

FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO PATOLOGÍAS FRECUENTES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

FARMACOTERAPIA DE LA PATOLOGÍA REUMATOLÓGICA PEDIÁTRICA: AIJ Y PATOLOGÍAS RELACIONADAS.

Bossacoma Busquets F., Latre Gorbe C.

Farmacéuticos adjuntos. Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu - Esplugues de Llobregat. Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas en la infancia y adolescencia tienen gran relevancia en la actualidad por ser consideradas una de las causas más importantes de reducción de la calidad de vida en el niño. Producen una repercusión negativa tanto a nivel social como psicológico, debido en parte al efecto que supone en el niño dejar de realizar en mayor o menor medida las actividades habituales diarias, sin olvidar además el impacto de éstas en el entorno familiar y escolar. (1)

El diagnóstico precoz de estas enfermedades posibilita iniciar un tratamiento adecuado de forma temprana, lo que, con los medios disponibles en la actualidad, mejora significativamente el pronóstico de estas enfermedades. (1,2)

En la tabla 1 se pueden ver los principales grupos de enfermedades reumatológicas del paciente pediátrico. (2)



TABLA 1. GRUPOS DE ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Enfermedades osteomusculares inflamatorias	Conectivopatías	Vasculitis	Otras
Artritis idiopática juvenil	Lupus eritematoso sistémico	Arteritis de Takayasu	Síndromes autoinflamatorios
Espondiloartropatías	Dermatomiositis	Enfermedad de Kawasaki	Fibromialgia
	Esclerodermia	Granulomatosis de Wegener	Infecciones aparato locomotor
	Enfermedad de Sjögren	Síndrome de Churg-Strauss	Osteoporosis y otras alteraciones del metabolismo óseo
		Síndrome de Behçet	Síndrome de dolor musculoesquelético nocturno
		Poliarteritis nodosa	Hiperlaxitud
		Púrpura de Schonlein-Henoch	Distrofia simpático-refleja

Nos centraremos en la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), por ser la más prevalente de todas ellas.

2. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Se define como artritis a “la presencia de tumefacción articular o, al menos, de 2 o más de los siguientes signos: dolor espontáneo o a la presión, aumento de calor local, impotencia funcional o limitación a la movilidad”. Esta inflamación crónica de la membrana sinovial puede llegar a destruir estructuras articulares, produciendo un deterioro funcional irreversible. (3)

El término AIJ engloba a cualquier artritis de al menos seis semanas de evolución, de causa desconocida (idiopática) y con un inicio antes de los 16 años de edad (juvenil). La clínica es variable y se duda si consiste en una única enfermedad con distintas formas de presentación y de evolución, o si son diferentes enfermedades. Todas ellas tienen en común una inflamación articular crónica. (3-5).

La primera vez que se habló de esta enfermedad fue en 1867, por Cornil. Posteriormente, en 1890, Diamant-Berger ya aceptaba la existencia de diferencias clínicas. En 1897, Still describe a un paciente con afectación ganglionar, visceral y fiebre, diferenciándose desde entonces esta forma de las que

mostraban una participación articular predominante. Pero no es hasta 1940 cuando Coss y Boots introducen la denominación de “artritis reumatoide juvenil”, la cual fue de uso común durante muchos años. (3)

La AIJ ha recibido diferentes nombres, como artritis crónica juvenil (ACJ) (EULAR, Europa), artritis reumatoide juvenil (ARJ) (ACR, América), con diferentes criterios de clasificación, que llevaban a una heterogeneidad en el diagnóstico, dificultando tanto la investigación como la atención al paciente. En 1993, la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR), estableció un grupo de trabajo para determinar unos criterios “unificados, aceptables y aplicables internacionalmente... con el fin de facilitar la investigación y la atención de los pacientes”. A diferencia de clasificaciones anteriores, la propuesta por ILAR ha sido revisada en dos ocasiones y validada internacionalmente en distintos países, entre ellos, España. (Tabla 2)(4). Más adelante se comentarán las características principales de los diferentes tipos de AIJ, según la clasificación actual (1).

TABLA 2. EVOLUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA AIJ

ACR 1977	EULAR 1977	ILAR 1993
ARJ	ACJ	AIJ
Sistémica	Sistémica	Sistémica
Pauciarticular	Pauciarticular	Oligoarticular - persistente - extendida
Poliarticular	ACJ poliarticular	Poliarticular FR-*
	Artritis Reumatoide Juvenil	Poliarticular FR+*
	Artritis psoriásica juvenil	Artritis psoriásica
	Espondilitis anquilosante juvenil	Artritis relacionada con entesitis
		Artritis indiferenciada

*FR: Factor Reumatoide

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, en países desarrollados su incidencia es de 8-14/100 000 niños menores de 16 años, mientras que su prevalencia se encuentra entre 60-80 y 400/100 000. La distribución de las distintas formas clínicas se representa en la Tabla 3. (4,6,7,8)

TABLA 3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DIFERENTES FORMAS CLÍNICAS DE AIJ

Forma clínica	Frecuencia	Edad de aparición	Sexo
AIJ sistémica	4-17%	cualquiera	
AIJ oligoarticular	27-56%	Primera infancia, pico a los 2-4 años	>>>>>
AIJ poliarticular FR (+)	2-7%	Infancia tardía o adolescencia	>>
AIJ poliarticular FR (-)	11-28%	Distribución bifásica, 1er pico a los 2-4 años, 2º a los 6-12 años	>>
Artritis relacionada con entesitis	3-11%	Infancia tardía o adolescencia	<<
Artritis psoriásica	2-11%	Distribución bifásica, 1er pico a los 2-4 años, 2º a los 9-11 años	>
Artritis indefinida	11-21%		

2.1 ETIOPATOGENIA

La AIJ es, por definición, una enfermedad de origen desconocido. Se admite la presencia de cierta susceptibilidad genética (HLAs, polimorfismos de genes relacionados con interleucinas, por ejemplo) responsable de una respuesta inmunitaria anómala frente determinados factores desencadenantes (infecciones bacterianas y víricas, vacunaciones, traumatismos, estrés, temperatura), que favorecería la cronicidad del proceso inflamatorio. (3,5)

2.2. CLASIFICACIÓN AIJ

La Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) propuso en Santiago de Chile (1995) la unificación de los criterios y la denominación genérica de AIJ, que actualmente es la que está en uso. Tras las revisiones realizadas en Durban (1997) y Edmonton (2001), se admiten 7 categorías clínicas basándose

en su forma de presentación y características clínicas (tabla 4) (4), así como en unos criterios de exclusión (tabla 5) (3,4) que se identifican con las letras a, b, c, d, e, y que se citan a continuación: (3, 4, 9, 10)

- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado.
- Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón HLA-B27 positivo.
- Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado.
- Presencia de factor reumatoide IgM en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí.
- AIJ sistémica en el paciente.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS MÁS FRECUENTES DE LOS SUPTIPOS DE AIJ

TIPO AIJ	ARTICULACIONES AFECTADAS	SÍNTOMAS EXTRAARTICULARES	ANALÍTICAS
AIJ sistémica	Inicio Oligoarticular: caderas, rodilla Poliarticular: muñecas y vértebras	Fiebre, exantema evanescente, adenopatías. Serositis, hepatoesplenomegalia, alteraciones crecimiento	Anemia, leuco y trombocitosis, elevación reactantes fase aguda
Oligoarticular persistente	<5 art./rodilla, tobillo	Uveítis ant. crónica (20%). Dismetrias	ANA+, ac. anticardiolipina+ 16%
Oligoarticular extendida	>5 art después 6 m/asimétricas		
Poliarticular FR (+)	Pequeñas, simétricas	Febrícula, astenia.	Anemia, leucocitosis, hipergammaglobulinemia, reactantes de fase aguda elevados, FR + o -, ANA + 25%, ac anticitrulina +
Poliarticular FR (-)	Pequeñas, carpo, tarso	Rigidez matutina, nódulos reumatoides	HLA B27+
Artritis relacionada con entesitis	Inicio extremidades inferiores grandes, asimétricas. Luego, sacroilíacas y columna	Uveítis ocasional. Discapacidad importante si afectación axial	
Psoriásica	Inicio articulaciones grandes, asimétrica, falanges	Alteraciones psoriáticas en piel o uñas	ANA + en el 30-50%

TABLA 5. CATEGORÍAS CLÍNICAS de la AIJ (ILAR). Criterios de inclusión y exclusión.

Categoría clínica	Criterios inclusión		Criterios exclusión
AIJ SISTÉMICA	Artritis + fiebre 2 semanas evolución + exantema evanescente		a,b,c,d
	Sin artritis: 1 o 2 criterios previos + 2:	Adenopatías	
		Serositis	
		Hepatoesplenomegalia	
AIJ OLIGOARTICULAR	Artritis en menos de 4 articulaciones		a,b,c,d,e
	Persistente: < o = 4 articulaciones 6 meses post-inicio		
	Extendida: 5 o + articulaciones en los 6 meses desde inicio		
POLIARTICULAR FR (+)	Artritis en 5 o + articulaciones, 6 primeros meses, 2 determinaciones FR (+) con intervalo de 3 meses		a,b,c,e
POLIARTICULAR FR (-)	Artritis en 5 o + articulaciones, 6 primeros meses, FR (-)		a,b,c,d,e
ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS	Artritis+entesitis		a,d,e
	Artritis o entesitis + 2 signos:	dolor (sacroilíaco, o inflamatorio lumbosacro	
		HLA B27+	
		Inicio varones > 6 años	
		Uveítis anterior aguda	
		Antecedente de sacroileítis, espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, EII, síndrome de Reiter, uveítis anterior en familiar de 1er grado	
ARTRITIS PSORIÁSICA	Artritis y psoriasis		b,c,d,e
	Artritis y 2 o más signos:	Dactilitis	
		Onicólisis (pocillos ungueales)	
		Psoriasis en familiar de 1er grado	
ARTRITIS INDIFERENCIADAS	Artritis que no cumplen criterios de ninguna categoría o cumplen criterios de más de una categoría		

• AIJ SISTÉMICA

La AIJ sistémica ha sido reconocida como una forma única en las artritis crónicas de la infancia en las tres clasificaciones más comúnmente aceptadas (ACR, EULAR, ILAR), tanto por sus características clínicas como epidemiológicas. Su peor pronóstico a corto y largo plazo la diferencian del resto de las formas clínicas de AIJ. (AEPED AIJs y Frontiers). Representa aproximadamente el 10% de todas las AIJ (3, 5,10) Presenta una sintomatología muy diferenciada del resto de artritis, y se dice que sería equivalente a la enfermedad de Still del adulto. Supone una activación del sistema inmune innato y se ha visto que juegan un papel importante la IL-1 y 6, por lo que se supone un origen autoinflamatorio poligénico. (5) La AIJ sistémica se define como aquella artritis que se presenta en una o más articulaciones, acompañada o precedida por fiebre de al menos dos semanas de duración (siendo necesaria la constatación durante al menos 3 días), y uno o más de los siguientes síntomas: exantema eritematoso evanescente,

linfadenopatía generalizada, hepatomegalia y/o esplenomegalia, serositis. AEPED , AEPED AIJS,ILAR 2004. Al inicio suelen predominar los síntomas extraarticulares. (4, 1, 10) Criterios de exclusión: a), b), c) y d). (4, 1, 10)

• AIJ OLIGOARTICULAR

Artritis que afecta entre una y cuatro articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad. Se reconocen dos subcategorías: persistente, si afecta a 4 o menos articulaciones durante todo el curso de la enfermedad, y extendida, cuando afecta a más de cuatro articulaciones después de los primeros seis meses de enfermedad.

Criterios de exclusión: a), b), c), d) y e). (4, 1, 11)

En general, la afectación extraarticular más importante de las AIJ es la ocular (10-20%), en forma de uveítis anterior o de iridociclitis crónica, que son más frecuentes en casos ANA+ (oligoarticular, poliarticular, psoriásica). Esto obliga a realizar controles oftalmológicos rutinarios desde el diagnóstico, ya que la mayoría son asintomáticas, bilaterales y recurrentes. (3,4)

• AIJ POLIARTICULAR (AIJp)

Se caracteriza por afectar a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad. La presencia de factor reumatoide (FR) IgM durante estos primeros seis meses en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí distingue a la AIJ poliarticular FR(+) de la AIJ poliarticular FR(-). (12)

- **AIJp FR (+):** Se trata de la misma enfermedad que la artritis reumatoide FR+ del adulto. Corresponde a una artritis reumatoide de inicio en la edad pediátrica, con la misma distribución articular, curso evolutivo y tendencia a producir erosiones que en el adulto. Pero en el caso de la población pediátrica, representa una pequeña proporción de todos los pacientes con AIJ (2-7%). (5,12)

La determinación de factor reumatoide tiene que ser positiva en al menos dos ocasiones separadas tres meses entre sí en los primeros seis meses de enfermedad. (1,4,12)

Criterios de exclusión: a), b), c) y e). (1,4,12)

- **AIJp FR (-):** Es el subtipo más frecuente de AIJ poliarticular, representando alrededor del 25% de todas las formas clínicas de AIJ.

Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad y donde la determinación del FR es negativa.

Criterios de exclusión: a), b), c), d) y e). (1,4,12)

Esta forma clínica engloba tres subgrupos de diferentes características: (1,4,5,12)

* Poliartritis asimétrica en niñas de 2-4 años de edad, con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, y alto riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica. Se asocia al HLA-DRB1*0801.

* Poliartritis simétrica que afecta a pequeñas y grandes articulaciones, de inicio sobre los 6-12 años, con ANA negativos, elevación de los reactantes de fase aguda y evolución variable

* Sinovitis seca, que se caracteriza por una mínima tumefacción junto con gran rigidez articular y mínima o nula elevación de la velocidad de sedimentación y de los demás reactantes de fase aguda.

• ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS

AIJ que cursa con artritis y entesitis, o artritis o entesitis y al menos dos de los siguientes signos: presencia o antecedentes de dolor sacroiliaco y/o de dolor lumbosacro de características inflamatorias, presencia del antígeno HLA-B27, artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón, uveítis anterior aguda (sintomática), antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado. (4-5)

Criterios de exclusión: a), d) y e). (4-5)

• ARTRITIS PSORIÁSICA

Se define como aquella entidad que presenta artritis y psoriasis, o bien artritis y al menos dos de los siguientes síntomas: dactilitis, punteado ungueal u onicólisis, psoriasis en un familiar de primer grado. (4-5)

Criterios de exclusión: b), c), d) y e) (4-5)

• ARTRITIS INDIFERENCIADA

Se trata, por definición, de una entidad heterogénea, ya que incluye pacientes con artritis que, o bien no cumplen criterios de ninguna de las categorías anteriormente citadas, o bien cumple más de uno. (4-5)

2.3. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS

La Artritis Idiopática Juvenil es una enfermedad inflamatoria crónica posible causante de discapacidad. Los cambios articulares frecuentemente de origen autoinmunitario comprenden inflamación y posterior erosión de las articulaciones fruto de la sobreactivación de osteoclastos y fibroblastos.

El principal objetivo del tratamiento es evitar la destrucción del cartílago disminuyendo la inflamación articular. Actualmente se recomienda iniciar una terapia agresiva precoz, para evitar el deterioro precoz del cartílago a raíz de la inflamación y mejorar la calidad de vida. (3)

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la AIJ pueden dividirse en:

- Agentes de primera línea: antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Agentes de segunda línea:
 - Antiinflamatorios esteroideos/Corticoides.
 - Inmunomoduladores (FAME).
 - Agentes biológicos.

Como existe el riesgo de que se instaure un daño articular crónico, la terapia inicial tiene que ser precoz y agresiva. Tradicionalmente, los fármacos de primera elección al inicio de la terapia son la combinación de un FAME y AINE's, aunque cada vez más se aboga a un inicio precoz con agentes biológicos.

La monoterapia con AINE's no suele controlar el proceso inflamatorio, por lo que en la mayoría de casos se asocia a corticoides, inmunomoduladores y/o biológicos.

Los AINE's más utilizados en la AIJ son (Salicilatos: ácido acetilsalicílico /Indolacéticos: Indometacina/Arilpropiónicos: Ibuprofeno y naproxeno/ Arilacéticos: Diclofenaco).

Desafortunadamente, no hay manera de predecir qué AINE es el más adecuado para cada paciente. El ácido acetilsalicílico era hace ya años el de primera elección, pero en la actualidad está contraindicado su uso a altas dosis en pediatría por su relación con el síndrome de Reye.

El empleo de antiinflamatorios esteroideos o corticoides por vía oral o intravenosos en niños se ve limitado por su toxicidad, actualmente se usan para frenar brotes de mala respuesta, en dosis puntuales o a dosis mínimas durante el menor tiempo posible (máximo 6 meses). (13) En la AIJ de afectación oligoarticular también son útiles en forma de inyecciones intraarticulares con corticoides de acción larga como el hexacetónido de triamcinolona. (14)

A.1. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME's), de primera línea

Metotrexato (MTX)

Es el fármaco de elección y el más recomendado para el tratamiento de la AIJ moderada a grave. Es un antagonista del ácido fólico, inhibidor de la di-hidrofolato reductasa, de eliminación por vía biliar y renal, usado también en terapia antineoplásica (15).

Se considera que produce una mejoría rápida de la enfermedad, instaurándose su efecto a las 3-6 semanas tras su inicio y alcanzándose el máximo de acción a los 3 meses. Puede usarse por vía subcutánea o intramuscular a dosis de 10-15 mg/m²/semana o vía oral teniendo en cuenta que la absorción puede saturarse y la disponibilidad es de un 10-15% menor (3). Sus reacciones adversas más frecuentes son alopecia, anemia, elevación de las transaminasas y trastornos gastrointestinales que parecen disminuir con la administración concomitante de ácido fólico. La adición de ácido fólico sirve para evitar la aparición de efectos adversos pero su uso no es obligatorio a las dosis de MTX usadas para el tratamiento de AIJ.

Leflunomida

Derivado isoxazólico cuyo metabolito activo inhibe la síntesis de pirimidinas, inhibe la deshidrogenasa de dihidroorotato, provocando una disminución de los niveles de linfocitos T, actuando así como inmunosupresor. Entre sus efectos adversos figuran diarrea, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas y existe riesgo de insuficiencia hepática. Su semivida prolongada incrementa el riesgo de toxicidad por acumulación. Aunque su uso no es muy extenso en pediatría, se reserva para enfermos de AIJ poliarticular con mala respuesta a MTX (16, 3).

Hidroxcloroquina

Fármaco que se utiliza fundamentalmente en la prevención y el tratamiento de la malaria o paludismo, igual que cloroquina. Por mecanismo desconocido tiene propiedades antiinflamatorias, se cree que disminuyen la quimiotaxis de linfocitos T, y se utilizan en combinación con MTX y/o sulfasalazina en la artritis reumatoide. Las dosis elevadas a veces han provocado retinopatías. Un compuesto similar, mepacrina, se utiliza en algunas ocasiones en reumatología como tratamiento del lupus eritematoso discoide. (3,13)

Sulfasalazina

Fármaco resultante de la combinación del 5-ASA y sulfapiridina (una sulfamida). De elección en casos que se presenten con espondiloartropatía a 30-50mg/kg/día y en formas leves de artritis. (3,13)

A.2. FAME's de segunda línea (actualmente en desuso)

Penicilamina (o dimetilcisteína)

Producto de la hidrólisis de la penicilina, es activo frente a la artritis reumatoide, concretamente su D-isómero. Tiene también actividad como quelante de metales, es útil en la enfermedad de Wilson y la intoxicación por metales pesados. Aunque presente una gran actividad frente a la artritis reumatoide, clasificado también como modificador de la enfermedad, un 40% de los pacientes se ven afectados por reacciones adversas graves que obligan a disminuir la dosis o cambiar de fármaco antirreumático.

Sales de oro

Utilizadas en muy pocos casos como terapia de elección. Actualmente han pasado a un segundo plano del plan terapéutico debido a su toxicidad. Los compuestos utilizados son aurotiomalato sódico (IM) y auranofina (VO). El efecto de los compuestos de oro tiene lugar cuando han transcurrido entre 3 y 4 meses. No se conoce bien cuál es el mecanismo de

acción, pero auranofina, no aurotiomalato, parece inhibir la inducción de IL-1 y TNF- α .

Varios inmunosupresores y citotóxicos, como ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, han sido usados como tratamiento de segunda línea en aquellos casos graves, ciclosporina se asociará en el caso que se presente síndrome de activación macrofágica. (3,13)

B. Terapia biológica

Terapia efectiva y con poca toxicidad, aunque costosa. Se deben usar en pacientes con artritis de moderada a grave que no hayan respondido a los fármacos de primera línea. No obstante, hay expertos que concluyen que en casos graves de poliartitis, donde se requiera una acción rápida y efectiva, deberían usarse estos fármacos biológicos incluso antes que el MTX. Hay que tener presente que combinaciones de agentes biológicos pueden presentar problemas de seguridad, como ejemplo, anakinra y anti-TNF en combinación, se relaciona con un aumento significativo del riesgo de infección. Por ello, actualmente aún es necesaria la realización de ensayos clínicos para identificar qué combinaciones son efectivas y a su vez más seguras en los casos más refractarios o agresivos, así como para determinar las dosis y la duración de estos tratamientos con fármacos biológicos combinados.

B.1. De entre los agentes biológicos que inhiben, bloquean o antagonizan el TNF encontramos:

IgG anti-TNF:

Adalimumab (Anticuerpo monoclonal humanizado, usado por vía Subcutánea (SC)) e **Infliximab** (Anticuerpo monoclonal quimérico usado por vía Intravenosa (IV)) son usados en terapias de AIJ. Adalimumab se administra quincenalmente a 24mg/m² hasta 40mg, se usa en AIJ poliarticular asociado con uveítis, pudiéndose asociar a MTX si no hubiera respuesta suficiente al agente biológico. (17,18)

Certolizumab es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF- α conjugado con polietilenglicol (pegilado). (19)

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF a sus receptores. (20)

Etanercept es una proteína de fusión conteniendo un fragmento soluble del receptor p75 para dos moléculas de TNF- α , usado por vía subcutánea, disminuye la actividad inflamatoria de la citoquina. Se administra 2 veces por semana y está indicado en pacientes AIJ poliarticular resistentes a MTX. (21)

B.2. De entre los fármacos de terapia biológica que no interfieren en el mecanismo del TNF, encontramos:

Anakinra es una forma recombinante del receptor de IL-1 humano. Actúa antagonizando dicho receptor y disminuyendo los niveles de esta interleucina. Se ha visto que disminuye la destrucción del cartílago, aunque por ficha técnica no tiene indicación para AIJ. (22)

Canakinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL1): ha mostrado ser eficaz en pacientes con AIJ sistémica, y tiene indicación por ficha técnica. (23)

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas, inhibiendo la señalización mediada por dichos receptores. Éste fármaco biológico está aprobado para el tratamiento de AIJ en pacientes mayores de 2 años. Las dosis utilizadas son de 12mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes cuyo peso sea menor de 30kg y de 8mg/kg cada dos semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30kg. (3, 24)

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. Indicado en la AIJ poliarticular.

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta

inmune para mediar la lisis de las células B. Está indicado para muchos usos distintos, uno de ellos la artritis reumatoide.

C. Otras terapias descritas para AR

Inmunoglobulinas Intravenosas (IgIV):

En estudios preliminares se describieron como muy efectivas en la AIJ pero, posteriormente, ensayos controlados demostraron que su beneficio es muy limitado. (13)

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):

Alternativa terapéutica usada muy raramente para casos muy agresivos y refractarios a los tratamientos descritos anteriormente ya que tienen una relación riesgo-beneficio mucho menos favorable que los agentes biológicos modernos. (13)

Rehabilitación:

La rehabilitación juega un papel importante en la recuperación de la movilidad articular y de la masa y la fuerza muscular. La intensidad y características de los ejercicios a realizar se tienen que ajustar a la fase de enfermedad en la que se encuentren los pacientes. Hay que subrayar que con los tratamientos actuales y la precocidad del inicio de terapias más agresivas la rehabilitación cada vez es menos utilizada. (13)

Tabla de Recomendación de tratamiento en AIJ (3)

CATEGORIA DE ARTRITIS	ACTIVIDAD	AINE	CORTICOIDE	FAME's	AGENTE BIOLÓGICO
A. ≤4 articulaciones afectadas (aa.)	Poca actividad	Monoterapia	Infiltración de Triamcinolona	MTX	
	Alta actividad	Monoterapia	Infiltración de Triamcinolona		Anti TNF
A. CON ENTESITIS			Infiltración de Triamcinolona	Sulfasalazina	
A. ≥5 aa.	Con actividad persistente	No iniciar en Monoterapia	Infiltración de Triamcinolona	MTX o Leflunomida	antiTNF, si no responde 2º antiTNF, sino Abatacept
A. Sacroiliacas					Únicamente valora tratamiento biológico
A. sistémicas	Sin artritis activa	Monoterapia solo un mes	Sistémicos (si fiebre)	Ciclosporina	Valorar AntiIL-1 si se mantiene activa (No en síndrome de activación macrofágica)
	Con artritis activa	Monoterapia solo un mes	Infiltración de Triamcinolona	MTX	Anti- TNF o AntiIL1
Uveítis			Tópicos	MTX	

4. CONCLUSIONES

Las enfermedades reumatológicas en la infancia son poco frecuentes pero potencialmente graves, pudiendo suponer una importante disminución en la calidad de vida del paciente pediátrico. (1-4)

El término artritis idiopática juvenil (AIJ) engloba a todas las artritis de causa desconocida de al menos seis semanas de evolución de inicio antes de los 16 años de edad. Se trata de la enfermedad reumática más frecuente en niños. (3). Las causas y la etiopatogenia aún no se conocen del todo bien, a pesar de los avances en inflamación, inmunidad y genética. (3,4)

El pediatra general debe estar bien familiarizado con la AIJ para seguir la evolución de estos pacientes y atenderlos en coordinación con un equipo multidisciplinar. (2,3)

Metotrexato es el fármaco modificador de la enfermedad de elección en la mayoría de manifestaciones de artritis en pediatría. (3,4,15)

Los Agentes biológicos representan un importante eje terapéutico al modificar la patogenia de la enfermedad, actuando contra moléculas de adhesión, citosinas, linfocitos B o T. (3)

Los agentes biológicos mejor conocidos en Pediatría son los que se han citado, especialmente los inhibidores de TNF-α. (3,13)

BIBLIOGRAFIA:

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31: 390-2.
2. Prada Ojeda A, Otón Sánchez MT. Las enfermedades reumatológicas en el niño: características fundamentales que reconocer en una consulta de Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria 2013;15: 275-281
3. Solís Sánchez P. Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). Pediatr Integral 2013; XVII(1): 24-33
4. Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:1-8
5. Ruperto N, Martini A. Current medical treatments for juvenile idiopathic arthritis. Frontiers in pharmacology, October 2011 (2): 1-8.
6. Gäre BA, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study. Pediatrics. 1992;90:950-8.
7. Grupo Español de Reumatología Pediátrica. Registro Nacional de Enfermedades Reumáticas Infantiles. An Esp Pediatr. 1996;45:346-50.
8. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. Pediatrics. 1996;98:84-90.
9. Ringold S, Weiss P et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis & Rheumatism, October 2013, Vol. 65 (10): 2499-2512.
10. Calvo Penadés I. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:27-36.
11. Marco Puche A, Lopez Montesinos B, Calvo Penades I. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:9-19.
12. Inocencio Arocena J, Casado Picon R. Artritis idiopática juvenil poliarticular. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:21-6.
13. Estevan Valverde Molina. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. 2011 Elsevier España, S.L.
14. Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intraarticular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literatura review. Rheumatol Int 2011, Jun; 31(6): 749-56.
15. Metotrexato-Wyeth®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
16. Leflunomide-Normon®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
17. Humira®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
18. Remicade®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
19. Cimzia®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
20. Simponi®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
21. Enbrel®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
22. Kineret®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
23. Ilaris®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
24. Roactemra®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
25. Orencia®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].
26. Mabthera®. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2016. [Consultado en mayo de 2016].

FORMACIÓN DICAF / CURSO ONLINE:

Patología infecciosa en el paciente pediátrico.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Rosa Farré Riba y realizado por farmacéuticos y médicos del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

4,7 créditos



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>

Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>



www.dicaf.es