GOBIERNO FEDERAL

SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-369-10**

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

IMSS

ISSSTE

PEMEX

DIF SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA

Vivir Mejor

Guía de Referencia Rápida

Clave CIE 10 M080 Artritis Reumatoide Juvenil

GPC

Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La artritis idiopática juvenil constituye un grupo heterogéneo de artritis crónica inflamatoria que inicia antes de los 16 años y representa la enferme reumática mas común de la infancia, el curso de la enfermedad es amplio y depende del subtipo clínico. (cuadro I)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) son considerados como terapia de primera línea para reducir la inflamación y el dolor asociado en el tratamiento de la AIJ. No influyen en la progresión de la enfermedad y no previenen el daño articular
- Ningún AINE ha demostrado una clara ventaja sobre otros, respecto al manejo de la artritis o fiebre asociada, particularmente en AIJ de inicio sistémico
- Algunos niños experimentan mejoría en sus síntomas dentro de las primeras dos semanas de tratamiento, sin embargo, en algunos casos puede tardar hasta 12 semanas
- La administración de Meloxicam y Naproxeno es segura. Los principales eventos adversos son leves e incluyen: exacerbación de artritis, alteraciones gastrointestinales (hemorragia) y alteraciones cutáneas, estos últimos fueron más comunes en el grupo que recibió naproxeno
- La administración de celecoxib y naproxeno es generalmente bien tolerable en niños con AIJ. Los principales eventos adversos reportados incluyen: cefalea, pirexia, dolor abdominal, tos y náusea. Predominan en el grupo que recibe naproxeno los síntomas gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea)
- El médico de primer contacto, debe prescribir AINE como tratamiento de primera elección para reducir la inflamación articular y el dolor asociado en el tratamiento de la AIJ (cuadro II y III)
- Ante la evidencia limitada de estudios que evalúen la eficacia de AINES tópicos en el tratamiento de la AIJ, no se recomienda el uso de esta vía de administración
- Es importante vigilar los efectos adversos de los AINE, principalmente: gastrointestinales, pseudoporfiria (asociado a naproxen), cefalea y desorientación (asociada a indometacina) y alteraciones renales, particularmente necrosis papilar o alteraciones de la función tubular
- No se recomienda el uso de acido acetilsalicílico durante la edad pediátrica debido a su asociación con el Síndrome de Reye
- Debe prescribirse un solo AINE a la vez y utilizar en el largo plazo la dosis mínima efectiva. Considerar suspender los AINE 7 a 10 días antes de un procedimiento quirúrgico mayor

- Los AINE pueden ser utilizados en forma conjunta con metotrexato.

ESTEROIDES SISTÉMICOS E INTRA-ARTICULARES

- Las indicaciones de esteroides sistémicos (20 a 30 mg/kg/día) incluyen manifestaciones sistémicas graves asociadas con AIJ de inicio sistémico, formas graves o refractarias de AIJ poliarticular y como terapia puente
- El uso de minipulsos de metilprednisolona versus prednisona oral (1 mg/kg/día) en pacientes con AIJ de incio sistémico, es más efectiva para el control rápido de parametros clínicos, reducción de la proteína C reactiva y reducción de la dosis diaria y acumumulada de esteroides a 6 meses comparada con los esteroides por vía oral
- En general los efectos adversos de los esteroides se relacionan mas con la dosis total administrada que con la duración de la terapia
- Se recomienda vigilar dentro de los principales efectos secundarios y efectos adversos de los esteroides: incremento en el riesgo de infección, retraso en el crecimiento, diabetes, alteraciones en el estado de ánimo, psicosis aguda, pseudotumor cerebri (asociado con una reducción rápida), síndrome de Cushing, miopatía, necrosis avascular, complicaciones gastrointestinales e incluso artritis séptica, particularmente con el uso de inyecciones intraarticulares
- El retiro de los esteroides sistémicos debe ser gradual e individualizado en cada paciente
- La administración de inyecciones intra-articulares de esteroides en pacientes con AIJ oligoarticular es eficaz y segura. Estudios de imagen (radiografía simple y resonancia magnética) han demostrado una marcada disminución del volumen sinovial posterior a la inyección, sin efectos deletéreos en el cartílago
- Existe evidencia consistente con relación a la eficacia de la inyección intraarticular de esteroides, particularmente en pacientes con oligoartritis. Diversos estudios han mostrado que que hasta el 70% de los pacientes con AIJ subtipo oligoarticular, no tienen reactivación de la enfermedad en la articulación inyectada durante el primer año y hasta en el 40% de los casos a los dos años
- La administración intraarticular de hexacetónido de triamcinolona versus acetónido de triamcinolona, ha demostrado ser más efectivo en el control de la inflamación a corto y largo plazo, debido a una mayor duración de su efecto, particularmente en articulaciones que soportan peso (rodilla)
- Se recomienda la administración e de esteroides intraarticulares en el tratamiento de articulaciones inflamadas en pacientes con AIJ. Puede considerarse como un tratamiento de primera línea en el paciente con AIJ subtipo oligoarticular
- Se recomienda vigilar dentro de los efectos secundarios de la administración de esteroides: atrofia subcutánea periarticular e hiperpigmentación en el sitio de inyección

METOTREXATO

- Estudios clínicos no controlados, sugieren que metotrexato (MTX) es ampliamente aceptado como FARME de primera elección en el tratamiento de AIJ. La administración de MTX versus placebo se ha asociado con un beneficio clínicamente significativo del 3 al 23%
- El tratamiento con metotrexato en pacientes con AIJ, produce mejoría significativa en un amplio rango de los componentes de HRQOL (calidad de vida relacionada con la salud), especialmente en el dominio físico
- Existe evidencia de que el metotrexato tiene un perfil de seguridad aceptable y es apropiado para su uso a largo plazo. La tasa de respuesta ACR Pedi30 con la administración de MTX en dosis estándar (promedio 10 mg/m^2/semana) es aproximadamente del 72%

- La administración de metotrexato oral en dosis de 15-20 mg/m^2 semanal es efectivo en el tratamiento de AIJ oligoarticular extendida, con mejoría significativa en 3 de 5 desenlaces (velocidad de sedimentación globular, evaluación global del paciente y evaluación global del médico ($p \leq 0.05$)
- Metotrexato comienza a ser efectivo después de 6 a 12 semanas de iniciar su administración o después de incrementar la dosis. La administración de MTX en dosis intermedia (15-20 mg/m^2 semanal) es efectiva en el tratamiento de AIJ
- En pacientes con AIJ de curso poliarticular que no responden a MTX en dosis estándar (10 mg/m^2/semana), la administración parenteral de dosis intermedia de MTX (15 mg/m^2/semana) durante seis meses produce mejoría clínica significativa y permite alcanzar la meseta de la eficacia de este fármaco, el incremento de MTX en dosis altas (> 30 mg/m^2/semana) no se asocia con un beneficio terapéutico adicional
- En aquellos pacientes con AIJ que no responden a MTX en dosis estándar, se recomienda la administración parenteral de MTX en dosis de 15 mg/m^2/semana. El MTX debe continuar al menos por 9 a 12 meses antes de considerar falla a tratamiento
- Estudios no controlados sugieren que MTX puede tener efecto modificador de la enfermedad con disminución en la progresión de daño radiológico
- No está claro cuando un paciente debe suspender MTX. La enfermedad puede exacerbarse hasta en el 60% de los pacientes que lo descontinúan
- El inicio temprano de MTX en el manejo de la AIJ, es un factor importante que incrementa la tasa de respuesta al tratamiento. La administración oral de metotrexato debe iniciar con una dosis de 10 a 15 mg a la semana, con incrementos de 5 mg. cada 2 a 4 semanas, hasta una dosis de 20 a 30 mg/semana. De acuerdo a la respuesta clínica y tolerabilidad, se debe considerar la administración parenteral ante respuesta clínica inadecuada e intolerancia
- Los pacientes con AIJ que alcanzan un ACR pedi70 a los 6 meses de iniciar MTX, muestran un mejor desenlace a largo plazo (5 años), particularmente mejoría sostenida en la cuenta de articulaciones activas, comparados con aquellos que alcanzaron un ACR pedi 30
- Los principales efectos secundarios del MTX son gastrointestinales, incluyendo nausea, vómito y anorexia. Otros menos comunes incluyen elevación transitoria de transaminasas y alteraciones hematológicas. La suplementación de ácido fólico en los pacientes que reciben metotrexato, reduce los síntomas gastrointestinales y la toxicidad hepática asociada al medicamento sin reducir su eficacia
- Se recomienda prescribir al menos 5 mg. de ácido fólico por semana a los pacientes que reciben metotrexato
- Previo al inicio de la administración de metotrexato, se recomienda una evaluación clínica de factores de riesgo para toxicidad por metotrexato, determinación de aspartato y alanino aminotranferasa, biometría hemática, creatinina sérica, albúmina y radiografía de tórax (obtenida dentro de un año previo). Considerar serología para VIH, hepatitis B y C, glucosa en ayuno, perfil de lípidos y prueba de embarazo
- Cuando se inicie metotrexato o se incremente la dosis, se recomienda determinar alanino aminotransferasa (ALT) con o sin aspartato aminotransferasa (AST), creatinina sérica y biometría hemática cada 1 a 1.5 meses hasta que se alcance la dosis estable y posteriormente cada 1 a 3 meses. En cada visita se deben investigar los efectos secundarios y los factores de riesgo de toxicidad
- Se debe suspender metotrexato cuando se confirme incremento de ALT/AST por arriba de tres veces el límite superior normal. Se puede restituir el fármaco con la dosis mínima una vez que exista normalización de las transaminasas
- Ante la elevación persistente de ALT/AST por arriba de tres veces el límite superior normal, se

recomienda ajustar la dosis metotrexato

- Se recomienda administrar metotrexato en ayuno, debido a una mejor biodisponibilidad. Se debe considerar la administración de MTX por vía parenteral cuando se requiera una dosis mayor de 10-15 mg/m^2 para alcanzar una respuesta terapéutica suficiente en aquellos pacientes que no toleran la vía oral

LEFLUNOMIDA, SULFASALAZINA Y CICLOSPORINA

- Leflunomida es un fármaco bien tolerado y efectivo en el tratamiento de pacientes con AIJ de curso poliarticular, que tienen respuesta inadecuada o intolerancia al MTX
- Los principales efectos secundarios con el uso de leflunomida incluyen dolor abdominal, náusea, alopecia, úlceras orales y rash cutáneo
- La dosis de leflunomida se debe ajustar con base en el peso y la respuesta clínica: pacientes con peso < 20 kg recibirán 100 mg de leflunomida por un día seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg en días alternos; en aquellos con peso entre 20 y 40 kg recibirán leflunomida 100 mg por dos días seguido por una dosis de mantenimiento de 10 mg al día y en aquellos con peso > 40 kg recibirán leflunomida 100 mg durante tres días seguido de una dosis de mantenimiento de 20 mg al día
- Existe evidencia de que sulfasalazina es superior al placebo en suprimir la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ de presentación oligo y poliarticular
- Los efectos secundarios (rash cutáneo, síntomas gastrointestinales y leucopenia) constituyen la principal causa de retiro o suspensión de sulfasalazina ($p < 0.001$). En todos los casos, los efectos secundarios fueron transitorios y reversibles al suspender el fármaco
- Se recomienda emplear sulfasalazina en dosis de 30 – 50 mg/kg/día, con un máximo de 2 gr/día
- Diversos estudios controlados no han demostrado que hidroxicloroquina y D-penicilamina son significativamente efectivos en el tratamiento de la AIJ
- No existen estudios controlados que evalúen la eficacia de ciclosporina A en el tratamiento de AIJ
- El uso de ciclosporina se recomienda para el control de la fiebre, síndrome de activación del macrófago y reducción de la dosis de glucocorticoides más que para el control de la artritis en los pacientes con AIJ sistémica. Es importante destacar que se asocia con múltiples efectos adversos, principalmente renales

ETANERCEPT + METOTREXATO

- La dosis de etanercept que muestra mayor seguridad y eficacia en el tratamiento de AIJ es de 0.4 mg/kg dos veces por semana o bien 0.8mg/kg una vez por semana con un máximo de 50mg subcutáneo (cuadro IV y VI)
- La administración de etanercept en dosis de 0.8 mg/kg por semana es preferible respecto a la de 0.4 mg/kg semana, al permitir reducir el número de aplicaciones y el costo por el número de viales empleados.
- Se recomienda el empleo de etanercept en AIJ. Es importante considerar que la eficacia a etanercept depende del subtipo a tratar. Etanercept ha sido aprobado por la FDA y la Agencia de Medicina Europea (EMEA) para el tratamiento de AIJ poliarticular
- Etanercept está indicado en niños de 4 a 17 años con AIJ de curso poliarticular quienes tienen en los últimos 6 meses 5 o más articulaciones inflamadas y tres o más articulaciones limitadas en su movimiento, dolor, hipersensibilidad o ambos, y en aquellos que no responden a metotrexato, por al menos 3 meses o son intolerantes al mismo
- El Colegio Mexicano de Reumatología recomienda el uso de etanercept en pacientes con AIJ con falla a la terapéutica previa y ha tenido enfermedad activa en los últimos seis meses

- En un estudio la tasa global reportada de eventos adversos graves asociados con la administración de etanercept durante ocho años en pacientes con AIJ de curso poliarticular, fue de 0.12 por paciente-año, mientras que la tasa de infecciones médicas importantes fue de 0.03 paciente-año. No se reportaron casos de tuberculosis, infecciones oportunistas, neoplasias, enfermedades desmielinizantes y muerte
- La tasa de eventos adversos con el uso de etanercept es baja en AIJ (0.029/paciente/año) y ocurre durante los primeros 15 meses de tratamiento.
- Se recomienda mantener una vigilancia estrecha de infecciones en pacientes con AIJ que reciben etanercept. Los principales eventos adversos asociados con etanercept son: reacción leve o moderada en el sitio de inyección (39%), infección respiratoria superior (34%), cefalea(20%) rinitis (16%), dolor abdominal (16%) vómito (14%) y faringitis (14%) náusea (12%) y rash (10%)
- Se recomienda el uso de etanercept + metotrexato en el tratamiento de pacientes con AIJ con enfermedad activa que no responden a tratamiento convencional. La combinación etanercept y MTX tiene un aceptable perfil de seguridad. Existe dos veces más probabilidad de alcanzar un ACR Pedi 70, con la combinación etanercept + metrotexato OR 2.1 (IC95%, 1.2 a 3.5)
- El tratamiento con etanercept deberá ser suspendido si el paciente experimenta eventos adversos considerados graves o si no responde al medicamento durante los 6 meses siguientes de iniciado el tratamiento
- Se recomienda evitar la vacunación con virus vivos en pacientes con AIJ que reciben tratamiento con etanercept. Los pacientes susceptibles de tratamiento deberán terminar su esquema de vacunación antes de iniciar la terapia con este medicamento
- Está contraindicado el uso de etanercept en pacientes con septicemia o riesgo de septicemia, infecciones graves, tuberculosis activa, historia previa de hipersensibilidad a componentes de etanercept, historia previa de enfermedad desmielinizante, falla cardiaca congestiva y neoplasias

INFLIXIMAB + METOTREXATO

- En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico de fase III, se comparo la seguridad y eficacia a 1 año de MTX + infliximab en dosis de 3 mg/kg (grupo 1) e infliximab + MTX en dosis de 6 mg/kg (grupo 2) en 122 pacientes con AIJ poliarticular resistente a tratamiento previo. Se concluyó que el perfil de seguridad de infliximab en dosis de 3 mg/kg es menor en comparación al de 6 mg/kg, ya que incrementa dos veces más la incidencia de reacciones post-infusión, aumenta la incidencia de anticuerpos a infliximab e incrementa la frecuencia en la formación de anticuerpos antinucleares y anti-DNA
- Se sugiere utilizar infliximab en dosis de 6 mg/kg en comparación a la dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas en el tratamiento de pacientes con AIJ refractaria. Es imprescindible vigilar los eventos adversos, debido a su bajo perfil de seguridad a largo plazo
- La FDA no ha aprobado el uso de infliximab en el manejo de AIJ

ADALIMUMAB + METOTREXATO

- En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, estratificado, placebo controlado, multicéntrico y con una fase de extensión abierta se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab (24 mg/m^2 subcutáneo, dosis máxima de 40 mg) + MTX (grupo 1) versus adalimumab en monoterapia (grupo 2) en pacientes con AIJ poliarticular, observándose a las 16 semanas que el 94% de los pacientes del grupo 1 alcanzaron ACR Pedi 30 en comparación al 74 % de los pacientes del grupo 2

- En la fase doble ciego (semanas 16 – 48 del estudio) la recaída en los pacientes que no recibieron MTX ocurrió en el 43% de los que recibieron adalimumab y en el 71% de los que recibieron placebo (p=0.03), mientras que en el grupo que recibió MTX, la recaída ocurrió en el 37% de los que recibieron adalimumab y en el 65% de los que recibieron placebo (p=0.02)
- La combinación de adalimumab con metotrexato es segura reportándose como eventos adversos más frecuentes infecciones y reacción en el sitio de aplicación
- Adalimumab ha sido aprobado por la FDA y la Agencia de Medicina Europea (EMEA) para el tratamiento de AIJ poliarticular
- La administración de adalimumab en monoterapia o en combinación con MTX, parece ser una opción eficaz en el tratamiento de niños con AIJ poliarticular

ABATACEPT

- Los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado fase III, doble ciego, placebo controlado sobre la eficacia y seguridad de abatacept (10mg/kg/cada 28 días vía intravenosa durante 6 meses) en 122 pacientes con AIJ refractarios a tratamiento con FARME o anti-TNF, mostraron que 20% de los pacientes que recibieron abatacept presentaron recaída en comparación al 53% de los pacientes que recibieron placebo (p=0.0003). Durante la fase de seguimiento, no se observó diferencia significativa en la proporción de eventos adversos entre abatacept (62%) y placebo (55%) (p=0.47)
- El tratamiento con abatacept puede ser una alternativa razonable en niños con AIJ con falla a FARME e incluso a anti-TNF. Sin embargo, es necesario estudios prospectivos con seguimiento mayor a un año, para evaluar la eficacia de este fármaco con base en la respuesta ACR Pedi 30,50,70 y 90 y la presencia de erosiones óseas

ANAKINRA

- Los hallazgos de un estudio clínico que evaluó la eficacia y seguridad de anakinra (1-2mg/kg/día subcutánea) durante 6 meses en 20 pacientes con AIJ de presentación sistémica resistentes a tratamiento convencional, mostraron que la administración de anakinra disminuye la velocidad de sedimentación globular (p< 0.0001), proteína C reactiva (p=0.0006), cuenta de leucocitos (p=0.004) y se asocia a reducción en la dosis de esteroide
- En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, cegado, placebo controlado y una fase de extensión abierta, en el que se incluyeron 86 pacientes con AIJ de curso poliarticular, se observó que la administración de anakinra (1 mg/kg/día subcutáneo (dosis máxima de 100 mg/día) es bien tolerada
- Los principales eventos adversos del uso de anakinra en el tratamiento de AIJ incluyen reacción en el sitio de inyección (74%) infecciones de vías aéreas superiores (27%) y cefalea (22%)
- Anakinra es efectiva en una proporción de pacientes con AIJ de inicio sistémico. Es importante considerar las limitaciones de los estudios, particularmente tamaño de muestra y período de seguimiento
- No existe evidencia científica suficiente que apoye el uso de Anakinra como terapia biológica de primera elección en AIJ
- Anakinra debe ser considerado como una terapia biológica de segunda línea en el tratamiento de pacientes con AIJ de inicio sistémico. Puede contribuir a reducir dosis y efectos adversos de los esteroides

- Anakinra es considerado menos efectivo con relación a los agentes biológicos anti-TNF

TOCILIZUMAB

- En un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado se evalúo la eficacia de tocilizumab (8 mg/kg administrado cada 2 semanas) a las 6, 12 y 48 semanas (fase de extensión abierta) en 56 niños con AIJ sistémica refractaria a tratamiento convencional, documentándose a las 48 semanas un ACR Pedi 30,50 y 70 de 98%, 94% y 90% respectivamente
- La administración de tocilizumab disminuye la concentración de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) así como una reducción en la dosis de esteroide empleada, limitando las complicaciones de los esteroides (retardo en crecimiento y osteoporosis)
- Un estudio de fase II, documentó que el máximo beneficio clínico de tocilizumab se observa con dosis de 4 y 8 mg/kg /cada 2 semanas
- Tocilizumab en dosis de 8 mg /Kg/cada 2 semanas vía intravenosa mejora los signos y síntomas en pacientes con AIJ sistémica y poliarticular refractarios a FARME y uno o más anti-TNF biológico
- Tocilizumab no ha sido comparado directamente con agentes anti-TNF. Puede ser empleado posterior a falla a uno o más agentes anti-TNF
- Es importante interpretar con cautela los hallazgos de los estudios previos, particularmente por el diseño del estudio, tamaño de muestra y período de seguimiento. La toma de decisión terapéutica para el uso de esta intervención requiere de estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE

- El transplante autólogo de células madre puede inducir remisión sostenida por más de 5 años en pacientes con enfermedad autoinmune refractaria a tratamiento convencional
- El transplante autólogo de células tallo es una intervención de rescate que se considera opción de tratamiento en pacientes con AIJ que tienen enfermedad grave con actividad persistente, falla a tratamiento convencional incluyendo intolerancia y toxicidad
- La experiencia de la unidad o centro de transplante es una variable independiente que se asocia a la mortalidad relacionada con el procedimiento (p=0.003)
- Existe evidencia de que el transplante autólogo de células madre se asocia a un riesgo significativo de mortalidad, siendo necesario realizar una selección correcta del candidato y considerar el riesgo-beneficio del procedimiento
- El transplante autólogo de células madre es una intervención de rescate en pacientes con enfermedad activa persistente y refractaria a tratamiento convencional
- La referencia a una unidad de transplante de un paciente candidato requiere de la evaluación crítica e integral de un equipo multidisciplinario de tercer nivel

EFICACIA DE ANTI-TNF EN EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA UVEÍTIS ANTERIOR EN AIJ

- La uveítis crónica anterior es una manifestación extraarticular de AIJ que constituye una complicación grave de la enfermedad. La frecuencia de presentación varía de 2 al 34%, existiendo un riesgo mayor en el subtipo oligoarticular. La presentación bilateral ocurre en el 74% de los casos
- En un estudio de seguimiento (6.9 años) se observó que los factores de riesgo independientes para uveítis son anticuerpos antinucleares positivos, edad menor a 6 años al momento del diagnóstico de la AIJ y el subtipo de la enfermedad.
- Una gran proporción de pacientes con AIJ puede cursar con uveítis en forma asintomática. Un metanálisis reportó que la incidencia acumulada de uveítis con AIJ es de 11.4% (IC. 95%, 9.9-13.2). La incidencia acumulada de la alteración de la agudeza visual fue de 9.2% (IC. 95% 4.7-15.8)
- Las principales complicaciones asociadas a uveítis en pacientes con AIJ incluyen catarata, sinequias y glaucoma
- Se recomienda la exploración oftalmológica intencionada con la colaboración estrecha del Oftalmólogo y el Reumatólogo Pediatra con la finalidad de tener un mejor desenlace visual del paciente con AIJ (cuadro VII)
- Diversos estudios clínicos que evalúan la eficacia de infliximab y etanercept en el tratamiento de la uveítis crónica asociada con AIJ, muestra que infliximab es superior a etanercept al disminuir la inflamación ocular y reducir el numero de exacerbaciones por año
- Se recomienda interpretar con cautela la eficacia de infliximab y etanercept en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ, debido a limitaciones metodológicas de los estudios, particularmente, pobre tamaño de muestra, estudios no controlados, naturaleza retrospectiva y heterogeneidad en los desenlaces

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Referencia al Segundo Nivel de Atención

- Paciente menor de 16 años con dolor o inflamación articular por más de 6 semanas, sin respuesta a AINE
- El paciente con sospecha de AIJ que se envía por primera vez a Reumatología debe acudir con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide, biometría hemática completa y radiografía simple de articulaciones involucradas
- Paciente con sospecha clínica de uveítis no infecciosa (dolor, enrojecimiento ocular y/o disminución de la agudeza visual)
- Paciente con artritis que comienza o es precedida por la presencia de fiebre persistente sin causa aparente (infección, enfermedades linfoproliferativas) por más de dos semanas
- Se enviara a Reumatología al paciente con diagnóstico establecido de AIJ, con una periodicidad de seis meses para evaluación clínica y radiológica. El paciente acudirá con resultados de biometría hemática, transaminasas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, glucosa, creatina y examen general de orina)
- Se enviará a Reumatología al paciente con AIJ que tiene enfermedad activa y falla a terapéutica previa (FARME), así como al paciente con AIJ que se considere candidato a tratamiento combinado con FARME y terapia biológica
- Pacientes con diagnóstico establecido de AIJ con tratamiento establecido y que presenten recaída, enviarlos con subespecialista (hospital de segundo o tercer nivel).

VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

- La sobrevida de etanercept (n= 105) versus infliximab (n=104) a 12 meses (83% versus 80%), a 24 meses (68% versus 68%), a 36 meses (64% versus 53%) y a 48 meses (61% versus 48%) de su administración en pacientes con AIJ es similar (p=0.194)
- Las razones para descontinuar el uso del primer agente anti-TNF en pacientes con AIJ, incluyen: ineficacia (etanercept 28% versus infliximab 20%,p=0.445) y eventos adversos (7% versus 22%,p=0.002)
- La sobrevida del tratamiento con el segundo agente anti-TNF a 12 meses con etanercept es de 60%, de 58% con infliximab y de 66% con adalimumab
- La tasa de sobrevida de un segundo anti-TNF alfa , disminuye a .68 y .60 al año y dos años, respectivamente
- El sexo femenino y AIJ de presentación sistémica son factores de riesgo para descontinuar el uso de agentes anti-TNF
- La falla a un primer anti-TNF alfa, no excluye la posibilidad de utilizar un segundo anti-TNF
- Se puede considerar el switch a otro agente anti-TNF en pacientes con AIJ de presentación o curso no sistémico que fallan a un primer agente anti-TNF
- La decisión para suspender o realizar un cambio (switch) de un anti-TNF α se establecerá con base en la evaluación clínica y radiográfica de un experto, que evaluará el perfil riesgo/beneficio y considerara las preferencias del paciente
- Los agentes anti-TNF α, no sólo controlan la inflamación en pacientes con AIJ poliarticular refractaria, también contribuyen a la restauración de la velocidad de crecimiento y de la densidad ósea
- En los pacientes con AIJ que emplean agentes anti-TNF se recomienda detección y vigilancia estrecha de los eventos adversos con el objetivo de limitarlos. Es importante considerar que la comorbilidad, la actividad persistente de la enfermedad y el uso de inmunosupresores incrementa el riesgo de reacciones adversas
- Existe un incremento en la susceptibilidad a tuberculosis o reactivación de tuberculosis latente con el empleo de agentes anti-TNF. Las manifestaciones de tuberculosis activa pueden ser atípicas (presentación miliar o extrapulmonar)
- El riesgo de tuberculosis se incrementa con el uso de esteroides. Se ha reportado una mayor proporción de casos de reactivación de tuberculosis con el empleo de infliximab y adalimumab en comparación con etanercept
- Se recomienda la suspensión de tratamiento con agentes biológicos (etanercept, infliximab y adalimumab) en pacientes con AIJ que presentan: falla terapéutica, enfermedad maligna, desarrollo de eventos adversos graves, inmunodeficiencias, embarazo (suspensión temporal), infección grave (suspensión temporal) y procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)
- El uso de agentes biológicos esta contraindicado durante embarazo o lactancia, infección activa, alto riesgo de infección (úlceras crónicas de las piernas, historia de tuberculosis, artritis séptica en los 12 meses previos, infección de una articulación artificial [protésica] en los 12 meses previos, infección pulmonar recurrente o persistente y utilización de catéter urinario), vacunas con virus de la polio vivos en contactos familiares, inmunodeficiencias, insuficiencia cardiaca congestiva grado 3 o 4 (New York Association), historia de lupus generalizado o esclerosis múltiple y neoplasias (cuadro VIII)

INMUNIZACIONES

- No se recomienda la aplicación de vacunas con virus vivos atenuados en pacientes con AIJ, particularmente cuando se administra prednisona en dosis ≥ 2 mg/kg/día
- La aplicación de vacunas con virus vivos atenuados (BGC, Sabin, Rotavirus, fiebre amarilla, herpes zoster, influenza) no se recomiendan en pacientes con AIJ manejados con agentes anti-TNF
- Se recomienda la aplicación de la vacuna contra Neumococo, Meningococo y *Haemofilus Influenza* B en pacientes con AIJ previo a la terapia inmunosupresora
- La vacuna contra varicela esta indicada antes del inicio de la terapia con inmunosupresores o 3 meses después de la suspensión de los mismos
- Las vacunas contra Rubéola, Parotiditis y Sarampión aunque es una vacuna de virus vivos atenuados puede ser aplicada previo al tratamiento en pacientes con AIJ
- En caso de exposición al virus de Varicela, Sarampión y hepatitis B esta indicado el uso de Inmunoglobulina Humana hiperinmune especifica, como profilaxis en niños con AIJ e inmunosupresión

ESCALAS

Cuadro I. Clasificación de la Artritis Idiopática Juvenil (ILAR)

	Frecuencia*	Edad de Inicio	Proporción por sexo
Artritis sistémica	4-17%	Durante toda la infancia	F=M
Oligoartritis	27-52%	Infancia temprana: pico de 2 a 4 años	F>>>M
Poliartritis con factor reumatoide positvo	2-7%	Final de la infancia o adolescencia	F>>M
Poliartritis con actor reumatoide negativo	11-28%	Distribución bifásica: un pico temprano 2 a 4 años y uno tardío de 6 a 12 años	F>>M
Artritis relacionada a entesitis	3-11%	Final de la infancia o adolescencia	M>F
Artritis psoriásica	2-11%	Distribución bifásica, un pico temprano de 2 a 4 años y uno tardío de 9 a 11 años	F>M
Artritis indiferenciada	11-21%		
* las frecuencias se refieren a la proporción de los subtipos de AIJ			
The International League Associations for Rheumatology (ILAR)			

Fuente: Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiophatic Arthritis. Lancet 2007; 369:767-78

Cuadro II. Indicadores de pobre pronóstico en AIJ

AIJ de presentación sistémica con enfermedad activa a los 6 meses (fiebre, requerimiento de esteroides, trombocitosis)
AIJ de curso poliarticular
AIJ oligoarticular extendida
Sexo femenino
Factor reumatoide positivo
Anticuerpos antinucleares
Rigidez matutina persistente
Tenosinovitis
Nódulos subcutáneos
Velocidad de sedimentación globular elevada
Involucro temprano de articulaciones pequeñas de manos y pies con erosiones
Involucro de cadera
Linfadenopatía generalizada

Fuente: McCann L, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom?. Acta Reum Port. 2007;32:15-26

Cuadro III. Dosis pediátricas recomendadas de Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) en Artritis idiopática Juvenil

Fármacos (sin orden de preferencia)	*Dosis*
Celecoxib	2-4mg/kg/ dos veces al día
Diclofenac	1mg/kg/ dos veces al día
Ibuprofeno	10mg/kg/ 3 a 4 veces al día
Indometacina	0.5-1.0mg/kg 2 a 3 veces al día
Meloxicam	0.15-0.30/kg una vez al día
Naproxen	5-7.5mg/kg dos veces al día
Piroxicam	0.2-0.4mg/kg una vez al día
Los AINE's son medicamentos valiosos cuando se utiliza adecuadamente en pacientes cuidadosamente seleccionados. Los efectos secundaros sin bien conocidos e incluyen transtornos gastrointestinales, erupciones, cambios de humor y transtornos del sueño. No hay diferencias significativas en los perfiles de seguridad reportados con AINES's diferentes.	

Fuente: Clinical Guideline for the diagnosis and Management of juvenile idiophatic artritis . August 2009

Cuadro IV. Terapias biológicas recientemente estudiadas en AIJ y su modo de acción.

Medicamento	Acción
Etanercept	Factor de necrosis tumoral soluble (TNF) , proteína de fusión p75 que se une a su receptor e inactiva a TNFα
Infliximab	Es un anticuerpo quimérico Humano/murino que se une a TNF-α y a su precursor de membrana neutralizando su acción
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 humanizada que se une a TNFα
Abatacept	Proteína de fusión completamente humana, del dominio extracelular de linfocitos T citotóxicos asociado al antígeno CTLA-4 y vinculado a la modificación del FC de inmunoglobulina G1 humana. Actúa como un inhibidor de la señal coestimuladora por la unión competitiva a CD80 o CD 86, el que inhibe selectivamente la activación de células T
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal contra el receptor de Interleucina 6 (IL6) humanizado
Anakinra	Es un antagonista de del receptor de IL-1 (IL-1 RA)

Fuente: Beresford MW, Baildam EM. New Advances in the management of juvenile idiopathic Arthritis-2: The Era of Biologicals. Arch. Dis. Child. Pract. Ed. 2009;94;151-156

Cuadro V. Criterios de respuesta en Artritis Idiopática Juvenil

- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico (escala visual análoga de 10cm)
- Evaluación del bienestar general por el paciente o sus padres (escala visual análoga de 10cm)
- Capacidad Funcional (Evaluación por el cuestionario de Salud CHAQ)
- Número de articulaciones con artritis activa
- Número de articulaciones con rango de movimiento limitado
- Títulos de velocidad de sedimentación eritrocitaria

Fuente: Beresford MW, Baildam EM. New Advances in the management of juvenile idiopathic Arthritis-1: Non-biological therapy. Arch. Dis. Child. Pract Ed 2009;94;144-150

Cuadro VI. Terapia biológica en uso o en desarrollo para su empleo en Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)

Fármaco	Blanco específico	Aprobadas por la FDA para AIJ	Administración	Opciones de dosis
Etanercept (Enbrel)	TNFα	Forma poliarticular en mayores de 2 años	Inyección subcutánea	0.8mg/kg/ una vez a la semana, máximo 50mg/dose
Infliximab (remicade)	TNFα	No	Infusión intravenosa	6 a 10mg/kg/dosis en las semanas 0,2 y 6, luego cada 4 a 8 semanas
Adalimumab (Humira)	TNFα	Forma poliarticular en mayores de 4 años	Inyección subcutánea	24mg/m^2 cada semana máximo 40mg/dosis
Anakinra (Kineret)	IL-1	No	Inyección subcutánea	1 a 2mg/kg/día máximo 100mg/dosis
Abatacept (orencia)	Linfocito T citotóxico asociado al antígeno 4	Forma poliarticular en mayores de 6 años	Infusión intravenosa	10mg/kg en las semanas 0,2 y 4 luego cada 4 semanas máximo 1,000mg/ dosis
Tocilizumab	IL-6	No	Infusión intravenosa	8 a 12 mg/ kgcada 2 semanas
FDA. Food and Drug Adminstration (Administración de alimentos y fármacos USA)				

Fuente: Hayward K, Wallace C A. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis research & Therapy 2009; 11:216

Cuadro VII. Frecuencia de exploración Oftalmológica en pacientes con AIJ

Tipo	ANA	Edad de inicio	Duración de la enfermedad	Categoría de riesgo	Frecuencia de exploración oftalmológica mensual
Oligoartritis o poliartritis	+	≤ 6	< 4	Alta	3
	+	≤ 6	> 4	Moderada	6
	+	≤ 6	> 7	Baja	12
	+	>6	≦ 4	Moderada	6
	+	>6	> 4	Baja	12
	-	≤ 6	≤ 4	Moderada	6
	-	≤ 6	> 4	Baja	12
	-	> 6	NA	Baja	12
Enfermedad sistémica (fiebre o rash)	NA	NA	NA	Baja	12
ANA= anticuerpos antinucleares, NA= No aplicable					
Las recomendaciones del seguimiento siguen de la infancia a la adolescencia.					

Fuente: Cassidy J. Ophthalmologic Examinations in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. Peditrics 2006; 117:1843-1845

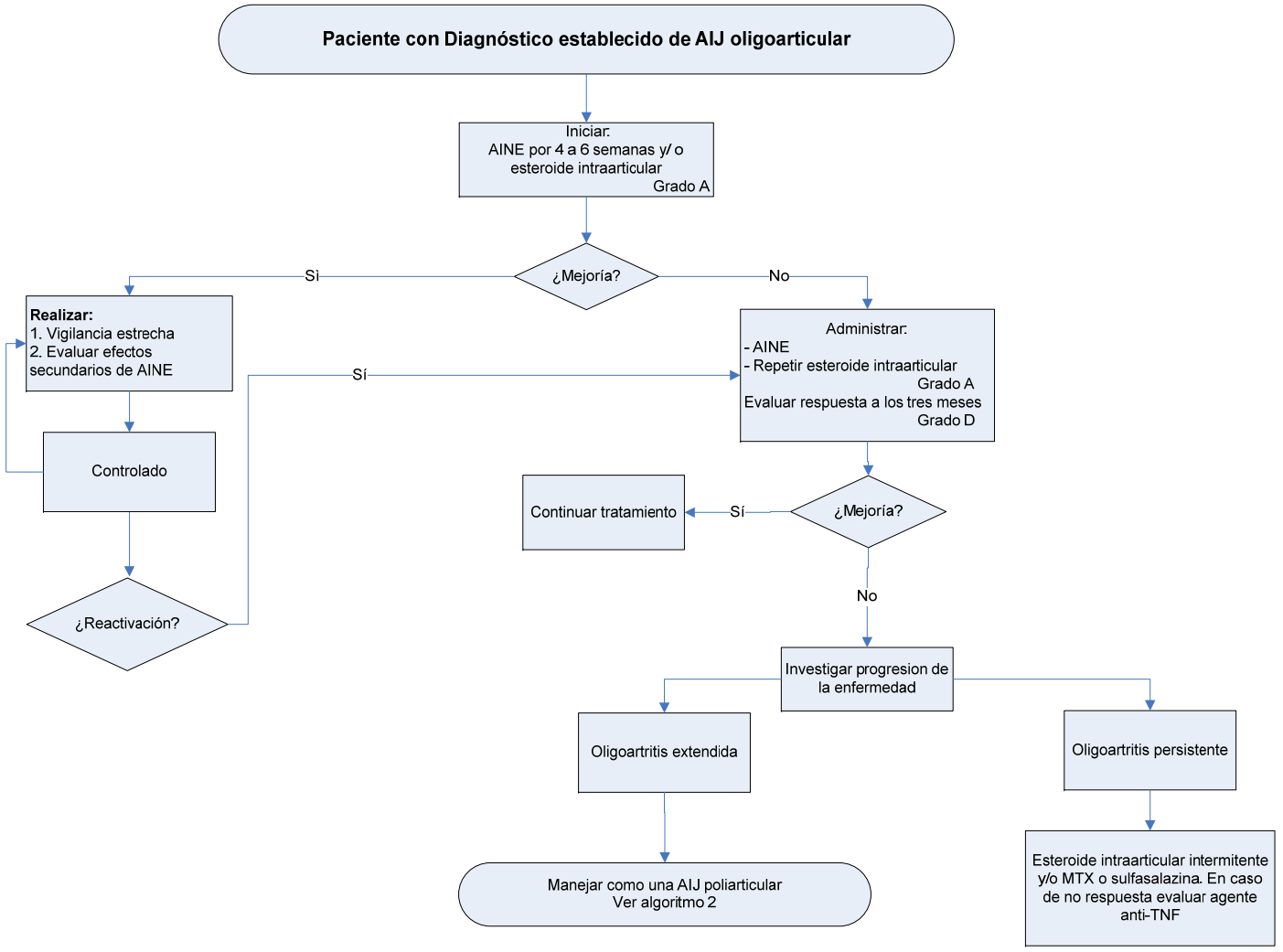
Cuadro VIII. Recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para la detección de tuberculosis en candidatos a tratamiento con agentes biológicos (etanercept, infliximab y adalimumab)

Antes de iniciar cualquier agente biológico, se deberán practicar los siguientes estudios:
Radiografía de tórax Hallazgos sugerentes de tuberculosis: Complejo de Gohn o granuloma calcificado Derrame pleural o paquipleuritis Imágenes anormales apicales Cualquier patrón o imagen neumónica pulmonar Bronquiectasias, bulas o calcificación Imagen o patrón intersticial Nódulo único o nódulos múltiples Fibrosis
Prueba com el derivado proteico purificado (PPD) Utilizar 5 UI Leer el resultado a las 48 y 72 horas Calificar el resultado como positivo si el diámetro de la induración es ≥ 5 mm.

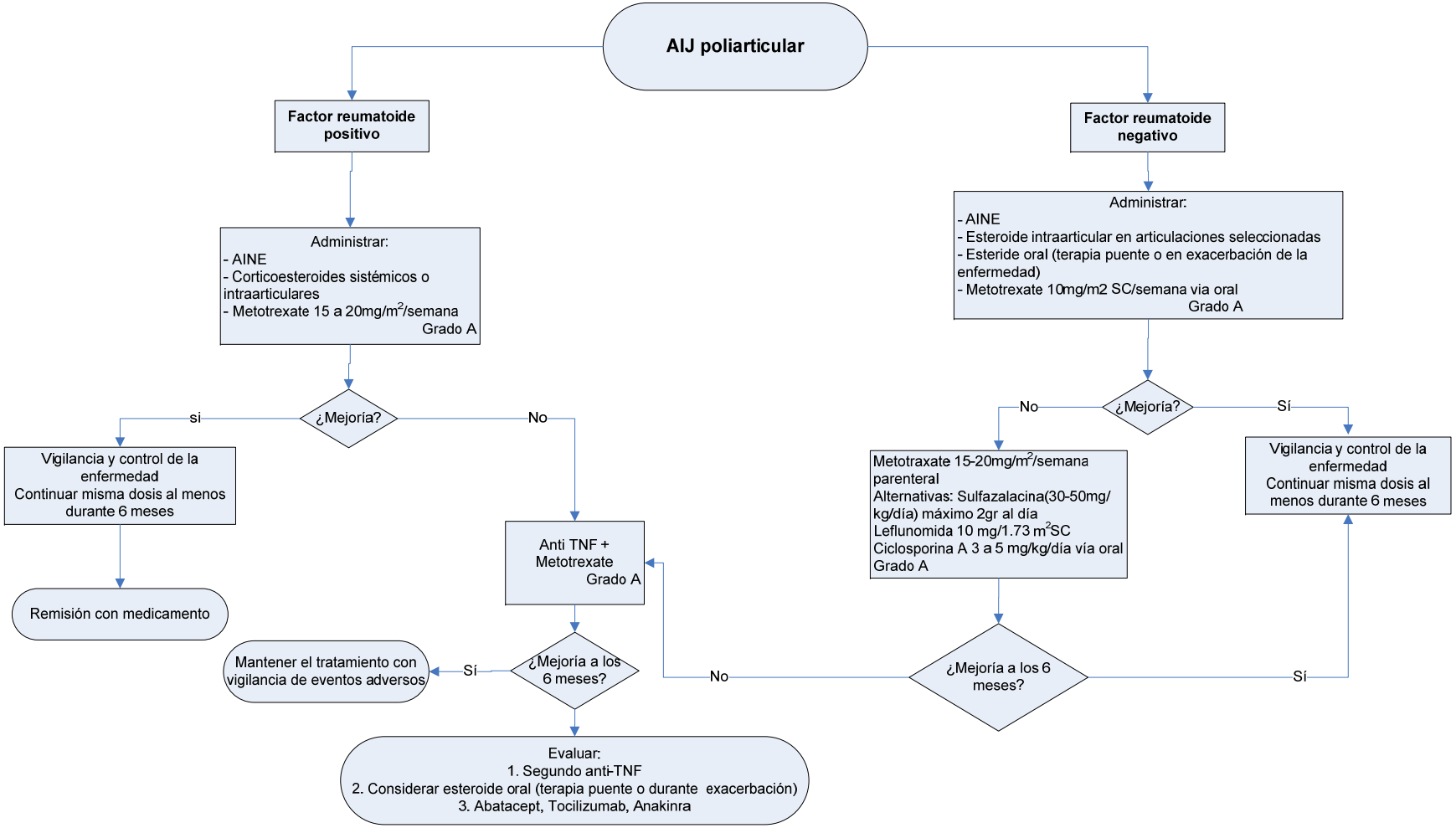
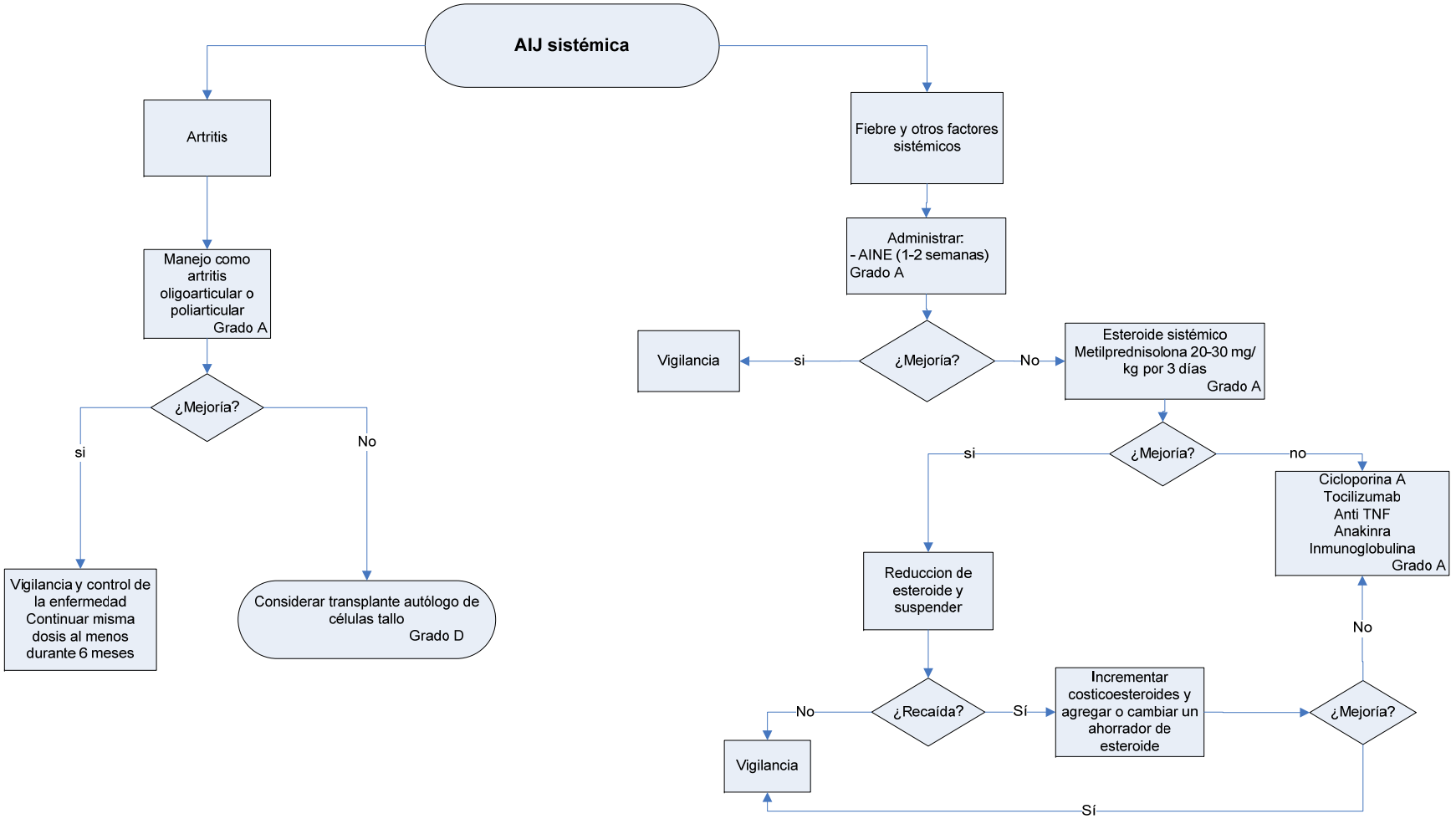
Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clin 2006;2:78-89

ALGORITMOS

Algoritmo 1.Tratamiento de la AIJ oligoarticular



Algoritmo 2. Tratamiento de la AIJ poliarticular



Algoritmo 3. Tratamiento de la AIJ sistémica