

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil

Gaztaroko artritis idiopatikoaren tratamendua

M.J. Rua Elorduy

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Correspondencia: M.J. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad de etiología desconocida, desarrollada sobre la base de una alteración inmunológica. Con frecuencia se ha dicho que es una enfermedad benigna pero el pronóstico es muy variable, desde la remisión total hasta una discapacidad importante y un 60% presentan secuelas (1).

La aplicación más precoz de fármacos modificadores de la enfermedad, especialmente la utilización del metotrexate (MTX), junto al uso más racional de los corticoides y la terapia con glucocorticoides intra-articulares, han supuesto cambios importantes durante los últimos años.

Actualmente se abren nuevos caminos terapéuticos gracias al avance de la tecnología y al estudio más amplio de la patogenia de esta enfermedad. Los agentes biológicos y más concretamente los anti TNF actúan de una forma más específica en el mecanismo inmunológico de la enfermedad, consiguiendo buenos resultados en la AIJ.

OBJETIVO

El objetivo del tratamiento es eliminar la inflamación y el dolor, evitar la inmovilización, obtener una función y calidad de

vida normales, con el mínimo posible de efectos secundarios.

Para conseguir esta meta se necesita en primer lugar la elección del tratamiento más idóneo en cuanto a su balance beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la forma clínica de inicio (2) y su gravedad. En segundo lugar, establecer los criterios de eficacia del tratamiento de forma individualizada y una vigilancia estrecha de las posibles complicaciones.

Se requiere una asistencia multidisciplinaria: rehabilitación, corrección ortopédica de las deformidades, atención a las posibles alteraciones oftalmológicas, del desarrollo pondero estatural y la osteopenia, así como una dedicación a la atención psicológica y socio-familiar.

PATOGENIA DE LA AIJ

Diferentes estudios de artritis inducidas por componentes del cartílago, y experimentación en animales transgénicos, han sido la base para el entendimiento de la patogenia (Fig. 1) y estudio de inmunoterapia.

El primer eslabón del fenómeno inmunológico lo constituye el complejo trimolecular: Antígeno, célula presentadora del antígeno (CPA) que expresa moléculas del complejo HLA clase II y el receptor espe-

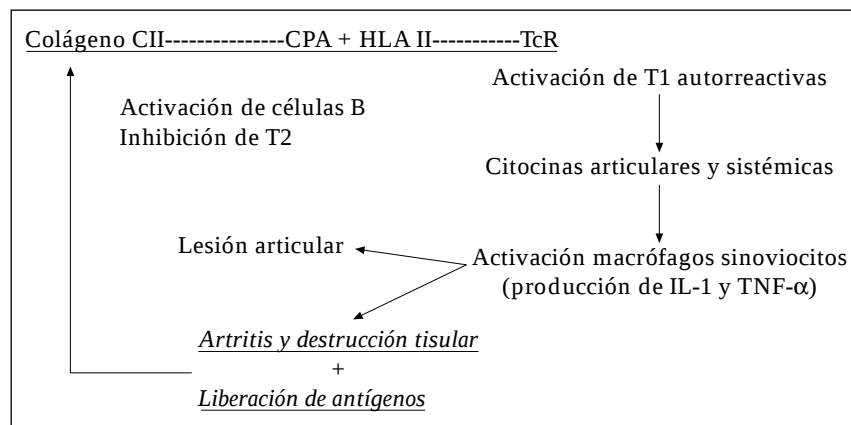


Figura 1. Patogenia de la AIJ.

cífico del linfocito (TcR). El antígeno es reconocido por los linfocitos al ser presentado por la célula CPA, poniéndose en marcha la activación de linfocitos T: Th1 y Th2.

El linfocito activado Th-1 produce citoquinas que estimulan los macrófagos que a su vez producen citocinas pro-inflamatorias como IL-1, TNF- α , IL-6, GM-CSF, que conducen a la inflamación y destrucción celular. A su vez los linfocitos Th2 producen menos citocinas anti-inflamatorias. La acción más relevante la cumple el factor de necrosis tumoral, TNF.

TRATAMIENTO

Hasta el momento actual las armas con las que se ha contado para el tratamiento de la AIJ han sido: anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, los fármacos modificadores de la enfermedad, llamados también de acción lenta y los inmunosupresores.

Actualmente se suman los agentes que actúan mas específicamente en el proceso inmunológico de la inflamación. El TNF y receptor soluble de TNF se encuentran elevados en suero y en líquido sinovial de pacientes con artritis idiopática juvenil y en correlación con la actividad de la enfermedad.

Los anticuerpos monoclonales o la terapia con receptores soluble del TNF- α , buscan el bloqueo de su acción.

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas queda reservado para los pacientes mas severos y refractarios a todos los tratamientos o graves efectos secundarios a los mismos.

AINE

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) siguen siendo útiles para el control del dolor, de la inflamación y como anti-piréticos, aunque no modifican la evolución

de la enfermedad. La aspirina es poco utilizada en la actualidad y sustituida por otros AINE por motivos de su farmacocinética y toxicidad hepática y digestiva. Los más utilizados en pediatría son: ibuprofeno, naproxeno, tolmetin sódico, indometacina, sulindaco, diclofenaco y el piroxicam en niños mayores.

Existe poca experiencia en niños con los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), utilizados actualmente en adultos con menos efectos secundarios y mejor tolerancia digestiva. Estos fármacos inhiben específicamente la producción de prostaglandinas pro-inflamatorias sin actuar en las prostaglandinas fisiológicas, vía ciclooxigenasa-1 (COX1), cuya acción primordialmente fisiológica, interesa que se mantenga. Los AINE en general son mejor tolerados en niños que en adultos.

Glucocorticoides

A pesar del potencial de efectos secundarios, los corticoides administrados por vía oral (prednisona, prednisolona, deflazacort), son necesarios frecuentemente para el control de los síntomas sistémicos (dosis de 1-1,5 mg/kg/día) y en bajas dosis de mantenimiento en la poliartritis (0,2-0,3 mg/kg/día).

La vía IV para la metilprednisolona en pulsos, se ha utilizado en pacientes con enfermedad sistémica (3). Este tratamiento es de importante utilidad en el síndrome de activación macrofágica, complicación grave que puede aparecer en las formas sistémicas.

Un avance significativo para la AIJ ha sido aportado por la utilización de glucocorticoides locales, vía intra-articular. Han revolucionado la evolución de la artritis oligoarticular y pueden aliviar síntomas en las formas de curso poliarticular. Los más utilizados, acetónido y más eficaz el hexacetónido de triamcinolona, muestran excelentes resultados, reduciendo el derrame y el pannus (4).

Drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD)

La evaluación de la efectividad de este grupo de fármacos es variable y no se ha podido confirmar una buena relación beneficio-toxicidad. Las sales de oro son en el momento actual muy raramente utilizadas en pediatría. La hidroxicloroquina se utiliza fundamentalmente en terapia combinada. La sulfasalacina ha demostrado ser más útil en las espondiloartropatías.

Incluimos en este grupo al metotrexate (MTX) con la diferencia de su eficacia y buena tolerancia. Es el fármaco de elección para ser aplicado sin demora ante una mala respuesta a los AINE.

Metotrexate

Es uno de los pocos agentes de 2ª línea que ha demostrado su eficacia en la AIJ, en estudios randomizados, a doble ciego, controlados con placebo. Una revisión sistemática realizada por el grupo colaborador Cochrane (5) selecciona dos ensayos clínicos de MTX en la AIJ, Giannini 1992 y Woo 2000, donde cuatro de las cinco medidas evaluadas entre los dos estudios mostraron significativa mejoría: rango articular, número de articulaciones inflamadas, evaluación global por el médico y número de articulaciones con dolor al movimiento (Tabla I).

La dosis de comienzo es de 10 mg/m²/semana pudiendo elevar a 15 mg/m²/sem, La administración subcutánea se aplica ante respuesta escasa o necesidad de dosis mas altas con el tratamiento.

Efectos secundarios: se le ha asociado con toxicidad a distintos niveles como antimetabolito del fólido y como inmunomodulador. Los efectos secundarios más frecuentes son digestivos, leves-moderados. Los efectos secundarios pueden ser tratados con ácido fólico con eficacia. Se deben realizar controles de perfil bioquímico incluyendo folato y enzimas hepáticas, de forma mensual. La elevación de transami-

TABLA I. ENSAYOS CLÍNICOS CON MTX EN LA AIJ EVALUADOS POR COCHRANE REVIEW (5)

Giannini E.H. (1992)	6 meses de tratamiento 46 pacientes MTX 41 pacientes placebo	Edad media 10,4 años 77% hembras Tratamiento corticoides 33%	MTX oral 10 mg / m ² / sem	Movilidad articular Inflamación articular Articulaciones dolorosas Evaluación global- médico
Woo P (2000)	88 pacientes 4 meses-dos períodos doble ciego cruzado	Edad media 8,3 años 70% hembras Tratamiento corticoides 51%	MTX oral 15 mg / m ² / sem	Movilidad articular Inflamación articular Evaluación global médico Evaluación global padres

nasas es reversible y no se ha demostrado toxicidad de cirrosis hepática como se describe en adultos (5).

Inmunosupresores

Son tratamientos supresores de la reacción inmune con un gran potencial de efectos secundarios incluidos oncogénicos.

Clorambucil

(Reservado sólo para casos de amiloidosis secundaria,) la ciclofosfamida y la azatioprina son poco utilizados en la AIJ y resultan más efectivos en otras enfermedades autoinmunes.

Ciclosporina A (CA)

Inhibe la producción de linfocinas inhibiendo la activación de células T. Por sus efectos nefrotóxicos la dosis recomendada es <5 mg / kg / día. La eficacia más importante de la CA ha sido en el SAM y es eficaz en las uveítis autoinmunes. Son frecuentes la discontinuidad del tratamiento ante los efectos tóxicos en los pacientes tratados (6) pero es una alternativa de tratamiento especialmente en las artritis sistémicas.

Inmunoglobulinas IV

Han demostrado algunos resultados en síntomas sistémicos y pocos o transitorios efectos en síntomas articulares.

Leflunomida

Supone un nuevo tratamiento para la artritis reumatoide del adulto. Es un inmu-

nosupresor inhibiendo la síntesis de pirimidinas. Ha demostrado su eficacia comparable a la del MTX (7).

Es un posible fármaco en el futuro para la artritis idiopática juvenil. Por el momento se ha realizado sólo algún estudio aislado en la AIJ refractaria a MTX y hasta un 52% responden considerando los criterios de mejoría de Pavia (8). Efectos secundarios: dolor de cabeza, dolor abdominal e infección de vías respiratorias altas. Es necesaria una experiencia mayor para ser evaluada la eficacia y seguridad de este tratamiento (9).

Agentes biológicos

La terapia más avanzada en la AIJ es la utilización de anti-citocinas con el fin de bloquear la acción de las citocinas pro-inflamatorias. De todas las posibles citocinas, la inhibición del TNF juega el papel fundamental en la terapia actual por el desarrollo avanzado de dos formas de tratamiento anti-TNF.

1. Utilización de los anticuerpos monoclonales.

2. Tratamiento con receptor soluble, del TNF- α , asociado a la fracción Fc de una inmunoglobulina G. Inhibe por acción competitiva la unión de receptor de superficie a la citocina.

La interleucina-1, IL-1 es, junto al TNF- α , la citocina más importante en el desarrollo del proceso inflamatorio. Estimula la producción por las células sinoviales de metaloproteasas que tienen un efecto destruc-

tor del cartílago. El antagonista del receptor de la IL-1 ha sido estudiado en adultos con resultados clínicamente moderados.

Tratamiento anti-TNF- α

La inhibición de la actividad TNF ha permitido reducir la actividad inflamatoria en estudios de artritis en animales transgénicos que expresan el gen del TNF humano, así como en ensayos terapéuticos en la artritis reumatoide del adulto.

Receptor soluble del TNF- α

Existen 2 receptores solubles de pesos moleculares diferentes, p75 y p55.

El etanercept es un dímero de la proteína de fusión del TNF- α p75, ligado al dominio del Fc de IgG humana (proteína de fusión). Este receptor humano del TNF permite una neutralización de sus efectos.

Los ensayos clínicos iniciales con etanercept han sido coordinados por el *Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group* (PRCSG), durante el estudio multicéntrico en 9 centros de reumatología pediátrica en Estados Unidos (10).

El ensayo fue realizado en tres partes con niños de 4 a 17 años afectados de AIJ poliarticular (5 articulaciones durante su evolución como mínimo y al menos 3 con limitación de la movilidad). Todos habían fracasado al tratamiento con metotrexato o habían presentado intolerancia al producto. El inicio de la enfermedad pudo ser sistémica, poliarticular u oligoarticular (oligoarticular extendida).

- Primera parte. Estudio abierto con tratamiento a todos los pacientes con TNFr: Fc a una dosis de 0,4 mg/kg en inyección subcutánea, 2 veces por semana, durante 90 días: 69 pacientes fueron incluidos.

- Segunda parte. Los respondedores se dividieron en 2 grupos: producto activo y placebo durante 4 meses o hasta una recaída.

- Tercera parte. Estudio abierto con producto activo.

Se evaluaron 6 variables según criterios de mejoría de Pavia (8), evaluación global de la enfermedad por el médico, evaluación global por el paciente, o padres, nº de articulaciones activas, nº de articulaciones con limitación de movimiento, estado funcional y VSG. La mejoría se basa en un 30% para 3 de las 6 variables y posible empeoramiento de un 30% o más en sólo una de las variables.

Resultados: Para un 30% de mejoría según los criterios de Pavia respondían 51 pacientes en la evaluación al final de la 1ª parte. De los 51 respondedores, 25 pacientes reciben tratamiento con TNFr: Fc y 26 con placebo en la 2ª parte a doble ciego. La eficacia se valora por la incidencia de recaídas.

La tasa de recaída en el grupo placebo fue de 81% y la tasa en el grupo tratado con principio activo de 28%.

No hubo diferencia entre el grupo de etanercept y el grupo placebo en relación a efectos adversos.

En la tercera parte, estudio abierto, se demuestra nuevamente una respuesta eficaz con los que habían recaído tras quitada la medicación. Con esto se demostró la eficacia del etanercept, sentando las bases del tratamiento en niños con AIJ refractaria al MTX.

El tratamiento con etanercept está contraindicado en caso de infección activa general o localizada y deberá suspenderse en caso de intercorrenia, especialmente varicela. No se debe vacunar durante el trata-

miento y ante intervención quirúrgica programada conviene parar el tratamiento 1 o 2 semanas antes, reiniciándolo unas 2 semanas después de la curación de cicatrices y en ausencia de infección.

El paciente es vigilado de forma mensual, clínicamente y con controles de hematimetría y bioquímica.

Posteriores evidencias clínicas en terapia aislada y combinada han apoyado la tolerancia y respuesta satisfactoria al etanercept con posible discontinuación de otros tratamientos (11).

Anticuerpos monoclonales anti-TNF- α

El anticuerpo cA2 es un anticuerpo quimérico anti TNF- α Ig G1k que se administra por vía intravenosa. Se han efectuado estudios a doble ciego en la artritis reumatoide del adulto con gran mejoría clínica, a la vez que regresión de los parámetros analíticos inflamatorios. En los primeros estudios se detectó anti DNA nativo y un caso de Lupus. La aparición de anticuerpos contra el cA2 administrado y que se produce por tener componente murino, reduce la respuesta clínica en sucesivas infusiones. Se requiere la administración simultánea de metotrexate.

Este anticuerpo anti TNF, cA2, infliximab, ha resultado efectivo en diferentes evidencias clínicas aportadas hasta el momento en grupos reducidos de niños (12).

Se requieren estudios controlados para confirmar su efectividad y seguridad a fin de establecer criterios de indicación terapéutica.

Trasplante de células autólogas hematopoyéticas

La razón para administrar una terapia mieloblástica seguida de reinfusión de células autólogas, se basa en la hipótesis de que las células periféricas son autorreactivas, estimuladas de forma constante para mantener la enfermedad y la célula progenitora está exenta de toda reactividad.

En niños con enfermedad severa y graves efectos secundarios a los tratamientos, se plantea esta nueva terapia con el intento de restablecer el sistema inmune. La experiencia es aún escasa para definir conclusiones. Los riesgos son importantes aunque menores que con el trasplante alogénico.

Los pacientes deben ser muy estrictamente seleccionados ya que la experiencia ha sido variable, con buenos resultados en algunos casos y complicaciones letales en otros (13,14). En una revisión de 29 pacientes de diferentes países evaluados tras una evolución de 2 a 36 meses, 16 estaban en remisión, 8 pacientes presentaban una remisión parcial o recaída 1 fue no respondedor y 4 pacientes fallecieron por infección, tres con síndrome de activación macrofágica (15).

Pauta orientativa de tratamiento para la AIJ

Las nuevas terapias nos abren puertas para modificar el tratamiento que veníamos utilizando en la AIJ.

Las pautas de tratamiento están sometidas a consideraciones individuales y modificaciones ante la evolución constante de los avances terapéuticos.

1. Un primer escalón lo constituyen los AINE en todas las formas de la enfermedad. Paralelamente en las sistémicas, prednisona oral o prednisolona a 1-1,5 mg/kg, para un primer control de los síntomas sistémicos en pauta progresivamente descendente. Según la gravedad, esteroides IV.

Si no responde la inflamación articular, corticoide IA para las articulaciones más dolorosas.

Respondedores: mantenimiento del tratamiento 6 meses.

2. En un segundo nivel para los no respondedores: 2º tratamiento de infiltración intra-articular y MTX. Valoración de dosis bajas de corticoide oral en las formas poliarticulares.

Respondedores. Se mantiene el tratamiento un tiempo prolongado, ya que la res-

puesta puede ser parcial al reintroducir MTX tras una recaída después de su suspensión.

3. Tercer nivel: anti-TNF- α , etanercept. Mantenimiento simultáneo de AINE y en su caso de la dosis baja de corticoide.

Respondedores. Suspensión paulatina del corticoide. No está definido el tiempo de tratamiento con anti-TNF tras una remisión.

Si no hay respuesta pasamos al nivel de las terapias combinadas utilizando normalmente el MTX.

4. Etanercept y MTX.

Otras terapias combinadas con SDARD o inmunosupresores.

5. Terapias que no tienen aún la indicación probada en la AIJ: leflunomida, infliximab + MTX.

6. Trasplante de células autólogas hematopoyéticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 4rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 218-321.
2. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; **25**: 1991-4.
3. Kein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids adverse reactions are more variable than expected in children *J Rheumatol* 1998; **25**: 1995-2002.
4. Dent PB, Walker N. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; **10**: 475-80.
5. Takken T, Van der Net J, Helders PJM. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue1, 2002, Oxford: Update Software.
6. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara C, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatol* 2001; **40** (8): 907.
7. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilización of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 1984-92.
8. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 1202-9.
9. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, et al. An initial evaluation of the efficacy and safety of Leflunomide in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2001. p. 272 (abstract).
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Efficacy and safety of Etanercept (tumor necrosis factor receptor p75 Fc fusion protein; Enbrel) in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; **342**: 763-76.
11. Kietz DA, Pepmuller PH, Moore TL Therapeutic use of etanercept in poly articular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 171-3.
12. Kimura Y, Inmundo LF, et al. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (abstract): 272.
13. Autologous stem cell transplantation: a possible treatment for refractory juvenile chronic arthritis? *Rheumatology* 1999; **38**: 764-6.
14. Quartier P, Prieur AM, Fischer A. Haemopoietic stem-cell transplantation for juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1999; **353**: 1885-6.
15. Wulffraat NM, Kuis W. Treatment of Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2001; **28** (5): 929-31.