.
- 2)Eficacia
- 3)Falla primaria
- 4)Falla secundaria
- 5)Indicación de suspensión del tratamiento.
- 6)Seguridad

GRUPO 6

Biológicos II:

Abatacept

Anakinra

Tocilizumab

Canakinumab

Rituximab

Se evaluará:

- 1)Indicación, dosis, vía de administración.
- 2)Eficacia
- 3)Falla primaria
- 4)Falla secundaria
- 5)Indicación de suspensión del tratamiento.
- 6)Seguridad

GRUPO 7:

Inmunizaciones , Infecciones y Uveítis

1.Inmunizaciones

2.Infecciones, TBC (recomendaciones frente a la infección)

3.Uveítis: diagnóstico y tratamiento. Seguimiento

GRUPO 8

Tratamiento no Farmacológico:

1) Ejercicios terapéuticos

2) Protección articular

3) Fisioterapia

BIBLIOGRAFÍA:

↔↔ “Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de Artritis Reumatoidea”. SAR 2007/2008.

↑↔ “Lineamientos para la elaboración de Consensos”. Subcomisión de epidemiología de la Sociedad Argentina Pediatría.

↔↔ “RHEUMATOID ARTHRITIS: National clinical guideline for management and treatment in adults”. United Kingdom

↑↖ Cook DL, Guyatt GH, Laupacis A, et al: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992,102(Suppl);305 S31.

↓↖ Sackett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1989;95 (Suppl);2S-4S.

↔↖ “Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines”. New Zealand Guidelines group “The guidelines manual”.

↔↖ Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P: Users’ guides to the medical literature. XVI how to use a treatment recommendation. JAMA 1999;281:1836-1843.

Tabla 2

Grado A Hay buena evidencia (nivel I) que apoya la inclusión de la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes
Grado B Hay evidencia regular (niveles II y III)
Grado C Hay evidencia pobre (niveles VI y V) para emitir la recomendación
Grado D Hay evidencia regular (niveles II y III) que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes
Grado E Hay evidencia buena que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes

Tabla . Grados de recomendación para pruebas o intervenciones terapéuticas. Cook DL & Sacket DL.

Tabla3

Nivel de evidencia I

- Ensayo clínico controlado randomizado con n poblacional lo suficientemente importante como para ser:

- 1) Positivo, con bajo riesgo de conclusiones falso-positivas

- 2) Negativo, con bajo riesgo de conclusiones falso-negativas

- Metaanálisis

Nivel de evidencia II

- Ensayos clínicos controlados randomizados con n poblacional

bajo que puedan mostrar:

- 1) Tendencias positivas que no son significativas con alto

riesgo de conclusiones falso-positivas

- 2) Ninguna tendencia pero alta chance de conclusiones falso-negativas

Nivel de evidencia III

- Ensayos clínicos no randomizados pero adecuados en otros aspectos

- Estudios experimentales preferentemente de diferentes centros

Nivel de evidencia IV

- Estudios con controles históricos

- Estudios de series de casos

Nivel de evidencia V

- Opinión de autoridades reconocidas, basadas en la experiencia clínica no cuantificada, o en informes de grupos de expertos

Tabla . *Niveles de evidencia científica sobre intervenciones terapéuticas.*

Cook DL & Sacket DL.

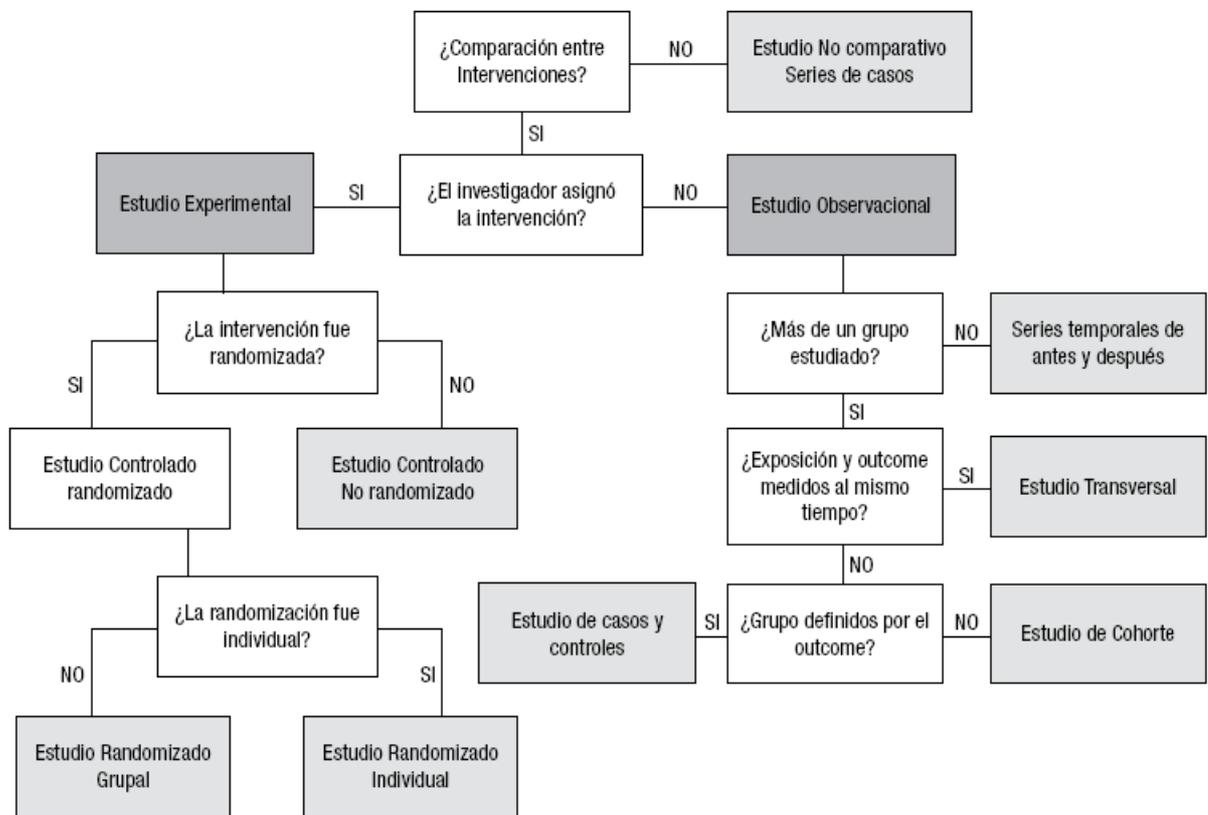


Figura 1

REALIDAD DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN ARGENTINA

Prevalencia y genética de AIJ en Argentina

En nuestro medio, se carece de estadísticas relacionadas con incidencia y prevalencia así como también de estudios genéticos.

La incidencia de artritis crónica en niños varía en los diferentes reportes desde menos de 10/100000 niños/año en Francia con una prevalencia de 1.3 a 1.9 hasta 148 en Noruega con una prevalencia de 22.6. En Latinoamérica un estudio realizado en Costa Rica comunicó una incidencia de 31.4/100000 niños/año y prevalencia de 6.8. Estadísticas de UNICEF establecieron una incidencia global estimada en 1.7 a 8.4 millones de niños padecen artritis en el mundo.

En relación a los estudios genéticos, algunos estudios han relacionado los HLA clase II tales como DR5 y 8 con forma de comienzo oligoarticular de inicio temprano, mientras que el DR4 se asoció con forma poliarticular seropositiva para factor reumatoideo.

También la cambiante situación socioeconómica de nuestro país hace muy difícil contar con estudios que demuestren cuál es el peso económico de esta patología en la Salud Pública y su incidencia en la situación de las familias de los niños que la padecen.

Evaluación del médico pediatra y la derivación al especialista

La baja frecuencia de esta patología lleva a que el pediatra general raramente tenga bajo seguimiento un niño que la padezca. No sucede lo mismo con el síntoma dominante que es el dolor musculoesquelético que sí constituye un frecuente motivo de consulta en Pediatría y obliga a realizar un minucioso diagnóstico diferencial. Además, tal como establece el Colegio Americano de Reumatología, el diagnóstico precoz que lleve a un tratamiento temprano y efectivo es la clave para conservar en el paciente su capacidad funcional demostrando la importancia del tiempo en esta patología.

La Academia Americana de Pediatría en las normativas emitidas por su Sección Reumatología establece las situaciones en las que conviene realizar una interconsulta al reumatólogo pediatra:

1-Pacientes con diagnóstico no aclarado

- *Fiebre prolongada*
- *Pérdida de función, manifestada por incapacidad para asistir a la escuela y/o regresión en su destreza física*
- *Hallazgos de laboratorio normales pero con inflamación y/o dolor generalizado.*
- *Hallazgos de laboratorio anormales pero síntomas y/o examen físico que no reúne criterios para diagnóstico de una enfermedad reumática.*
- *Síntomas no consistentes con los hallazgos físicos y/o datos de laboratorio.*
- *Hallazgos físicos no explicados tales como*

rash, fiebre, artritis, anemia, debilidad muscular, pérdida de peso, fatiga o anorexia.
· Dolor musculoesquelético no explicado.
· Enfermedad autoinmune no determinada.

2-Evaluación diagnóstica y manejo a largo plazo de

- Artritis Reumatoidea Juvenil
- Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
- Esclerodermia sistémica y generalizada
- Espondiloartropatías (Espondilitis Anquilosante, síndrome de Reiter, Artritis Psoriática, Artritis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Vasculitis crónicas (Poliarteritis Nodosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Behcet, arteritis de Takayasu, vasculitis hipocomplementémica y por hipersensibilidad).
- Lupus Eritematoso Sistémico.
- Síndrome antifosfolípido,
- Vasculitis cerebral
- Sarcoidosis
- Dermatomiositis Juvenil
- Enfermedad de Lyme
- Síndrome de Sjögren
- Osteomielitis crónica recurrente multifocal
- Enfermedad inflamatoria neonatal multisistémica
- Artritis post infecciosa
- Vasculitis post-infecciosas
- Policondritis recidivante

3-Confirmar diagnóstico y ayudar a formular el plan de tratamiento de las siguientes patologías

- Púrpura de Schönlein Henoch
- Apofisitis
- Artritis reactivas (post-infecciosas)
- Osteocondrosis
- Enfermedad sérica
- Dolores de crecimiento

- Enfermedad de Kawasaki
- Iritis
- Fiebre Reumática aguda
- Eritromelalgia
- Fibromialgia
- Enfermedad de Raynaud
- Distrofia simpático-refleja
- Injurias inducidas por frío
- Síndromes dolorosos
- Osteoporosis
- Síndromes de sobreuso; hiper movilidad
- Osteoartritis
- Anemia hemolítica autoinmune
- Síndromes febriles periódicos
- Trombocitopenia autoinmune

4-Diagnóstico y/o evaluación del plan de tratamiento de enfermedades autoinmunes asociadas con otras enfermedades primarias tales como:

- Inmunodeficiencias
- Neoplasias
- Enfermedades infecciosas
- Enfermedades endocrinas, genéticas y metabólicas
- Post-transplante de órganos
- Fibrosis quística
- Artritis asociada con defectos del nacimiento

5-Proveer una segunda opinión o evaluación confirmatoria, en los casos que sea requerida por el médico de atención primaria para obtener opinión experta que ayude a las familias para sobrellevar la enfermedad, aceptar el plan de tratamiento, calmar la ansiedad y proveer educación.

Sin duda una adecuada interacción entre el pediatra general, el reumatólogo pediatra y

el resto de los integrantes del equipo interdisciplinario que debe manejar estos pacientes son el elemento fundamental para

lograr que el niño con AIJ llegue a la adultez con independencia funcional y adecuada integración social.

Diagnostico y evaluación en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil:

1. Criterios de Clasificación

Palabras clave: Juvenile Idiopathic Arthritis Classification Criteria

Pubmed:

Search: Juvenile Idiopathic Arthritis Classification Criteria

98 articulos

Limits: All Childs 0-18, Humans, English, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Validation Studies

Seleccionados 4

Cochrane: 0

LILACS: 0

La Artritis idiopática juvenil es la enfermedad inflamatoria crónica mas común en la infancia. A lo largo de los últimos años fueron propuesta diferentes formas de clasificarla, teniendo actualmente tres clasificaciones:

1. ACR (American College of Rheumatology) para la Clasificación de la Artritis Reumatoidea Juvenil, tiene en cuenta solo las formas sistémica, poliarticular y oligoarticular. Pone un límite de 6 semanas de duración de artritis y excluye las espondiloartropatias
2. EULAR (European League Against Rheumatism) para la Clasificación de artritis Crónica Juvenil, incluye además la Artritis Psoriasisica y la Espondilitis Anquilosante Juvenil. El límite de duración de la artritis es de 3 meses
3. ILAR (International League of Associations for Rheumatology) de Durban en 1997 la mas utilizada actualmente. El propósito de esta clasificación es agrupar categorías que faciliten la comunicación y la investigación clínica.

En esta clasificación fueron tenidas en cuenta 7 categorías:

1. Artritis sistémica
 2. Oligoartritis
 - persistente
 - extendida
 3. Poliarticular con factor reumatoideo negativo
 4. Poliarticular con factor reumatoideo positivo
 5. Artritis psoriasisica
 6. Entesitis relacionada con artritis
 7. Otras artritis
- Se consensuo por unanimidad a los Criterios ILAR como criterios de clasificación. (Nivel de Evidencia I, Recomendación A)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: second revision. Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31:390-392.
2. Ramsey SE, Bolaria RK, Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. J. Rheumatol. 2000 May; 27(5):1283-6.
3. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol. 2000 Apr;27(4):1069-72.
4. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, et al. A study of classification criteria for the diagnosis of juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:274-281.
5. Cassidy, Petty, Textbook of Pediatric Rheumatology, Fourth Edition 2001

2. Factores Pronostico

Palabras clave: Juvenile Arthritis
Long Terms Outcome

Pub med

Search: : Juvenile Arthritis Long Terms Outcome (31 articulos)

Limits: All Childs 0-18, Humans, English, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Validation Studies
Seleccionados: 3

Cochrane: 0

LILACS: 0

Años atrás se creía que el 80 por ciento de los niños con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) llegaban a la edad adulta libre de artritis, lo cual implicaba que el curso de la enfermedad era benigno.

Los estudios de estos últimos años mostraron que la mayoría de estos niños persistían en sus síntomas o presentaban recurrencias continuando con artritis en su vida adulta (2)

Siendo agresivos en su tratamiento inicial, sumado a la aparición de nuevas moléculas que, combinado con otras terapéuticas (rehabilitación, etc.) se puede esperar que gran parte de estos niños tengan prolongados periodos de remisión o bajos niveles de actividad de la artritis.

De ahí la importancia de reconocer tempranamente la enfermedad, contar con predictores de mal pronóstico y estandarizar el tratamiento.

En las recomendaciones para el tratamiento de la AIJ del American Collage of Rheumatology divide los criterios de mal pronóstico en cinco grupos:

1. AIJ oligoarticular (4 o menos articulaciones)
Características de peor pronóstico:

- Artritis de cadera o columna cervical
- Artritis de tobillo, carpo y marcadores inflamatorios elevados
- Daño radiografico (erosiones o pinzamientos articulares en la radiografía)

2. AIJ poliarticular

Características de mal pronóstico:

- Artritis de cadera o columna cervical
- Factor reumatoideo positivo o péptido anticitrulinado
- Daño radiográfico (erosiones o pinzamientos articulares en la radiografía)

3. AIJ con sacroileitis

Características de mal pronóstico:

- Daño radiográfico (erosiones o pinzamientos articulares en la radiografía)

4. AIJ sistémica con signos sistémicos activos (sin artritis activa)

Características de mal pronóstico:

- 6 meses de duración o enfermedad sistémica activa definida por: fiebre, marcadores inflamatorios elevados o tratamiento con glucocorticoides sistémicos

5. AIJ sistémica con artritis activa (sin signos sistémicos activos)

Características de mal pronóstico:

- Artritis de cadera
- Daño radiográfico (erosiones o pinzamientos articulares en la radiografía)

Ravelli en 2003, describe los predictores de mal pronóstico dividiéndolos en tres grupos de acuerdo al número de articulaciones y al inicio sistémico, quedando conformados de la siguiente manera:

- Poliarticulares - Severidad / extensión enf-
 - Enf. Simétrica
 - Compromiso cadera y carpo
 - Presencia de FR
 - Cambios Rx tempranos
- Sistémicos - trombocitosis persistente
- Oligoarticulares - simetría
 - ↑ VSG al inicio

Bibliografía

1. RAVELLI A, MARTINI A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31):S89-93.

2. RAVELLIA, MARTINI A, remision in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (suppl 43): S105-S110

3. BEUKELMAN T, PATKAR N, SAAG K; 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Featu Arthritis Care & Research Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 465–482

3. Criterios de evaluación

Calidad de vida: palabra clave, Juvenile Arthritis and Quality of Life, Questionarie

Quality of Life and Juvenile Arthritis Pubmed ,9 artículos Lilacs 0, Cochrane 0
Capacidad Funcional: Childhood Health Assessment Questionarie, Juvenile Arthritis and Functional Capacity Pubmed 16 artículos, Lilacs 0, Cochrane 0
Escalas Análogas Visuales: palabras claves: Visual Analogue scale and Juvenil Artritis Pubmed 5 artículos, Lilacs 0, Cochrane 0

Fuentes de búsqueda

- Pub Med
- Lilacs
- Cochrane

Limite de la búsqueda:

Pacientes menores de 16 años
Trabajos publicados en los últimos 10 años
Review, Clinical Trials, MethaAnalysis, Practice Guideline

Durante los últimos 15 años se han desarrollado una serie de medidas específicas de la AIJ sobre el estado funcional y la calidad de vida, además varias medidas genéricas se han modificado para su utilización en la AIJ.

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Es una medida específica de enfermedad sobre El estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y disconfort: ambos centrados en La función física. El índice de discapacidad valora la función en 8 áreas que incluyen actividades físicas generales distribuidas en un total de 30 ítems.

Cada pregunta se valora según las dificultades de realización y se puntúa de 0 a 3.El índice de discapacidad se calcula como la media de las 8 áreas funcionales. El disconfort se determina por la presencia de dolor medido por una escala analógica visual de 100mm.

La fiabilidad es muy buena y la validez también, con excelentes correlaciones con la clase funcional y las medidas de la actividad de la enfermedad. El CHAQ fue completado por los padres en todos los casos y también por los niños de 8 años de

edad o más, en un tiempo medio de 10 minutos.

Se ha demostrado ser útil para evaluar la evolución en estudios longitudinales, en ensayos clínicos con fármacos y en la evaluación de intervenciones de rehabilitación.

Debido a su brevedad y su facilidad de utilización, se emplea cada vez más en la práctica clínica.

Nivel de evidencia 1

Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ)

El JAQQ es una medida específica para medir calidad de vida en la que los niños con AIJ y sus padres son entrevistados para generar ítems, un proceso que ha demostrado tener un alto grado de coincidencia entre los parientes y los padres sobre una amplia gama de dificultades percibidas tanto en la función física como social.² Los ítems luego fueron reducidos y categorizados en cuatro dimensiones (función motora gruesa, motora fina, psicosocial y síntomas generales) cada una de ellas con 20 ítems. La puntuación del JAQQ se computa como la media de las puntuaciones de las 4 dimensiones. El número inicial de ítems se redujo a 74 y se añadió la dimensión del dolor. Se dispone de las versiones en inglés y francés.

Tiene excelente validez y reactividad. Se puede realizar en todas las edades con una ayuda mínima.

Nivel de evidencia 1

Child Health Questionnaire (CHQ)

El CHQ comprende una serie de diferentes formularios, el más habitualmente utilizado en niños con AIJ es el Parent Form 50 que contiene 50 ítems distribuidos en varias dimensiones que incluyen salud general, actividades físicas, dolor y autoestima y cuestiones familiares¹. Estas secciones se completan con preguntas generales sobre el niño y su cuidador³. Se pueden computar las puntuaciones separadas que estiman la función física y psicosocial,

ambas se puntúan de 0 a 100, y la más alta indica una mejor función. Se ha validado en 32 idiomas, es muy útil en ensayos clínicos de AIJ para medir calidad de vida, sin embargo por su extensión se utiliza poco en la práctica clínica.⁷

Nivel de evidencia 1

Pediatric Quality of Life Inventory (Peds QL)

Sirve para medir Calidad de vida en niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad. Contiene 23 ítems distribuidos en cuatro escalas: física, emocional, social y funcionamiento escolar. Es completado tanto por los pacientes como por sus padres y tiene formularios adecuados desde el punto de vista del desarrollo para diversos grupos de edad, se completa en aproximadamente 15 minutos

Nivel de evidencia 1

Quality of My Life Questionnaire (QoMLQ)

Se desarrollo para diferenciar entre las dificultades propias de la enfermedad y las dificultades genéricas⁵ Comprende dos escalas analógicas visuales de 100 mm marcadas con las palabras pero y mejor, que los niños emplean para indicar la calidad de vida en relación con la propia enfermedad y las dificultades globales no causadas en forma directa por la enfermedad.

Es un instrumento breve y fácil de usar por lo que demostró ser muy fiable y valido. Es muy útil en la práctica clínica.

Nivel de evidencia 1

Escala Análoga Visual

En un principio correspondió a un método de evaluación y medición de dolor ampliamente utilizado que se encuentra incluido dentro del cuestionario que evalúa dolor crónico

Corresponde a una escala que va del 0 al 10 donde 0=no dolor (para niños pequeños se utilizan caras con distintas expresiones, las que en este caso seria happy face=cara feliz y 10= severo dolor, sad face=cara triste. También se usa para evaluar bienestar

Nivel de evidencia 2

Las escalas más utilizadas son el CHAQ y la escala análoga visual. El resto de las escalas que miden calidad de vida son de gran utilidad pero no se usan en la práctica diaria ya que son difíciles de realizar

Bibliografía

1-Duffy CM, Arsenault L, Duffy KNW, et al. The juvenile arthritis quality of life questionnaire development of a new responsive index for ACJ and spondyloarthritis. *J. Rheumatol* 1997.

2-Singh G, Athreya BH, Fries JF et al. "Measurement of health status in children with ACJ". *Arthritis Rheum* 1994.

3-Duffy CM, Arsenault L, Duffy KNW, et al. Level of agreement between parents and children's in rating dysfunction in ACJ and spondyloarthritis. *J Rheumatology* 1993

4-LANDGRAF JM, Abetz L, Ware JE Child Questionnaire: a user manual. Boston, New England Medical Center 1996

5-Feldman BM, Grundland B, McCullough L et al. "Distinction of quality of life, health-related quality of life and health status in children referred for rheumatology care". *J Rheumatol* 2000.

6-Minden K, Kiessling U, Listing J, et al. "Prognosis of patient with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy". *J Rheumatol* 2000.

7-Puperto N, Ravelli A, Pistorio A. et al. "Cross cultural adaptation and psychometric evaluation of CHAQ and the CHQ in 32 countries". *Clin. Exp. Rheumatology* 2001.

4. Criterios de Índice de Actividad en Artritis Idiopática Juvenil.

Palabras clave: improvement in Juvenile Idiopathic Arthritis

Pubmed:

Search: 72

Limits: All Childs 0-18, Humans, English, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Validation Studies

Seleccionados 8

Cochrane: 0

LILACS: 0

La evaluación de índices de actividad como mejoría en las enfermedades reumáticas ha sido un objetivo importante en las investigaciones recientes en reumatología pediátrica.

El establecimiento de un conjunto preliminar de las variables de resultado para pacientes con artritis idiopática juvenil y una definición preliminar de mejoría han sido pasos importantes hacia la estandarización de la evaluación de los resultados (1)

Si bien se utilizaron múltiples medidas para valorar los resultados en los ensayos en niños con AIJ, se encontraron con índices de baja sensibilidad, por no ser reproducibles o no ser sensibles a los cambios.

En 1997 se desarrolló un conjunto básico de criterios de valoración (core set) a partir de reunir 21 reumatólogos pediatras de 14 países utilizando técnicas de consenso a partir de 240 posibles definiciones de mejoría.

A partir de la combinación de estadísticas y técnicas de formación de consenso las 6 variables del core set de mejorías que fueron consideradas son:

1. Evaluación global de la actividad de la enfermedad realizada por el médico
2. Evaluación global de la enfermedad por el paciente y sus padres

3. Capacidad funcional (CHAQ)
4. Numero de articulaciones activas
5. Numero de articulaciones limitadas
6. Velocidad de eritrosedimentación

Se consideró la definición de mejoría como al menos 30% de mejoría desde el inicio en al menos 3 de 6 variables con no mas de 1 variable empeorada en más del 30% .

Este core set mostró más del 80% de sensibilidad y especificidad. (2) (Evidencia I).

Estos criterios fueron aceptados por el ACR (American College of Rheumatology) y definido ACR 30 pediátrico (ped).

El ACR 30 ped. corresponde al mínimo aceptable de mejoría, pudiéndose calcularse de la misma manera ACR 50, ACR 70, ACR 90, ACR 100 (valor máximo de mejoría).

Bibliografía:

1. GRAHAN TB, LOVELL DJ: Outcome in pediatric rheumatic disease
Curr Opin Rheumatol, 1997 Sep; 9 (5):434-9
2. GIANNINI E, RUPERTO N: Preliminary definition of improvement in Juvenile arthritis
Arthritis & Rheumatism Vol40, Nª7, July 1997 pp1202-1209

5. Laboratorio

Las pruebas de laboratorio en la Artritis Crónica Idiopática Juvenil son de utilidad ya que evidencian inflamación, monitorean la actividad de la enfermedad y son útiles para el control del tratamiento

El laboratorio basal de un niño con AIJ debe contemplar las siguientes pruebas

- Hemograma completo con recuento de glóbulos blancos
- Eritrosedimentación/Proteína C reactiva
- Inmunoglobulinas séricas
- Factor reumatoideo

-Factor antinuclear

No hubo acuerdo de expertos en cuanto a la frecuencia con la que se realizaran los controles de laboratorio

Eritrosedimentación: Es una determinación sencilla para su realización. Esta normatizado su lectura a los 60 minutos. No es específica ya que puede estar influida para factores como la edad, el sexo, anemia, procesos infecciosos u otros procesos inflamatorios. Es muy útil para evaluar mejoría y actividad de la enfermedad

Proteína C reactiva: Es mas específica que la ERS pero su realización no es tan sencilla y además es costosa. No está disponible en muchos laboratorios de nuestro país

Factor reumatoideo: Puede ser determinado por varios métodos, aglutinación, fijación de complemento o Elisa .El isótopo más utilizado es IgM, es importante su titulación

Se consensuo que para definir AIJ FR + son necesarias 2 determinaciones con intervalo de 6 meses???

Anticuerpos antinucleares: Se pueden medir por inmunofluorescencia indirecta sensible pero costoso o por Elisa menos sensible pero de bajo costo
Se evidencian diferentes patrones, homogéneo, moteado y nucleolar.

En la AIJ FAN+ se consensuo que son necesarias 2 determinaciones con intervalo de 3 meses

Bibliografía

1. Giannini EH, Brewer EJ Poor correlation between the erythrocyte sedimentation rate and clinical activity in AIJ.Clinical Rheumatol. 1987
2. Van Rossum M van Soesbergen R,

deKort S, et al. Anti cyclic citrullinated peptide antibodies in children with AIL Rheumatol,2003

3. Ravelli A, Felici E, Magni Manzoni S Patient with antinuclear antibodies positive juvenile idiopathic arthritis constitutes a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease Arthritis Rheuma. 2008

6. Criterios de remisión:

Palabras clave: Remission and Juvenile Idiopathic Arthritis

Pubmed:

Search: 72

Limits: All Childs 0-18, Humans, English, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Validation Studies
Seleccionados 8

Hasta hace poco no había criterios aceptados para definir remisión en artritis idiopática juvenil. En una revisión de trabajos publicados en 2000 y 2001 solo 3 utilizaban la misma definición de remisión

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, ha logrado que muchos niños permanezcan con bajos niveles de actividad de su artritis, llegando incluso a remitir completamente

Estos avances crea la necesidad de desarrollar criterios de validación que describan lo más uniforme posible el estado de la enfermedad (1-5)

Wallace, Ruperto and Giannini, por Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), The Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), and The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) desarrollaron criterios de remission utilizando una

fase con cuestionarios Delphi y la otra a través de un consenso.

Los resultados de los cuestionarios incluyeron:

- Ausencia de artritis
- Ausencia de fiebre o rash
- Normalización de eritrosedimentación o proteína C reactiva
- Ausencia de serositis, esplenomegalia o linfadenopatías
- Ausencia de uveitis
- Valoración global del médico en el mejor puntaje

Para la remisión clínica dos patrones fueron desarrollados: remisión clínica con medicación y remisión clínica sin medicación. El paciente debe permanecer medicado y con la enfermedad inactiva al menos 6 meses para definir que la remisión clínica medicado. Y 12 meses inactivo con la medicación suspendida para definir la remisión clínica libre de medicación. (6)

Los puntos que no fueron resueltos en su totalidad como por ejemplo el de la presencia o no de uveitis, dejando ese criterio al oftalmólogo (7)

Bibliografía

1. WALLACE CA, SHERRY DD, MELLINS ED, AIKEN RP. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment. J Rheumatol 1993;20:118-22. [[MEDLINE](#)]

2. 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 2000;342:763-9. [[MEDLINE](#)]

3. MURRAY KJ, LOVELL DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:361-78. [[MEDLINE](#)]

4. FANTINI F, GERLONI V, GATTINARA M, CIMAZ R, ARNOLDI C, LUPI E. Remission in

juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. J Rheumatol 2003;30:579-84. [MEDLINE]

5. LOVELL DJ, GIANNINI EH, REIFF A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003;48:218-26. [MEDLINE]

6. GIANNINI EH for the PRCSG. Etanercept/methotrexate registry in juvenile rheumatoid arthritis (JRA) [abstract]. Pediatric Online Journal 2003;1:49.

7. WALLACE C, RUPERTO N, GIANNINI E Preliminary Criteria for Clinical Remission for Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis J Reumatología 2004;31:2290-4

8. RAVELLI A, MARTINI A Remission in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (Supl. 43): S105-S110.

7. Evaluación radiológica

Dado que a diferencia de la AR, en los niños la AIJ representa un heterogéneo grupo de enfermedades caracterizados por diferentes formas de comienzo y evolución, no es posible definir un modo de seguimiento con imágenes que pueda ser común a todos ellos. Existe escasa información acerca de métodos estandarizados de evaluación de daño radiológico como medida de evolución en niños con AIJ.

Además, con los cambios en las modalidades terapéuticas y el uso cada vez mas temprano de agentes modificadores, se puede minimizar o aún impedir la aparición de daño estructural requiriendo métodos mas sensibles que la radiología convencional para evaluar a los pacientes.

El método más utilizado en la evaluación de progresión radiológica en niños con AIJ es el de Poznansky, en particular, en pacientes con compromiso de carpo y que aún no han completado la osificación. Este score relaciona la altura del carpo, determinada por la distancia entre el punto medio del cartílago de crecimiento de la epífisis radial distal y la base del tercer metacarpiano con la longitud del segundo metacarpiano. Dichas mediciones se transportan al nomograma de la figura 1 y se determina el desvío estándar para ese paciente. NIVEL DE EVIDENCIA III .

Inicialmente se recomienda realizar Rx de carpos y manos frente así como también de otras articulaciones comprometidas teniendo en cuenta en los casos de artritis asimétrica realizar la Rx también de la articulación contralateral para poder comparar las imágenes y particularmente detectar alteraciones localizadas del crecimiento. Es importante realizar Rx de columna cervical en perfil para evaluar las articulaciones interapofisarias y atlantoaxoidea

Los métodos de Sharp y Larsen resultaron adecuados y confiables para detectar daño y su progresión radiológica y correlacionó bien con el score de Poznansky y con la clinimetria establecida para determinar severidad de la enfermedad, si bien debe evaluarse si las mediciones realizadas en carpos y manos correlacionan con con la medición de la severidad de enfermedad erosiva en otras articulaciones. NIVEL DE EVIDENCIA III

En otro estudio, la ecografía demostró mayor sensibilidad que el examen clínico para detectar sinovitis de las articulaciones de los pies. NIVEL DE EVIDENCIA II

La Resonancia Nuclear Magnética y ecografía de carpo fueron evaluadas con relación a las medidas convencionales de actividad de la enfermedad para evaluar respuesta al tratamiento en AIJ. Se demostró que los criterios clínicos no son sensibles para detectar un bajo nivel de inflamación adecuadamente a diferencia de la RNM sugiriendo un rol potencial de

este método en la evaluación de remisión.
NIVEL DE EVIDENCIA III

Otro estudio, que compara RNM, ecografía y radiografía convencional para evaluar erosiones en AIJ demostró que la RNM representa una poderosa herramienta para demostrar daño estructural temprano en AIJ. NIVEL DE EVIDENCIA III

Como se mencionó al comienzo la evaluación por imágenes de pacientes con AIJ es compleja y difícil de unificar debiendo personalizarse en cada paciente. La radiología simple muestra las lesiones mas tardíamente y no permite evaluar adecuadamente la sinovitis. Tanto la RNM como la ecografía han demostrado mayor sensibilidad en este sentido pero la primera no es fácil realizarla en niños en particular si son pequeños requiriendo en algunos casos anestesia general y la ecografía es operador dependiente y no está adecuadamente estandarizada.

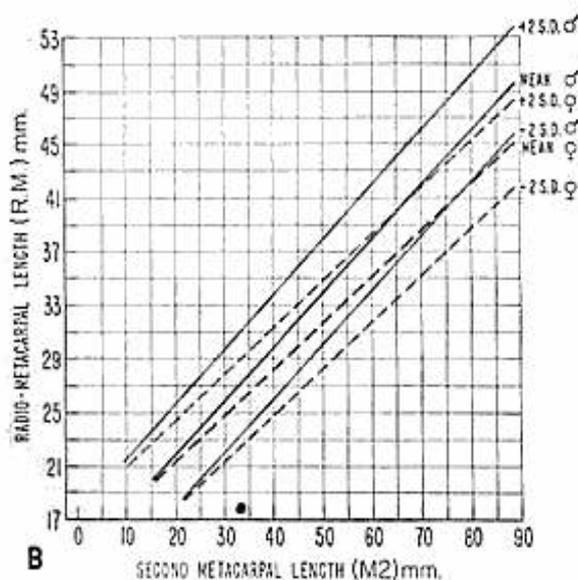


Figura 1

Bibliografía

1 -Pediatr Radiol. 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
MRI of the wrist in juvenile idiopathic arthritis: proposal of a paediatric synovitis score by a consensus of an international working group. Results of a multicentre reliability study.

Damasio MB, Malattia C, Tanturri de Horatio L, Mattiuz C, Pistorio A, Bracaglia C, Barbuti D, Boavida P, Juhan KL, Ording LS, Rosendahl K, Martini A, Magnano G, Tomà P.

Department of Radiology, Ospedale Pediatrico Gaslini, Genova, Italy,
beatrice.damasio@libero.it.

2. Ann Rheum Dis. 2012 Jul 4. [Epub ahead of print]

MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis.

Malattia C, Consolaro A, Pederzoli S, Madeo A, Pistorio A, Mazzoni M, Mattiuz C, Magnano G, Viola S, Buoncompagni A, Palmisani E, Hasija R, Ruperto N, Ravelli A, Martini A.

Istituto Giannina Gaslini, Pediatria II, Genova, Italy.

6. Nat Rev Rheumatol. 2012 Mar 27;8(6):329-36. doi:

10.1038/nrrheum.2012.30.

Advances and challenges in imaging in juvenile idiopathic arthritis.

Magni-Manzoni S, Malattia C, Lanni S, Ravelli A.

Pediatria Ospedaliera, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Fondazione Policlinico S. Matteo, Viale Camillo Golgi 19, Pavia, Italy.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:

Ibuprofeno:

Estrategia de la búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs y Cochrane.

La misma se analizó según estrategias previamente definidas en estas guías. La búsqueda se citó como: Search: "Ibuprofen in juvenile idiopathic arthritis", Palabras clave: juvenil idiopathic arthritis, Ibuprofen.

Límites: Clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, all child: 0-18 years.

PubMed:

39 artículos tomando los límites anteriormente mencionados.

- Se excluyó por idioma: 1.
- Se excluyó por título: 16
- Se excluyó por resumen: 8
- Se seleccionaron: 8

Cochrane: 0 artículo.

Lilacs: 0 artículo.

Aporte propio: 0 artículo.

Introducción:

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo derivado de 2-acilpropionato, con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas.

Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa, dando lugar a una disminución de la formación de precursores de las prostaglandinas y de los tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Al interferir la formación de prostaglandinas y la sinergia de las mismas con las sus-

tancias que estimulan los receptores del dolor, impiden que éstos sean excitados, inhibiendo de esta forma su activación.

Es una droga de rápida acción y tiene un pico de concentración sérica de 1 a 2 hs. La vida media es corta, promedio de 2 a 3 hs. La farmacocinética es similar a la de los adultos. La forma de excreción es renal. La vía de administración habitualmente es oral.

Indicaciones, dosis y eficacia:

El ibuprofeno está indicado para dolor leve a moderado, es eficaz para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil aguda, artritis psoriática y Espondilitis anquilosante. (Nivel de evidencia I)

La dosis recomendada oscila entre 30 y 40 mg/kg/día divididas en 3 a 4 tomas diarias, según las diferentes series. Se observó que dichas dosis presentaban similar eficacia. (Nivel de evidencia I)

Por otra parte, existen otros estudios que comparan dosis entre 30 a 50 mg/kg/día, encontrando similar respuesta, pero mayor probabilidad de efectos adversos graves a 50mg/kg/día. (Nivel de evidencia II).

Cuando se compara esta droga con otros AINES, se puede observar que la eficacia entre la aspirina y el ibuprofeno no presenta diferencias significativas, con mayor adherencia al tratamiento y menores efectos adversos por parte del segundo. (Nivel de evidencia I)

Así también se encontró similar eficacia en relación con el Naproxeno y la Indometacina (Nivel de evidencia I- III).

La respuesta fue favorable a partir de las 2 semanas y sostenida en el tiempo con mejoría continua en los diferentes parámetros de

actividad de enfermedad analizados, entre las semanas 12 y 24 de seguimiento. (Nivel de evidencia I).

La recomendación surgida de este consenso establece que sería el ibuprofeno la droga de segunda elección frente a la intolerancia a la definida como primera droga (Naproxeno). (Grado recomendación C)

Seguridad:

Los efectos adversos encontrados habitualmente son de carácter leve, siendo los más frecuentes los gastrointestinales, con una tasa del 5 al 15 % según las diferentes series, siendo epigastralgia, náusea, sensación de plenitud los más usuales. (Nivel de evidencia I).

El sangrado gastrointestinal como efecto adverso serio se considera de baja frecuencia. (Nivel de evidencia I)

Otros efectos adversos de baja frecuencia incluyeron trombocitopenia, rash, cefalea, visión borrosa.

Como precauciones se debe tener presente el antecedente de asma, urticarias o intolerancia a la aspirina.

Se recomienda evitar el uso de Ibuprofeno en pacientes con enfermedad renal avanzada.

Vacunación:

No existen datos en los trabajos sobre la vacunación en pacientes recibiendo Ibuprofeno.

Monitoreo:

No se encuentra definido en los diferentes trabajos analizados el monitoreo específico de la droga.

Bibliografía:

1. Cassidy, Petty. "Text Book of Pediatric Rheumatology". 72-80, 2006.
2. [Steans A](#), [Manners PJ](#), Robinson IG. "A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis". [Br J Clin Pract.](#) 1990 May;44(5):172-5.
3. [Hollingsworth P](#). "The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases". [Br J Rheumatol.](#) 1993 Jan;32(1):73-7.
4. [Giannini EH](#), [Brewer EJ](#), [Miller ML](#), [Gibbas D](#), [Passo MH](#), [Hoyeraal HM](#), [Bernstein B](#), [Person DA](#), [Fink CW](#), [Sawyer LA](#), et al. "Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. [Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group](#)". [J Pediatr.](#) 1990 Oct;117(4):645-52.
5. [Autret-Leca E](#). "A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics". [Int J Clin Pract Suppl.](#) 2003 Apr; (135):9-12.
6. Brewer EJ. "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents". [Arthritis and Rheumatism](#) 20 - 513 1977

7. [Giordano M](#), [Tirri G](#), [Capelli L](#), [Gallo M](#), [Scott GG](#). "Controlled clinical research on the use of ibuprofen in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases". [Minerva Med](#). 1973 Jun 23;64(47):2483-90
8. [Bouyahia O](#), [Nesserine N](#), [Gharsallah L](#), [Mazigh SM](#), [Daghfous R](#), [Boukthir S](#), [El Gharbi AS](#). "A case of anaphylactic reaction to ibuprofen in a child with Still's disease". [Therapie](#). 2008 Mar-Apr;63(2):155-6.
9. [Dills R](#), [Anderson LA](#), [Pierce CA](#). "The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric patients". [Pharmacol Res](#). 2011 Sep 8.

Naproxeno

Naproxeno ó ácido d-2 (6'-metoxi-2'naftil) propiónico es un antiinflamatorio no esteroideo cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la prostaglandina sintetasa. Su farmacocinética es similar a la constatada en adultos. Su vía de excreción es renal en dos formas, conjugada y no conjugada. La vía de administración clásica es oral en dosis de 10 mg/kg/dosis en dos tomas al día.

Estrategia de la búsqueda

Se realizó una búsqueda de bibliografía en las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs y Cochrane.

Palabras clave: juvenil idiopathic arthritis, naproxen.

Límites: Clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, all child: 0-18 years.

PubMed:

93 artículos sin límites de búsqueda

33 artículos tomando los límites anteriormente mencionados.

- Se excluyó por idioma: 0.
- Se excluyó por título: 10
- Se excluyó por resumen:
- Se seleccionaron 5 (3 se refieren sólo al tto con naproxeno, 1 prospectivo y una revisión; y 2 son estudios comparativos del tto con naproxeno vs otras drogas)

Cochrane: 0 artículo.

Lilacs: 0 artículo.

Aporte propio: 0 artículo.

Indicaciones

El naproxeno es una droga aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en Pediatría desde el año 2007. Se encuentra indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, dolor musculo musculoesquelético, traumatismos óseos directos.

Dosis e intervalos recomendados

La dosis recomendada es de 10 mg/kg/dosis en dos tomas al día en forma oral. No se define la duración del tratamiento aunque sí definen los tiempos de seguimiento en los trabajos analizados (ej, 8 semanas).

Vía de administración

Vía oral

Eficacia

De los trabajos seleccionados:

2 son prospectivos cuyos niveles de evidencia son II y III

1 revisión donde se constata prospectivo con nivel de evidencia III

2 otros dos son estudios comparativos aleatorizados cuyo nivel de evidencia es I

Se rescata de los trabajos que para definir la respuesta al tratamiento, se utilizaron la evaluación clínica y de laboratorio: cantidad de articulaciones comprometidas, la duración de la rigidez matinal, ACR 30 pediátrico y VSG

Se evidencia una mejoría de los 6 parámetros del core set con respecto a la línea de base. Todos los estudios toman como primer punto de corte la semana 2 de tratamiento.

Se observa una respuesta ACR Pediátrica 30 del 42% con una dosis de 10 mg/kg/día, que se incrementa de un 55 a 74% según distintas series con una dosis de 15 mg/kg/d (7.5 mg/kg/dosis).

No se observan diferencias de eficacia estadísticamente significativas con respecto al tratamiento con otros AINEs si en cuanto a los efectos adversos: menores con respecto a la AAS, y mayores efectos gastrointestinales con respecto a inhibidores de la COX 2.

La recomendación surgida de este consenso establece a esta droga de primera elección para el tratamiento AIJ (grado recomendación C)

Seguridad

Si bien varios autores definen que el naproxeno es bien tolerado, se rescata como efectos adversos más frecuentes:

- la alteración del tiempo de protrombina y la prolongación del tiempo de sangría, con trastornos hemorrágicos como epistaxis, hematuria, hematomas, hemorragia rectal.

- Gastrointestinales: epigastralgia, diarrea, náuseas, vómitos

- Fiebre

- Cefaleas

- Trastornos auditivos

- Erupciones cutáneas, pseudoporfiria

- Tos

- Renales: generalmente al inicio del tratamiento. IRA reversible, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial

- Palpitaciones

-Aumento de los niveles de bilirrubina en sangre

Vacunación

No existen datos en los trabajos sobre la vacunación en pacientes recibiendo naproxeno.

Monitoreo

Si bien en los estudios seleccionados se llevaron a cabo estudios complementarios (velocidad de eritrosedimentación y la hemoglobina, el hepatograma, tiempo de protrombina a nivel plasmático, sangre oculta en materia fecal y el control de hematuria, leucocituria y albuminuria), no se especifica el monitoreo en el tratamiento con naproxeno.

Bibliografía:

1. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, Joos R, Zulian F, Schwarz R, Artamonova V, Emminger W, Bandeira M, Buoncompagni A, Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ, Giannini EH, Robbins JL, West CR, Steidle G, Krishnaswami S, Bloom BJ. "A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis". J Rheumatol. 2009 Jan;36(1):174-82. PubMed PMID: 19012356.
2. Mäkelä AL. "Naproxen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Metabolism, safety and efficacy". Scand J Rheumatol. 1977;6(4):193-205. PubMed PMID: 343231.
3. Ansell BM, Hanna DB, Stoppard M. "Naproxen absorption in children". Curr Med Res Opin. 1975;3(1):46-50. PubMed PMID: 1167825.
4. Laxer RM, Silverman ED, St-Cyr C, Tran MT, Lingam G. "A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis". Clin Ther. 1988;10(4):381-7. PubMed PMID: 3079006.
5. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, Joos R, Zulian F, Schwarz R, Artamonova V, Emminger W, Bandeira M, Buoncompagni A, Foeldvari I, Falcini F, Baildam E, Kone-Paut I, Alessio M, Gerloni V, Lenhardt A, Martini A, Hanft G, Sigmund R, Simianer S; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. "A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results". Arthritis Rheum.

2005 Feb;52(2):563-72. PubMed PMID: 15692986.

-

DICLOFENAC:

Estrategias de Búsqueda:

Se consultaron 3 bases para el tema: MEDLINE, Cochrane y LILACS:

Palabras clave: diclofenac and juvenile arthritis

Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Classical Article, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Government Publications, Guideline, Historical Article, Multicenter Study

Si bien la mayoría de la bibliografía existente es muy escasa y antigua, tras la búsqueda en PUBMED los resultados que obtenidos fueron los siguientes: 8 artículos en total de los cuales descartamos 5 por título y seleccionamos 3 que son los que mejor representan el uso de Diclofenac en AIJ.

Indicaciones:

Diclofenac al igual que otros DAINes tienen clara indicación en AIJ para el control inicial de la rigidez, la inflamación y el dolor, en espera al comienzo del efecto de las DMARS.

- 1) Pacientes con AIJ de inicio sistémico, oligoarticular y poliarticular

(Haapasari & col 1983). *Nivel de evidencia III*

- 2) En 1988 Leak, Ansell & col. describen buena eficacia y tolerancia de Diclofenac en cuadros de Artritis Crónica Juvenil Seronegativa. *Nivel de evidencia III*.
- 3) AIJ Poliarticular (Minisola & col. 1990) *Nivel de evidencia III*

Dosis e intervalos recomendados:

La dosis recomendada es de 2-3 mg/Kg/ día cada 12 hs por vía oral (Min 0.3 mg/kg/d- Max 5 mg/kg/d).

Efectos adversos frecuentes:

En general es bien tolerada, entre los efectos adversos descritos figuran en orden de frecuencia: cefalea, aftas orales, dolor abdominal leve. Si bien no hay descripción de nefrotoxicidad en niños, se sugiere el monitoreo de la función renal.

Bibliografía:

- 1) Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. Scand J Rheumatol. 1983; 12(4):325-30.
- 2) Leak A, Richter M, Clemens L, Hall MA, Ansell B. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1988 Apr-Jun; 6(2):157-60.
- 3) Minisola G, Dardano B, Calderazzo L, Avola E. Clinical efficacy of sodium diclofenac in chronic juvenile polyarthritis. Pediatr Med Chir. 1990 Mar-Apr;12(2):169-73

INDOMETACINA

Es un AINE de vida media corta derivado del ácido acético. (1)

Actúa por inhibición de la Ciclooxygenasa, por lo tanto interfiere con la producción de prostaglandinas, También bloquea la acción de la fosfodiesterasa, inhibe la movilidad de PMN al sitio de inflamación, disminuye la síntesis de mucopolisacáridos. Al igual que diclofenac, limita la disponibilidad de sustrato para la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos ya que facilitan la incorporación de ácido araquidónico a triglicéridos. (2)

Buena absorción tras su administración oral. Unida en un gran porcentaje a proteínas plasmáticas, mayormente albúmina. Metabolismo hepático, eliminación renal y biliar con importante circulación enterohepática (3). Su vida media es de 4,5 hs. (4).

Efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Eficaz para el tratamiento de la poliartritis, la serositis y la fiebre en niños con AIJ pero su mayor toxicidad limita su uso en niños pequeños (5). De mayor utilidad en pacientes con EAJ y otras espóniloartropatías y para niños con AIJ sistémica con fiebre no controlada por otros AINES (6). También puede ayudar en aliviar el dolor de cadera que no responde. Nivel de evidencia V,

La recomendación surgida de este consenso establece a esta droga de primera elección para el tratamiento AIJ sistémica y artritis asociada a entesitis (grado recomendación C).

Dosis: 1-3 mg/kg/día, repartido en tres tomas diarias, dosis máxima 200 mg/día.

Efectos colaterales comunes: náuseas, dispepsia, cefalea, mareos (6). Su principal efecto adverso es la cefalea severa que puede remitir o disminuir cuando se usa en tratamiento continuo (3, 7). Se ha relatado IR, nefritis intersticial y necrosis papilar en niños con AIJ tratados con indometacina (3). Reacción fototóxica (3). Realizar controles de laboratorio: hemograma, función hepática y renal cada 3-4 meses o al menos una vez al año (4). Se han reportado síntomas psicóticos en un escaso número de pacientes y convulsiones en 2 casos (2). Hipersensibilidad y asma menos comunes que con ácido acetil salicílico (2). Nivel de evidencia V,

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2.

Los antiinflamatorios tradicionales si bien son efectivos en aliviar la inflamación su uso está limitado en tratamientos prolongados por los efectos adversos sobre el sistema gastrointestinal. Los Coxib surgieron como respuesta a un perfil de seguridad insatisfecho de los AINES. Ambos grupos de drogas impiden la síntesis de prostaglandinas al inhibir la Ciclooxygenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas.

Existen dos isoformas, COX-1 y COX-2. Mientras que los AINES actúan sobre ambas isoformas de la enzima, los Coxibs lo hacen selectivamente sobre la COX-2. (8).

La COX-2 es una enzima inducible que se expresa en los sitios de inflamación gracias a la acción de mediadores inflamatorios como IL1, TNF alfa, endotoxinas y factores de crecimiento (4).

Puede tener un rol fisiológico sobre el riñón, cerebro, ovario y útero, cicatrización de úlceras o inflamación gastrointestinal (2). De esto se deduce que su inhibición implica una mejoría en la inflamación sin

efectos adversos sobre el tracto GI. Dentro de este grupo se encuentran: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib.

CELECOXIB

Es el único inhibidor selectivo de la COX-2 aprobado por la FDA para el uso en el tratamiento de la artritis crónica en niños (7), también está aprobado para su uso en Osteoartritis y Artritis Reumatoidea en adultos (8). Nivel de evidencia V

Biodisponibilidad oral del 22 al 40%. Altamente unida a proteínas plasmáticas: mayor al 97% (8). Vida Media de eliminación plasmática: 10-12 hs (1) Metabolismo hepático a través de Citocromo P450. Algunas interacciones farmacológicas no significativas fueron con warfarina y MTX (1).

Dosis: en mayores de 2 años: para un peso corporal de 10 a 25 Kg.: 100 mg, mayores a 25 Kg.: 200 mg. en dos dosis diarias. Dosis máxima por día 200 mg. (7).

Contraindicaciones: antecedentes de hipersensibilidad al celecoxib, reacción tipo alérgica a sulfonamida y asma, urticaria o reacción alérgica a AAS u otro AINE (1). Nivel de evidencia V

ROFECOXIB

Inhibe en forma altamente selectiva a la COX-2 (1). Aprobado para su uso en Osteoartritis y dolor musculoesquelético agudo en adultos (8).

Es muy bien absorbido por tracto GI, con una biodisponibilidad del 93%. Unido a proteínas plasmáticas en un 85% (1). Vida media larga: 17 hs. Metabolismo hepático

por reducción citosólica (8). Nivel de evidencia V

Intervalo de dosis: cada 24 hs. Dosis máxima 25 mg por día (4). No debería usarse en pacientes con antecedente de alergia a aspirina u otro AINE (1).

En un estudio clínico randomizado, controlado, comparando la efectividad de rofecoxib con naproxeno en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, se concluyó que rofecoxib era bien tolerado y tenía una eficacia sostenida comparable a naproxeno (9). Nivel de evidencia III,

Fue retirado del mercado en el año 2004 debido a sus efectos cardiovasculares deletéreos que surgieron de estudios realizados en adultos.

REFERENCIA

- 1- Santana Sahaún E, Weisman M. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Reumatología Kelley'S, sexta edición. Ed. Malbrán. 799-822, 2003.
- 2- Laxer R, Gazarian M. Pharmacology And Drug Therapy .Cassidy J Y Petty R. Textbook Of Pediatric Rheumatology. Fourth Edition: Wb, Saunders Company, 2001: 90-146.
- 3- Lindsley C.B. [Uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatrics.](#) *Am. J. Dis. Child* 1993; 147:229-236.
- 4- Diaz Maldonado A. Antiinflamatorios no esteroideos. Manual Práctico de Reumatología Pediátrica, 653-657.
- 5- Gamir Gamir M L. Tratamiento de la Artritis Crónica Juvenil. Manual

S.E.R de las enfermedades reumáticas 3ra edición. Ed. Panamericana, 471-453.

- 6- Giannini EH, Cawkwell GD. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid Arthritis: past, present and future. *Pediat Clin N Am* 1995; 42: 1099-125.
- 7- Ilowite N; Laxer R. Pharmacology And Drug Therapy. Cassidy J y Petty R. Textbook of Pediatric Rheumatology. Edition: Wb Saunders Company, 2007.
- 8- Fitzgerald G; Patrono C. The Coxibs, selective inhibitor of Cyclooxygenase- 2. *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 6, 2001.
- 9- Reiff A., Lovell D.J., Adelsberg J.V. et al: [Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension.](#) *J. Rheumatol.* 2006 May; 33(5):985-99

Conceptos de Seguridad de AINES en general:

De las recomendaciones surgidas en este consenso establece:

- LA asociaciones de AINES con protectores gástricos a demanda.
- No hubo acuerdo en la utilización de asociación de AINES como medida de rescate de dolor.
- Se sugiere el laboratorio como monitoreo cada 4 meses .

Uso de AINES en concepción, embarazo y lactancia:

La definiciones del uso de AINES durante la concepción, embarazo y lactancia será remitida a las Guías de Practica Clínica en Artritis Reumatoidea , edición 2008 y sucesivas actualizaciones Sociedad Argentina de Reumatología.

METOTREXATE

Se realizaron búsquedas de estudios, guías prácticas en las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs, Cochrane

Palabras claves:

Juvenile Idiopathic Arthritis, Arthritis rheumatoid, methotrexate, antirheumatic agents treatment.

Limites: pediatrics, english, spanish, french. Se obtuvo: TRC: 6, Review: 5, Abierto: 17

El MTX constituye hoy en día sin duda la droga gold standard para los pacientes con AIJ. Esta droga ha demostrado en numerosos trabajos ser efectiva, tener buena tolerabilidad y además lograr un freno en la progresión radiológica.

El mecanismo de acción principal de esta droga es inhibir en forma competitiva la enzima dihidrofolato reductasa. Tiene una acción inmunomoduladora, inhibiendo la producción de numerosas citoquinas.(1)

EFICACIA, DOSIS y VIA DE ADMINISTRACION

Existen 4 trabajos importantes (Randomizados placebo-controlados, multicentricos: **nivel de evidencia I**) que evidencian la eficacia del metotrexate en esta patología en la actualidad. Giannini et al demostró en 127 ptes con AIJ refractaria (a esteroides u otras DMARs) que dosis de 10-15 mg/ m2/sem eran más efectivas que dosis bajas de 5 mg/ m2/sem (2). Otro estudio con 88 ptes con AIJ oligoarticular extendidos y sistémicos evaluó que dosis de 15 a 20 mg/m2/sem vo eran efectivas en ambos grupos en comparación con placebo, pero al analizar cada subgrupo por separado se

evidencia una mayor efectividad en el grupo oligoarticular extendido (3). Por su parte Ruperto et al comprobó en un total de 595 pacientes con AIJ poliarticular que dosis parenterales (SC o IM) de 15-20 mg/m2 son efectivas luego de realizar el cambio de VO a esta vía pero que superiores a 30 mg/m2/sem tienen mayor toxicidad con igual efectividad y que para ver resultados el tiempo que debe recibirse la droga debe ser de 9 meses (4). Por último Giannini en su Metanálisis, comprobó que MTX en dosis de 10 mg/m2/semana es efectiva y de primera elección en niños con AIJ al comparar esta droga con otros DMARs (sales de oro, hidroxicloroquina, D-penicilamina). (5)

Otros trabajos igualmente manifiestan la eficacia de esta droga en esta patología pero con nivel de evidencia menor. Tal es el caso de Alsufyani et al (**nivel de evidencia III**) sobre un total de 61 ptes con AIJ los cuales demostraban fracaso al MTX vo (intolerancia o falta de efectividad) se realizó el cambio a vía SC en 31 niños a una dosis de 15 mg/m2/sem por un periodo de tratamiento de 3 meses. Con este nuevo esquema 77% completaron criterios de mejoría ACR 30 (6).

Este **consenso** recomienda que la dosis empleada para el tratamiento de niños con AIJ es entre 10-20 mg/m2/sem VO y se indica a partir del año de vida. La administración parenteral SC o IM debe considerarse en los casos de intolerancia a la VO o pobre respuesta clínica (ACR pediátrico menor a 30) luego de 3 meses por vo. Se considera Falla primaria si no alcanza ACR 30 luego de 6 meses de toma de metotrexate. En caso de falla secundaria se decide agregar biológico al metotrexate a fin de intentar lograr la remisión.

Metotrexate está indicado para los distintos tipos de AIJ: Oligoarticular persistente, Oligoarticular extendido, Poliarticular (FR +, FR -), Sistémicos y asociadas a entesitis.

Consenso: en pacientes con AIJ oligoarticular sin factores de riesgo el momento de inicio del metotrexate es ante la falla al tratamiento con

AINEs o infiltraciones con corticoides intraarticulares. En tanto en los pacientes con AIJ oligoarticular con factores de riesgo el metotrexate debe iniciarse desde el momento del diagnóstico. En las formas poliarticulares FR (-) con o sin factores de mal pronóstico o FR (+) el MTX debe iniciarse sin duda desde el momento del diagnóstico. Los niños con AIJ sistémica sin artritis deben empezar con metotrexate ante la falla a AINEs más corticoides al igual que aquellos con AIJ sistémica sin artritis pero con factores de riesgo de mal pronóstico: persistencia de síntomas sistémicos por 6 meses, aumento de marcadores de inflamación o requerimientos de esteroides en forma prolongada. Los pacientes con AIJ sistémica tanto en su evolución poliarticular como sistémica también deben recibir metotrexate. En el grupo de los pacientes con AIJ sistémica con artritis pero con ausencia de síntomas sistémicos y si con factores de riesgo de mal pronóstico no se llegó a acuerdo del momento de inicio de esta droga pudiendo ser desde el diagnóstico, ante la falla a AINEs o ante la falla a AINEs más esteroides.

NOTA: Como excepción los niños menores de 1 año pueden recibir esta droga según el criterio de su médico tratante.

En cuanto a la evaluación de los efectos del MTX en la progresión radiológica Harel demostró que luego de un tiempo promedio de 2,5 años de MTX 74 % de los ptes presentaron mejoría radiológica (altura del carpo) (7). Similares conclusiones fueron evidenciadas en otro trabajo retrospectivo de Ravelli (nivel de evidencia IV). (8)

El concepto de cuando y como suspender el metotrexate aún es controversial. Si bien hay evidencia de diferentes niveles ninguno de estos trabajos puede concluir a ciencia cierta esta pregunta. Por ejemplo Foel y col (nivel de evidencia I) evaluó 364 ptes que luego de presentar criterios de remisión, suspendían el MTX a los 6 o 12 meses no pudiendo determinar cuál de los esquemas es más seguro para lograr mantener dicha remisión. Sin embargo, comprobó que valores de MRP8/MRP14 superiores a 690 ng al momento

de la suspensión del tratamiento predicen flare (9). Ravelli demuestra que niños con el subtipo oligoarticular extendido (sobre un total de 80 ptes sist, oligo, poli) presentan mejor respuesta al MTX a una dosis de 10 mg/m² (7,5-25 mg/m²), pero así también mayor tasa de recaída luego de suspender el mismo (10). En un artículo retrospectivo Gottlieb observo que 25 pacientes que se encontraban en remisión presentaron recaída de la enfermedad luego de 11 meses promedio de suspendido el MTX. Además luego de la reintroducción del mismo el control de la enfermedad se llegó a los 7 m. No se pudo determinar en este trabajo el tiempo al cual sería indicativo la suspensión del MTX luego que el paciente alcanza la remisión de la enfermedad (11).

Consenso: El metotrexate debería ser suspendido luego de 1 año de encontrarse el paciente en remisión. La suspensión transitoria del mismo sería en situaciones como: cirugías, infecciones con fiebre, aumento de transaminasas a 2 veces del valor normal. No se pudo llegar a acuerdo cuando reiniciar metotrexate: luego de 2 oportunidades, de 3 o de 4 oportunidades. Sí se logra acordar que frente a un aumento de transaminasas de 5 veces del valor normal sería indicación absoluta de suspensión del mismo.

SEGURIDAD DEL METOTREXATE

El metotrexate es considerado una droga segura, aunque se asocia a numerosas toxicidades. En su mayoría estos son eventos adversos leves y reversibles. En los diferentes trabajos se constata como evento adverso más frecuente el aumento en los niveles de transaminasas, los cuales son por lo general transitorios y suelen resolver con la suspensión momentánea o con la reducción de la dosis del fármaco, y síntomas gastrointestinales como náuseas y malestar abdominal. Éstos últimos síntomas suelen presentarse con más frecuencia dentro de las 36 hs post ingesta de la droga (1). En lo concerniente a la toxicidad hepática ensayos con nivel de evidencia I concluyen en su mayoría que niños que reciben

dosis de MTX entre 15-20 mg/m²/sem no presentan mayores anormalidades de laboratorio como así tampoco una mayor tasa de eventos adversos serios (2,3,4). La posibilidad del desarrollo de fibrosis hepática por MTX es mínima alrededor de 6%, según un trabajo retrospectivo y en su mayoría en caso de presentar alguna alteración, éstas suelen ser reversibles y leves (Lahdenne)(12). Otros eventos reportados aunque en menor medida son: úlcera péptica, úlceras orales, alopecia, rash, estomatitis, leucopenias e infecciones bacterianas.

Oncogenicidad y Metotrexate: Algunos estudios in vitro demostraron cierta acción mutagénica y carcinogénica pero no se pudo comprobar en modelos in vivo. Existen reportes de casos aislados sobre el desarrollo de patología oncológica especialmente Linfomas Hodgkin (4 Casos) y No Hodgkin (1 caso). En algunos de ellos se demostró la presencia del virus de Epstein-Barr asociado al Linfoma (13).

Suplementación con Acido Fólico: Varios trabajos evaluaron el uso del ácido fólico o folínico en forma concomitante (1 mg/día o 5 mg/sem) con metotrexate y observaron así una disminución en los efectos adversos relacionados con la toma de ésta droga. Van Ede et al demostró (nivel de evidencia I) que los pacientes que recibían suplementación con folatos presentaban menor aumento de transaminasas comparados con aquellos que recibían solamente metotrexate. Lo que no se pudo constatar fue una menor incidencia, severidad y duración de otros eventos adversos (14,15).

Consenso: Indicar ácido fólico 5 mg por semana luego de 48 horas de la ingesta de metotrexate.

Controles de toxicidad por Metotrexate: Rutinariamente los controles para evaluar toxicidad hepática se realizan cada 4-8 semanas. Algunos autores en sus trabajos (nivel de evidencia III) postulan que esta

frecuencia no sería necesaria en niños a diferencia de lo que sucede en adultos (16,17). Además previo al inicio de esta droga se debería solicitar serologías virales, laboratorio general completo.

Consenso: se decide por unanimidad previo a que esta droga se inicie solicitar: laboratorio general completo, hepatograma, serologías virales: HIV, Hep B, Hep C, CMV, VEB, PPD, Rx Torax. Deben hacerse controles mensuales durante los primeros 3 meses del tratamiento y luego en forma trimestral para evaluar la toxicidad de la droga.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Cassidy, Petty: Text Book of Pediatric Rheumatology: 103-108, 2001.
- 2- Giannini E. et al: Metorexate en AIJ resistente, resultado de USA-USRR trial doble ciego placebo controlado. NEJM 326:1043-1049,1992.
- 3- Woo P et al: Trail placebo controlado randomizado de bajas dosis de metotrexate en ninio con AIJ oligoarticular extendido o Sistémico. Arthritis and Rheumatism 43: 1849-1857, 2000.
- 4- Ruperto N et al: Trail randomizado de metotrexate parenteral comparando dosis intermedias vs altas dosis de metotrexate en ninios con AIJ que tuvieron falta de respuesta a estándar dosis. Arthritis and Rheumatism 50: 2191-2201, 2004.
- 5- Giannini et al: Eficacia y seguridad comparativa en el tratamiento con ninios con AIJ. Semin Arthritis Rheum 23: 34, 1993.
- 6- Alsufyani K et al: Rol de la administración subcutánea de metotrexate en ninios con AIJ que fallaron a Metotrexate oral. J Rheum 31: 179-182, 2004.

- 7- Harel L et al: Efecto del metotrexate en la progresión radiológica en niños con AIJ. *Arthritis and Rheumatism* 36: 1370-1374, 1993.
- 8- Ravelli A et al: Progresión radiológica en niños con AIJ tratados con metotrexate: *J Pediatr* 133: 262-265, 1998.
- 9- Foel et al: Suspensión del metotrexate a 6-12 meses en AIJ en remisión. *JAMA* 303: 1266-1273, 2010.
- 10- Ravelli A et al: El subtipo oligoarticular extendido es el mejor predictor de eficacia de metotrexate en AIJ. *J Pediatr* 135: 316-320, 1999.
- 11- Gottlieb B et al: Discontinuación del tratamiento con metotrexate en AIJ. *Pediatrics* 100: 994-997, 1997.
- 12- Lahdenne P et al: Hepatotoxicidad en pacientes con AIJ que reciben metotrexate por largo tiempo. *J Rheum* 29: 2442-2445, 2002.
- 13- Padeh S et al: Linfoma Hogkin en AIJ de inicio sistémico luego de tratamiento con baja dosis de metotrexate. *J Rheum* 24: 2035-2037, 1997.
- 14- Van Ede a et al: Efecto de la suplementación con ácido fólico o folínico en la eficacia y toxicidad del metotrexate en AR. *Arthritis and Rheumatism* 44: 1515-1524, 2001.
- 15- Ortiz Z et al: La eficacia del ácido fólico y folínico en reducir toxicidad gastrointestinal en AR. *Metanálisis de trails controlados. J Rheum* 25: 36-43, 1998.
- 16- Ortiz Alvarez O et al: Guía para el monitoreo hematológico de toxicidad por metotrexate en AIJ. *J Rheum* 31: 2501-2506, 2004.

- 17- Kocharla L et al: Monitoreo de toxicidad por metotrexate en AIJ. *J Rheum* 36; 2813-2816, 2009.

Leflunomida

Palabras clave: Leflunomide, Juvenile Idiopathic Arthritis

Pubmed:

Search: Leflunomide, Juvenile Idiopathic Arthritis

8 articulos

Limits: All Childs 0-18, Humans, English, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Validation Studies

Seleccionados 4

Cochrane: 0

LILACS: 0

La leflunomida es un derivado isoxazólico de bajo peso molecular, que inhibe la enzima dihidroorato-deshidrogenasa, la cual es clave para la síntesis de novo de bases pirimidicas, lo cual conduce a una disminución en la proliferación y diferenciación de linfocitos T (1)

Varios ensayos clínicos multicéntricos demostraron la efectividad de leflunomide en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea, siendo superior a placebo y de eficacia comparable a Metotrexate (2-,3)

La dosis recomendada según las guías ACR son de 10 mg/ día para pacientes de menos de 40 kilos y 20 mg/día para mayores de 40 kilos de peso (4)

No hay estudios multicéntricos randomizados con alto número de pacientes que comparen leflunomide versus placebo, Silverman et al, compararon metotrexate y leflunomide en

pacientes con AIJ poliarticular. Ambos demostraron altas tasas de mejoría, siendo superior metotrexate (5).

Foeldvari en un estudio retrospectivo, utilizó leflunomide en pacientes que no toleraron o hicieron efectos adversos al metotrexate en, observando que el 30% de 58 pacientes logró la remisión.

Los efectos adversos descriptos son síntomas gastrointestinales, cefaleas y síntomas nasofaríngeos, siendo la elevación de las transaminasas más frecuentes con el uso de metotrexate.

Como conclusión, **la evidencia hallada es grado II**, considerando leflunomide como alternativa en pacientes que no pueden recibir metotrexate, o combinada con esta, si la enfermedad es muy agresiva, aunque se debería comparar contra biológicos

Bibliografía

1. SEGOVIA-ALARCON D, Tratado Hispanoamericano de Reumatología, Volumen 1 Primera edición, noviembre 2006.

2. **STRAND V, COHEN S**, Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. **Arch Intern Med.** 1999 Nov 22;159(21):2542-50.

3. **EMERY P, BREEDVELD FC, LEMMEL EM**, A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis.

Rheumatology (Oxford). 2000 Jun;39(6):655-65.

4. TIMOTHY BEUKELMAN,1 NIVEDITA M. PATKAR,1 KENNETH G. SAAG,12011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features

5. **SILVERMAN E, MOUY R, SPIEGEL L, JUNG LK, SAURENMANN RK**, Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis.

N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1655-66.

6. **FOELDVARI I, WIERK A**. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice.

J Rheumatol. 2010 Aug 1;37(8):1763-7. Epub 2010 May 15.

SULFASALAZINA (SZL)

Estrategia de Búsqueda para identificar estudios sobre SZL en ptes con AIJ

Se realizaron búsquedas de estudios, guías prácticas en las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs, Cochrane

Palabras clave:

Juvenile Idiopathic Arthritis, Arthritis rheumatoid, sulfasalazine, Spondylitis, antirheumatic agents treatment.

Limites: pediatrics, english, spanish, french.

Resultados:

- ✓ Randomizado controlado: 2
- ✓ Abiertos: 11
- ✓ Abstract : 3
- ✓ Revisión: 2

La Sulfasalazina pertenece al grupo de las sulfonamidas, producto de la unión mediante enlace azo entre sulfapiridina y el Acido 5-amino-salicílico; es una droga pobremente absorbida en el tracto gastrointestinal con un pico de concentración sérica máxima que se alcanza luego de 5 días de tratamiento (1)

Esta droga se mostró como un agente de acción mediata seguro y efectivo en ptes adultos con AR y Espóniloartropatías (2 -3), estudios en

niños afirman que puede ser una terapia útil en ptes con AIJ oligoarticular y SEA (4)

Varios mecanismos de acción pueden explicar sus efectos antiinflamatorio, en primer lugar SZL interfiere con una variedad de enzimas de importancia en la formación de leucotrienos y prostaglandinas (5), por otro lado reduce la liberación de IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6 y IFN- γ , modula la función de los linfocitos (6) e induciendo apoptosis en linfocitos T, (7)

Van Rossum en un estudio doble ciego, controlados con placebo sobre 69 ptes con AIJ oligoarticular y poliarticular, todos refractarios a dosis plena de AINES por un tiempo mínimo de 3 meses, observo que Sulfasalazina, fue efectiva en controlar la artritis y parámetros de laboratorio sin encontrar diferencias de efectividad entre ambas formas de artritis, la tasa de remisión fue 69% vs 45% en el grupo placebo, la mayor respuesta fue observada dentro de los primeros 3 meses de tratamiento (8) (evidencia 1). Este mismo grupo de ptes fue recientemente re-estudiados, buscando observar los resultados a largo plazo con el uso temprano de SZL (dentro de los primeros 6 meses de enfermedad), concluyeron que SZL tiene un efecto beneficioso que persiste por año, mejorando los resultados a largo plazo (9) (evidencia 1)

En ptes oligoarticulares, SZL se mostro efectiva en distintos estudios abiertos (10, 11), Gedalia y col.(12) estudio 10 ptes durante 9 meses, utilizando SZL como droga de 1ª línea, 9/10 ptes mostraron significativa mejoría tanto en parámetros clínicos como de laboratorio con 3 meses de tratamiento, este trabajo le permitió concluir que SZL es una droga segura y efectiva en ptes Oligoarticulares y que podría ser usada como 1ª opción en este tipo de ptes (evidencia 4).

Por otro lado en ptes con SEA se mostro como un agente favorable con una efectividad mayor al 67% en estudios abiertos o no controlados (13, -14-15) (evidencia 3), sin embargo los resultados no fueron los mismos en un pequeño estudio controlado en ptes con espondiloartropatías (16) donde Burgos Vargas, en 33 ptes no observo significativo beneficio, la

mejoría era similar entre el grupo tratado y los controles, concluyendo que SZL puede ser útil en ptes con SEA activo (evidencia 1).

En ptes sistémicos SZL esta contraindicada, por los graves efectos adversos observados, Hertzberge (17), evaluando el su uso en 4 ptes sistémicos, observo que 3 de ellos en forma temprana desarrollaron efectos adversos severos, los que remitieron al suspender la medicación (evidencia 5)

En una revisión muy amplia reuniendo 550 ptes de distintos trabajos Brook y col (4) concluyo que SZL es beneficioso para ptes con AIJ Oligoarticular, SEA, y probablemente para Poliarticulares y esta totalmente contraindicada en ptes sistémicos (evidencia 2).

Las recomendaciones surgidas del consenso argentino son:

- SZL no esta indicada como droga de primera elección en AIJ (recomendación A, Nivel de evidencia 1)
- Se recomienda su utilización como terapia combinada asociada a Metotrexate en ptes con AIJ Oligoarticular y SEA (recomendación A, Nivel de evidencia 1)
- Esta totalmente contraindicada en ptes con AIJ sistémica (recomendación E – evidencia 1)

La dosis recomendada es de 30 a 50mg/kg/día, se observo respuesta a esta droga a partir de la 4ta semana y dentro de los 3 primeros meses (8, 10, 12) (evidencia 1), uno de estos trabajos observo que a partir de los 3 meses se produce una meseta en la respuesta clínica a SZL, a pesar de ello Joos (10) observo que la tasa de remisión aumentaba de 17 a 42% a 12 meses de tratamiento. Los efectos adversos observado varían entre un 11 a 30% la mayoría de ellos reversibles al suspender la droga, los mas frecuentes son rash, dolor abdominal, toxicidad hepática y cefalea (4) (evidencia 1). Estudios con evidencia III observaron recaída entre 5 a 9 meses luego de la suspensión de la medicación (r 3 a 18 meses) (5-15)

REFERENCIAS

- 1) Peppercorn M; Sulfasalazine; pharmacology; clinical use; toxicities and related new drug development. *Ann Intern Med* 101: 377, 1984.
- 2) Mc Conkey B, Amos R S, Butcher R. Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1980; 279:442-4
- 3) Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M: Sulfasalazine in treatment of spondyloarthritis: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:618-27.
- 4) Brooks C. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol* 2001; 28:845-53
- 5) Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5th ed. Cassidy JT, Petty RE (eds). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; pp. 206–60
- 6) Imundo, Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 1996; 23:2
- 7) Susanne Liptay, Simone Fulda Molecular mechanisms of sulfasalazine-induced T-cell apoptosis, *British Journal of Pharmacology* (2002)
- 8) Van Rossum MAJ, Fiselier TJW, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:808-816
- 9) Van Rossum MA, 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; 66:1518–24
- 10) Joos R, Veys EM, Mielants H, van Wcrvekc S, Gocniacrc S. Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. *J Rheumatol* 1991; 18:880-4.
- 11) Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:360-6
- 12) Gedalia A, Barash J. Press J, Buskila D. Sulphasalazine in the treatment of pauciarticular-onset juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1993; 12:511-4.
- 13) Ansell BM, Hall MA, Loftus JK, Woo P, Neumann V, Harvy A. ct al. A multicenter pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:201-3.
- 14) Frosch M, Ganser G, Herter , Roth J, Harms E. Treatment of juvenile rheumatoid pauciartthritis with sulfasalazine [abstract]. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:560
- 15) Huang J-L, Chen L-C. Sulphasalazine in the treatment of children with chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1998; 17:359-63
- 16) Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomized double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:941–2
- 17) Hertzberger-ten Cate R, Cats A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:85-8.

HIDROXICLOROQUINA (HCQ)

Estrategia de Búsqueda para identificar estudios sobre HCQ en ptes con AIJ

Palabras clave:

Juvenile Idiopathic Arthritis, Hydroxychloroquine, slower acting antirheumatics, trial, review

Resultados: 8 trabajos

- ✓ Randomizado controlado: 2
- ✓ Abiertos: 2
- ✓ Abstract : 2
- ✓ Revisión : 2

La hidroxiclороquina, es un agente antipalúdico que se utiliza para el tratamiento de las enfermedades reumáticas desde hace varias décadas.

En distintos trabajos pediátricos multicéntricos randomizados, controlados, comparando la efectividad de HCQ, D penicilamina vs placebo en pacientes con AIJ no se observó mayor efectividad terapéutica que en controles (evidencia 1), solo bajo HCQ se observó un mejor control del dolor, mientras que la respuesta terapéutica se observó como poco probable más allá de los 6 meses de tratamiento (1 – 2). En otro estudio abierto, comparativo, HCQ mostró mejor tolerancia pero no mayor efectividad que D-Penicilina y sales de oro (3). Giannini en un meta-análisis reuniendo estudios randomizados, controlados con placebo (552 pts), evaluó efectividad clínica en ARJ entre HCQ, D-Penicilamina y MTX 5 y 10mg/semana, observó que solo MTX mostró respuesta significativa vs placebo con un perfil de seguridad similar entre las distintas drogas (4) (evidencia 1). En un reciente estudio abierto se observó que HCQ combinada con MTX y SZL permitía alcanzar ACR 75 en el 65% de los pts tratados (5). (evidencia 1)

En respuesta a la evidencia no se recomienda HCQ como monoterapia para el tratamiento de AIJ, a pesar de que podría ser utilizada en combinación con Metotrexato + Sulfasalazina (6), de todos modos este consenso no recomienda el uso de HCQ en pts con AIJ ya que otras opciones terapéuticas mostraron mayor efectividad clínica.

- 1) Kerckhove C, Giannini E, Lovell D. temporal patterns of response to D-Penicillamine, Hidroxychloroquine, and placebo in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1998 31:1252-58.
- 2) Brewer EJ, Giannini E, Kuzmina N, et al: Penicillamine and hidroxychloroquine in the treatment of severe juvenile

rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1986; 314:1269.

- 3) Kvien TK, Hoyerdal HM, Sandstad B. Slow acting antirheumatic drugs in patients with juvenile rheumatoid arthritis evaluated in a randomized, parallel 50- week clinical trial. *J Rheumatol*. 1985;12:533-539
- 4) Giannini E, Cassidy J, Brewer E et al. Comparative Efficacy and Safety of Advanced Drug Therapy in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:34-36.
- 5) Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen 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; 70:1605-1612.
- 6) Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5th ed. Cassidy JT, Petty RE (eds). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; pp. 206–60.

Ciclosporina:

Palabras clave: Ciclosporine, Juvenile Idiopathic Arthritis

Pubmed:

Search: Ciclosporine, Juvenile Idiopathic Arthritis

10 artículos

Limits: All Childs 0-18, Humans, English, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase III, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Validation Studies

Seleccionados: 5

Cochrane: 0

LILACS: 0

La ciclosporina es un derivado de hongos, lipofílico, que altera la producción de interleuquina 2, y en consecuencia, disminuye la producción celular.

La ciclosporina penetra en el citosol y se une a las inmunofilinas (moléculas ubicadas en el citosol), inhibe la calcineurina (una fosfatasa serina treonina) y evita la traslocación al núcleo de factores de activación nuclear requeridos para la transcripción de genes como la interleuquina2, frenando la activación de células T. (1)

Ciclosporina A demostró ser efectiva en monoterapia en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea y en combinación con Metotrexate cuando este solo no puede controlar la enfermedad (2-3).

En AIJ hay poca información sobre su uso como monodroga o en combinación con otras drogas modificadoras, no existiendo estudios controlados (evidencia II)

La dosis recomendada según las guías internacionales es de 3.4mg promedio, sin embargo se ha observado amplia variabilidad. (4)

En un estudio Fase IV post marketing multicentrico desarrollado por *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group* (PRCSG) y *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) evaluaron 329 pacientes con AIJ, utilizando Ciclosporina A en combinación con Metotrexate y prednisona.

Entre los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con CSA en la última visita notificada, se documentó remisión en el 9%, mientras que en el 61% la actividad de la enfermedad fue considerada como moderada o severa.

Los efectos adversos observados en 39 pacientes fueron: hipertricosis, aumento de la creatinina, hipertensión, efectos gastrointestinales como los más importantes. (Evidencia I) Concluyen así, que la Ciclosporina tiene menor eficacia que Metotrexate y Etanercept (5)

Bibliografía:

1. SEGOVIA-ALARCON D, Tratado Hispanoamericano de Reumatología, Volumen 1 Primera edición, noviembre 2006.
2. GREMESE E, FERRACCIOLI GF: Benefit/risk of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S101-S107.
3. TUGWELL P, PINCUS T, YOCUM D *et al.*: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:137-41.
4. TUGWELL P: International consensus recommendations on cyclosporin use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50: 48-56.
5. RUPERTO N, RAVELLI A, CASTELL E, GERLONI V, HAEFNER R, MALATTIA C, *et al.* Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis: results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:599-605.

Uso de DMARDS en concepción, embarazo y lactancia:

La definiciones del uso de DMARS durante la concepción, embarazo y lactancia será remitida a las Guías de Práctica Clínica en Artritis Reumatoidea SAR, edición 2008 y sucesivas actualizaciones.

METABOLISMO ÓSEO

Estrategia de búsqueda:

Búsqueda en Pubmed

MEDLINE

Palabras claves: Search ("Steroids"[Mesh])
OR "Glucocorticoids"[Mesh]) OR
"Cortisone"[Mesh]) OR "Prednisone"[Mesh])
AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])
OR "Osteoporosis"[Mesh].
("Densitometry"[Mesh] AND
"Absorptiometry, Photon"[Mesh]) AND
"Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh]

Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis,
Practice Guideline, Randomized Controlled
Trial, Review, Comparative Study, Controlled
Clinical Trial, Multicenter Study, English, All
Child: 0-18 years, Publication Date from
1999/01/01 to 2011/01/01

Resultados: 656 artículos. Selección por
Título: 76, Selección por resumen: 22

LILACS

Palabras claves y Limites: idem MEDLINE
Resultados: 25 artículos, 18 coinciden con
MEDLINES. Selección por título: 7.

COCHRANE

Palabras claves y Limites: idem MEDLINE
Resultados: 4 artículos que fueron revisados.

Osteoporosis en AIJ

Definición

En adultos, osteoporosis ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (WHO) como una "Enfermedad caracterizada por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que lleva a un aumento en la fragilidad ósea con el consecuente riesgo de fractura" **(1)**

Esta definición tiene ciertas desventajas en su uso en niños:

1. Los criterios de OMS se refieren al T-score obtenido por la comparación de adultos jóvenes.
2. No utiliza el Z-score (obtenido a través de corrección para edad y sexo).
3. En niños y adolescentes quienes no han alcanzado aún el pico de masa ósea, DMO (Densidad Mineral Ósea) es apropiado referirse al Z-score.
4. El Z-score es calculado por la fórmula:
$$\frac{\text{DMO del paciente} - \text{DMO media del grupo control}}{\text{SD del grupo control}}$$
5. **Ningún estudio identifica el umbral del Z-score en relación al riesgo de fractura en niños.**

El diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes no se debe hacer en base a criterios densitométricos solos, requiere la

presencia de una historia de fractura clínicamente significativa y bajo CMO (Contenido Mineral Óseo) ó DMO.

Una fractura clínicamente significativa es definida como uno ó más de los siguientes: fractura de huesos largos de extremidades inferiores, fractura por compresión vertebral, de 2 ó más fracturas de huesos largos de extremidades superiores.

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica determina:

Bajo CMO ó DMO son definidos como un Z-score de CMO ó área de DMO, menor o igual a -2 SD, adaptado a la edad, sexo y tamaño corporal.

Un Z-score entre -1 y -2 es definido como el más bajo rango de normalidad. **(NE II, III) (2)**

En todos los subgrupos de AIJ se ha reportado tanto una pérdida patológica como una falta del incremento en la masa ósea en alto porcentaje de niños y adultos jóvenes a pesar de las nuevas propuestas terapéuticas.

Estudios donde se compara el CMO, DMO y marcadores del metabolismo óseo en pacientes con AIJ y niños sanos, se observó DMO descendida en todos los sitios en los pacientes y una correlación negativa entre las medidas de la severidad de la enfermedad y la masa ósea. Sobre la base de

estos resultados se desprende la hipótesis que habría una mineralización descendida más que un incremento en la resorción como mecanismo patogénico primario. **(NEII) (3)**

El descenso en la masa ósea es de origen multifactorial y se correlaciona con la duración de la enfermedad activa y el número de articulaciones afectadas. **(NEII) (4)**

Inflamación crónica desencadena una pérdida ósea periarticular y generalizada, por otro lado cotoquinas y factores de crecimiento producidas por el líquido sinovial incrementan la formación de osteoclastos, la actividad y/o sobrevida de los mismos lo que conlleva a un aumento en la resorción ósea. Además la actividad física limitada, uso de corticoides, malnutrición calórica proteica, pobre ingesta de Calcio, pubertad precoz y reducida fuerza muscular, representan factores de riesgo adicionales para osteoporosis. **(NEII) (6,7)**

Métodos de Evaluación de DMO

SPA (Single photon absorptiometry): Menos precisa y reproducible que DEXA, por lo que se ha utilizado en estudios poblacionales, pero no es adecuada para el diagnóstico y seguimiento de osteoporosis.

Tomografía computada cuantitativa: Permite obtener imágenes en 3 dimensiones y por tanto medir directamente la densidad volumétrica, además de separar el hueso trabecular del cortical. Sus desventajas son un alto costo y dosis de radiación significativas.

Ultrasonido: De escasa utilidad en el niño, ya que las zonas a evaluar se encuentran en constante cambio.

DEXA (Dual energy x-ray absorptiometry)

1. Permite medir la DMO en columna, fémur y otras regiones.
2. Evalúa la relación entre cantidad de mineral medido y el área proyectada o densitometría "areal".
3. A través de la medición combinada en varios sitios se puede obtener información acerca de la densidad ósea en hueso cortical y trabecular.
4. Además permite estimar la composición corporal, masa magra, masa grasa y contenido mineral óseo total.
5. A través de un modelo matemático es posible calcular la densidad volumétrica: $vBMD (g/cm^3) = CMO \times Volumen \text{ óseo}$. En niños el lugar más usado es la columna lumbar Este cálculo sustrae significativamente el

efecto del tamaño corporal sobre DMO, por lo que permite diagnosticar con menor error osteoporosis en niños con talla baja.

Frecuencia de Scans

Método	Sitio	Dosis (mRem)	Tiempo promedio para Scanning (Min)	Comentarios
SPA	Radio	5-18	15	Poco usado
DPA	Columna lumbar, fémur	1-15	20-45	Poco usado
DXA	C. Lumbar cadera, radio, corporal total	1-3 (0.1 si es periférica, por ej. Radio distal)	<5 para columna lumbar	Gold standard (mejor método disponible)
QCT PQCT	C. lumbar, radio y tibia	100-1000 6	10-20 10	No disponible para uso de rutina
US	Falanges, tobillos y tibia	0	1-2	Fácil de realizar, es operador dependiente, es necesario estandarizar y más datos de referencia

- En la mayoría de las indicaciones clínicas un intervalo de 1 año es

apropiado para medir significativos cambios en la DMO.

- La necesidad de scans posteriores estará influenciado por los resultados del estudio anterior y por cambios en la enfermedad o su manejo.
- Se recomienda una densitometría basal de la columna lumbar en aquellos que han de recibir tratamiento con esteroides prolongado (mayor de 6 meses), seguido de mediciones periódicas cada 12 meses durante el curso del tratamiento

A practical guide to bone densitometry in children National Osteoporosis Society November 2004 **(NE V). Grado de Recomendación C**

Comparación entre los diferentes métodos de medida de DMO (8)

DPA, Dual-photon absorptiometry; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; PQCT, peripheral quantitative computed tomography; QCT, quantitative computerized tomography; SPA, single-photon absorptiometry; US, ultrasound.

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo se diferencian en aquellos que son específicos de formación y los de resorción ósea. En niños y adolescentes la determinación de los marcadores

bioquímicos de formación y resorción ósea pueden dar información de la dinámica del turnover óseo y de los cambios relacionados con el crecimiento.

En edad pediátrica no es fácil interpretar los resultados de los marcadores bioquímicos porque, por una parte pueden reflejar sólo un proceso de crecimiento normal y, por otra, porque no existe para la gran mayoría de ellos, un rango de valores normales. **(8)**

Pacientes con AIJ tiene reducción moderada en el CMO y turnover, tempranamente en el curso de la enfermedad. **(9)**

Niños con AIJ de comienzo poliarticular tiene CMO más bajo comparados con los pacientes con AIJ de comienzo oligoarticular. **(NE II) (10)**

El turnover óseo debe tener un control basal, a los 6 y a los 12 meses. Luego cada tres meses dependiendo de las intervenciones terapéuticas. **(NE II), (11)**

La administración de Calcio y Vitamina D en niños con AIJ en tratamiento con corticoides ha dado resultados contradictorios sobre modificación de la DMO, de todas maneras una adecuada ingesta de Calcio y Vit D surge como recomendación del consenso, siendo indicada en pacientes que están recibiendo corticoides. **Grado de Recomendación C**

Los ensayos clínicos han indicado que la administración de los suplementos de calcio a los niños puede aumentar la densidad mineral ósea (DMO), aunque este efecto no sea mantenido. No hay revisiones sistemáticas cuantitativas de esta intervención.

Recomendaciones de ACR para la prevención de osteoporosis en adulto también son válidas para los niños. **(12)**

Recomendación A

Dentro de las estrategias de prevención de osteoporosis se encuentran: modificar el estilo de vida, fomentando marcha, ejercicios, reducir el consumo de alcohol y tabaco. **(NE IV) (12)**

Mantener una adecuada ingesta del calcio (800-1200 mg/día en niños, 1200-1500 en adolescentes y adultos jóvenes. Consumo de Vit. D 400 UI diarias. **(NE I) (12)**

Evitar el exceso en la ingesta de sodio, proteínas, fitatos, fibras, y alcohol, cafeína, tabaco, bebidas bicarbonatadas y estimular la actividad física. Realizar controles regulares de crecimiento y desarrollo puberal.

El uso de la terapia con Bisfosfonatos en pacientes pediátricos permanece controvertido debido a la falta de datos de su eficacia y seguridad a largo plazo. Por esta

razón muchos expertos recomiendan limitar su uso a aquellos niños con fracturas en extremidades recurrentes, colapso vertebral y reducida masa ósea. **(13)**

Los datos para el tratamiento y la prevención de osteoporosis inducida por corticoides, en niños y adolescentes, son insuficientes para elaborar guías basadas en la evidencia.

Medidas generales incluyendo dosis más bajas efectivas de corticoides por el menor período de tiempo y considerando las recomendaciones anteriormente mencionadas son importantes.

Los bisfosfonatos son recomendados cuando la DMO es baja a pesar de las medidas generales y cuando altas dosis de corticoides sean usadas por un período de tiempo prolongado ó en pacientes quienes ya han tenido una fractura. **(14)**

El alendronato, bisfosfonato de administración oral se ha utilizado en edad pediátrica, en estudios multicéntricos realizados en niños y adolescentes con enfermedades reumáticas y osteoporosis, que estaban tratados con corticoides, luego de un año de tratamiento con alendronato diario se produjo un incremento del 14,9% de la DMO, con buena tolerancia. **(NE II-III) (15).**

Otros estudios publicados usando el alendronato semanal observaron igual tolerancia que la administración diaria con aumento de la DMO. **(NE II) (16-17)**

No se han visto reacciones adversas con mayor frecuencia que en adultos, pero posible interferencia con el remodelamiento óseo en un esqueleto en crecimiento es de interés. **(18)**

Alteraciones radiológicas se describieron en pacientes prepuberales, incluyendo líneas escleróticas en metáfisis, características del tratamiento con bifosfonatos, no influyen en el crecimiento ni producen problemas funcionales. Luego de discontinuar las drogas estas anormalidades tienden a desaparecer, indicando que es un fenómeno reversible. **(19, 20)**

Los bisfosfonatos pueden atravesar la placenta y presentar riesgo de toxicidad ósea fetal, lo que se debe tener en cuenta cuando se administra a adolescentes. Se debe evitar el tratamiento durante el embarazo y al menos 6 meses después de discontinuarlo. **(19)**

Se sugiere por recomendación surgida del consenso de expertos, que la elección del bisfofonato debe estar indicada por el especialista endocrinólogo infantil. El monitoreo de la intervención farmacológica

*sería a través del metabolismo fosfocálcico (CA, P, FA) con una frecuencia trimestral y DXO semestral. . **Grado de Recomendación C***

No hay consenso en cuanto al seguimiento de los niños con osteoporosis, sin embargo un estrecho monitoreo de la salud ósea es recomendado en todo niños con AIJ; haciendo un diagnóstico temprano de la pérdida ósea y la identificación de los pacientes de riesgo de osteoporosis son esenciales para la prevención y manejo de esta condición y sus consecuencias. **(21)**

Bibliografía

1. WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Tech Rep Ser 1994; 843:1–129.
2. Rauch F., Ploktin H., Di Meglio L., et al: Fracture prediction and definition of Osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2007 Pediatric Official Position. *J. Clin. Densitom.* 2007; 11:22-28
3. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:746-57.

4. Roth J, Linge M, Tzaribachev N, Schweizer R, Kuemmerle-Deschner J. Musculoskeletal abnormalities in juvenile idiopathic arthritis — a 4-year longitudinal study. *Rheumatology* 2007; 46:1180-4.
5. McDonagh JE. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:399-404.
6. Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43 Suppl 3:10-6.
7. Kotaniemi A, Savolainen A, Kröger H, Kautiainen H, Isomäki H. Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids, chronic inflammation, and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28:19-26.
8. Cimaz, R, Falcini F. Skeletal Maturation and bone mineralization in the pediatric rheumatic diseases. Cassidy JT et al, *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Sixth Edition, Elsevier. 2011
9. Lien G., Selvaag A.M., Flatø B., et al; [A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis.](#) *Arthritis Rheum.* 2005; 52:833-840.
10. Lien G., Flatø B., Haugen M., et al; [Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term study of one hundred five patients.](#) *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2214-2223.
11. Lovell DJ, et al; A Randomized Controlled Trial of Calcium Supplementation to Increase Bone Mineral Density in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2235–2242.
12. Grossman JM, American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research*, 2010; 62: 1515-1520.
13. Bachrach LK, Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 400–409, 2009.
14. Bianchi ML. Glucorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcif Tissue Int* 2002; 70:384–390.

15. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1960–1966.
16. Rudge S, Hailwood S, Horne A, et al. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44:813–18.
17. Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2002; 29:1786–1792.
18. Cimaz R, Biggigero M. Osteoporosis, *Current Rheumatology Reports* 2001, 365-370
19. Van Persijn van Meerten EL, Kroon HM, Papapoulos SE: Epi- and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates. *Radiology* 1992, 184:249–254.
20. Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2002; 16: 397-409.
21. Stagi S, Masi, et al. Cross-sectional and Longitudinal Evaluation of Bone Mass in Children and Young Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis: The Role of Bone Mass Determinants in a Large Cohort of Patients *J Rheumatol* 2010; 37:1935–1943

Crecimiento y desarrollo

Búsqueda en Pubmed

Arthritis, Juvenile Rheumatoid, Stunting
"Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh] AND
"Growth and Development"[Mesh]: **249**

artículos

Arthritis, Juvenile Rheumatoid, sexual
development, juvenile arthritis, puberty: **24**

artículos

Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh]) AND
"Age Determination by Skeleton"[Mesh])
AND "Age Factors"[Mesh]: **1 artículo**
"Growth Hormone"[Mesh] AND "Arthritis,
Juvenile Rheumatoid"[Mesh]: **58 artículos**

Búsqueda en Lilacs

0 artículos

Las alteraciones del crecimiento son comunes en los niños con AIJ. Estas alteraciones abarcan desde retraso generalizado del crecimiento hasta aceleración local del crecimiento en un miembro afectado y están asociados con un aumento de la producción de interleuquinas proinflamatorias. Estas interleuquinas

pueden actuar a través de mecanismos sistémicos, como la IL-6, alterando la secreción de hormona de crecimiento o como la IL-1 beta y TNF alfa que pueden afectar directamente el cartílago de crecimiento. **(NEIII)(1,2)**

La elevación de la IL-6, TNF alfa, IL-1 beta se relaciona con el retraso del desarrollo de la pubertad, alteraciones de la mineralización ósea y el descenso del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP1). **(NEII)(3)**

Hay cierta evidencia de niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) tanto en niños con AIJ sistémica (inicialmente descrito en este grupo), como también en los demás subtipos, si bien no siempre relacionado con niveles bajos de hormona de crecimiento, aunque con alteraciones del patrón en pulsos de su secreción. **(NEII)(3)**

Los valores elevados de marcadores inflamatorios están relacionados con un retraso del proceso de desarrollo de la pubertad, con la consiguiente alteración del proceso de mineralización ósea **(NEII) (4)**

Tanto la actividad de la enfermedad (estado inflamatorio), como el estado nutricional y el tratamiento con corticoides han sido implicados como responsables de las alteraciones del crecimiento de los niños con AIJ.

Los pacientes con AIJ, en todos los subtipos, pueden presentar alteraciones en el estado nutricional (especialmente distintas proporciones de ingesta de carbohidratos y lípidos) en comparación entre los mismos subgrupos y con los niños sin enfermedad.

También se ha observado una tendencia a presentar menor talla final, especialmente en el grupo poliarticular, probablemente debido a una dieta inadecuada y al aumento de las necesidades calóricas y nutrientes específicos, que se producen durante los períodos de actividad de la enfermedad. **(NEIII) (5)**

En el grupo oligoarticular también se observó retraso del crecimiento en un 35,8% de los pacientes, que incluía un 11,6% con retraso severo. La eritrosedimentación elevada (>40mm/h) fue el factor de riesgo asociado al retraso. **NEIII (6)**

Otro estudio mostró que los pacientes con AIJ, independientemente del subgrupo al cual pertenecían, presentaban talla y peso menor que los de la población normal, y que este hallazgo dependía de la administración de corticoides por más de un año. **NEIII (7, 8)**

Si bien es difícil separar los efectos del grado de actividad de la enfermedad de los del tratamiento con corticoides, los niños no crecen con dosis diarias mayores a de 0,2-0,3 mg/kg/24 hs de prednisona de forma prolongada, pero pueden tolerar en días alternos dosis de 1 mg/kg/48hs. **(NEIII) (9)**

El tratamiento prolongado (mayor a 18 meses) con glucocorticoides afecta de manera negativa el crecimiento en niños con AIJ y con otras enfermedades crónicas **(NEIII) (10)**

Como se mencionó anteriormente los pacientes con AIJ pueden presentar alteraciones locales del crecimiento óseo. Las más reconocidas son las alteraciones de las extremidades, en particular la discrepancia

de longitud entre los miembros inferiores en niños con AIJ oligoarticular con monoartritis de rodilla. Todos los pacientes cuya enfermedad apareció antes de los 9 años presentaron aumento o “sobrecrecimiento” de los núcleos de osificación de la extremidad comprometida, pero la diferencia de longitud no superó los 3 cm. El cierre prematuro de las epífisis se observó solo en los niños que desarrollaron la enfermedad después de los 9 años. **(NEIII) (11)**

El uso de corticoides en inyecciones intraarticulares logró prevenir la aparición de discrepancia en la longitud de los miembros inferiores, al controlar la inflamación local. **(NEIII) (12)**

Las alteraciones de crecimiento a nivel facial están relacionadas con el compromiso de la articulación temporomandibular. En niños con AIJ en todos los subtipos se encontró: al menos un síntoma de artritis de la articulación TM en el 50 %, restricción de la apertura bucal en el 28%, desviación de la apertura bucal en el 21%, dolor a la presión en el 14%, lesiones condilares y mordida anterior abierta, más frecuente en los niños de inicio sistémico. **(NEII) (13)**

En cuanto a la acción de los tratamientos farmacológicos y su efecto sobre el crecimiento, se ha observado que los agentes biológicos anti TNF no solo suprimen la inflamación sino que también restauran la velocidad de crecimiento. **(NEII) (14)**

La administración de hormona de crecimiento a 0,33 mg/kg/semana o 0,46 mg/kg/semana, dentro de los 2 primeros años del curso de la AIJ en pacientes en etapa prepuberal logró mejorar la talla final,

normalizar la velocidad de crecimiento, aumentar en forma significativa la masa magra, sin producir cambios sobre la masa ósea ni aceleración de la maduración ósea. A pesar de ser bien tolerado, el metabolismo de los hidratos de carbono deben ser vigilado porque algunos pacientes presentaron hiperinsulinemia en ayunas. **(NEII) (15, 16)**

Corticoides

Búsqueda en Pubmed

["Crisis Intervention"\[Mesh\]](#) AND

["Glucocorticoids"\[Mesh\]](#): **0 artículos**

"Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh] AND

"Glucocorticoids"[Mesh]: **190 artículos**

"Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh] AND

"Glucocorticoids"[Mesh] AND "Drug

Administration Routes"[Mesh]: **34 artículos**

Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh]) AND

"Glucocorticoids"[Mesh]) AND tapering: **1**

artículo

Steroids, sparing dose: **176 artículos**

Steroids, sparing dose, juvenile arthritis: **0**

artículo

Intra-articular corticosteroids: **19 artículos**

Búsqueda en Lilacs

0 artículos

Las formas de administración de los corticoides en los pacientes con AIJ son fundamentalmente las sistémica y la intraarticular (no incluimos la relacionada con el tratamiento de uveítis, que será abordada en otra sección).

La indicación de corticoides sistémicos está circunscripta al manejo de las manifestaciones extraarticulares de la forma de comienzo sistémica. Estas incluyen: fiebre alta que no responde a los antiinflamatorios no esteroides, anemia severa, miocarditis o

pericarditis y al síndrome de activación macrofágica. **(NE III) (9)**

Se recomienda iniciar corticoides si la fiebre persiste a las 2 semanas de estar recibiendo antiinflamatorios no esteroides. **(NE IV) (17)**

Se recomienda el uso de pulsos de esteroides con metilprednisolona 10-30 mg/kg/día con un máximo de 1 gr total (en 1 a 3 días consecutivos) para el control de los síntomas graves; pero la acción tiene corta duración, por lo cual se deberá continuar con corticoides por vía oral (prednisona) de 1 a 2 mg/kg/ día con un máximo de 60 mg por día en una sola toma o en dosis divididas. **(NE III) (9)**

La administración de dosis altas de corticoides en días alternos en pacientes con AIJ sistémica mostró ser eficaz sin aumentar los efectos adversos a largo plazo. **(NE IV) (18)**

El uso inicial de pulsos de corticoides permite alcanzar una menor dosis diaria y acumulativa a los 6 meses. **(NE II) (19, 20)**

Si bien el efecto terapéutico de los pulsos es variable en distintos individuos, en general, tiene una duración de 6 semanas, en estudios de población adulta. **(NE III) (21, 22)**

En los pacientes con presentación poliarticular con artritis severa refractaria o a la espera de respuesta de los DMARDs, o en los brotes se podrá considerar el uso de prednisona 0,5mg/kg/día. **(NEIII) (9)**

En los casos de poliartritis activa no se observó diferencia significativa entre la

administración oral o en pulsos EV de corticoides. **(NE III) (21)**

El uso de corticoides intraarticulares tiene un mayor fundamento científico de acuerdo con la evidencia publicada.

Se recomienda la inyección de corticoides intraarticulares (con o sin tratamiento adicional) en todos los pacientes con AIJ oligoarticular con artritis activa, al margen del grado de actividad de la enfermedad, los factores pronósticos y la presencia o no de contractura articular. **(NE IV) (17)**

Varios estudios demostraron que alrededor del 70 % de los pacientes con AIJ oligoarticular no presentan reactivación de la enfermedad en la articulación inyectada por al menos 1 año y 40 % por más de 2 años. **(NE I, II) (20,23,24)**

La duración de la respuesta a la inyección intraarticular depende del corticoide utilizado, las preparaciones menos solubles tienen una duración más prolongada; el hexacetónido de triamcinolona es el agente menos soluble. **(NE I) (9, 23)**

El hexacetónido de triamcinolona a dosis de 1 mg/kg, como máximo 40 mg en grandes articulaciones y 0,5 mg/kg en las pequeñas articulaciones demostró ser más eficaz que acetónido de triamcinolona, ya sea a corto como a largo plazo. **(NE I, II) (23, 25)**

En el caso de articulaciones pequeñas o de difícil acceso también se utiliza acetato de metilprednisolona o betametasona. **(NE III) (26,27)**

En el caso de recaída de la sinovitis, en al menos 4 meses después de la última inyección,

se puede realizar una nueva inyección. La mayoría de los reumatólogos no realizan más de 3 infiltraciones anuales. **(NE I,II) (17,24,26)**

La posibilidad de la supresión del eje hipotálamo hipofisiario suprarrenal debe considerarse en pacientes que hayan recibido esteroides por cualquier vía de administración, en especial, en aquellos que estuvieron recibiendo dosis altas por vía oral. La administración de los corticoides en horas de la mañana disminuye el grado de supresión del eje hipotálamo hipofisiario. El descenso de los corticoides deber hacerse de manera gradual y debe adecuarse a cada paciente en particular. Con dosis de 40-60 mg/día se podrán hacer reducciones de 5 a 10 mg, mientras que al llegar a dosis más bajas (5-10 mg/día) el descenso deberá ser más lento. Cuando se arriba a dosis bajas se podrá optar por un régimen de administración en días alternos. **(NE III, IV) (9)**

Para prevenir la aparición de signos de supresión suprarrenal frente a situaciones de estrés, en pacientes que están recibiendo dosis bajas de corticoides o que los estuvieron recibiendo en el último año de manera crónica, se recomienda la administración de dosis fisiológicas de hidrocortisona (8-10 mg/m²/día) o 50-100 mg IM o EV cada 8 horas mientras dure la situación de estrés. **(NE V) (28,29)**

Equivalencia entre diferentes corticoides (29)

5 mg de prednisona equivalen a:

20 mg hidrocortisona

4 mg metilprednisona

4 mg triamcinolona

0,75 mg betametasona

0,75 mg dexametasona

6 mg deflazacort

Bibliografía

1. Gaspari S, Marcovecchio ML, Breda L, et al. Growth in juvenile idiopathic arthritis: the role of inflammation. *Clin Exp Rheumatol* 2001;29(1):104-110.
2. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006;45:11-19.
3. Allen RC, Jimenez M, Cowell CT. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:602-606
4. Lurati A, Cimaz R, Gattinara M, et al. Mineralizzazione scheletrica in una popolazione femminile prepubere affetta da artrite idiopatica giovanile. *Reumatismo* 2008;60(3):224-229.
5. Alves Chaud DM, Esteves Hilário MO, Yanaguibashi G et al. Avaliações dietética e antropométrica em pacientes com artrite reumatóide juvenil. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(2):181-184.
6. Padeh S, Pinhas-hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, et al. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk of growth retardation. *J Pediatr* 2011;159(5):832-837.

7. Umlawska W, Michalowska J, Podwysocka-Harasimowicz M. Physical development in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2008;14(3):161-164.
8. Umlawska R, Kryzanowska M. Growth menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozwoj* 2009;13(3):194-200.
9. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, et al. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (suppl 68):S148-S152.
10. Hyams J, Carey D. Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988;113(2):249-254.
11. Simon S, Whiffen J, Shapiro F. Leg-length discrepancies in monoarticular and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 1981;63-A(2):209-215.
12. Sherry D, Stein L, Reed AM, et al. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2330-2334.
13. Hu Y, Billiau AD, Verdonck A, et al. Variation in dentofacial morphology and occlusion in juvenile idiopathic arthritis subjects: a case-control study. *European J Orthodontics* 2009;31:51-58.
14. Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P, et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-1049.
15. Simon D, Prieur AM, Quartier P, et al. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2567-2573.
16. Touati G, Prieur AM, Ruiz C, et al. Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2):403-409.
17. Beukelman T, Patkar N, Saag K, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Rheum* 2011;63(4):465-482.
18. Kimura Y, Fieldstone E, Devries-Vandervlugt B, et al. High dose alternate day corticosteroids for systemic onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2018-2024.
19. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-Methylprednisolone "mini-pulses": a new modality of chronic glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:24-27.
20. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 294(13):1671-1684.
21. Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of

- administration. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(Suppl 68):S81-S84.
22. Weusten BL, Jacobs JW, Bijlsma JW. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(3):183-192.
 23. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology* 2004;43:1288-1291.
 24. Early A, Cuttica R, McCullough C, et al. Triamcinolone into the knee joint in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6(2):153-155.
 25. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:192-196.
 26. Scott C, Meiorin S, Filocamo G, et al. A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:774-781.
 27. Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2011;50(9):1627-1634.
 28. Goldbloom E, Ahmet A. Adrenal suppression: an under-recognized complication of a common therapy. *Paediatr Child Health*;2010;15(7):411-412.
 29. Guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea: Corticoides. *Rev Argent Reumatol* 2008;19(3):41-46.

AGENTES BIOLÓGICOS ANTI TNF ALFA

INTRODUCCION:

Los avances en la comprensión del sistema inmune y los mecanismos involucrados en la inflamación han provisto de nuevos blancos terapéuticos en las enfermedades reumáticas.

El paso más importante en el tratamiento de las Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) ha sido la introducción de drogas biológicas.

Estas drogas se desarrollan por ingeniería genética y tienen blancos específicos en la cascada inflamatoria como citokinas, moléculas de la superficie celular y moléculas de adhesión.

El factor de necrosis tumoral alfa es una de las principales citokinas inflamatorias participantes en la patogenia de la artritis.

Desde la década del 90 los agentes anti Factor de Necrosis Tumoral-alfa (antiTNF-alfa) han sido usados en Reumatología pediátrica y han producido un cambio radical en el pronóstico de las enfermedades severas especialmente en los pacientes con AIJ refractarios a Metotrexate.

Los anti TNF alfa han ayudado también en la evolución de otras enfermedades autoinmunes como: Uveítis, Enfermedad de Crohn, Sarcoidosis, manifestaciones oftalmológicas de la enfermedad de Behcet.

Existen 3 agentes anti TNF alfa actualmente aprobados para su uso en edad pediátrica: ETANERCEPT, INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB.

La indicación, el uso y el monitoreo de los pacientes que reciben estos agentes requiere de un reumatólogo pediatra con amplia experiencia en el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento a largo plazo en los pacientes con AIJ.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA:

Se realizó una búsqueda sistemática en 3 principales bases de datos: Pubmed, Cochrane y Lilacs. Los estudios encontrados fueron analizados según las estrategias definidas en la metodología general de estas guías.

ETANERCEPT:

Se seleccionaron en total 21 artículos.

PUBMED

Límites de búsqueda: Humanos, entre 0 y 18 años de edad, artículos en inglés y español, publicados en los últimos 10 años.

Palabras claves: Etanercept and Juvenile Idiopathic Arthritis 111

Se excluyeron por título: 63

Se excluyeron por resumen: 29

Se seleccionaron: 19

COCHRANE

Se excluyeron 3 artículos por repetición

LILACS

Se encontraron 3 artículos

Se excluyó 1 por título

Se seleccionaron 2 artículos

INFLIXIMAB

Se seleccionaron en total 9 artículos

PUBMED

Limites de búsqueda: Humanos, entre 0 y 18 años de edad, artículos en inglés y español, publicados en los últimos 10 años.

Palabras claves: Infliximab and Juvenile Idiopathic Arthritis 52

Se excluyeron por título: 17

Se excluyeron por resumen: 27

Se seleccionaron: 8

COCHRANE

Se excluyeron 2 artículos por repetición

LILACS

Se encontraron 3 artículos

Se excluyeron 2 por título

ADALIMUMAB

Se seleccionaron en total 9 artículos.

PUBMED

Limites de búsqueda: Humanos, entre 0 y 18 años de edad, artículos en inglés y español, publicados en los últimos 10 años.

Palabras claves: Adalimumab and Juvenile Idiopathic Arthritis 31

Se excluyeron por título: 10

Se excluyeron por resumen: 12

Se seleccionaron: 9

COCHRANE

Se excluyeron 2 artículos por repetición

LILACS

No se encontraron artículos.

ETANERCEPT

Es una proteína humana recombinante compuesta por la porción extracelular p75 del receptor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF) unida a la porción Fc de la inmunoglobulina humana.

Inhibe al TNF y reduce sus niveles biológicamente activos por inhibición competitiva.

Se une tanto al TNF alfa como a la linfoxina alfa inhibiendo la acción de ambos.

INDICACIONES:

El Etanercept está indicado en AIJ poliarticular FR positivo o negativo no respondedora a metotrexate (20mg/m²/semana por lo menos durante 3 meses) o intolerante al mismo.

Constituye en estos pacientes el agente biológico de primera elección ya que es el único anti-TNF del cual se han realizado hasta la actualidad estudios de eficacia y seguridad a largo plazo, si bien no existen estudios comparativos concluyentes entre los distintos integrantes de este grupo de drogas.

También ha demostrado ser efectivo en Artritis relacionada con entesitis, Artritis psoriática y Oligoartritis extendida, pero los datos aún son limitados.

Este fármaco se encuentra aprobado por la ANMAT para su uso a partir de los 2 años de edad para Artritis Idiopática Juvenil poliarticular moderada a severa (Certificado Nº 48001) Asimismo fue aprobado por la FDA en **noviembre de 1998** para el mismo fin (Certificado Nº 103795).

DOSIS, INTERVALOS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

Se administra en inyección subcutánea a una dosis de 0.4 mg/kg, 2 veces por semana (máximo 25 mg/dosis) o a 0.8 mg/kg, una vez por semana. (máximo 50 mg/dosis).

EFICACIA Y SEGURIDAD:

La eficacia de esta droga se demostró por primera vez en un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo; realizado por Lovell y col. en pacientes con AIJ poliarticular refractaria al tratamiento con Metotrexate que recibieron Etanercept durante 3 meses en una fase abierta; continuando el mismo con una segunda fase doble ciego de randomización para recibir placebo o Etanercept por 4 meses o hasta el brote de la enfermedad, demostrando eficacia con pocos eventos adversos. (Nivel de Evidencia I).

Posteriormente a este estudio, se realizó una fase de extensión de 8 años en los pacientes respondedores, demostrándose eficacia sostenida y seguridad de la droga. En este estudio no se evidenciaron eventos adversos serios. (Nivel de Evidencia I).

Se demostró asimismo mayor eficacia de esta droga con su uso combinado con Metotrexate, que como monoterapia. (Nivel de Evidencia III)

En un estudio multicentrico realizado en Holanda, en el año 2010 con 53 pacientes refractarios que iniciaron tratamiento con Etanercept, se evidenció mejoría significativa de la calidad de vida, medida por CHQ y CHAQ, a corto y a largo plazo. (Nivel de evidencia III)

Se requieren al menos 6 meses de tratamiento continuo para definir efectividad de la droga o falla primaria a la misma. (Nivel de Evidencia III)

Los eventos adversos observados con esta droga, son generalmente leves e incluyen reacciones en el sitio de inyección, cefaleas, infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones urticarianas y síntomas gastrointestinales.

Existen pocos casos reportados en la literatura de malignidad e infecciones oportunistas serias asociados a este tratamiento.

Seguridad y eficacia con Etanercept

Estudio	Diseño	Pacientes	Tratamiento	Resultado	NE
Lovell y colab 2000	Randomizado Doble ciego Placebo-controlado	69 pacientes con AIJ poliarticular	1ra fase: ETN 0.4mg/kg, 2 veces/semana, 3 meses. 2da fase: doble ciego placebo vs ETN, 4 meses o brote.	1ra fase: ACR 30: 74%; ARC 50: 64%;ACR 70: 36%. 2da fase: 21/26 placebo: brote. 7/25 ETN: brote. ACR 70:ETN: 44% Placebo: 19%.	I
Lovell y colab 2008	Multicéntrico, extensión abierta	58 pacientes en seguimiento por 8 años.	ETN 0.4 mg/kg, 2 veces/semana vs ETN 0.8mg/kg 1 vez/semana.	42/58 pac con 4 años de tto continuo- 26/58 pac 8 años de tto continuo (todos con más de ACR70). ACR30:83%; ACR50: 77%; ACR70: 61%; ACR90: 41%; ACR100: 18%. Ev adv: no TBC, ni infec oportunistas, ni malignidad.	I
Giannini y colab 2009	Multicéntrico; prospectivo, controlado fase IV.	594 pacientes AIJ curso poliarticular	G1: MTX Nº 197 G2: ETN Nº 103 G3: MTX más ETN Nº 294pac.	Los EA fueron similares en los 3 grupos. G2: 3 casos de neuropatías no desmielinizantes; DMJ 1 caso. G3: 2uveítis; 1 neuropatía; abscesos; cefalea, herpes; infecciones no serias.	III

INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal recombinante quimérico, formado por una región hipervariable murina y una región de IgG 1 humana. La región murina variable es la que provoca su mayor inmunogenicidad y puede causar anafilaxia, pérdida de la eficacia y reacciones a la infusión de esta droga.

Como mecanismo de acción se une al TNF-alfa e impide que este se una a su receptor.

INDICACIONES

A pesar de que en la práctica clínica es utilizado para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil poliarticular refractaria a otras terapias, artritis psoriática y espondiloartropatías, no se encuentra aprobado por la ANMAT para este fin. Su uso está aprobado en la edad pediátrica solo para la Enfermedad de Crohn no respondedora a terapéuticas convencionales.

DOSIS, INTERVALOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Se administra por infusión endovenosa, en las semanas 0, 2 y 6 como esquema de inicio, seguido por un esquema de mantenimiento de una infusión cada 8 semanas.

La dosis recomendada, con la cual se obtuvieron menor cantidad de eventos adversos y menor formación de anticuerpos antiinfiximab (falla secundaria), es de 6 mg/Kg/dosis. (Nivel de Evidencia I).

Se recomienda el uso de corticoides y antihistamínicos previos a la infusión.

EFICACIA Y SEGURIDAD

En pacientes con AIJ poliarticular resistentes a otras terapias, el Infiximab ha demostrado ser efectivo a una dosis de 6 mg/kg/dosis.

En un estudio randomizado controlado con placebo en 122 pacientes se demostró igual eficacia con el uso de 3 o 6 mg/kg/dosis, pero con la dosis de 3 mg/ kg se observaron mayor porcentaje de eventos adversos serios y mayor porcentaje de positividad para anticuerpos antiinfiximab.(Nivel de evidencia I)

Si bien no existen aun ensayos clínicos multicentricos que lo avalen, se ha demostrado que el Infiximab presenta mayor eficacia y seguridad asociado a Metotrexate en el corto y mediano plazo en AIJ refractaria de larga duración.(Nivel de evidencia III)

En un estudio multicentrico retrospectivo se observo mayor efectividad del Infiximab comparado con el Etanercept en el tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ (Nivel de evidencia IV)

Eficacia con Infliximab

Estudio	Diseño	Pacientes	Tratamiento	Resultado	NE
Ruperto y colab 2007	<p>Multicéntrico: randomizado. Placebo control. Doble ciego. Fase III. Internacional.</p> <p>Duración 52 semanas.</p>	<p>122 pacientes. AIJ poli sin respuesta al MTX 3 meses. ≥ 4-18 años.</p> <p>Exclusión: Uveítis activa; infec serias. Tto previo con anti TNF.</p>	<p>Grupo 1: 62 pac; placebo más MTX a las sem 0, 2 y 6 seguidos de INF 6mg/kg más MTX sem 14, 16 y 20 y cada 8 semanas.</p> <p>Grupo 2: 60 pac- INF 3 mg/kg más MTX a la sem 0, 2, 6 y 14; a la sem 16 placebo e INF a 3mg/kg a la sem 16, 20 y cada 8 semanas</p>	<p>Semana 14: ACRPe 30: 49.2%; ACRPe 50: 33.9%; ACRPe 70: 11.9%. 8 pacientes discontinuaron.</p> <p>Sem 6: ACRPe 30: 58.6%. Sem 14: ACRPe30:63.8%. ACRPe 50: 50%. ACRPe 70: 22.4%-</p> <p>Sem 6: ACRPe30: en los 2 grupos: 73.2%. Sem 52: ACRPe50: 69.6%. ACRPe 70: 51.8%.</p>	I

Eficacia con Infliximab

Estudio	Diseño	Pacientes	Tratamiento	Resultado	NE
Ruperto y colab 2007	OLE. Fase III. Multicéntrico. Randomizado. Placebo controlado.	78 pacientes Duración 4 años	INF 3 o 6 mg/kg más MTX	75 pacientes. ACRPe 30: 44% ACRPe 50: 40% ACRPe 70: 33% ACRPe 90: 24% Remisión 13%. Finalizarón 30%.	I
Tynjälä y colab 2011	Multicéntrico. Randomizado. Estudio abierto.	Pacientes entre 4-15 años. AIJ temprana. No AIJ sistémica. 60 pacientes. 12 meses.	Grupo 1: INF más MTX. 20 pacientes. Grupo 2: COMBO (MTX más SFZ más HCQ). 20 pacientes. Grupo 3: MTX solo. 20 pacientes.	Discontinuaron: Grupo 1: 1 pac por violación de protocolo. Grupo 2: 4 pac discontinuaron (3 por ineficacia). Grupo 3: 9 discontinuaron (8 por ineficacia). ACRPe75:42pac(71%) G 1: 19pac (100%). G 2: 13 pac (65%). G 3: 10 pac (50%). Semana 54: enfermedad inactiva. G 1: 13 pac (68%). G 2: 8 pac (40%) G 3: 5 pac (25%)	I

Alrededor del 40% de los pacientes tratados con esta droga desarrollan eventos adversos leves como infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y vómitos, aunque la mayoría no requiere discontinuar el tratamiento. Las reacciones anafilácticas son raras.

La relación entre el tratamiento con Infliximab y la Tuberculosis, será abordada en otro capítulo de esta guía, por lo cual el lector deberá remitirse a dicho capítulo.

Seguridad con Infliximab

Autor	Eventos adversos
Ruperto y colab 2007	Más frecuentes en el grupo de INF 3 mg/kg- 2 muertes. Infecciones: grupo INF (66.6%) vs grupo placebo (46.7%), más frecuentes del tracto respiratorio- Infecciones oportunistas: 3 pacientes en grupo INF 3 mg/kg. Infecciones serias: 6 pac con INF, 2pac con placebo (neumonía, herpes zoster). TBC asintomática: 1 paciente. Reacciones a la infusión: más en pac con INF a 3 mg/kg (anticuerpos antiinfliximab 60%).
Ruperto y colab 2009	71/78 pacientes EA. 11 discontinuaron. NO muertes. Eventos serios: 17 pacientes: brote articular, neumonías, reacciones a la infusión. Uveítis: 4 pacientes.
Tinjälä y colab 2011	Infecciones del tracto respiratorio superior; Gastroenteritis; elevación de enzimas hepáticas; Neutropenia transitoria. Reacciones a la infusión.
Barbosa y colab 2008 NE III	58 pacientes: se evaluaron frecuencia y severidad de los EA durante la infusión; 45 pac con AIJ; 25 pacientes presentaron EA y 17 suspendieron el tratamiento. EA: Disnea (10); Náuseas y Vómitos (8); Rash (7); Anafilaxia (6); Flush (5); Angioedema (4); Dolor torácico (4); Urticaria; HTA y otros. Más frecuentes entre la 4ta y 6ta infusión.

ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal recombinante tipo IgG 1, completamente humano, característica que lo hace un fármaco menos inmunogénico que los restantes anti-TNF.

Se une específicamente al TNF alfa con inhibición de la unión de este a su receptor y lisis de las células que lo expresan

INDICACIONES:

Esta indicado en Artritis Idiopática Juvenil poliarticular activa, en niños mayores de 4 años. (Certificación ANMAT Nº 50824)

DOSIS, INTERVALOS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

Se administra por inyección subcutánea a una dosis de 24 mg/m², con una dosis máxima de 40 mg , cada 15 días.

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

Se ha demostrado que el uso combinado de Adalimumab y Metotrexate presenta mayor eficacia (evaluada por ACRp); además de presentar menor inmunogenicidad con el uso conjunto de ambas drogas; por lo cual se

recomienda la administración conjunta de ambas drogas. (Nivel de evidencia I).

El Adalimumab ha sido también investigado para su uso en la uveítis crónica asociada a la AIJ logrando mejoría en un tercio de los pacientes. (Nivel de evidencia IV).

Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron reacciones locales en el sitio de la inyección e infecciones leves del tracto respiratorio superior. Como todos los agente anti-TNF , Adalimumab aumenta el riesgo de infecciones y requiere monitoreo para tuberculosis antes de iniciar el tratamiento.

Seguridad y eficacia con Adalimumab

Estudio	Diseño	Pacientes	Tratamiento	Resultado	NE
Lovell y colab 2008	Randomizado; doble-ciego; placebo controlado	171 pacientes entre 4-17 años con AIJ poli. 2 grupos: con o sin MTX.	1ra fase: 16 sem con ADM 24mg/m ² . 2da fase: 32 semanas ADM o placebo. Fase de extensión: todos con Adalimumab	1ra fase: ACR30 con MTX: 94%; sin MTX: 74%. ACR90 con MTX: 28%; sin MTX: 26%. 2da fase: ACR30, 42 sem, con MTX 63%; sin MTX: 57%. ACR90: con MTX: 42%; sin MTX: 30%.	I
Biester y colab 2007	Prospectivo, Observacional	18 pac con uveítis (17 AIJ). Entre 2-19 años. Tto previo con CTC y al menos 1 IS no efectivo	Adalimumab 20-40 mg SC 2 veces por mes.	Para AIJ efectivo en 10/17 pacientes con ACR30 de 63% a las 12 semanas. Para uveítis efectivo en 16/18 pacientes.	IV
Katsicas y colab 2009	Prospectivo, observacional.	6 pacientes con AIJ (1 sistémica y 5 poli) no respondido-res a MTX, junto a ETN o INF.	Adalimumab 24 mg/m ² SC 2 veces por mes con MTX.	24 meses: 3 pac (50%) mejoría ACR. Remisión: 1 paciente. 3 pac discontinuaron por falta de respuesta. No se observaron EA.	IV

Conducta ante la falla terapéutica de los agentes antiTNF-alfa

Para evaluar la respuesta terapéutica al tratamiento con un agente anti TNF , el mismo debe mantenerse al menos 6 meses. Transcurrido ese periodo podrá definirse la continuidad del tratamiento ante una respuesta adecuada, o su suspensión ante la falla primaria.(Grado de recomendación C).

Actualmente no existen estudios clínicos con alto nivel de evidencia que permitan recomendar la mejor alternativa terapéutica tras la falla 1era o 2ria al primer anti TNF, si se debe cambiar a un segundo anti TNF o pasar a bloquear otra vía patogénica, como la inhibición de la coestimulación del linfocito T (Abatacept) o la depleción del linfocito B CD20 (Rituximab).

No se recomienda el uso combinado de 2 anti TNF. (Grado de recomendación C).

No existen aun estudios clínicos que permitan recomendar cuando suspender el tratamiento del agente biológico en pacientes que hayan logrado la remisión de la enfermedad.

Ante un evento adverso serio relacionado con el anti TNF utilizado debe suspenderse definitivamente el uso del mismo.

MONITOREO

Previo al inicio del tratamiento con agentes anti TNF se debe conocer el estado basal del paciente; para lo cual se recomienda realizar el siguiente monitoreo:

- 1) Hemograma completo, función renal y hepática. Reactantes de fase aguda.
- 2) PPD y Rx de tórax
- 3) Evaluación cardiológica
- 4) Serologías virales: HIV, Hepatitis B y C, VEB y CMV.
- 5) Autoanticuerpos: FR, FAN, anti DNA.
- 6) Test de embarazo

Luego de iniciado el tratamiento debe realizarse nuevamente el laboratorio de rutina a las 4 semanas y luego repetirse cada 3 meses como control de seguimiento, en todos los pacientes independientemente de los signos y síntomas de eventos adversos.

Durante la permanencia del paciente bajo este tratamiento debe solicitarse anualmente: PPD, Rx de tórax, evaluación cardiovascular, serologías virales y autoanticuerpos.

SITUACIONES ESPECIALES

Enfermedades desmielinizantes

Si bien existen casos reportados en la literatura sobre enfermedades desmielinizantes durante el tratamiento con drogas anti TNF-alfa, no se dispone en la actualidad de datos concluyentes sobre esta relación. Se recomienda no realizar tratamiento con antiTNFalfa en pacientes con antecedentes de estas enfermedades.

Malignidad

Existe evidencia para pensar que el tratamiento con drogas anti TNFalfa podría

incrementar el riesgo de malignidad en la infancia. Sin embargo, es difícil diferenciarlo del riesgo propio de la enfermedad de base y del uso concomitante de otros fármacos inmunosupresores.

Por este motivo no puede establecerse aún una relación causal clara entre antiTNF y malignidad en la infancia.

En el año 2010 se publicó un artículo sobre los casos de malignidad reportados por la FDA en pacientes que recibían tratamiento con agentes anti TNFalfa. Con un reporte total de 48 casos de malignidad, 17 pacientes presentaban Artritis Idiopática Juvenil como enfermedad de base; siendo el resto pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

El 88% de los pacientes habían recibido concomitantemente otros tratamientos inmunosupresores.

Uso de agentes Biologicos ANTI TNF ALFA en concepción, embarazo y lactancia:

La definiciones del uso de Agentes Biologicos ANTI TNF ALFA durante la concepción, embarazo y lactancia será remitida a las Guías de Práctica Clínica en Artritis Reumatoidea de la SAR, edición 2008 y sucesivas actualizaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. [Papsdorf V](#), [Horneff G](#). Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2011 Jan;50(1):214-21.

2. [Horneff G](#), [Foeldvari I](#), [Minden K](#), et al. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2011 Jan;50(1):230-6.

3. [Ruperto N](#), [Martini A](#). Pediatric rheumatology: JIA, treatment and possible risk of malignancies. [Nat Rev Rheumatol](#). 2011 Jan;7(1):6-7.

4. [Otten MH](#), [Prince FH](#), [Ten Cate R](#), et al: Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective?. [Ann Rheum Dis](#). 2011. Feb;70(2):337-40.

5. [Southwood TR](#), [Foster HE](#), [Davidson JE](#); et al: Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. [Rheumatol \(Oxford\)](#). 2011. Jan;50(1):189-95.

6. [Lanot L](#); [Bukovac LT](#); [Vidovic M](#); et al. The "head to head" comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. [Clin Exp Rheumatol](#). 2011 Jan-Feb;29(1):131-9.

7. [Sinonini G](#); [Taddio A](#); [Cattalini M](#); et al. Prevention of flare recurrence in childhood-refractory chronic uveítis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. [Arthritis Care Res](#). 2011. Apr;63(4):612-8.

8. [Trachana M](#); [Pratsidou-Gertsis P](#); [Pardalos G](#); et al. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. [Rheumatol](#). 2011. Mar;40(2):101-7.

9. Ungar WJ; Costa V; Hancock-Howard R; et al: Cort-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res.* 2011. Jan;63(1):111-9.
10. [Breda L](#), [Del Torto M](#), [De Sanctis S](#), et al. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. [Eur J Pediatr.](#) 2011 Feb;170(2):157-67.
11. [Giannini EH](#), [Ilowite NT](#), [Lovell DJ](#), et al. Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. [Arthritis Rheum.](#) 2010 Nov;62(11):3259-64
12. 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.* 2010.69:718–722.
13. Shenoj S; Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs.* 2010. Dec;12(6):367-77.
14. Mc Croskery; Wallace CA et al: Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatric Rheumatology* 2010;8:18.
15. Prince FH. Major improvements in health related quality of life during the use of Etanercept in patients with previously refractory Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheumat Dis* 2010; Jan 69 (1) 138-42.
16. Otten MH et al: Delayed Clinical Response in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Etanercept. *The Journal of Rheumatology* 2010: 37-3.
17. Horneff G 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: 519-525.
18. Tynjälä P; Vähäsalo P; Honkanen V; et al. Drug survival of the first and second course of antitumor necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009.Apr;68(4):552-7.
19. Russo R, Katsicas MM: Clinical remission in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36-5.
20. Katsicas MM; Russo R. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. 2009. *Clin Rheumatol.* 2009. Aug;28(8):985-8.
21. Horneff G, Ebert A, Fitter S et al. Safety and efficacy of once etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology; (Oxford)* 2009. 48(8):916–919.
22. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008.359 (8):810–820.

23. Shirota Y, Illei GG, Nikolov NP. Biologic treatments for systemic rheumatic diseases. *Oral Dis* 2008.14(3):206–216.
24. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008. 20(5):613–618.
25. Barbosa C et al: Adverse reactions during infliximab infusion in children and adolescents: multicenter study. *Rev Bras Reumat*; 2008; 48 (5).278-282.
26. Danila MI, Hughes LB, Bridges SL. Pharmacogenetics of etanercept in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2008. 9(8):1011–1015.
27. Nielsen S, Ruperto N: Preliminary evidence that etanercept may reduce Rx progression in JIA. *Clin Exp Rheumat* 2008; Jul-Ag (26) 688-92
28. Lovell D et al: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*; vol 58, N 5; May 2008. 1496-1504.
29. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008. 47(3):339–344.
30. Gartlehmu G; Hansen RA; Jonas BL; et al. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol*. 2008. Jan;27(1):67-76.
31. Gerloni V; Pontilakaki I; Gattinara M; Fantini F: Focus on adverse events of tumour necrosis factor α blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheumat Dis*. August 2008; vol 67 N 8; 1145-1152.
32. 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):548–550.
33. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007.56(9):3096–3106.
34. McCann LJ, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? *Acta Reumatol Port* 2007. 32 (1):15–26.
35. Fernandez Vojvodich P et al: Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepuberal children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2007; 34:12.
36. Foeldsan I; Nielsen S; Kümmele-Deschner J; et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of JIA associated uveitis refractory to second-line agents: result of a multinational survey. *J Rheumatol*. 2007. May;34(5):1146-50.
37. Vazquez-Cobian LB; Flynn T; Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J. Pediatr*. 2006. Oct;149(4):572-5.
38. Martini G, Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment

options. *Expert Opin Pharmacother* 2006. 7(4):387–399.

39. Tynjälä P; Lahdenne P; Vähäsalo P; et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):1044-9.

40. Ilowite NT: Current treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics*; vol 109 N1 Jan 2002.

41. Wallace,CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Practis Res Clin Rheumatol* 2006.20(2):279–300.

42. Gerloni V; Pontikaki I; Gattinara N; et al. Efficacy of repetead intravenous infusion of an antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory JIA. Result of

an open label prospective study. *Art & Rheum*. 2005. Feb;52(2):548-53.

43. Lovell D et al:Long term safety and efficacy of Etanercept in children with Poliarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Art & Rheum*. Vol 54, N 6, 2006; 1987-1994.

44. Lahdenne P et al: Infliximab or Etanercept in the treatment of children with refractory Juvenile Idiopathic Arthritis: on open label study. *Ann Rheumat Dis* 2003; 62: 245-247.

45. 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* 2000. 342(11):763–769.

ABATACEPT

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos: PubMed, Cochrane y LILACS. La misma se analizó según estrategias previamente definidas en estas guías. La búsqueda se citó como: Search: "abatacept in juvenile idiopathic arthritis". Las palabras clave fueron: "juvenile idiopathic arthritis AND abatacept ". Los límites fueron "pediatric, english, spanish, italian, 0- 18 years, human. En Cochrane y en LILACS no se encontraron artículos. En PubMed se encontraron sin límite de búsqueda: 42 artículos. Con límite de búsqueda 16 artículos. Se excluyeron 12 de los cuales 7 eran revisiones y el resto serie de casos, (por título 4 y por resumen 8). Fueron seleccionados 5 artículos, tres de nivel de evidencia I, uno de nivel de evidencia V y un artículo de aporte propio. De los mismos: uno es un estudio multicéntrico, fase III, controlado, randomizado, doble ciego, dos son extensiones abiertas del mismo y el último es un subanálisis.

Introducción

La patogénesis de la AIJ se encuentra en continua investigación, tanto a nivel de los factores genéticos como inmunológicos. Las células T tienen un rol crucial en el inicio de la respuesta inmune de la AIJ. Su activación involucra dos pasos fundamentales: un antígeno es presentado al receptor de la célula T en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad, pero la activación ocurre solo si aparece una señal coestimuladora secundaria. Una de las señales coestimuladoras más características es aquella producida por el CD 80 o CD 86 de

la Célula Presentadora de Antígeno a la molécula CD28 del linfocito T. El CTLA 4 (CD152) es un miembro de la superfamilia de CD28 expresado sobre la membrana de la célula T. Luego de la activación, el CTLA 4 emite una señal inhibitoria sobre el linfocito T y esto inhibe la activación del linfocito B, macrófagos, complemento, la producción de citocinas proinflamatorias y anergia. Interfiere en la unión del CD28 con el CD80/86 conduciendo a la homeostasis de la modulación de las células T activadas.

Abatacept es una proteína recombinante de fusión totalmente humana, soluble compuesta por el dominio extracelular del CTLA 4, y la porción modificada Fc de la inmunoglobulina humana G1 que no tiene la capacidad de activar el complemento. Abatacept se une en forma competitiva al CD80/86 inhibiendo selectivamente la activación de las células T. (1-2) Nivel de evidencia I

Indicaciones

Abatacept se encuentra aprobado por la FDA y por ANMAT para el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil poliarticular, oligoarticular extendida; o sistémica con curso poliarticular sin síntomas sistémicos en los últimos 6 meses; de actividad moderada a severa en pacientes de 6 años o mayores. Factor reumatoide positivo como negativo. Indicar cuando existan 5 o más articulaciones activas que no haya respondido o haya presentado intolerancia al tratamiento con al menos una droga modificadora de la enfermedad y/o un anti TNF. (1-5)

Se recomienda su utilización combinada con metotrexate. Grado de recomendación A. Nivel de Evidencia I. No se recomienda como droga de

primera elección. Grado de recomendación D. Nivel de evidencia I.

Presentación, dosis e intervalo de administración:

Abatacept se presenta en viales de dosis única de 250 mgs de polvo liofilizado. El polvo debe ser reconstituido con 10 ml de agua destilada y rediluidos en 100 ml de solución fisiológica. La infusión se realiza en forma endovenosa en 30 minutos utilizando filtro estéril, no pirogénico y de baja unión a proteínas. Se debe preparar en forma aséptica. No se debe usar jeringa siliconada. .

La dosis es de 10 mgs /kilo/dosis máximo 1 gramo. Y se administra al inicio, luego a las 2, 4 semanas y luego cada 4 semanas. La porción no utilizada en los viales debe ser descartada.

Efectividad

Abatacept demostró ser efectivo independientemente del subtipo de enfermedad. En el estudio AWAKEN, al finalizar los 4 primeros meses el 50% tenía un ACR pedi de 50 o mas; el 28% un ACR pedi 70%, el 13% ACR pedi 90% y un 13% enfermedad inactiva. El 74% del total de los pacientes se encontraba con terapia combinada con metotrexate (dosis media: 13,9mg/m²). En el estudio a largo plazo de extensión abierta, a los 21 meses, el 90% de los pacientes había alcanzado el ACR pedi 30, el 88% el ACR pedi 50, el 75% el ACR pedi 70, el 57% el ACR pedi 90 el 39% el ACR pedi 100 y el 43% enfermedad inactiva. (1-3) Los pacientes que fueron tratados previamente

con anti TNF (que era el 30% del total), tuvieron menor respuesta que los no tratados y ninguno de estos pacientes alcanzo inactividad de la enfermedad. (2-3) Nivel de Evidencia I

Quedo demostrado en forma significativa que además de los beneficios clínicos, el abatacept logra también mejorar el HRQOL (calidad de vida, dolor, sueño y actividades de la vida diaria) produciendo beneficios en la vida diaria a los niños y a sus padres. (4) Nivel de Evidencia I.

Falla primaria:

En el estudio AWAKEN se considero como falla primaria a aquellos pacientes que no alcanzaron el ACR pedi 30 a los 4 meses de iniciado el tratamiento. Quedo demostrado que el máximo beneficio de la droga no se alcanza en todos los pacientes al cuarto mes. Estos pacientes no fueron randomizados pero continuaron el tratamiento, y fueron evaluados a los 6 meses presentando ACR pedi 30 el 50% de los pacientes, 31% ACR pedi 50, 19% ACR pedi 70; 6% ACR pedi 90 y 3% inactivo. Estos datos sugieren que solo 4 meses de tto no es suficiente para evaluar si un paciente es respondedor o no. (1-2-3) Nivel de evidencia I.

Se considera que el paciente es no respondedor luego de 6 meses de tratamiento. Grado de recomendación C. Nivel de evidencia V.

Falla secundaria:

En el estudio AWAKEN El 53% de los tratados con placebo rebrotaron versus el 20% para

aquellos que recibieron abatacept (p:0,0003). El tiempo medio de rebrote articular fue de 6 meses para el grupo placebo. Los pacientes que recibieron abatacept, tuvieron un tasa de recaída significativamente menor que aquellos que recibieron placebo, durante los 6 meses del doble ciego (2-3) Evidencia I

Seguridad

En el estudio AWAKEN la frecuencia del total de eventos adversos entre los que recibieron abatacept y placebo fue similar. En el estudio de extensión abierta que evalúa eficacia y seguridad, el perfil de seguridad fue similar en los tres grupos (abatacept desde el principio, abatacept más placebo y no respondedores). Lo que sugiere que la interrupción del tratamiento o la demora en la mejoría no alteran la seguridad. Solo el 3% de estos, pacientes discontinuaron el tratamiento por eventos adversos serios, lo que sugiere que el tratamiento prolongado con abatacept es seguro y bien tolerado. El número de pacientes y la extensión del tratamiento no son suficientes para detectar efectos adversos de baja frecuencia, lo que indica que se necesitara un seguimiento a largo plazo para detectarlos. No se recomienda su uso en combinación con otros agentes biológicos. (1-3) Evidencia I.

Hasta 3 años de tratamiento la droga es segura, pero se necesitan más estudios a largo plazo. No parece haber diferencias significativas con respecto a eventos adversos serios infecciosos entre los pacientes tratados con abatacept o con anti TNF, excepto en las infecciones por micobacterias que son probablemente menores en los pacientes tratados con

abatacept. Las reacciones a la infusión son menos frecuentes en el grupo de abatacept que pacientes tratados con infliximab. (1) Evidencia V

Infecciones: La mayoría fueron leves y a predominio del tracto respiratorio superior. No se reportaron casos de TBC, otras micobacterias, e infecciones oportunistas. Se registraron 6 casos aislados de infecciones serias: dengue, erisipela, gastroenteritis, herpes zoster, meningitis bacteriana, pielonefritis. Evidencia I

Las reacciones durante la infusión, son principalmente: vértigos y náuseas, seguidos de: fiebre, vómitos, dolor de cabeza, hipersensibilidad y rinitis. Un caso de anafilaxia severa. Evidencia I

Malignidades: se reportaron 4 tumores benignos: 3 papilomas cutáneos, y un fibroadenoma mamario. En relación a malignidad, se comunicó un caso de Leucemia linfocítica aguda que se asumió como un subdiagnóstico previo. Evidencia I

Desmielinizantes: Un caso de **esclerosis múltiple**. Evidencia I

Producción de anticuerpos anti abatacept y anti CTLA4: La seropositividad fue semejante en los 3 grupos (no respondedores, abatacept, y placebo), y no se correlaciona con ningún hallazgo clínico, ni evento adverso, ni reacción infusional, ni cambio en la eficacia. Evidencia I

FAN/anti ADN: algunos pacientes seroconvirtieron, sin asociación clínica. Evidencia I

Uso de Abatacept en concepción, embarazo y lactancia:

La definición del uso de Abatacept durante la concepción, embarazo y lactancia será remitida a las Guías de Práctica Clínica en Artritis Reumatoidea SAR, edición 2008 y sucesivas actualizaciones.

Bibliografía

1. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. Goldzweig O, Hashkes PJ. Drug Des Devel Ther. 2011 Jan 26;5:61-70. Review.

2. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.

Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):383-91.

3. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Chavez-Corrales J, Huemer C, Kivitz A, Blanco FJ, Foeldvari I, Hofer M, Horneff G, Huppertz HI, Job-Deslandre C, Loy A, Minden K, Punaro M,

Nunez AF, Sigal LH, Block AJ, Nys M, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.

Arthritis Rheum. 2010 Jun;62(6):1792-802.

4. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis.

Ruperto N, Lovell DJ, Li T, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Alcala JO, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace C, Alessio M, Quartier P, Cortis E, Eberhard A, Simonini G, Lemelle I, Chalom EC, Sigal LH, Block A, Covucci A, Nys M, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG).

Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Nov;62(11):1542-51.

5- American College of rheumatology 2011 recommendations of the treatment of JIA.

Beukelman, et al. Arthritis care and research. Vol 63, N4, April 2011, pp465-482

DOI10.1002/acr.20460. 2011, American College of Rheumatology

6. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. J Rheumatol. 2011 Jan;38(1):180-1.

7. Current treatments for juvenile idiopathic arthritis. Quartier P. Joint Bone Spine. 2010 Dec;77(6):511-6.

8. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Feb;249(2):297-300.

9. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Eur J Pediatr. 2011 Feb;170(2):157-67. Review.

10. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, Cimino L, Zannin ME. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jun;62(6):821-5.

11. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--2: the era of biologicals. Beresford MW, Baildam EM.

12. Costimulation blockade in rheumatic diseases: where we are? Goëb V, Buch MH, Vital EM, Emery P. Curr Opin Rheumatol. 2009 May;21(3):244-50. Review.

13. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis- a case report. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T. J Rheumatol. 2008 Sep;35(9):1897-8.

14. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. Ilowite NT. Curr Opin Rheumatol. 2008 Sep;20(5):613-8. Review.

15. Are withdrawal trials in paediatric rheumatic disease helpful? Lehman TJ. Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):348-50.

16. The development of erythema elevatum diutinum in a patient with juvenile idiopathic arthritis under treatment with abatacept. | Golmia A, Grinblat B, Finger E, Klieman C, Assir F, Scheinberg M. Clin Rheumatol. 2008 Jan;27(1):105-6.

17. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. Haines KA.

Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65(3):205-11. Review.

NUEVAS TERAPEUTICAS

Canakinumab, Anakinra

Estas drogas tendrían indicación precisa en las formas Sistémicas de la enfermedad.

En la actualidad se encuentran en desarrollo los estudios correspondientes para determinar seguridad y eficacia de los mismos, por lo tanto serán considerados en una próxima actualización de estas Guías.

Rituximab:

En la actualidad se encuentran en desarrollo los estudios correspondientes para determinar seguridad y eficacia de la misma, por lo tanto serán considerados en una próxima actualización de estas Guías.

Tuberculosis en niños con AIJ

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad frecuente, un tercio de la población está infectada por *mycobacterium tuberculosis* (MT). El factor de necrosis tumoral (TNF) α induce la muerte intracelular de MT y formación de granulomas; motivo por el cual los pacientes tratados con anti TNF tienen riesgo de padecer la enfermedad o reactivación de TBC latente.

En nuestro país la tasa de TBC es de 44-110/100.000

Es fundamental diagnosticar y tratar adecuadamente pacientes con cualquier evidencia de TBC latente antes de iniciar tratamiento con anti TNF u otra droga inmunosupresora

Se realizaron búsquedas de estudios, guías prácticas en las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs, Cochrane

- PubMed:

Palabras clave: *Juvenile Idiopathic Arthritis, tuberculosis, aTNF*

Search: Juvenile Idiopathic Arthritis, tuberculosis 17 títulos

Límites: pediatrics, english, spanish, french.

Resultados

Se seleccionaron por:

Título: 10 artículos

abstract: 1 artículo

Revisión bibliográfica y aporte propio

Seleccionados: 6

- Lilacs 0 resultado
- Cochrane 0

Pasos a seguir antes de iniciar tratamiento con anti TNF :

- 1) anamnesis dirigida, interrogando acerca de procedencia de zonas endémicas o grupos de alta prevalencia, exposición reciente o remota a tuberculosis, especialmente por datos sugestivos de tuberculosis no tratada, existencia en la familia o el entorno de pacientes con prueba de la tuberculina (PPD) positiva.
- 2) Obtener e interpretar radiografía de tórax.
- 3) PPD inicial, interpretando los resultados como se detalla
 - La inyección debe ser intradérmica, en el antebrazo.
 - La lectura se hace a las 48-72 h.
 - Se registrará la induración en eje transversal.
 - La induración de 5 mm tiene significado positivo en:
pacientes con VIH, inmunodeprimidos, individuos con contactos recientes, radiografía de tórax patológica, trasplante de órgano sólido, tratados con inmunodepresores (incluyendo una dosis igual o superior a 15 mg de prednisona diarios durante un mes al menos).

- La induración de 10 mm tiene significado positivo en:

-Personal de laboratorio de microbiología, niños y adolescentes expuestos a casos activos, personas con enfermedades debilitantes (diabetes, insuficiencia renal crónica, gastrectomizados, *bypass* intestinal, etc.).

-La induración de 15 mm tiene significado positivo en

-Personas sin factores de riesgo evidentes.

El screening para TBC latente debe realizarse antes del inicio de anti TNF luego 1 vez por año revalorando historia personal, examen clínico pulmonar, RX torax, PPD considerando a ésta positiva con valor ≥ 5 mm.

Nivel de evidencia II. Recomendación B.

Las pautas de tratamiento de tuberculosis latente o de tratamiento completo requieren una evaluación individualizada que tenga en cuenta factores propios del paciente y del ámbito. Debe vigilarse la hepatotoxicidad, especialmente en la administración de isoniazida sola o de pirazinamida más rifampicina.

El tratamiento de las formas completas debe hacerse por expertos, a las dosis y el tiempo plenos.

De las recomendaciones de los expertos del consenso, se sugiere iniciar tratamiento inmunosupresor luego de 6 meses del tratamiento para TBC. *Recomendación C*

Para el tratamiento de la tuberculosis latente, existen diversas pautas. Entre otras, se puede elegir una de las siguientes opciones:

Isoniazida, 300 mg/día, durante 6-9 meses.

Rifampicina, 600 mg/día, más pirazinamida, 20 mg/ kg/día, durante 2 meses.

Se aconseja incorporar tratamiento inmunosupresor (antiTNF) luego de 1 mes de tratamiento para TBC latente.

Nivel de evidencia III. Recomendación B

Bibliografía:

1) Preventing tuberculosis in children receiving anti-tnf treatment
Nuray Aktay Ayaz & Erkan Demirkaya & Yelda Bilginer & Uğur Özçelik & Nazan Çobanoğlu & Nural Kiper & Nesrin Besbas & Aysin Bakkaloğlu & Seza Özen. Clinical Rheumatology 2010

2) Is it safe to use anti-TNF- agents for tuberculosis in children sufering with chronic rheumatic disease? Omer Kilic · Ozgur Kasapcopur · Yildiz Camcioglu · Haluk Cokugras · Nil Arisoy · Necla Akcakaya . Rheumatol Int 2011

3) Infectious Complications with Anti-TNFa Therapy in Rheumatic Diseases: A Review
Éric Toussiro, Gérald Streit and Daniel Wendling . Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 2007, 1, 39-47.

4) Performance of tuberculin skin test and interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in juvenile idiopathic arthritis. Seçil Arslansoyu Çamlar & Balahan Makay &

Özgür Appak & Yeliz Çağan Appak & Nuran Esen & Türkan Günay & Özden Anal & Erbil Ünsal

5) Rybar 2008 The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated

6) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007 D E Furst, FC Keystone, M H Schiff, P Mease, P L C M van

Clinical Rheumatology 2011

with TNF inhibitors. [Rybar I](#), [Rozborilova E](#), Bratisl Lek Listy 2008;109(4):164-7

Riel, R Fleischmann, M H Weisman, M E Weinblatt Breedveld, J R Kalden, J S Smolen, G R Burmester, J Sieper, P Emery, E C Ann Rheum Dis 2007

enfermedad autoinmune,

b) preocupación acerca de la potencial disminución de su eficacia en pacientes tratados con drogas inmunosupresoras, llevando a una respuesta subóptima.

Vacunas en huéspedes especiales

Los niños con alteración de su sistema inmunológico son más susceptibles de adquirir infecciones que el resto de la población, y una de las formas de proteger es a través de la vacunación. Por ello deben ser correctamente evaluados cuando se planea el esquema de vacunación, a fin de establecer los riesgos versus beneficios que implica inmunizarlos. Es importante controlar el carnet de vacunación y considerar aquellas vacunas especiales que por su patología de base así lo requieran.

La utilización de vacunas en pacientes inmunosuprimidos, siempre fue motivo de debate por dos razones fundamentales:

a) debido a la creencia que las vacunas podían inducir o empeorar una

Los pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas tienen un riesgo incrementado de infecciones. Con las estrategias agresivas de tratamiento incorporando el uso temprano de drogas inmunosupresoras y de los agentes biológicos, la susceptibilidad a las infecciones se ha incrementado. En este contexto, la vacunación segura y una respuesta serológica adecuada a la vacunación son vitales. Generalmente, las recomendaciones sobre la inmunización de los niños con enfermedades reumáticas siguen las de pacientes inmunocomprometidos, en los cuales las vacunas a virus vivos atenuados están contraindicadas cuando se utilizan dosis altas de drogas inmunosupresoras.

CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN DE LA REPÚBLICA ARGENTINA

Edad	BGC (1)	Hepatitis B (HB) (2)	Neumococo Conjugado (3)	Pentavalente (DTP-HB-Hib) (4)	Cuadruple (DTP-Hib) (5)	Sabin (OPV) (6)	Triple Viral (SRP) (7)	Gripe	Hepatitis A (HA) (8)	Triple bacteriana Celular (DTP) (9)	Triple bacteriana Acellular (dTap) (10)	Doble bacteriana (dt) (11)	YPH (12)	Doble viral (SV) (13)	Fiebre Amarilla (FA) (14)	Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) (15)
Recién nacido	Única dosis [A]	1ª dosis [B]														
2 meses			1ª dosis	1ª dosis		1ª dosis										
4 meses			2ª dosis	2ª dosis		2ª dosis										
6 meses				3ª dosis		3ª dosis										
12 meses			Refuerzo				1ª dosis									
18 meses					1ª Refuerzo	4ª dosis		Dosis Anual [I]							1ª dosis	
24 meses																
5-6 años (Ingreso escolar)						Refuerzo	2ª dosis			2ª Refuerzo						
11 años								Iniciar o completar esquema			Refuerzo		3 dosis (mujeres) [J]			
A partir de los 15 años																Única dosis
16 años												Refuerzo				
Cada 10 años												Refuerzo				
Embarazadas								Dosis Anual				Refuerzo			Refuerzo	
Puerperio								Dosis Anual				Refuerzo				
Personal de Salud		3ª dosis						Dosis Anual						Única dosis [K]		

[A] Antes de egresar de la maternidad.
 [B] En las primeras 12 horas de vida.
 [C] Si no hubiera recibido el esquema completo, deberá completarlo. En caso de tener que iniciarlo: aplicar 1ª dosis, 2ª dosis al mes de la primera y 3ª dosis a los 6 meses de la primera.
 [D] Si no hubiera recibido dos dosis de Triple viral o una de triple viral más una dosis de Doble viral.
 [E] Deberán recibir en la primovacunación 2 dosis de vacuna separadas al menos por cuatro semanas.
 [F] En cualquier trimestre de la gestación.
 [G] Madres de niños menores a 6 meses que no se vacunaron durante el embarazo.
 [H] Personal de Salud que atiende niños menores de 1 año.
 [I] Los que comenzaron el plan dTap les corresponderá este refuerzo a los 21 años.
 [J] Aplicar 1ª dosis, 2ª dosis al mes de la primera y 3ª dosis a los 6 meses de la primera.
 [K] Iniciar o completar esquema.

(1) BGC: Tuberculosis (formas invasivas)
 (2) HB: Hepatitis B
 (3) Previene la meningitis, neumonía y sepsis por neumococo.
 (4) DTP-HB-Hib: (Pentavalente) difteria, tétanos, tos convulsa, Hep B, Haemophilus influenzae b.
 (5) DTP-Hib: (Cuadruple) difteria, tétanos, tos convulsa, Haemophilus influenzae b.
 (6) OPV: (Sabin) Poliomieltis oral.
 (7) SRP: (Triple viral) sarampión, rubéola, paperas.
 (8) HA: Hepatitis A
 (9) DTP: (Triple bacteriana celular) difteria, tétanos, tos convulsa.
 (10) dTpa: (Triple bacteriana acelular) difteria, tétanos, tos convulsa.
 (11) dt: (Doble bacteriana) difteria, tétanos.
 (12) YPH: virus papiloma humano.
 (13) SV: (Doble viral) sarampión, rubéola.
 (14) FA: (Fiebre amarilla) residentes o viajeros a zonas de riesgo.
 (15) FHA: (Fiebre hemorrágica argentina) residentes o trabajadores con riesgo ocupacional en zonas de riesgo.

VACUNARSE ES SER SOLIDARIO:
te protege contra muchas enfermedades
a vos y a quienes te rodean.

ProNaCEI

ARGENTINA
 UN PAIS CON BUENA GENTE

Ministerio de Salud
 Presidencia de la Nación

Más información
www.msai.gov.ar
vacunas@msai.gov.ar
 0800-222-1002

Esta son consideraciones especiales respecto de la inmunización para el grupo de pacientes inmunocomprometidos.

- Iniciar vacunas antes de la inmunosupresión (las vacunas pueden ser menos inmunogénicas durante el periodo de inmunosupresión) y por ello es necesario cuantificar los títulos de anticuerpos
- Si la vacunación fue correcta y antes del inicio de la inmunosupresión, no es necesario revacunar al paciente
- Las vacunas a virus vivos inactivadas se encuentran contraindicadas en pacientes inmunosuprimidos

Estrategia de búsqueda para identificar estudios de inmunizaciones en niños con AIJ.

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs y Cochrane.

La misma se analizó según estrategias previamente definidas en estas guías. Las palabras clave fueron: JIA, Juvenile Idiopathic Arthritis, vaccination. Límites: Clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, all child: 0-18 years.

PubMed:

39 artículos tomando los límites anteriormente mencionados.

- Se seleccionaron por título: 18
- Se seleccionaron por resumen: 15
- Se seleccionaron: 11

Cochrane: 0 artículo.

Lilacs: 1 artículo en superposición PUBMED.

Aporte propio: 0 artículo

Toda la evidencia se encuentra en nivel III.

Vacunas a virus vivos atenuados

De acuerdo a la bibliografía evaluada la vacunación a virus vivos atenuados se encuentra actualmente contraindicada en pacientes inmunosuprimidos.

Vacunas a virus inactivados

Hepatitis B

- Se debe aplicar con serología negativa
- Dosis recomendada es el doble de la dosis pediátrica (10 o 20 ug según presentación comercial)
- Esquema: 0-1-6 meses.
- Entre 1 a 3 meses post 3ª dosis debe realizarse control de antiHBs, se consideran títulos protectores =10 ug/ml; si la respuesta es negativa, aplicar un nuevo esquema y controlar con anti-HBs. Repetir estos controles cada 2 años mientras dura la IS

Vacuna Influenza

Hallamos 3 trabajos que utilizaron vacuna influenza en pacientes con enfermedades reumáticas. De lo analizado en estos estudios ningún paciente desarrolló brotes post-vacinales, pero en 7 pacientes se halló aumento del recuento articular activo y en 3 deterioro de la valoración global. La tasa de seroprotección alcanzó el 95%, con igual respuesta entre pacientes y controles. Es decir no hubo impacto de la medicación

sobre la seroconversión. No se hallaron brotes o deterioro de la enfermedad de base.

El esquema es:

- Vacunación anual.
- En la primovacunación se deberá indicar 2 dosis separadas de al menos 4 semanas

Vacunas especiales

Estas vacunas no se hallan aún incluidas oficialmente en el calendario, pero merecen particular consideración en este grupo de pacientes

Vacuna Neumococica

Existen 2 tipos de vacuna: conjugada y polisacárida

- < 2 años → *vacuna conjugada* a partir de los 2 meses (esquema habitual).
- de 2 años → *vacuna polisacárida* de 23 serotipos.

Deben recibir 1 dosis de polisacárida de 23 serotipos a partir de los 2 años de edad

- Esquemas combinados → vacunas conjugada y polisacárida

Los pacientes pueden recibir vacuna conjugada hasta 18 años de edad y completar con polisacárida luego de 8 semanas

Según diferentes estudios¹² de pacientes con AIJ que estaban bajo tratamiento con drogas de acción mediata y biológicos, que recibieron 2 dosis (con intervalo de 6-

8semanas) de vacuna Neumocócica-7-valente, los títulos post-vaccinales fueron protectores, según los diferentes serotipos, entre 87 a 100% y el 93 a 100% en los grupos estudio y control, respectivamente.

Vacuna Meningocócica

- *Meningococo Serotipo C* (conjugada)

- < 1 año → 3 dosis (a partir de 2 meses)

- > de 1 año se aplica 1 dosis y se repite refuerzo cada 5 años

- *Conjugada tetravalente ACW135Y*

Se aplica 1 dosis desde 2 a 55 años, con refuerzos cada 5 años

Según Zooveveld-Huigsson que en 2007 publicó un trabajo multicéntrico, estudiando una cohorte de con AIJ que recibían tratamiento con corticoides Metotrexate y /o biológicos, quienes recibieron 1 dosis de vacuna meningocócica C conjugada. Se alcanzó una tasa de seroconversión del 97.4%.

Vacuna Haemophilus Influenzae

- Esquema completo (3 dosis mas n refuerzo)→ no requieren dosis adicionales
- 12-59 meses

No inmunizados previamente → 2 dosis de vacuna

Parcialmente inmunizados → completar esquema según normas generales de vacunación.

➤ 60 meses

No inmunizados previamente → 2 dosis de vacuna

Utilización de corticoides

Respecto de la utilización de corticoides, se consideran altas dosis al recibir dosis de 2 mg/kg/día de metilprednisona o su equivalente hasta 10 kg de peso, ó 20 mg/día de metilprednisona o su equivalente en > 10Kg de peso. Las recomendaciones se basan en la seguridad para aplicar vacunas a virus atenuados y no en su capacidad de respuesta pues la dosis de corticoides no se relaciona con la inmunogenicidad alcanzada por la vacuna.

Niños que reciben corticoides, pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados según las siguientes categorías (CDC 2009)

➤ **1 mes después de suspendidos**

Dosis altas > 2mg/kg/día (Max 10 kg o 20mg/día) durante = **14 días**

➤ **Inmediatamente a la suspensión**

Dosis altas en días alternos o continuados durante < **14 días**

➤ **Siempre**

- Dosis bajas/moderadas, días alternos o continuados

- Corticoides tópicos o corticoides intra-articulares

- Dosis fisiológicas de mantenimiento

Como lo demuestra la evidencia, la aplicación de vacunas en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil bajo tratamiento inmunosupresor no altera la respuesta inmunogénica de las mismas ni generan brotes de la enfermedad (Recomendación D, nivel de evidencia III)

Surgen del consenso las siguientes recomendaciones para niños con AIJ

- Recomendación D

Se encuentran contraindicado la aplicación de vacunas a virus vivos atenuados en pacientes inmunosuprimidos, ya sea con drogas inmunosupresoras o bajo uso exclusivo de corticoides sistémicos independientemente de la dosis.

- Recomendación B

1- Se recomienda la utilización de vacunas especiales (Meningococo, Neumococo) no incluidas en el esquema habitual de vacunación de la República Argentina

2- Se pueden utilizar vacunas a virus vivos atenuados luego de cumplirse 1 mes de la suspensión de corticoides en dosis bajas o moderas.

Bibliografía

- 1- Actualización: Vacunas en huéspedes especiales. Bazan V, Aversa L, Berozdnik L, Espada G, Galoppo M, Lamy P, Nolte F, Rey G, Vallejo G,

- Gentile A. Rev Hosp Niños BAires 2010, 52; 352-366
- 2- EULAR Recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Heijstek M, Ott de Bruin L, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi G, Borte M, Wulffraat N. Ann Rheum Dis 2011;70:1704-1712
 - 3- [Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids.](#) Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jul;62(7):1034-9.
 - 4- [Varicella vaccine safety and immunogenicity in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids.](#) Frenck RW Jr, Seward JF. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jul;62(7):903-6
 - 5- [Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept.](#) Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Rheumatology (Oxford). 2009 Feb;48(2):144-8.
 - 6- [Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis.](#) Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, Kuis W, Wulffraat NM. Ann Rheum Dis. 2007 Oct;66(10):1384-7
 - 7- [Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis.](#) Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoğlu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calýkan S, Sever L, Arýsoy N. Ann Rheum Dis. 2004 Sep;63(9):1128-30.
 - 8- [Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study.](#) Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. J Rheumatol. 1993 Oct;20(10):1769-73.
 - 9- [Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy.](#) Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Clin Exp Rheumatol. 2001 Sep-Oct;19(5):589-94.
 - 10- [Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents.](#) Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Pediatr Infect Dis J. 2011 Mar;30(3):208-11.
 - 11- [Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis.](#) Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, van der Klis FR, Sanders EA, Vermeer-De Bondt PE, Hoes AW, van der Net JJ, Engels C, Kuis W, Prakken BJ, Van Tol MJ, Wulffraat NM. Arthritis Rheum. 2007 Feb;56(2):639-46.
 - 12- [The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis.](#) Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P,

Tritsoni M, Theodoridou M. Vaccine.
2010 Jul 12;28(31):5109-13.

Uveítis asociada a Artritis Idiopática Juvenil.

UVEITIS es la enfermedad inflamatoria del tracto uveal. Puede tratarse de una condición aislada o bien asociarse a una enfermedad sistémica, infecciones e infiltración maligna. En pacientes menores de 16 años representa entre un 5 a 10% del total de casos, siendo la uveítis anterior (UA) la predominante en niños, tanto en su forma idiopática (UA idiopática) como la asociada a Artritis Idiopática Juvenil (AIJ).

El Grupo Internacional de Estudio de Uveítis¹, ha postulado descriptores de dicha enfermedad clasificando a la misma según:

- **Sitio 1rio. de inflamación (determinado clínicamente)**
 - Uveítis Anterior: cámara anterior (Iritis / Iridociclitis/ Ciclitis anterior)
 - Uveítis Intermedia: vítreo (Pars planitis/ Ciclitis posterior)
 - Uveítis Posterior: retina o coroides (Corioretinitis/ Retinocoroiditis / Retinitis)
 - Panuveítis: cámara anterior, vítreo y/o retina – coroides
- **Duración**
 - Limitada: ≤ 3 meses de duración
 - Persistente: > 3 meses de duración

- **Curso**
 - Agudo (Episodio Único): Inicio repentino y duración limitada
 - Recurrente (remitente): Episodios repetidos con inactividad sin tratamiento ≥ 3 m.
 - Crónico: Episodio persistente con recaída en < 3 m luego de suspender el tratamiento.

- **Pronóstico**

Según los grados de inflamación. Tabla I

- Uveítis inactiva: Grado 0 → células 0 en cámara anterior (CA).
- Activa: ≥ 1 célula en CA.
- Mejoría: Disminución en 2 niveles el grado de inflamación o disminución al grado 0.
- Peoría: Aumento en 2 niveles el grado de inflamación o aumento del grado 3+ al 4+.
- Remisión: Inactividad ≥ 3 m luego de suspender tratamiento para uveítis.

La UVEITIS CRONICA (UC) es una seria complicación de la AIJ, generalmente afecta cámara anterior en forma bilateral y es asintomática. Su prevalencia en diferentes series varía entre el 10-30%²⁻⁶, observándose compromiso severo de la agudeza visual (AV) entre un 13%^{5,7} hasta un 36 %⁸ de los pacientes (pts)

considerándose como tal una AV entre 20/40 – 20/200 (baja AV) o bien aquella menor a 20/200 (ceguera legal).^{5,8}

Los factores de riesgo hasta el momento reconocidos para desarrollo de uveítis en un paciente con AIJ son la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA)^{2,4}, edad menor al debut de la artritis y el subtipo oligoarticular de AIJ^{2,4,5,9}. Un estudio más reciente muestra además la influencia del sexo femenino en grupo de edades menores, como así también que pts ANA positivos e inicio temprano poseen mayor riesgo de uveítis independientemente del subtipo de AIJ⁶. **(Nivel de evidencia III).**

La UA suele presentarse tempranamente luego del inicio de la AIJ, generalmente dentro de los primeros 4 años de enfermedad^{4,10}. Sin embargo, hasta en un 10 % de los pacientes la Uveítis puede ser la primera manifestación de la enfermedad reumática.¹¹

A consecuencia de su curso habitualmente silente debe realizarse examen oftalmológico con lámpara de hendidura a modo de ser detectada tempranamente y de este modo mejorar el pronóstico a largo plazo. El hallazgo característico mediante lámpara de hendidura es la presencia de células inflamatorias y proteínas en humor

acuoso (cámara anterior) o adheridos al endotelio corneano formando precipitados. El segmento posterior y coroides raramente se ven afectados. La periodicidad de controles oftalmológicos en pacientes con AIJ se realiza siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría (APP'06)¹² detalladas en la tabla II.

Se considera Uveítis severa cuando se presentan dos episodios de uveítis/año con duración mayor a un mes cada uno a pesar del tratamiento tópico y requerimiento de inmunosupresión sistémica y/o presencia de complicaciones.¹³⁻¹⁴ La frecuencia de Uveítis severa varía en diferentes estudios desde 5.4% a 33%.¹⁴⁻¹⁵ Entre los factores predictores para curso severo diferentes estudios muestran una fuerte correlación entre severidad e intervalo corto de tiempo entre artritis e inicio de enfermedad ocular (intervalo promedio de tiempo 4 – 12.8 meses).¹³⁻¹⁵

(Nivel de evidencia III).

Se han postulado también como predictores de severidad el sexo masculino, formas no oligoarticulares de AIJ, inicio tardío de artritis y sinequias al inicio.¹⁶

La presencia de complicaciones ha sido

reportada entre 25 – 64 % de los pacientes con UA asociada a AIJ, siendo las más frecuentes cataratas, sinequias posteriores, hipertensión ocular y queratopatía en banda.^{2,4,5,8} El intervalo de tiempo menor entre diagnóstico de artritis y uveítis (media 1.3 a) ha sido postulado como factor de riesgo para desarrollo de las mismas.⁷ La importancia de la detección oportuna tanto de la uveítis como de posibles complicaciones asociadas radica en que las mismas pueden conducir a ceguera, con lo cual la intervención temprana mejora el pronóstico visual final.

Los esteroides tópicos (dexametasona 0.1%, prednisolona 1%) constituyen el primer paso en el abordaje terapéutico de la UA asociada a AIJ, no se recomienda en uveítis posterior ya que no penetran el vítreo. Se utilizan asociados a midriáticos tópicos de corta duración a fin de mantener la pupila dilatada y con ello evitar el desarrollo de sinequias (formaciones que unen el margen pupilar al cristalino impidiendo su dilatación habitual).

Respecto del tratamiento sistémico los esteroides continúan siendo la opción de primera línea en pacientes con UA bilateral y condiciones asociadas a severidad. Se utiliza meprednisona en dosis y tiempo lo más acotado posible (generalmente 1

mg/K/d) ya que per se pueden favorecer el desarrollo de complicaciones oculares (catarata subcapsular posterior, glaucoma y ptisis).

Los pacientes en quienes la UA no es controlada por el tratamiento convencional con esteroides tópicos y sistémicos (corticorresistencia) o bien presentan corticodependencia y/ o toxicidad a los mismos son tratados con agentes de segunda línea. Hasta el momento no hay estudios controlados sobre eficacia y seguridad de los agentes de segunda línea a utilizar frente a estos pacientes. Entre ellos el Metotrexate es el más utilizado (dosis 10 – 15 mg/m²/semana) siendo efectivo en controlar la enfermedad ocular con una tasa de inactividad de un 91.5% bajo tratamiento, pero en un 78% de los casos asociado a corticoides (tópicos o sistémicos) y no como monoterapia.¹⁷ (Nivel de evidencia IV). Si bien Metotrexate se postula como droga efectiva para lograr la inactividad hay un 69% de recaídas pos suspensión del mismo (tiempo medio: 7.5 m). Esto disminuye si es mayor el tiempo de tratamiento con Metotrexate (3 años) y mayor el tiempo de inactividad de la enfermedad ocular (2 años) previo a la suspensión del mismo.¹⁸ (Nivel de evidencia IV). El uso de otros agentes de segunda línea como Ciclosporina (2 – 5 mg/kg/d) se ha referido a los casos de uveítis activa a pesar del tratamiento con

esteroides, Metotrexate u otro inmunosupresor lográndose inactividad en un 24 % de los pts como monodroga y en un 48.6% combinada con Metotrexate (en tiempo medio tratamiento 3.9 años).¹⁹ (Nivel de evidencia III). Entre los efectos adversos más frecuentes relacionados con el uso de Ciclosporina se observan HTA y toxicidad renal (aumento de creatinina) por lo cual ambas deben monitorizarse mientras el paciente se encuentre en tratamiento con dicha droga. Azatioprina (1 – 2 mg/k/d) es utilizada con mayor frecuencia en el tratamiento de Uveítis intermedia, escleritis o Behcet. Se ha sugerido el uso de Micofenolato Mofetil en aquellos pacientes no respondedores o intolerantes a Metotrexate lográndose con dicho tratamiento inactividad de la UA en el 55% de los casos.²⁰ (Nivel de evidencia III).

Este consenso sugiere que Metotrexate es el agente de segunda línea de primera elección en el tratamiento de una UAC asociada a AIJ que no responde al tratamiento esteroideo, considerando que dicho tratamiento debe mantenerse por 24 meses una vez alcanzada la inactividad de la uveítis antes de ser suspendido.

Aquellos pacientes que persisten con Uveítis activa a pesar de tratamiento tópico asociado al menos con un agente

de segunda línea (en dosis y tiempo adecuados) son considerados por este consenso como refractarios. En estos casos se postula el uso de agentes anti factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF a) ya que como citoquina inflamatoria, el factor de necrosis tumoral alfa se ha visto implicado en la patogenia de enfermedades inflamatorias incluyendo la uveítis.²¹

Se ha visto que Etanercept no ha sido eficaz en controlar actividad de la enfermedad versus placebo en estudio controlado randomizado pero con número bajo de pacientes.²² (Nivel de evidencia II). Estudios comparativos entre los diferentes anti TNF a muestran una buena respuesta al tratamiento (definida como el logro en la reducción ≥ 50 % en dosis de corticoide e inmunosupresor) mayor con Infliximab que con Etanercept resultando esta diferencia significativa.^{23.24.25} (Nivel de evidencia III). Respecto de Adalimumab el tiempo de remisión de la uveítis a largo plazo (40 meses) ha sido significativamente mayor que bajo Infliximab²⁶, resultando además efectiva tanto para tratamiento de la AIJ como para Uveítis.²⁷ (Nivel de evidencia III).

Este consenso recomienda Adalimumab como agente biológico inicial en pacientes con uveítis definida como refractaria en AIJ.

Consideraciones finales: La uveítis anterior asociada a AIJ es la causa más frecuente de uveítis crónica anterior en pediatría, suele presentarse en niñas pequeñas con formas de inicio oligoarticulares pero también formas poliarticulares FR negativo y artritis psoriática. Generalmente es asintomática,

esto marca la importancia del examen oftalmológico al diagnóstico de la AIJ como así también en el seguimiento permitiéndose una detección temprana e intervenciones terapéuticas adecuadas que mejoren el pronóstico visual final.

Tabla I: Clasificación de la inflamación en grados.

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

Tabla II: Frecuencia de controles con lámpara de hendidura en pts con AIJ según APP'06

Riesgo	Tipo	ANA	Edad aparición (a)	Duración enfermedad (a)	Frecuencia de Control Oftalmológico (meses)
Alto	Oligo / poli	+	≤ 6	≤ 4	3
Moderado	Oligo/ poli	+	≤ 6	> 4	6
		+	> 6	≤ 4	
		-	≤ 6	≤ 4	
Bajo	Oligo /poli	+	≤ 6	> 7	12
		+	> 6	> 4	
		-	≤ 6	> 4	
		-	> 6	NA	
	Sistémico	NA	NA	NA	

Bibliografía

- 1- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. Am J Ophthalmol 2005;140:509–16
- 2- Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A et al. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile rheumatoid arthritis. Ophthalmology 2001; 108: 2071-5.
- 3- Kump L, Cervantes Castañeda R, Androudi et al. Visual outcomes in children with Juvenile Idiopathic Arthritis associated Uveitis. Ophthalmolog 2006; 113: 1874 – 77.
- 4- Grassi A, Corona F, Casellato A et al. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. J Rheumatol 2007; 34: 1139- 1145.

- 5- Saurenmann R, [Levin AV](#), [Feldman BM](#) et al. Prevalence, risk factors and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 647 – 657.
- 6- Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM et al. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Art and Rheum* 2010; 62(6):1824-8.
- 7- Sabri K, Saurenmann R, Silverman E et al. Course, complications and outcome of juvenile arthritis related uveitis. *J AAPOS* 2008; 12: 539 – 45.
- 8- Woreta F, Thorne J, Jabs D et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):647-55.
- 9- Sim K, [Venning HE](#), [Barrett S](#) et al. Extended Oligoarthritis and Other Risk Factors for Developing JIA-Associated Uveitis Under ILAR Classification and Its Implication for Current Screening Guideline. *Ocular immunology and inflammation* 2006; 14: 353 – 357.
- 10- Oren B, Sehgal A, Simon J, et al. The prevalence of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J AAPOS* 2001; 5: 2-4).
- 11- Heinz C, Mingels A, Goebel C et al. Chronic uveitis in children with and without juvenile idiopathic arthritis: differences in patient characteristics and clinical course. *J Rheumatology* 2008; 35: 1 – 5.
- 12- Cassidy J, Kivlin J, Lindsley et al. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117;1843.
- 13- Zulian F, Martini G, Falcini F et al. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2446 – 2453.
- 14- Zannin M, Buscain I, Zulian F et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Ac ophthalmologica* 2009.
- 15- Audrey Chia F, Lee V, Graham E, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 757 – 762.
- 16- Edelsten C, Lee V, Bentley CR, et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early

- childhood. Br J Ophthalmol 2002; 86:51-56.
- 17- Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti inflammatory medicatio. Eur J Ophthalmol 2001; 17: 743 – 8.
- 18- Ayuso V, Van de Winkel E, Rothova A, De Boer JH. Relapse rate of uveitis post methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. Am J Ophthalmol 2011;151: 217-222.
- 19- 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: 1192 – 1198.
- 20- Sobrin L, Christen W, Foster S. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. Ophthalmology 2008;115: 1416 – 1421.
- 21- Rabinovich CE. [Use of tumor necrosis factor inhibitors in uveitis](#). Curr Opin Rheumatol. 2007 Sep;19(5):482-6.
- 22- Smith J, Thompson D, Whitcup S et al. A randomized placebo controlled, double masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arth and Rheumatism (Arthritis Care and Research) 2005; 53: 18 – 23.
- 23- Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle – Deschner J, Espada G et al. Tumor necrosis factor a blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis refractory to second line agentes: results of a multinational survey. J Rheumatol 2007: 34: 1146 – 50).
- 24- Saurenmann R, Levin A, Rose J et al. Tumor necrosis factor alfa inhibitors in treatment of childhood uveitis. Rheumatology 2006: 45: 982 – 989.
- 25- Tynjala P, Linahi 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: 548 – 550.
- 26- Simonini G, Taddio A, Cattalini M et al. Prevention of flare recurrences in childhood refractory chronic uveitis: an open label comparative study of adalimumab vs infliximab. Arthritis Care and Research 2011; 63: 612 – 618.
- 27- Biester S, Deuter C, Michels H. Adalimumab in the therapy of uveitis in chilhood. Br.J.Ophthalmol 2007; 91: 319 – 324.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico de la AIJ abarca dos aspectos fundamentales: la rehabilitación y las terapias alternativas.

En esta primer guía nos ocuparemos de la rehabilitación, donde la Terapia Física y la Terapia Ocupacional son las responsables dentro del equipo tratante de colaborar en el control de la inflamación, contribuir a reducir o aliviar el dolor, prevenir o mejorar la movilidad articular las deformidades y mantener una adecuada capacidad funcional en los niños y adolescentes con AIJ. (1)

REHABILITACIÓN

El tratamiento de los pacientes con AIJ tiene como objetivos generales disminuir la actividad de la enfermedad, recuperar la capacidad funcional y mantener o recuperar una calidad de vida adecuada a su edad y su medio social.

Está aceptado que el tratamiento de la AIJ debe ser desarrollado por un equipo multidisciplinario experimentado, que incluye intervenciones farmacológicas, físicas y sociales. (2)

La Terapia Física y la Terapia Ocupacional cumplen un rol vital en este proceso, para maximizar la calidad de vida del niño, mientras se minimizan los efectos de la artritis. (2)

La TERAPIA FÍSICA es desarrollada por Kinesiólogos, Terapistas Físicos y Fisioterapeutas.

Ellos son quienes diagraman un plan de Ejercicios Terapéuticos (ET) para que el niño con AIJ los cumpla en su casa, de acuerdo con la evaluación articular y funcional, para lograr independencia en sus Actividades de la Vida Diaria (AVD).

Y también son los responsables, junto con el Reumatólogo Pediatra, de guiar la actividad física que pueden ir incorporando, según la mejoría de su capacidad funcional.

La TERAPIA OCUPACIONAL, es desarrollada por los Terapistas Ocupacionales.

Ellos se ocupan de la Protección Articular (PA), confeccionando férulas de carpo y mano y guiando al paciente en el uso de esas articulaciones en sus AVD, para que las realice sin provocar mayor daño articular. Muy rara vez en los niños deben indicar una adaptación, como, por ejemplo, ensanchar la toma de la lapicera para escribir mejor.

LOS PILARES DE LA REHABILITACIÓN EN LA AIJ SON:

- Plan de Ejercicios Terapéuticos (ET)
- Estimular la independencia en las AVD, la escolaridad y la actividad física apropiada y controlada.
- Protección Articular (PA)

Definimos los siguientes términos:

EJERCICIO TERAPÉUTICO: Es la prescripción de movimiento corporal para corregir un deterioro, mejorar la función musculoesquelética y mantener un estado de bienestar.

ACTIVIDAD FÍSICA: Cualquier movimiento corporal producido por la contracción del músculo esquelético, que resulte en gasto calórico.

APTITUD FÍSICA: Conjunto de atributos que las personas puedan tener o adquirir relacionadas con la capacidad de realizar actividad física (capacidad aeróbica, capacidad anaeróbica, fuerza muscular, flexibilidad, etc).

PLAN DE EJERCICIOS TERAPÉUTICOS

Todos los niños y adolescentes con AIJ deben cumplir con un plan de E.T. diseñados para cada uno según su evaluación analítica y funcional, por un TF o Kinesiólogo con los objetivos de aliviar el dolor, mantener o mejorar el rango de

movimiento articular, prevenir contracturas, elongar y fortalecer la musculatura, de modo de recuperar su capacidad funcional para ser independiente en sus AVD y su capacidad aeróbica necesaria para realizar actividad física acorde a su edad

Los niños con AIJ son, a menudo, menos activos que sus pares, tienen disminuida la aptitud física y la capacidad aeróbica y anaeróbica conduciendo a desadaptación y deterioro funcional que se refuerza con la vida sedentaria. La terapia con ejercicios puede prevenir ese desadaptación debido a hipoactividad y romper el círculo vicioso. (3) (4) (5)

Los niños con AIJ tienen disminuida su capacidad aeróbica y anaeróbica. Esta última puede deberse a la debilidad y la atrofia muscular. Por eso es importante diseñar un programa de ejercicios individualizado y monitoreado por el TF. (4) (5)

Los E.T. son generalmente activos, en los distintos decúbitos, en posición sedente y de pie, aumentando la intensidad del trabajo, con el número de repeticiones, con ejercicios de carga de peso propio y el agregado de cargas mínimas en los músculos antigravitatorios si fuera necesario.

En nuestra experiencia es conveniente comenzar con el trabajo activo de los grupos musculares extensores de cada articulación, porque contribuye a disminuir el dolor y a mejorar la fuerza y el trofismo.

Propiciamos los ejercicios con carga de peso tanto en MMSS como en MMII porque permiten mantener el crecimiento y la densidad mineral ósea además de contribuir a recuperar la capacidad funcional.

Si bien no se encontró evidencia que directamente soporte un seguro y efectivo programa de carga de peso para reducir el riesgo de baja densidad mineral ósea, una actividad de carga de peso menos intensa con un alto potencial osteogénico puede ser más apropiada para niños con AIJ.

Sí hay evidencia sobre que los programas de ejercicios no reportaron efectos negativos ni empeoramiento de los signos

y síntomas de la artritis, mejorando el dolor y la función física.

EVIDENCIA

La TF puede ayudar a reducir el dolor, mejorando la capacidad aeróbica sin exacerbar la enfermedad (6) *NE 3*

En un estudio sobre la adherencia al tratamiento se determinó que moderada adherencia al cumplimiento de los ejercicios indicados, estuvo asociado a mejor capacidad funcional, y menos dolor durante la última semana. (7) *NE 3*

Ninguno reportó efectos negativos ni empeoramiento de los signos y síntomas de la artritis, si bien el dolor no fue medido adecuadamente. (3) (8) (9) (10). *NE1*

Los programas de actividad con o sin entrenamiento aeróbico parecen ser seguros y pueden resultar en mejoría de la función física (3) (8) (9) (10) *NE 1* (4) (5). *NE 3*

El niño con AIJ debe ser derivado tempranamente al Terapeuta Físico o kinesiólogo, que debe tener experiencia en la atención de esta patología, para ser evaluado analítica y funcionalmente y para diagramar un plan de ET que debe realizar al principio diariamente. Y al Terapeuta Ocupacional si hay indicación de férulas o de entrenamiento de alguna Actividad de la Vida Diaria.

La temprana intervención de TF es necesaria para prevenir deformidades y evitar un marcado deterioro de la capacidad funcional. Un plan de E.T. individualizado, acorde con los principios mencionados y con la evaluación de T.F., ayudará al niño y/o adolescente a mantener o mejorar su función sin aumento de la actividad de la enfermedad.

Los controles deben ser periódicos, para ser reevaluado y acomodado el plan de ET.

Si la capacidad funcional es muy baja y/o la actividad de la enfermedad elevada, el niño debería ser atendido diariamente hasta mejorar y ser capaz de realizar un plan de ET en forma activa e independiente. Luego vuelve a los controles periódicos.

Para diseñar el plan de ET adecuado a cada paciente, el Terapeuta Físico o Kinesiólogo debe realizar una evaluación muy completa, tanto desde el análisis biomecánico de cada articulación, de la fuerza muscular, de la postura, marcha, etc. Como desde el punto de vista funcional. (16). Sólo de esta manera, se pueden decidir los objetivos de tratamiento y el Plan de E.T.

CONSENSO

Recomendamos que el paciente con AIJ debe ser derivado a Terapia Física en el momento del diagnóstico para ser evaluado e iniciar su plan de E.T.(Consenso en 2, recomendación C, nivel de evidencia 5)

Por unanimidad se recomienda que la evaluación de Terapia Física sea integral, tanto analítica como funcional. (Unanimidad. Recomendación D, sin evidencia, sólo expertos.)

ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTIVA

Estimulamos la participación de los niños en las clases de Educación Física sobre todo en primaria, aunque deban restringir alguna actividad según su capacidad funcional y actividad de la enfermedad.

También pueden participar en actividades con impacto y deportes de contacto si la enfermedad está bien controlada y tiene una adecuada aptitud física. (4) *Nivel de evidencia 5.*

La natación es el deporte de elección, porque pueden asistir aún con cierta

actividad de la enfermedad si la capacidad funcional es apta para ello.

Todo bajo la supervisión del Terapeuta Físico y el Reumatólogo Pediatra.

Concluimos que un niño con artritis severa se beneficiará con una TF individual y personal, mientras que la actividad física y ciertos deportes pueden proveer beneficios físicos y sociales a los niños con enfermedad leve o moderada. Estos pueden participar de deportes, con adecuada selección, contraindicando la alta competitividad. (11) (opinión de experto-NE 5)

CONSENSO

Por unanimidad se decidió indicar a los niños y adolescentes con AIJ otras actividades físicas y deportivas, no competitivas. (Unanimidad. Recomendación C. Opinión de expertos N. de Evidencia 5)

Con respecto al momento de indicarlas, se acordó con enfermedad controlada o con enfermedad moderadamente activa, siempre que la actividad física sea adecuada a la misma. (Acuerdo 2. Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación C)

Dentro del tratamiento kinésico habitual, la fisioterapia (aplicación de agentes físicos como termoterapia, ultrasonoterapia, magnetoterapia, electroterapia) es una herramienta que, en general, tiene poca indicación en reumatología y en pediatría.

No hay evidencia sobre el uso de fisioterapia en pacientes con AIJ.

Sí encontramos evidencia en trabajos pre-clínicos, de la aplicación de ultrasonido

sobre los cartílagos de crecimiento, que genera aumento de tamaño (17) (18) por lo que no lo recomendamos en los niños, sobre todo si son pequeños.

La hidroterapia, con una temperatura sólo levemente superior a la corporal, es ideal aún con enfermedad activa, ya que la disminución del peso permite al niño realizar movimientos que fuera del agua le

resultan dificultosos, y contribuye además a la relajación de los músculos flexores que suelen estar en espasmo doloroso.

CONSENSO

Por lo tanto no se recomienda la fisioterapia en niños con AIJ, excepto la hidroterapia. Grado de recomendación D.

PROTECCIÓN ARTICULAR

Así como estamos convencidos que el Ejercicio Terapéutico devolverá la función disminuida en la AIJ, somos conscientes de que una articulación inflamada, dolorosa e inestable llevará a una deformidad estructurada si se mantiene en el tiempo y ello a mayor dolor e incapacidad. Por eso, se indican elementos ortésicos (valvas, férulas, plantillas, etc) que permiten la protección articular en los niños con enfermedad activa. Sobre todo, en cuello, carpos, rodillas y pies. El uso suele ser temporario, sobre todo en presencia de inflamación importante, o se indican para disminuir el stress articular.

No hay evidencia sobre la indicación y el uso de férulas o valvas de reposo y/o función, ni sobre la indicación de collar o elementos de ayuda marcha en AIJ, por lo que expresamos nuestra opinión como expertos:

FÉRULAS DE REPOSO

Se indican para reposo articular durante el descanso nocturno, y las más frecuentes son para carpos y rodillas; cuando hay sinovitis importante y persistente, sobre todo si hay tendencia o deformidad en flexión.

Se pueden confeccionar en yeso o material termomoldeables. Y deben respetar la deformidad.

FÉRULAS DE FUNCIÓN

Se indican para carpos (tipo cock up) o para articulaciones interfalángicas proximales

(PIF) cuando la articulación es inestable por falta de fuerza muscular especialmente extensora o por debilidad de las partes blandas, sobre todo cuando el niño debe realizar una tarea prolongada como escribir en la escuela.

Las férulas mencionadas son confeccionadas y controladas por el Terapeuta Ocupacional.

COLLAR CERVICAL

En los últimos años, la indicación del collar de gomaespuma en AIJ ha disminuido notablemente, quedando casi relegada al collar de Filadelfia, sólo cuando hay inestabilidad articular que produce sintomatología de irradiación en algunos pocos casos muy severos.

BASTONES O MULETAS

Cuando hay un compromiso importante de caderas, se indican para disminuir la carga de peso sobre los MMII, con el objetivo de facilitar la marcha del paciente, indicando los bastones de apoyo antebraquial en los niños con importante compromiso también en MMSS.

PLANTILLAS Y CALZADO

Las plantillas se indicarán con criterio ortopédico, en un pie flexible que tiene apoyo inadecuado y siempre en plastazote.

El calzado más adecuado para los niños con AIJ es la zapatilla deportiva, porque es liviana, la suela es levemente más alta en el retropié y tiene el contrafuerte rígido, las tres características que facilitan la marcha.

Hay evidencia sobre que el uso de calzado deportivo más plantillas en AIJ mejoran la marcha, la capacidad funcional y disminuyen el dolor de pies en la última semana. (15) *Nivel de evidencia 2*

Bibliografía:

1. T.Takken, M.Van Brussel, R.H.H.Engelbert, J.Van Der Net, W.Kuis, P.J.Helders. Exercise

- therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008; 44:287-97.
2. Sing-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V, Bar-Or O, et al. The effects of Vigorous Exercise Training on Physical Function in children with Arthritis: A randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57(7), 1202-1210.
 3. Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, Woo P. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess.* 2005 Oct;9(39):iii-iv, ix-x, 1-59.
 4. Takken T, Van Der Net J, Kuis W, Helden PJM. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Nov; 42(11), 1408-1414.
 5. Van Brusel M, Lelieveld OTHM, Van Der Net J, Engelbert RHH, Helden PJM, Takken T. Aerobic and anaerobic exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis rheum* 2007 ; 57(6), 891-7 (62 pac. + grupo control) *Nivel de Evidencia 3*
 6. Manuela Giannini, Elizabeth Protas. Exercise response in children with and without Juvenile Rheumatoid Arthritis: A case-comparison Study. *Physical Ther* 1992 :72 (5), 365-72. *Research Report. 30 p. y 30 g.c. Nivel de Evidencia 3*
 7. Yukiko Kimura and Gary A. Walco. Treatment of chronic pain in pediatric rheumatic disease. *Nat clin Pract Rheumatol* 2007.Ap;3(4):210-8 *Review*
 8. Debbie Ehrmann Feldman, Mirella De Civita, Patricia L. Dobkin, Peter N. Malleson, Garbis Meshefedjian, and Ciarán M. Duffy. Effect of Adherence to Treatment on Short-term Outcomes in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Aug 15; 57(6): 905-12
 9. J.Hackett, B.Johndon, A. Parkin and T.Southwood. Paediatric Rheumatology: Clinical practice Review. Physiotherapy and Occupational Therapy for Juvenile Chronic Arthritis: Custom and Practice in five centres in the UK, USA and Canada. *Br J Rheumatol* 1996;35:695-699.
 10. Work Group Recommendations: 2002 Exercise and Physical Activity Conference, St. Louis, Missouri. Session V: Evidence of benefit of exercise and Physical Activity in Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;49(3):453-54.
 - 11.
 12. Susan Klepper. Exercise and fitness in children with arthritis: Evidence of benefits for exercise and Physical Activity. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):435-43.
 13. Philpott J, Houghton K, Luke A, Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatric Child Health* 2010;15(4), 213-18.
 13. Gualano b, Sá Pinto L, Perondi B, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun rev.* 2010 Jun; 9(8): 569-73 *Review*

14. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators inflamm*2008; 2008:109502
Review

15. Gannotti ME, Nahorniak M, Gorton GE 3rd. Et al. Can exercise influence low bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis? *Pediatr Phys Ther* 2007 summer; 19(2):128-39
Review

16. Iglesias MJ, Cuttica RJ, Herrera Calvo M, Micelotta M, Pringe A, Brusco MI. Design and validation of a new Scale to assess the functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;24(6): 713-18