



GUIAS DE TRATAMIENTO 2015

SOCIEDAD DOMINICANA DE REUMATOLOGIA, Inc.
**** Servicio ** Actitud ** Excelencia ****

Junta Directiva 2013-2015

Dr. Pablo Camilo Estrella	Presidente
Dra. Vianna Khoury	Vicepresidente
Dra. Milka Alvarez	Secretaria
Dra. Esthela Loyo	Tesorera
Dr. Mariella Bobadilla Pichardo	Comité Científico
Dr. Jorge Gobaira	Relaciones Internacionales
Dra. Jossiell Then	Vocal
Dr. Luis Manuel Guzmán	Vocal
Dra. Josephine Modesto	Vocal
Dr Tirso Valdéz L.	Asesor

Editora en Jefe

Dra. Esthela Loyo de López

INDICE

Artritis Idiopática Juvenil	4
Dra. Carmen Tineo	
Artritis y Enfermedad por Depósito de Cristales	19
Dra. Vianna Khoury	
Artritis Reumatoide	29
Dra. Esthela Loyo	
Esclerodermia	56
Dra. Esthela Loyo	
Lupus Eritematoso Sistémico	86
Dra. Esthela Loyo	
Miositis Inflamatoria	124
Dra. Paola Gottschalk	
Dra. Carmen Tineo	
Osteoporosis	pendiente
Dr. Pablo Camilo Estrella	
Espondiloartritis	pendiente
Dra. Jossiell Then	

SOCIEDAD DOMINICANA DE REUMATOLOGIA
ARTRITIS JUVENIL
GUIA DE TRATAMIENTO 2015

I. INTRODUCCION

El término 'Artritis Juvenil' engloba una constelación de expresiones o categorías clínicas que, en conjunto, se interpretan como enfermedad inflamatoria crónica de etiología poco conocida y que constituyen la patología pediátrica autoinmune más frecuente, estimándose 1 de cada 1,000 niños menores de 16 años de edad.¹

Desde 1995, la Liga Internacional contra el Reumatismo (**ILAR**, por sus siglas en inglés) propuso unificación de criterios y la denominación genérica de Artritis Idiopática Juvenil (**AIJ**) para referirse al conjunto de manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio luego de excluir otras causas como infección, tumor, traumatismo, metabólicas, y otras. Posteriormente, las revisiones realizadas en Durban en 1997 y en Edmonton en 2001 comprimen las categorías en siete cuadros clínicos principales y adoptan el término 'Artritis Juvenil' (**AJ**).

Esta guía utiliza indistinto las siglas AIJ o AJ.

El impacto de AIJ dependerá en parte de la forma de presentación. Es necesario considerar la edad de presentación, el tipo de manifestación predominante, la funcionalidad corporal, la presencia de daño estructural, y las repercusiones en la calidad de vida relacionada a la salud. No es posible olvidar el impacto social, psicológico, y en la escolaridad, pues se trata de niños y adolescentes menores a 16 años de edad. Todas las formas clínicas afectan relaciones interpersonales, familiares, escolares, capacidad física, desarrollo corporal, identidad personal, en fin, si bien algunas afectan más el crecimiento y por ende la funcionalidad.

República Dominicana es un país de gente joven. De aproximadamente 9.6 millones de habitantes, de acuerdo al Censo de Población 2010, 33.5% es menor de 15 años de edad. Significa una incidencia anual de 3,216 casos para AIJ.

Hace una generación tan solo, eran afortunados los niños que podían encontrar un médico especialista que les tratase. Sin embargo, incluso con las mejores terapias disponibles al momento, a menudo estos niños enfrentaban una infancia de dolor, retraso del crecimiento e incapacidad permanente. El panorama ha cambiado hoy en día.² Mejor conocimiento de la enfermedad ha permitido desarrollo de nuevas opciones de tratamiento que definitivamente establecen nuevos paradigmas en la calidad de vida, funcionalidad, crecimiento y desarrollo de estos pacientes.

Vale la pena señalar que el tratamiento médico ha de ser multidisciplinario, en cooperación estrecha con los padres de tal manera que el niño enfermo se sienta incluido en su tratamiento.

¹ Helmick C, Felson D, Lawrence R, et al. National Arthritis Data Workgroup: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58:15–25.

² Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; Online First published on May 19, 2014 as 10.1136/annrheumdis-2014-205372

II. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

Principios generales

1. El tratamiento debe ser óptimo, basado en la decisión compartida entre padres, médicos, y, en lo posible, con la anuencia del paciente.
2. El tratamiento ha de enfocarse en el control adecuado de inflamación, mantener la funcionalidad y evitar o disminuir lesiones estructurales así como los efectos adversos de la medicación empleada.
3. El especialista en Reumatología Pediátrica es el médico tratante de esta patología. En su defecto, el Especialista en Reumatología de Adultos que haya recibido entrenamiento pertinente en un centro de salud acreditado.
4. El manejo de AIJ requiere entendimiento pleno de sus muchas manifestaciones, las cuales pueden requerir manejo médico multidisciplinario.
5. Todo paciente de AIJ requiere monitorización regular, a largo plazo, tan frecuente como sea necesaria, con revisión y/o ajuste de tratamiento.

Principios particulares

1. Sospecha precoz y diagnóstico temprano.
2. Referimiento oportuno e inicio temprano de tratamiento; considerar cuadro clínico de inicio.
3. Uso de Indicadores especializados válidos para medición de actividad y/o marcadores órgano-específicos e identificar respuesta al tratamiento.
4. Dirigido hacia el objetivo (de remisión o al menos estado de bajo nivel de actividad)
5. Individualizado. Prevención de exacerbaciones (especialmente severas).
6. Seguimiento y valoración periódica, (tan frecuente como sea necesario).
7. Prevención de daño acumulado.
8. Considerar comorbilidades, (prevención, detección y tratamiento).
9. Adaptado a la realidad de la práctica clínica dominicana, en acuerdo con la literatura médica especializada

A. CLASIFICACION Y DIAGNOSTICO.

A.1 Definiciones

Sinovitis: presencia de signos y síntomas clásicos de inflamación con edema, eritema, dolor, hipertermia, pérdida de la función.

Flogosis: aumento de volumen en alguna articulación, sin evidencia de inflamación.

Compromiso monoarticular: una sola articulación afectada.

Pauci u oligoarticular: cuatro (4) o menos articulaciones afectadas.

Oligo extendida: de inicio oligoarticular en los primeros 6 meses, se extiende a 5 o >, *excluyendo* psoriasis en familiar de primer grado, positividad de HLA-B27 en familiares de primero o segundo grado, positividad de Factor Reumatoide, manifestaciones de tipo sistémico.

Poliarticular: cinco (5) o más articulaciones afectadas.

RAM: Rigidez Articular Matutina; normal menos de 30 minutos.

Sistémico: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (fiebre + exantema eritematoso cutáneo + sinovitis + serositis + leucocitosis + trombocitosis + VSG y PCR aumentadas) en ausencia de causa infecciosa.

Anti-CCP: Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados.

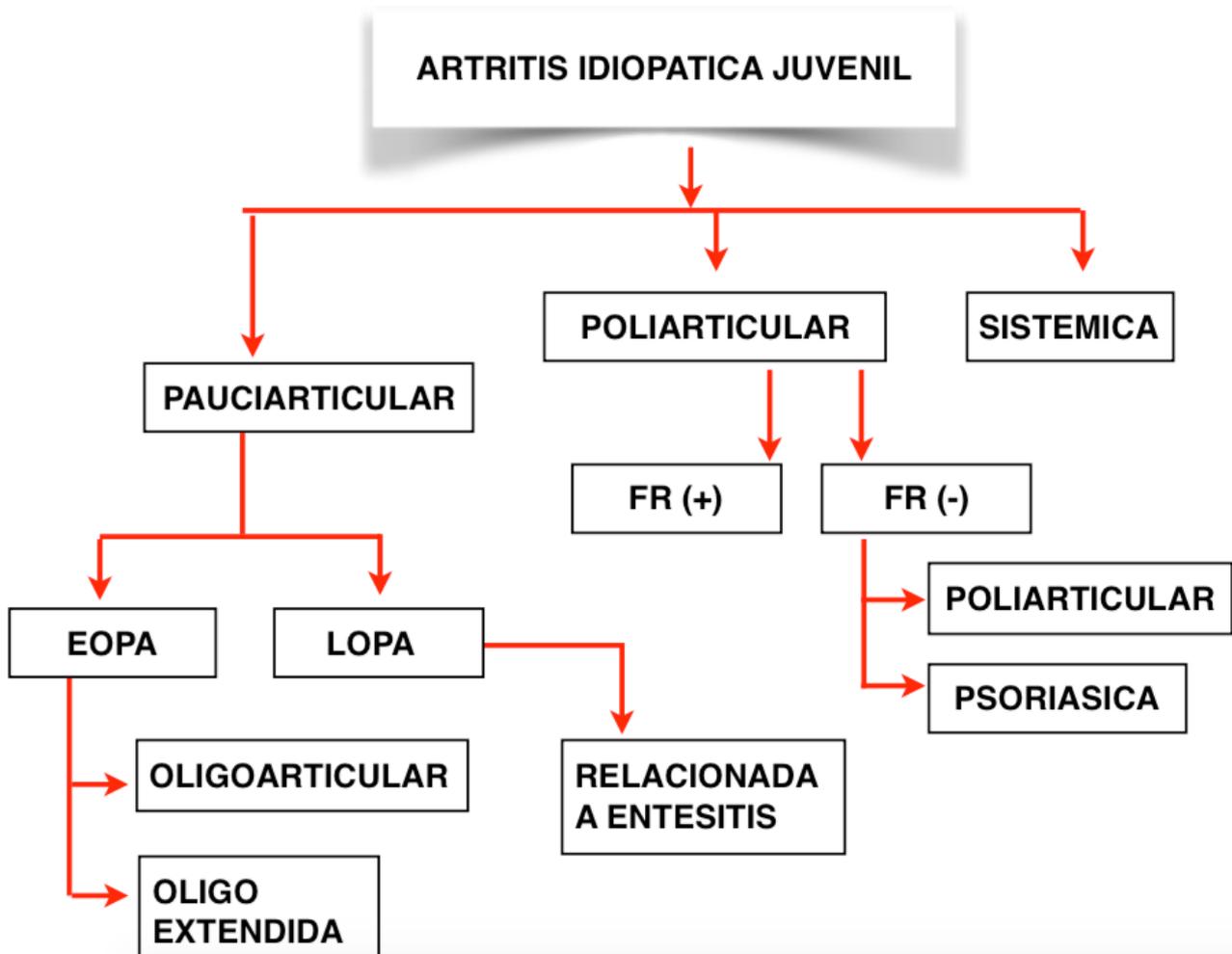
AAN: Anticuerpos Anti Nucleares.

FR: Factor Reumatoide *cuantificado*.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

A.2 Categorías Clínicas

En primer lugar **visión general de la clasificación** y en tablas subsiguientes comentarios breves de algunas. Remitimos al lector a la literatura especializada sobre el tema si desea abundar en profundidad.



*Diagnóstico y tratamiento oportuno dirigido a objetivos es capaz de inducir remisión completa bajo terapia y prevención de daño estructural, de ahí la importancia del referimiento médico temprano al especialista en Reumatología.
Tener FR negativo NO excluye la posibilidad de AIJ.*

Tabla 1. AIJ PAUCI U OLIGOARTICULAR

Sinónimo:	pauciarticular de inicio temprano (<i>EOPA, early onset pauciarticular</i>)	
Edad más frecuente:	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16	
Sexo más afectado:	F 75% > M 25%	
Etnia más afectada:	Caucásica > otras	Presentación: aprox 57% de todas las categorías
Cuadro típico:	Niña de 2 años, caucásica, irritable e inquieta por las mañanas, rehusa caminar pero más tarde juega normal (cojera ocasional)	
Patrón articular:	Monoarticular en 50% (rodillas > tobillos)	
Clínica sobresaliente:	Uveítis crónica (20%); sinovitis persistente. AAN (+) (15-20%).	
Pronóstico a 6 años: Guillaume S, et al. Long term outcome and prognosis in oligoarticular onset JIA. <i>Arthritis & Rheum</i> 2,000; 43:1858-1865	50% evolución a poliarticular 35% presencia de erosiones articulares 30% desarrollo ulterior de uveítis 36% remisión natural	

Tabla 2. ARTRITIS Y ENTESITIS

Sinónimo:	Pauciarticular de inicio tardío (<i>LOPA, late onset pauciarticular</i>)	
Edad más frecuente:	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16	
Sexo más afectado:	M 80% > F 20%	
Etnia más afectada:	similar en todas	Presentación: aprox 2-11%
Cuadro típico:	Adolescente con sinovitis en una rodilla, o tobillo, o en pie. Con dolor en tendones o sitios de inserción tendinosa (entesitis).	
Patrón articular:	Oligoarticular de inicio. Articulaciones medianas de miembros inferiores. Afectación del tarso. Entesitis.	
Clínica sobresaliente:	Uveítis aguda. Entesitis. Artritis.	

Tabla 3. AIJ POLIARTICULAR, FR (+)

Sinónimo:	Artritis Reumatoide Juvenil de inicio temprano	
Edad más frecuente:	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16	
Sexo más afectado:	F 80% > M 20%	
Etnia más afectada:	Hispanos > caucásicos	Presentación: aprox 5-10%
Cuadro típico:	Adolescente con RAM severa, fatiga, malestar general, sinovitis en múltiples articulaciones.	
Patrón articular:	Sinovitis bilateral, simétrica, simultánea, en pequeñas/medianas articulaciones de las cuatro extremidades.	
Clínica sobresaliente:	Nódulos subcutáneos. Poliartritis erosiva similar al adulto.	
Pronóstico:	Menos del 5% de remisión natural. Incapacidad grado III/IV en más del 50% pacientes, a 5 años. Progresión severa. Cambios radiográficos extensos. Fundamental: <i>terapia temprana agresiva</i> .	

Tabla 4. AIJ POLIARTICULAR, FR (-)

Sinónimo:	Artritis Juvenil Poliarticular; Poliartritis seronegativa	
Edad más frecuente:	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16	
Sexo más afectado:	F 70% > M 30%	
Etnia más afectada:	Caucásica > otras	Presentación:
Cuadro típico:	Niña de 3 años, caucásica, con RAM, sinovitis múltiple, irritable, llorosa, no participa o se le dificultan tareas.	
Patrón articular:	Sinovitis múltiple, simétrica, grandes articulaciones (pueden haber pequeñas de manos y pies). Con mucha frecuencia afección cervical y tempomandibular.	
Clínica sobresaliente:	Uveítis crónica (10%). Micrognatia. Poliartritis: cervical, hombros, codos, muñecas, MCFs, IFPs, coxas, rodillas, tobillos, pies.	
PRECAUCION:	2-10% es Artritis Psoriásica Juvenil. Artritis + Psoriasis, o Artritis y dos de lo siguientes: dactilitis, psoriasis ungueal (pitting, ónicolisis) historia familiar en primer grado de psoriasis.	

Tabla 5. AIJ SISTEMICA		
Sinónimo:	Enfermedad de Still (<i>SoJIA, systemic onset JIA</i>)	
Edad más frecuente:	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16	
Sexo más afectado:	F = M	
Etnia más afectada:	Caucásica > otras	Presentación: aprox 10-20% de casos
Cuadro típico:	Fiebre en agujas >38°C, diaria, durante semanas. Exantema eritematoso cutáneo evanescente con la fiebre.	
Patrón articular:	Extremadamente variable. Puede haber sinovitis múltiple inicial, o puede aparecer meses después del inicio febril.	
Clínica sobresaliente:	Fiebre en agujas, diaria. Anemia. Linfadenopatía múltiple. Serositis. Visceromegalia. Rash macular evanescente. Artritis. Síndrome hemofagocítico (Activación de Macrófagos, MAS).	

Artritis Juvenil Indiferenciada

En este apartado se recogen los pacientes que no pueden incluirse en ninguna de las formas anteriores, ya sea por falta de criterios o por mostrar los propios de más de uno de los grupos.^{3,4}

B. VALORACION INICIAL

Se recomienda ampliamente incluir:

- Historia Clínica integral
- Serología inmune (FR, anti-CCP, AAN). VSG, PCR; Hemograma, Química Sanguínea básica, Examen General de Orina.
- Rx de manos PA, pies AP y articulaciones afectadas en caso de AIJ ya establecida para valoración de daño estructural. Rx de tórax para valoración pulmonar y/o tuberculosis.
- Investigación de virus (HBsAg, HCV y HIV si de alto riesgo).
- Ultrasonografía músculo esquelética en artritis temprana y muy temprana.
- PPD o Quantiferon (QT) para Tuberculosis (TB).
- Inmunización del huésped inmunocomprometido: *Ideal*, examinar cartilla de vacunación; vacunar previo a tratamiento o durante la fase estable de la enfermedad. *Evitar* vacunas de microorganismos vivos atenuados (sarampión, parotiditis, rubéola, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, polio oral) y vigilar exposición a dichas vacunas en las campañas escolares habituales. Valoración cuidadosa en cuanto a vacuna contra herpes zoster.

³ Petty R, Southwood T, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390–2.

⁴ Cron RQ, Weiser P, Beukelman T: Juvenile idiopathic arthritis. In *Clinical Immunology: Principles and Practice* (4th edition). Edited by Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder II HW, Frew AJ, and Weyand CM. London, England: Elsevier; 2013, pp.637-647

- Investigar comorbilidades.
- Valoración de Oftalmo, Dental, Ginecología; Neumología y Cardiovascular si lo requiere de inicio. La valoración subsecuente es anual o bianual según sea el caso.
- Clinimetría obligatoria (Criterios de Pavia).⁵

Alguno de estos ítems se lograrían en el seguimiento periódico del paciente. Lo ideal es plantear valoración integral desde la primera ocasión.

⁵ Giannini E, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1202–9.

C. VALORACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Constituyen mediciones necesarias para la supervisión de la evolución de la enfermedad y la toma de decisiones terapéuticas formales, a emplearse rutinariamente en consulta.

De acuerdo a los Criterios de Pavia:⁶

- a) Mejoría o remisión clínica en cuanto a evolución de la enfermedad en el tiempo: número de articulaciones afectadas, grado de limitación del movimiento, presencia de dolor, valoración de capacidad funcional, nivel de eritrosedimentación.
- b) Ambos, paciente y médico, deben valorar cada acápite.
- c) Se sugiere tomar en cuenta Criterios de Respuesta ACR 30, ACR 50 y ACR 70 (%), si bien solo ACR 30% ha sido validado en niños.
- d) También se utiliza el Cuestionario CHAQ (de Childhood Health Assessment Questionnaire, por sus siglas en inglés), que analiza la capacidad funcional y calidad de vida infantil.

Se considera como respuesta clínica significativa cuando se observa mejoría igual o superior al 30% en al menos tres (3) de las variables mencionadas respecto al estado basal en que se encontraba el paciente, y empeoramiento si no es superior al 30% en al menos una variable.

Aunque hasta ahora solo se encuentra validado ACR 30⁷, también se habla de criterios de respuesta ACR 50% y ACR 70% (ver nota en guía AR adultos).

CHAQ analiza la capacidad funcional específica y comprende dos índices: la discapacidad y el malestar; ambas centradas en el rendimiento físico. Para el índice de discapacidad se valora función en ocho campos, que incluyen vestirse, aseo personal, comer, actividad física general, distribuidas en 30 variables mensurables. Cada pregunta recibe puntos según el grado de dificultad (0 a 3). El índice se calcula como la media de los ocho campos funcionales.

Este índice suelen llenarlo los padres, también niños mayores de 8 años; suele tomar unos 10 minutos y clasifica la enfermedad como leve, leve a moderada, y moderada. Un cambio de 0.13 en la puntuación total representa un cambio importante en el estado clínico.

Debido al alto porcentaje de **uveítis silente**, se recomienda valoración oftalmológica periódica, basal y luego según al tipo de artritis. También, realizar algunos marcadores serológicos como se observa en la tabla siguiente (**Tabla 6**).⁸

⁶ *Ibid.*,

⁷ *Ibid.*,

⁸ Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117:1843-5

Tabla 6. Valoración oftálmica en AIJ (AAP 2006)

tipo de artritis	AAN	Edad inicio	duración de la enfermedad (años)	riesgo de uveítis	frecuencia de la valoración
Oligo / Poli artritis	(+)	≤ 6	≤ 4	alto	3 meses
	(+)	≤ 6	> 4	moderado	6 meses
	(+)	≤ 6	> 7	bajo	12 meses
	(+)	> 6	≤ 4	moderado	6 meses
	(+)	> 6	> 4	bajo	12 meses
	(-)	≤ 6	≤ 4	moderado	6 meses
	(-)	≤ 6	> 4	bajo	12 meses
	(-)	> 6	NA	bajo	12 meses
Sistémica	NA	NA	NA	bajo	12 meses

NA= no aplica. AAN= Anticuerpos Antinucleares.

III. MODALIDADES DE TRATAMIENTO

El cuadro básico de medicamentos para AIJ incluye:

- 1) Antiinflamatorios no Esteroides (**AINEs**) y Analgésicos.
- 2) Glucocorticoides (**prednisona** (Meticortén®, Prednisona MK®), **prednisolona**; **metilprednisolona** [Solumedrol®]).
- 3) Fármacos Modificadores de la Enfermedad (**FARME** o **DMARDs** por sus siglas en inglés): Antimaláricos (**hidroxicloroquina** [Plaquinol®], **cloroquina** [Aralen®]). Inmunosupresores (**metotrexate**, **leflunomide** [Arava®], **azatioprina** [Imurán®], **ciclosporina** [Neoral®], **ciclofosfamida**). Inmunomoduladores (**sulfasalazina** [Azulfidine®]). Dirigidos a dianas específicas: (**tofacitinib** [Xeljanz®], no hay estudios que avalen uso en niños).
- 4) Biofármacos. De acuerdo a su mecanismo de acción, existen varios tipos de **biofármacos** o “**biológicos**” (llamados así porque su producción deriva de células vivas, en contraste con medicamentos de origen sintético):
 - a) los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (iTNF) (**etanercept** [Enbrel®], **infliximab** [Remicade®], **adalimumab** [Humira®]. Para **Certolizumab pegol** [Cimzia®] y **golimumab** [Simponi®]) no hay estudios que avalen uso en niños.
 - b) anticuerpos anti-CD20 (**rituximab** [Mabthera®]);
 - c) anticuerpos contra el receptor de interleucina-6 (**tocilizumab** [Actemra®]);
 - d) anticuerpos que inhiben la coestimulación de linfocitos T (**abatacept** [Orencia®]);
 - e) anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina-1 (**anakinra**) así como anticuerpos contra interleucina-1beta (**canakinumab**).
- 5) Terapias de compasión: Trasplante de Médula Osea. **Gamaglobulina IV** (Sandoglobulina®)

Gracias al Programa de Medicamentos de Alto Costo de nuestro país, pacientes con AIJ reciben el beneficio de esta clase de fármacos de alta tecnología. República Dominicana cuenta actualmente con *cinco inhibidores de TNF* (cuatro de administración subcutánea), uno intravenoso; *un anti-CD20* (Rituximab, intravenoso); y *un anti-IL6R* (Tocilizumab, intravenoso).

Esperamos por la introducción en el país de **abatacept** (subcutáneo) y de **anakinra** (subcutáneo, para niños con Artritis Juvenil y otras formas de artritis), biológicos con mecanismo de acción muy diferente a los otros mencionados.

A. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES) Y ANALGÉSICOS

Continúan siendo los medicamentos de uso más común por su efecto analgésico y antiinflamatorio, recomendado para los tipos de artritis Oligoarticular y Poliarticular.⁹ En general, puede utilizarse cualquier tipo de AINEs.

A diferencia del adulto, encontramos mejor tolerancia y menos efectos adversos. Sin embargo, aunque constituyen el tratamiento de primera línea, *no se justifica uso prolongado como monoterapia durante mas de dos meses*, sobre todo en pacientes con persistencia de enfermedad activa y con criterios de mal pronóstico, por lo que las guías actuales dan menos énfasis en su utilización.^{10,11,12}

B. GLUCOCORTICOIDES INTRA-ARTICULARES O SISTÉMICOS

En AIJ oligoarticular su uso se recomienda tanto de primera como de segunda línea. Por igual, si existe persistencia de inflamación monoarticular en aquellos pacientes que reciben biofármacos o están en DMARDs convencionales.¹³

Es notable la mejoría de la sinovitis, e incluso podría repetirse la infiltración local 4-6 meses después, teniendo presente que no se permiten más de tres (3) infiltraciones al año y que en niños es preferible utilizar hexacetónido de triamcinolona + anestésico local, en especial si se pretende infiltrar más de una articulación.¹⁴

Es prudente recordar los posibles efectos negativos de inyecciones intra-articulares de corticoesteroides: atrofia cutánea y subcutánea, despigmentación local, e incluso efectos sistémicos.

Glucocorticoides sistémicos guardan papel preponderante en AIJ Sistémica. La dosis, sin embargo, no se encuentra establecida; algunas guías incluso no avalan

⁹ Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res* 2011;63:465–82.

¹⁰ Dowd JE, Cimaz R, Fink CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1225–31.

¹¹ Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:221–6

¹² Vora SS, Bengtson CE, Syverson GD, Nocton JJ. An evaluation of the utility of routine laboratory monitoring of juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a retrospective review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010; 8:11.

¹³ Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1210–4.

¹⁴ Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology* 2004; 43:1288–91.

uso, en otras falta claridad. La mayoría sugiere uso como “terapia puente” hacia medicación con menos efectos adversos, con reducción rápida del esteroide.^{15,16}

Respecto a AIJ poliarticular, se sugiere uso en caso de presentación agresiva del padecimiento, de nuevo como “terapia puente.”^{17,18} Es muy necesario considerar los efectos secundarios del uso crónico en un esqueleto en desarrollo: supresión del crecimiento, pérdida de masa ósea, estado crónico de inmunosupresión, alteraciones del estado emocional, Cushing iatrógeno, hipertensión arterial, cataratas, alteraciones metabólicas.¹⁹

C. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME o DMARDs por sus siglas en inglés).

C.1 Metotrexate. Continúa siendo de primera elección en todos los tipos de AIJ, incluso se ha recomendado en AIJ sistémica. En especial, cuando hay persistencia de un elevado nivel de actividad o presencia de factores de mal pronóstico.

La excepción a la regla es la Artritis asociada a Entesitis, donde la evidencia de inflamación en articulaciones sacroilíacas orientaría hacia Espondilitis Juvenil, patología de muy pobre respuesta a metotrexate. El hallazgo de sacroilitis prácticamente establece la necesidad de terapias anti-TNF.²⁰

Metotrexate ha demostrado ser efectivo comparado con placebo. Se reporta mejoría hasta en 65% de los pacientes. Su administración oral o subcutánea (10-15mg/m² una vez por semana) requiere precaución: iniciar con 10 mg dosis total e incremento paulatino de 5 mg cada 4 semanas según el cálculo hecho, sin

¹⁵Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arth Care Res* 2012; 64:1001–10.

¹⁶ Gotte AC: Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: safety, efficacy, and features affecting outcome. A comprehensive review of the literature. *Open Access Rheumatology Research and Reviews* 2009; 1:37–49.

¹⁷Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol* 1993; 37:32–4.

¹⁸ Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of Early Aggressive Therapy in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2012–21

¹⁹Ilowite NT, Laxer RM. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 71–126.

²⁰Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res* 2011; 63:465–82.

sobrepasar los 30 mg por semana.^{21,22} Recordar la necesidad de añadir ácido fólico a la terapia de mantenimiento.

C.2 Leflunomida. Indicado en pacientes con AIJ oligoarticular y poliarticular resistente a tratamiento o que hayan fallado o tengan alguna contraindicación para utilizar metotrexate, ya que se ha demostrado en estudios aleatorizados, controlados, que la efectividad de leflunomida comparada con metotrexate es significativamente menor (ACR-P 30 de 68% versus 89%, respectivamente).

La dosis recomendada debe ajustarse según el peso y la respuesta clínica: pacientes con peso <20 kg recibirían dosis de carga de 100 mg por un día, seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg en días alternos. Entre 20-40 kg de peso dosis de carga de 100mg por dos días seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg al día y en aquellos con >40 kg leflunomida 100 mg durante tres días seguido de una dosis diaria de 20 mg de mantenimiento.^{23,24}

C.3 Sulfasalazina. Su utilización ha mostrado superioridad en AIJ variedad oligoarticular y poliarticular cuando se compara con placebo. Sin embargo, aunque no disponemos de estudios que valoren directamente su efectividad respecto a metotrexate, comparaciones indirectas han encontrado mejor tolerancia y eficacia para metotrexate excepto en la variedad de AIJ relacionada a entesitis, donde sulfasalazina es superior.^{25,26,27}

No está recomendada en AIJ Sistémica por su relación con el Síndrome de Activación de Macrófagos (MAS, por sus siglas en inglés).²⁸

²¹Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in Resistant Juvenile Rheumatoid Arthritis. Results of the U.S.A.- U.S.S.R. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *N Engl J Med* 1992; 326:1043-9.

²²Woo P, Southwood TR, Prieur A-M, et al. Randomized, Placebo- Controlled, Crossover Trial of Low-Dose Oral Methotrexate in Children with Extended Oligoarticular or Systemic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1849-57.

²³Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352:1655-66

²⁴Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-Term Open-Label Preliminary Study of the Safety and Efficacy of Leflunomide in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:554-62

²⁵Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomized, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:941-2

²⁶Van Rossum MAJ, Fiselier TJW, Franssen MJAM, et al. Sulfasalazine in the Treatment of Juvenile Chronic Arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:808-16

²⁷Van Rossum MAJ, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1518-24.

²⁸Hertzberger-ten Cate R, Cats A: Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991, 9(1):85-88.

C.4 Otros DMARDs. Otros medicamentos también considerados fármacos modificadores de la enfermedad (Hidroxicloroquina, Azatioprina, Clorambucil, Ciclosporina, D-penicilamina, Tacrolimus, Talidomida), tienen, sin embargo, un lugar menos preciso en AIJ. Se recomiendan en algunas situaciones especiales como falla a DMARDs convencionales o en aparición del síndrome de activación de macrófagos, temida complicación mayor de AIJ Sistémica.^{29,30}

En nuestra experiencia, el uso de antimalárico asociado a metotrexate en niños con AIJ oligo o poliarticular que muestran persistencia de actividad ha sido de particular beneficio.³¹

C.5 Tofacitinib. DMARDs dirigido a blanco específico de reciente aprobación en Artritis Reumatoide. No hay resultados publicados todavía en la literatura médica respecto a estudios en AIJ.

Nuestra posición como Sociedad Dominicana de Reumatología sigue los lineamientos establecidos por EMA y/o FDA en cuanto a esta clase de medicamentos.

D. BIOFÁRMACOS.

Hoy, un gran cuerpo de evidencia sustenta el éxito de las llamadas “terapias biológicas.” Agentes biológicos -o **biofármacos**- son medicamentos de gran tamaño molecular, manufacturados a partir del producto de células vivas cultivadas bajo condiciones altamente controladas.

D.1 Anti-TNF. La recomendación formal es en pacientes que hayan recibido al menos tres (3) meses de tratamiento con metotrexate (o algún otro DMARD en caso de intolerancia o contraindicación) y que persista con actividad de la enfermedad, en particular AIJ de tipo oligo y poliarticular.

En pacientes con sacroilitis activa puede iniciarse con anti-TNF luego de haber utilizado un AINE a dosis óptima durante un mes. En especial si el paciente presenta alta actividad de la enfermedad y características de mal pronóstico.

No están indicados como primera opción en pacientes con AIJ Sistémica.

Debido a la fisiopatología particular de esta artritis, es preferible considerar de inicio **Tocilizumab** (inhibidor de IL-6R), de reciente aprobación.³²

²⁹Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res* 2011; 63:465–82.

³⁰Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arth Care Res* 2012;64: 1001–10.

³¹ Tineo C. (Comunicación personal).

³² Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arth Care Res* 2012;64: 1001–10.

D.1.1 Etanercept. El primer anti-TNF estudiado en AIJ, múltiples evidencias han reportado tasas de respuesta hasta 70%.³³

La dosis aprobada es de 0.4 mg/kg subcutánea dos veces por semana, hasta un máximo de 25 mg o de 0.8 mg/kg una vez a la semana, máximo 50 mg/semanal. Solamente está aprobado para niños mayores de 2 años, con AIJ poliarticular y en muy raros casos en oligoarticular refractaria. También aprobado en pacientes con artritis psoriásica mayores de 6 años de edad.

D.1.2 Adalimumab. Aprobado para el tratamiento de la AIJ poliarticular con o sin metotrexate. La dosis recomendada es para niños entre 15-30 kg de peso: administrar 20 mg cada 2 semanas subcutáneo. Para niños mayores de 30 kg de peso, administrar 40mg cada 2 semanas.³⁴

D.1.3 Infliximab. Indicación menos precisa en AIJ, sin embargo se ha reportado su uso a dosis de 6-20mg/kg de peso en la semana 0,2,6 y luego cada 4 semanas. Sin embargo hasta el momento no ha sido aprobado para uso en AIJ debido a que un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, no alcanzó el objetivo primario y no mostró superioridad frente a placebo.³⁵

D.1.4 Certolizumab pegol y Golimumab. No hay resultados concluyentes de la experiencia en AIJ.^{36,37}

D.2 Abatacept. La recomendación formal en AIJ poliarticular es, luego de falla a anti-TNF utilizado durante al menos cuatro (4) meses, con persistencia de actividad de la enfermedad. Se sugiere uso luego de falla a un segundo anti-TNF por igual.

La dosis recomendada es de 10 mg/kg con dosis máxima de 1,000 mg, a la semana 0, 2, 6 y luego cada 4 semanas. Cabe destacar que aún cuando los estudios y recomendaciones internacionales avalan fuertemente el uso de este

³³ lowite NT, Laxer RM. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011, pp. 71–126

³⁴ Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359:810–20.

³⁵ Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A Randomized, Placebo- Controlled Trial of Infliximab Plus Methotrexate for the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3096–106

³⁶ Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2, CD007649.

³⁷ Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol* 2010; 37:1096–104.

medicamento^{38,39,40} República Dominicana no cuenta con él en su arsenal terapéutico

D.3 Inhibidores de IL-1 (anakinra, canakinumab, rilonacept).

Tienen indicación de primera línea en la terapia de AIJ Sistémica. Lamentablemente no se hallan disponibles todavía en República Dominicana.

D.4 Inhibidores del receptor de IL-6 (Tocilizumab).

IL-6 es una de las citoquinas pro-inflamatorias más importantes, detallándose concentraciones séricas elevadas en pacientes con actividad severa en AIJ Sistémica y en AIJ poliarticular.

Recomendación formal con o sin esteroides, como primera opción de tratamiento para AIJ Sistémica activa en pacientes mayores de 2 años,⁴¹ en pacientes que no han tenido buena respuesta a corticoesteroides sistémicos.⁴²

Puede utilizarse como monoterapia en AIJ sistémica, en caso de intolerancia a metotrexate, o en caso de pobre respuesta a metotrexate. Con todo, lo recomendable es emplear en combinación con metotrexate. La dosis recomendada es de 8 mg/kg IV, quincenal, en pacientes cuyo peso sea menor de 30 kg.

En el caso de AIJ poliarticular, la recomendación es cuando no hay respuesta a AINEs, corticoesteroides sistémicos y/o metotrexate. La dosis recomendada es de 8 mg/kg IV cada cuatro semanas en pacientes con peso mayor o igual a 30 kg, o de 12 mg/kg IV cada cuatro semanas en pacientes cuyo peso sea menor de 30 kg.

D.5 Anticuerpos anti-CD20 (Rituximab).

Su utilización se justifica en AIJ poliarticular cuando el paciente ha utilizado por lo menos un anti-TNF y/o abatacept, y persiste con alta actividad de la enfermedad. Sin embargo el papel del rituximab en AIJ está menos desarrollado y la recomendación proviene de reportes anecdóticos.^{43,44,45}

³⁸Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372:383–91.

³⁹Ruperto N, Lovell DJ, Li T, et al. Abatacept Improves Health- Related Quality of Life, Pain, Sleep Quality, and Daily Participation in Subjects With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1542–51.

⁴⁰Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Long-term Safety and Efficacy of Abatacept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1792–802.

⁴¹Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arth Care Res* 2012;64: 1001–10.

⁴² *Ibid.*,

⁴³eito JG, Pereda CA: Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. *J Clin Rheumatol* 2009; 15(7):363–365

⁴⁴Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol* 2011, 30(1):87–97)

⁴⁵El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *J Pediatr* 2007; 150(4):376–382.

E. TRASPLANTE DE MÉDULA OSEA.

Algunos pacientes manifiestan enfermedad activa persistente a pesar de tratamiento oportuno, adecuado, agresivo. Si bien experimental, se ha intentado trasplante autólogo de médula ósea observándose mejoría e incluso remisión clínica hasta por cinco años. Debe realizarse en centros médicos con equipo y personal capacitado, luego de valoración cuidadosa del riesgo/beneficio.^{46,47}

Nuestra posición como Sociedad Dominicana de Reumatología sigue los lineamientos establecidos por EMA y/o FDA en cuanto a esta clase de medicamentos.

F. TERAPIA NO FARMACOLOGICA

Fisiatría, Cirugía, Terapia Ocupacional, y terapia **no convencional** (¿Medicina Complementaria?, Dieta).

IV. CONCLUSIONES

La guía ofrece orientación general para el abordaje de artritis infantil, tomando en consideración que se trata de la patología articular inflamatoria más común, que conlleva grave impacto sobre la familia y el paciente, su entorno social y en especial la adquisición de escolaridad así como aparición de complicaciones para la vida y función.

Sugerimos la implementación de estrategias del sector salud enfocadas a la integración holística de médicos del primer nivel de atención, pediatría, ortopedia, fisiatría y rehabilitación, áreas que de alguna manera interactúan con estos niños al inicio de signos y síntomas, a fin de identificar y realizar diagnóstico temprano e implementar aquellas terapias oportunas modificadoras del curso de la enfermedad.

No todos los dolores son del crecimiento. No todo es Fiebre Reumática.

Resulta crucial el diagnóstico y referimiento oportuno a especialistas en Reumatología Pediátrica o, en su defecto, al especialista en Reumatología de Adultos que haya recibido entrenamiento pertinente, teniendo presente la necesidad de manejo multidisciplinario.

Para buena fortuna, el país cuenta con un amplio arsenal de medicamentos que han demostrado eficacia y efectividad sostenida, seguridad a largo plazo, inhibición de la progresión de la enfermedad y de la aparición de complicaciones temidas como la ceguera, la disfunción musculoesquelética, y otras, mejorando la calidad de vida y la reincorporación de estos niños a la escuela y a la sociedad.

⁴⁶ Wulffraat NM, Kuis W. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:929-31

⁴⁷ Barron KS, Wallace C, Woolfrey A, et al. Autologous stem cell transplantation for pediatric rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2001; 28:2337-58.