

# Artritis reumatoide juvenil. Recomendaciones preliminares para la utilización de bloqueadores del factor de necrosis tumoral

Clara Malagón\*, Pilar Gómez\*, Ruth Erazo\*

## Resumen

En este artículo hacemos una revisión extensa sobre la artritis reumatoide juvenil (ARJ), su curso clínico, el impacto de la enfermedad, las clases funcionales, el tratamiento, el pronóstico y la utilización de agentes biológicos. Se hacen las recomendaciones preliminares para la utilización de bloqueadores del factor de necrosis tumoral.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide juvenil, terapia biológica, terapia con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-FNT)

## Summary

In this paper we made an extensive review about the juvenile rheumatoid arthritis (JRA), clinical course, impact of the disease, functional class, treatment, prognosis, and use of biologic agents. We also describe the preliminary recommendations for the use of tumor necrosis factor in JRA.

**Key Words:** Juvenil rheumatoid arthritis, biologic therapy, anti-tumor necrosis factor therapy (anti-TNF)

## Definición

La artritis reumatoide juvenil (ARJ) es un trastorno heterogéneo que presenta un debut, un curso clínico y un pronóstico ampliamente variables. Es la primera causa

de artritis crónica en la edad pediátrica y es la más común de las enfermedades autoinmunes en este grupo de edad. Se reconocen tres subtipos con presentación clínica, curso y complicaciones diferentes. El Colegio Americano de Reumatología estableció los siguientes criterios diagnósticos en 1977: edad de inicio antes de los 16 años, artritis de curso crónico (mayor de seis a ocho semanas), signos directos de artritis (derrame sinovial) o presencia de dos o más signos indirectos de artritis (dolor a la palpación o con el movimiento articular, o pérdida funcional articular) y la exclusión de otras causas de artritis. Según su forma de inicio se clasifican en: oligoartricular, poliarticular y sistémica. Estos criterios fueron validados en 1986 y se incluyeron los subtipos según el curso clínico<sup>1</sup>.

La forma oligoartricular es la más común. Aproximadamente la mitad de los pacientes pertenece a este subgrupo. Se presenta predominantemente en el sexo femenino. Afecta menos de cinco articulaciones. Puede ser benigna, pero una tercera parte de los pacientes desarrolla poliartitis ("oligoartitis extendida"). No se presentan síntomas sistémicos, pero tiende a comprometer el ojo. La uveítis es habitualmente subclínica y puede ser aguda, crónica o recurrente. Su frecuencia fluctúa entre 15 y 70%. En 70 y 80% de los pacientes se detecta la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN) y usualmente el factor reumatoideo es negativo. El pronóstico es bueno, siendo más reservado cuando cursa con oligoartritis extendida o con uveítis crónica.

La segunda forma más frecuente es la poliarticular. Tiende a ser simétrica, a afectar articulaciones de todos los tamaños y cursa con complicaciones sistémicas

\* Peditras reumatólogas. Asociación Colombiana de Reumatología.

como anemia o desnutrición, y puede comprometer varios órganos internos. Sin embargo, el compromiso ocular es menos frecuente que en la oligoartritis. En la mitad de los pacientes se detecta AAN(+). En 15 a 25% de los casos el factor reumatoideo es positivo. Las formas seropositivas son más severas y persistentes, por lo cual se utiliza la denominación de “patrón adulto de la ARJ”.

La forma sistémica de la ARJ es el subtipo menos común (10 a 20% de los casos). Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo síndrome febril prolongado. Puede simular infecciones crónicas, tumor ocular u otras enfermedades autoinmunes. El diagnóstico puede ser muy difícil, especialmente cuando la artritis no está presente desde el inicio del cuadro clínico. La fiebre se asocia a erupción (rash) evanescente, serositis, visceromegalia, linfadenopatía. La artritis tiende a ser poliarticular y cuando es persistente, habitualmente es severa y deformante. La anemia y una importante leucocitosis con neutrofilia, son los hallazgos hematológicos más comunes. También se observa trombocitosis. Característicamente, tanto el factor reumatoideo como los AAN son negativos. La uveítis es muy rara en este subtipo de ARJ. El pronóstico es reservado cuando hay artritis persistente<sup>1</sup>.

### Curso clínico y pronóstico

El seguimiento a largo plazo de grandes grupos de pacientes ha permitido establecer que aproximadamente 20 a 30% responde bien al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pero que el restante 70 a 80% no remite fácilmente. Puede requerir tratamiento prolongado con inmunomoduladores o inmunosupresores, o incluso ser refractarios al tratamiento. Se sabe que aproximadamente 70 a 80% de los pacientes está en remisión permanente antes de alcanzar la edad adulta, pero más de la mitad de las personas con poliartritis o ARJ sistémica está aún activa después de cinco años del inicio de la enfermedad.

Existe una estrecha relación entre la duración de la enfermedad, el tipo y la severidad de las complicaciones y secuelas. Se ha establecido que el curso de la enfermedad durante el primer año es un marcador pronóstico importante. Por lo tanto, el diagnóstico temprano, la selección adecuada del tratamiento y la buena adherencia al mismo son determinantes.

Las complicaciones durante la enfermedad activa se relacionan con el grado del daño articular, el déficit funcional, las alteraciones locales y sistémicas del crecimiento, las complicaciones hematológicas y las complicaciones derivadas del compromiso de órganos internos, además de los efectos secundarios de las drogas antirreumáticas. Las principales secuelas se relacionan con déficit funcional permanente, retraso pondoestatural, osteoporosis, discapacidad escolar y laboral, etc. La morbilidad derivada del tratamiento farmacológico incluye gastritis por AINE, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad, osteoporosis agravada o inducida por drogas, reacciones de hipersensibilidad, etc<sup>2</sup>.

La definición de pacientes de “alto riesgo” se aplica a aquellos que presentan uno o más factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones y un pronóstico más reservado. Por lo tanto, se requiere identificar estos factores en forma temprana para que el beneficio del tratamiento se establezca objetivamente o para contemplar en forma oportuna otras opciones terapéuticas. Se busca inducir la remisión de la actividad inflamatoria y detectar tempranamente las complicaciones, en un esfuerzo continuo para optimizar el pronóstico y la calidad de vida. Está establecido que los inmunosupresores y los medicamentos biológicos no se deben reservar para el tratamiento de los pacientes complicados, ya que estos medicamentos son más útiles cuando se administran a pacientes que potencialmente pueden presentar una enfermedad grave, y se disminuye así el riesgo y la severidad de las complicaciones.

La presencia del factor reumatoideo es un marcador de enfermedad severa. Las formas seropositivas, tanto poliarticulares como oligoarticulares, deben considerarse como de alto riesgo. Las deformaciones articulares y las erosiones óseas son comunes en estos pacientes, aun en fases tempranas de la enfermedad. Tienen mayor tendencia a presentar compromiso de órganos internos y a desarrollar vasculitis reumatoide. Adicionalmente, presentan menor tendencia a la remisión permanente y las secuelas acumulativas son mayores. También se observan formas de poliartritis erosiva más severas y deformantes, especialmente cuando se asocian a un prominente compromiso de las manos y las caderas desde el inicio, a nódulos reumatoideos, o a la formación temprana de quistes sinoviales.

Estudios de inmunogenética han permitido identificar genes de riesgo para el desarrollo de determinadas

complicaciones. Existe una asociación positiva entre el HLA DR4 y la presencia de factor reumatoideo. La presencia de HLA DQ A1\* 0101 también se asocia a poliartritis erosiva, pero en estos casos existe un menor riesgo de desarrollar uveítis crónica. En los pacientes con “patrón adulto de ARJ”, se ha detectado una mayor frecuencia de DR4 y de TCR V BETA 14. Los pacientes con oligoartritis de inicio temprano tienen mayor riesgo de desarrollar uveítis si tienen el DR5. DR8.

Entre 20 y 35% de los pacientes con ARJ desarrollan una forma erosiva de la enfermedad. Si se detectan erosiones óseas o lesiones subcondrales en forma temprana (en el primer año de evolución), éstas se asocian al desarrollo de enfermedad erosiva persistente y severa. Habitualmente son del tipo poliarticular y sistémico. En las formas activas de enfermedad por más de 10 años, la frecuencia de erosiones asciende hasta 55 a 59%.

El inicio sistémico de la ARJ con compromiso poliarticular temprano es un marcador de riesgo para formas severas de la enfermedad. La ARJ asociada a persistencia de enfermedad sistémica, poliartritis, recuentos leucocitarios  $>20.000/\text{mm}^3$ , trombocitosis  $>600.000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $<10\text{ gr/dl}$  y VSG  $>40\text{mm/h}$ , tiende a ser más severa.

También han de considerarse de alto riesgo los pacientes que fueron diagnosticados en forma tardía y aquellos que cumplen el tratamiento en forma irregular, sin un adecuado seguimiento para determinar la respuesta al mismo, detectar oportunamente la aparición de complicaciones y monitorizar adecuadamente los efectos secundarios de las medicaciones<sup>3</sup>.

## Tratamiento

Existe consenso acerca de los principios del tratamiento del paciente con ARJ. Éste incluye un tratamiento farmacológico, individualizado, dinámico y oportuno, orientado a controlar el proceso inflamatorio e idealmente a conducir a la remisión de la enfermedad. Debe asociarse a un programa de rehabilitación que está orientado a preservar la funcionalidad del paciente, promover su recuperación y prevenir déficit en la funcionalidad del paciente para sus actividades cotidianas, de escolaridad y recreativas. Los aspectos nutricionales deben atenderse en forma dinámica y oportuna, ya que la desnutrición es un problema frecuente en estos pacientes y generalmente es de etiología multifactorial.

Toda enfermedad crónica y que potencialmente pueda originar discapacidad en un paciente pediátrico tiene un impacto a nivel psicosocial en el paciente y en su núcleo familiar y escolar. Posteriormente, pueden presentarse grados variables de discapacidad laboral. La atención oportuna de estos problemas es importante y debe asociarse a programas educativos para el paciente y su familia, que promuevan una buena adherencia al tratamiento ya que ésta es indispensable para asegurar el éxito del programa terapéutico. Lo ideal es que el paciente sea manejado por un grupo interdisciplinario que atienda en forma integral y dinámica todos los aspectos anteriormente mencionados<sup>4</sup>.

Se han unificado y validado los criterios para definir la actividad de la enfermedad. Éstos incluyen parámetros clínicos, paraclínicos y pruebas funcionales. Estos criterios también se utilizan para valorar el beneficio del tratamiento establecido y definir si el paciente es o no respondedor, y si es necesario modificar el esquema terapéutico orientado a controlar la inflamación e inducir la remisión.

La identificación temprana de pacientes de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad severa es importante para que en forma oportuna se les brinde un tratamiento individualizado, dinámico e integral, ya que esto repercutirá positivamente en el pronóstico. Por otro lado, existen formas benignas de ARJ que no justifican la utilización de tratamientos con medicaciones que potencialmente puedan inducir una toxicidad importante<sup>5</sup>.

Son de alto riesgo los pacientes que presentan una pobre respuesta a los AINE y aquellos en quienes no se observa una respuesta satisfactoria o sostenida con los inmunomoduladores. No se han identificado factores que permitan diferenciar los “pacientes respondedores” de los “no respondedores”, pero si no se evidencia una buena respuesta terapéutica en los seis primeros meses de tratamiento, es poco probable que la enfermedad entre en remisión y en estos casos está indicado el uso de inmunosupresores.

El metotrexate (MTX) es el inmunosupresor más utilizado en la ARJ. Su perfil de seguridad es bueno y su beneficio terapéutico se considera adecuado. Sin embargo, el MTX no logra inducir remisión en todos los pacientes; se considera que aproximadamente 30 a 40% son refractarios. Progresivamente, las dosis recomendadas para los pacientes no respondedores se han

incrementado, dado que puede existir una relación dosis-respuesta y vía de administración. En la actualidad, se recomienda el incremento progresivo hasta 20 mg/m<sup>2</sup>/semana o 1 mg/kg/semana, monitorizando los efectos secundarios en forma rutinaria. En los pacientes no respondedores al MTX por vía oral puede considerarse la administración del mismo por vía parenteral. En los casos refractarios, se debe considerar el tratamiento combinado o la utilización de agentes biológicos. Infortunadamente, no se cuenta con estudios que respalden en forma sólida el beneficio terapéutico y el perfil de seguridad de los tratamientos combinados en los pacientes con ARJ. Algunos pacientes presentan intolerancia al MTX o desarrollan toxicidad importante que obliga a la suspensión del mismo. El advenimiento de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral para modificar el curso de la enfermedad brinda nuevas opciones terapéuticas en pacientes “refractarios”<sup>6</sup>.

Para valorar el beneficio terapéutico del tratamiento establecido, en la mayoría de los ensayos clínicos terapéuticos controlados en ARJ, se utiliza el denominado Índice Core que incluye: número de articulaciones activas, número de articulaciones con déficit funcional, valoración global del médico, valoración global del paciente/padres, la prueba de funcionalidad CHAQ y la velocidad de sedimentación globular<sup>7-8</sup>.

### Impacto de la enfermedad

En el seguimiento de un paciente con ARJ existen parámetros clínicos, paraclínicos y pruebas funcionales que miden el impacto de la enfermedad y reflejan también el grado de respuesta al tratamiento.

Los parámetros clínicos más frecuentemente utilizados son: el número de articulaciones activas, el número de articulaciones dolorosas y la evaluación del dolor por parte del paciente (generalmente se usan pruebas de escala análoga visual).

Las pruebas paraclínicas de más extensa utilización en el seguimiento de estos pacientes son la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, los niveles de hemoglobina y hematocrito, los recuentos plaquetarios y la progresión radiológica del daño articular.

Se han desarrollado diversos tipos de pruebas funcionales para evaluar el impacto de la enfermedad en la

realización de actividades tales como autocuidado, higiene, desplazamientos, etc. El impacto se mide en términos de dificultad para la realización de dichas actividades. Lo califican el paciente y sus padres. Estas pruebas han sido validadas y traducidas al español y la más frecuentemente utilizada es el CHAQ, que equivale al HAQ aplicado a los adultos con artritis reumatoide.

### Clases funcionales

La clasificación funcional depende del nivel de independencia y de la dificultad para realizar actividades de autocuidado, vocacionales (escolaridad/laboral) y recreativas<sup>1</sup>.

CLASE I: No presenta ninguna limitación para realizar actividades de autocuidado, vocacionales y recreativas.

CLASE II: Presenta limitación para actividades de recreación, pero es independiente para sus actividades vocacionales y de autocuidado.

CLASE III: Tiene limitación para actividades recreativas y vocacionales, pero aún es independiente para actividades de autocuidado.

CLASE IV: Tiene dificultades y limitación para realizar los tres tipos de actividades.

### Utilización de bloqueadores del factor necrosis tumoral en la ARJ

Los avances logrados en el esclarecimiento de la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria articular de origen autoinmune han determinado a su vez avances en el desarrollo de medicaciones que modifican la respuesta inflamatoria y el curso de la enfermedad. Se conocen mejor los factores que participan en el inicio de la respuesta inflamatoria, los mecanismos involucrados en la perpetuación de la misma y los mediadores del daño tisular.

Está claramente documentado que estos pacientes presentan un imbalance entre las citoquinas proinflamatorias y las antiinflamatorias, que son en gran parte los responsables de la cronicidad de la respuesta inflamatoria, la proliferación sinovial, el aumento de la angiogénesis, la mayor producción de metaloproteínas y la activación de osteoclastos que promueven una exagerada resorción ósea.

Diversos estudios han confirmado el papel de las citoquinas en la ARJ. En pacientes con ARJ sistémica, se observan incrementos significativos de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral y de la interleuquina (IL) 6, mientras que los niveles de IL-1 y de IL-10 se encuentran disminuidos. Además, se ha documentado que estos cambios se relacionan con el grado de actividad de la enfermedad.

En la ARJ poliarticular también se han detectado incrementos significativos del factor de necrosis tumoral alfa y una disminución de los receptores solubles para el mismo. En la ARJ oligoarticular los resultados son un poco contradictorios, pero varios estudios han documentado significativos incrementos de IL-2.

Estos hallazgos sustentan la utilización de sustancias bloqueadoras del factor de necrosis tumoral, considerado como la citoquina líder del proceso de sinovitis crónica en la artritis reumatoidea (AR) y la ARJ. Se ha determinado que estas sustancias modifican la severidad de la inflamación articular, el dolor y la rigidez matinal, así como los reactantes de fase aguda, y pueden inducir remisión<sup>9</sup>.

Mientras que en la AR existe gran cantidad de estudios que brindan información sólida sobre el beneficio terapéutico y la tolerancia del etanercept y del infliximab, en los pacientes con ARJ estos estudios son menos numerosos, involucran un menor número de pacientes y el seguimiento ha sido más corto.

En el estudio multicéntrico realizado por el Comité de Reumatología Pediátrica del *American College of Rheumatology* que involucró a 69 pacientes con ARJ poliarticular, se observó el beneficio terapéutico en 74% y el tratamiento fue bien tolerado. Este estudio se realizó en dos fases. Una fase inicial de tres meses de duración, durante la cual se administró etanercept a 68 pacientes, a razón de 0.4 mg/kg/dosis bisemanal por vía subcutánea; periódicamente se comparó el Índice Core inicial con los parámetros de cada evaluación. Se consideró "paciente respondedor" aquel que había evidenciado mejoría de mínimo 30% en al menos 3/6 de los parámetros iniciales. Se observó una respuesta >30% en 74% de los pacientes. En la segunda fase, 51/68 de los pacientes continuaron en estudio y en forma aleatoria fueron asignados en dos grupos de 25 y 26 pacientes para recibir etanercept y placebo, respectivamente. El seguimiento de los pacientes determinó que aquéllos

con placebo se reactivaban en promedio a partir del día 26, mientras que los del grupo de etanercept continuaban mejorando o se reactivaban después del día 116 ( $p < 0.001$ ). Con relación a la tolerancia, se observaron reacciones a nivel del sitio de aplicación en 39% de los casos, infecciones tracto-respiratorias superior en 35%, cefalea en 20%, vómito en 14%, erupción cutánea en 10%. En la segunda fase del estudio se determinó que no había diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaba la frecuencia de efectos secundarios en el grupo de etanercept y en el de placebo. En dos pacientes se detectó la formación de anticuerpos no neutralizadores contra el etanercept. El protocolo continúa aplicándose a la mayoría de los pacientes para determinar la eficacia y la tolerabilidad del medicamento a largo plazo<sup>10</sup>.

Brunner y colaboradores siguieron 55 pacientes con ARJ tratados con etanercept (0.4 mg/kg/dosis bisemanal, subcutánea) durante un lapso promedio de 12 meses (1-27 meses) e informaron a partir del tercer mes de tratamiento que los pacientes presentaban una significativa mejoría clínica y de los parámetros paraclínicos de actividad de la enfermedad. En 7/55 pacientes se observó una pobre respuesta que motivó la suspensión de la medicación. En 39% se logró suspender los glucocorticoides y en 41% de ellos se suspendió el metotrexate. Los efectos secundarios más comunes fueron las reacciones a nivel del sitio de la inyección (11%), infecciones respiratorias altas en 30% y brotes en 5%. No se presentaron infecciones serias durante este período de seguimiento<sup>11</sup>.

Otros informes preliminares de ensayos clínicos prospectivos pero no controlados apoyan estos resultados en cuanto al beneficio terapéutico y tolerancia. Kimura y colaboradores presentaron el reporte preliminar de su experiencia con la utilización del etanercept en el tratamiento de 60 pacientes con ARJ sistémica por un lapso de  $8.3 \pm 4.68$  meses, observando una buena respuesta en 42% de los pacientes, con mejoría >60%; en 58% de los pacientes se lograron reducir a la mitad las dosis de glucocorticoides. No se presentaron reacciones adversas graves<sup>12</sup>.

Takey y colaboradores informaron su experiencia utilizando dosis de etanercept a razón de 0.8 mg/kg/dosis subcutánea bisemanal en 8 pacientes con ARJ, quienes no habían respondido bien a la dosis habitual de 0.4 mg/kg/dosis durante un período promedio de nueve meses.

Aunque esta dosis fue bien tolerada, el beneficio terapéutico no fue francamente superior, especialmente en pacientes con ARJ sistémica, por lo cual consideran que estos pacientes se beneficiarían más de terapia combinada que de dosis alta de etanercept<sup>13</sup>.

Higgins y colaboradores establecieron diferencias en la respuesta terapéutica al etanercept observada en ARJ sistémica y en ARJ poliarticular. Usando etanercept 0.4 mg/kg/dosis bisemanal durante un tiempo promedio de 11 meses (7-14m) en 9 pacientes con ARJ sistémica y 17 pacientes con ARJ poliarticular se observó una mejoría más dramática en este último grupo<sup>14</sup>.

Rothman y colaboradores reportaron en forma preliminar el perfil de seguridad y beneficio terapéutico del etanercept en 16 pacientes ARJ menores de cuatro años. 12/16 pacientes presentaron buena respuesta al tratamiento y éste fue tolerado. Infecciones no serias se reportaron en 3/16 pacientes, no se reportaron otros efectos secundarios en un tiempo de seguimiento promedio de 25. 8+-8. 9 meses (6-40 meses)<sup>15</sup>.

Striegel y colaboradores reportaron mayor incidencia de leucopenia en pacientes que reciben etanercept combinado con sulfasalazina, por lo que se recomienda monitoreo hematológico estricto en pacientes que reciben esta combinación<sup>16</sup>.

También existen reportes anecdóticos sobre el beneficio terapéutico del etanercept en uveítis ARJ refractaria al tratamiento<sup>17</sup>. Se observó beneficio terapéutico en un paciente con ARJ sistémica que desarrolló un síndrome de activación macrófaga<sup>18</sup>.

El beneficio terapéutico del infliximab se ha determinado en pacientes con ARJ en ensayos clínicos, pero no existen aún reportes de estudios clínicos comparados. Sin embargo, con base en la experiencia de la utilización de este medicamento en pacientes pediátricos con enfermedad de Chron y lo observado en el tratamiento de pacientes con AR, se han iniciado diversos protocolos, aún no publicados en pacientes con ARJ<sup>19</sup>.

Lahdene y colaboradores realizaron un estudio prospectivo comparando la respuesta al tratamiento con etanercept (0.4mg/kg/dosis bisemanal) en 7/15 e infliximab (3 mg/kg/dosis, IV a las 0-2-6 semanas y luego dosis mensual) en 8/15. Utilizando el Índice Core, se estableció que el beneficio terapéutico fue similar en ambos grupos. 2/8 pacientes en infliximab suspendie-

ron tratamiento por reacciones adversas (uno desarrolló fiebre y pancitopenia y el otro alopecia y Anticuerpos anti-DNA positivos). Cinco pacientes en cada grupo han continuado el tratamiento por más de 6 meses<sup>20</sup>.

Gerloni y colaboradores reportaron su experiencia con 24 pacientes con ARJ y una paciente con artritis psoriática refractarios a otros tratamientos usando 3 mg/kg/dosis en infusiones en días 0-15-42 y 56 seguido de dosis cada 8 semanas. Después de la segunda dosis, en todos los pacientes se observó mejoría mayor a 50% en los parámetros clínicos y paraclínicos que evalúan respuesta terapéutica y calidad de vida. 2/24 pacientes desarrollaron reacciones de hipersensibilidad que motivaron la interrupción del tratamiento. No se reportaron infecciones severas y un paciente desarrolló autoanticuerpos<sup>21</sup>.

Kimura y colaboradores compararon la respuesta terapéutica a infliximab a 10 mg/kg/dosis vs 20 mg/kg/dosis en cuatro pacientes con ARJ sistémica refractaria y durante el tiempo de seguimiento de 4 meses (3-5m) se observó significativa mejoría en todos los pacientes. No se presentaron reacciones de hipersensibilidad ni infecciones severas durante este lapso<sup>22</sup>.

En un estudio abierto, Vinje y colaboradores usaron infliximab en 11 pacientes con ARJ poliarticular refractaria al metotrexate. En 9/11 pacientes se obtuvo mejoría significativa medida por ACR20, ACR50 y ACR70. 2/11 pacientes suspendieron el tratamiento por reacciones de hipersensibilidad<sup>23</sup>.

Elliot y cols. publicaron su experiencia con un paciente con severa ACJ sistémica refractaria al tratamiento, quien observó una respuesta de progresiva mejoría de los síntomas sistémicos y artritis durante el tratamiento con infliximab 3 mg/kg/dosis<sup>24</sup>.

En el protocolo de Gerloni y colaboradores se observó mejoría de uveítis que presentaba 1/9 pacientes con ARJ. Honkanen y colaboradores trataron ocho niños con uveítis refractaria al tratamiento con infliximab durante 6 meses. A los 3 meses, 62,5% de los pacientes observaron mejoría valorada como reducción en al menos un 50% de los signos de inflamación intraocular. Adicionalmente, en 2/8 se logró suspender el corticoide y en 4/8 se logró reducir la dosis de éste. Dos pacientes presentaron reactivación de la uveítis al sexto mes de tratamiento<sup>25</sup>.

## Recomendaciones preliminares para la utilización de bloqueadores FNT en pacientes con ARJ

### Indicaciones:

Pacientes con diagnóstico definitivo de ARJ según Criterios Diagnósticos del ACR que:

- Presentan ARJ activa y que no hayan presentado respuesta al tratamiento con metotrexate a dosis altas (20 mg/mt<sup>2</sup>/semana) asociado o no a otras drogas modificadoras de curso de la enfermedad por un tiempo mínimo de 6 meses.
- Pacientes con ARJ que no han respondido a drogas modificadoras del curso de la enfermedad y que hayan presentado reacciones de toxicidad al MTX, que motivaron la suspensión del mismo.
- Pacientes con ARJ activa que presenten sustrato anatómico, es decir, que no se encuentren en fase de anquilosis ósea.

### Posología:

ETANERCEPT: Dosis bisemanal aplicada vía subcutánea a razón de 0.4 mg/kg/dosis.

INFLIXIMAB: 3 mg/kg/dosis en infusión intravenosa en las semanas 0, 2, 6 y luego una dosis cada dos meses.

### Evaluación de la respuesta al tratamiento:

Aplicación mensual de los criterios del Índice de Core para determinar respuesta terapéutica.

Se considera que el paciente es “respondedor” cuando se observa mejoría de al menos 30% en 3/6 de estos parámetros.

Si el paciente no presenta esta respuesta al sexto mes de tratamiento, se considera fracaso terapéutico.

Al inicio del tratamiento y mensualmente se realizarán: Hemograma, VSG, PCR, Recuentos plaquetarios, perfil hepático y renal. Al inicio, se realizará una radiografía de manos comparativas que se tomará como parámetro inicial de la progresión radiológica del daño articular.

### Precauciones:

- No deben utilizarse en pacientes con infecciones crónicas ni durante infecciones agudas.

- El paciente no debe recibir vacunas.
- Pacientes con vida sexual activa deben someterse a un programa seguro de anticoncepción, ya que no hay estudios sobre el uso de estos medicamentos durante el embarazo y lactancia.
- Los parámetros hematológicos deben vigilarse periódicamente, ya que se han descrito casos de anemia hemolítica y pancitopenia relacionados con la utilización del medicamento.
- No se deben aplicar en pacientes con neoplasias.
- No aplicar a pacientes con antecedentes de enfermedad desmielinizante.
- Dado que se han reportado reacciones anafilácticas asociadas a la utilización del infliximab, esta posibilidad debe monitorizarse y manejarse adecuadamente. La aplicación de antihistamínico, acetaminofén e hidrocortisona 45 minutos antes de iniciar la infusión de la droga se considera de utilidad para reducir el riesgo de dichas reacciones.

### Recomendaciones:

- Se requieren estudios a más largo plazo y con un mayor número de pacientes para determinar el beneficio y seguridad a largo plazo de estos medicamentos.
- La utilización de los bloqueadores del Factor de necrosis tumoral en fases tempranas de la enfermedad podrían modificar el curso de la misma e inducir remisión, pero este potencial aún no ha sido probado en ARJ.
- La utilización de los bloqueadores ANTI-FNT en el manejo de uveítis refractaria y síndrome de activación macrofágica es aún experimental, pero puede ser de utilidad en el tratamiento de casos refractarios a otros tratamientos.
- Hasta obtener mayor evidencia sobre la eficacia y tolerancia a estos medicamentos, la utilización de los mismos debe restringirse a las indicaciones anteriormente mencionadas.
- El tratamiento debe estar orientado y vigilado por un pediatra reumatólogo o reumatólogo con experiencia en pacientes con ARJ.
- Los pacientes que reciben bloqueadores anti-FNT deben considerarse de alto riesgo para

infecciones oportunistas por hongos o micobacterias.

## Referencias

1. Cassidy JT, Petty R. In textbook of pediatric rheumatology. 3o edition. W. B Saunders. 1995.
2. Levinson JE, Wallace CA. Dismantling the pyramid. *J Rheumatol* 1992; 19 suppl 33: 6-10.
3. Fink CW, Fernandez Viña M, Tatsny P. Clinical and genetic evidence that jra is not a single disease. *Pediatric Clinics of North America* 1995; 42: 1155-1169.
4. Levinson JE, Shear ES. Patient management: a comprehensive, concerned, continuum of care. In Gershwin me, Robbins dl. eds: musculoskeletal diseases in children. Grune & stratton 1983; 43-54.
5. Furst DE. Toxicity of antirheumatic drugs in children with jra. *J Rheumatol* 1992; 19 suppl 33: 11-15.
6. Woo P, Southwood TR, Prieur am et al. Randomized-placebo-controlled crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1849-1857.
7. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell dj et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 1202-1209.
8. Moroldo MB, Giannini EH. Estimates of the discriminant habitility of definitions of improvement of jra. *J Rheumatol*; 25: 986-989.
9. Woo P. Cytokines in juvenile chronic arthritis. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1998; 12: 219-228.
10. Lovell Daniel, Giannini EH, Reiff a et al. Etanercept in children with polyarticular jra. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 763-769.
11. Brunner HI, Tomasi AL, Sherrard TM, Taylor J, Passo MH, Graham TB, Lovell D. Effectiveness and safety of etanercept for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44. suppl. s292: 1436.
12. Kimura Y, LI S, Ebner-lyon l et al. Treatment of systemic JRA with etanercept: results of a survey. *Arthritis and Rheumatism* 2000; supplement; 43: 1142 (abstract).
13. Takei S, Groh D, Shaham B et al. Safety and efficacy of high dose etanercept in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1677-80.
14. Higgins GC, Jones K, Rennebohm RM. Variable response of systemic jra to etanercept. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: supplement 1143 (abstract).
15. Rothman D, Smith K, Kimura Y, Hackensack NJ. "Safety and efficacy of etanercept in children with jra less than 4 years of age". *Arthritis Rheum* 2001; 44, (suppl) s292: 1435.
16. Striegel KH, Onel KB, Lehman TJA. Leukopenia in children receiving sulfazaline and etanercept in combination. *Arthritis Rheum* 2001; 44. suppl. s292: 1437.
17. Reiff A, Takei S, Sadeghi S et al. Prospective study of etanercept in children with chronic treatmnt refractory uveitis. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44: 1411-1415.
18. Prahalad S, Lovell D. Use of etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *Arthritis and Rheumatism*; 2000; 43: supplement 1144(abstract).
19. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R et al. Use of infliximab in the treatment of crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatrics* 2000; 137: 192-196.
20. Lahdenne P, Honkanen l. Infliximab vs etanercept in the treatment of systemic jra. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: supplement: 1888 (abstract).
21. Gerloni V, Pontikaki I, Desiati F. et al. Evaluation of disease activity, disability and quality of life in patients with perssistently active refractory juvenile idiopathic arthritis treated with monoclonal anti-tumor necrosis factor alfa antibody (infliximab). Abstract presented at 2001 Annual Scientific Meeting of the ACR. (not included in abstract supplement).
22. Kimura Y, Imundo IS, Li Sc. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44, suppl: s272: 1316.
23. Vinje O, Obiora E, Forre O. Juvenile chronic arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 713-749. abst 11. 25.
24. Elliot MJ, Woo P, Charles P et al. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with JRA treated with monoclonal antibody to tnf-alfa(ca2). *British J Rheum* 1997; 36: 589-593.
25. Honkanen V, Lappi M, Koskinen l et al. Infliximab treatment in the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44. suppl (abst). s292: 1438.