

## Nuevos tratamientos en la artritis idiopática juvenil

M.J. Rúa Elorduy

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

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 6]: 507-514)

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad de curso muy variable, desde la remisión total hasta una discapacidad importante. Según algunas series de pacientes seguidos 10 o más años, tan solo un tercio llega a una remisión, un 60% presenta algún tipo de secuela y tanto como un 30% de los pacientes presentan severas limitaciones funcionales<sup>(1)</sup>

Con frecuencia se ha dicho que es una enfermedad benigna en cuanto a su pronóstico. Sin embargo la evidencia de estas observaciones ha llevado a considerar actitudes terapéuticas más agresivas y de forma más precoz desde el comienzo de la enfermedad, a fin de conseguir una mejor calidad de vida.

Los cambios más relevantes durante los últimos años han sido:

- Mejor acceso de los pacientes a centros especializados y unificación de criterios diagnósticos y de eficacia a tratamientos
- Utilización más racional de los corticoides parenterales e introducción de glucocorticoides intra-articulares
- Aplicación más precoz de fármacos modificadores de la enfermedad e inmunosupresores. Durante los últimos 15 años el metotrexate (MTX) ha demostrado ser eficaz y de primera elección entre los fármacos modificadores de la enfermedad.
- Avance de la tecnología con mejor entendimiento de la patogenia y consecuentes terapias de acción más específica como son los agentes biológicos que muestran creciente interés en el momento actual (anti-Interleukinas y especialmente anti TNF- $\alpha$ )
- El trasplante autólogo de células hematopoyéticas, experiencias en casos muy seleccionados, suponen la base de un futuro prometedor para los pacientes mas graves con enfermedad refractaria a otros tratamientos

### ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

#### Forma clínica

La elección del tratamiento se realiza en primer lugar en base a la forma clínica y gravedad al inicio ( oli-

goarticular, poliarticular, sistémica) así como durante diferentes momentos evolutivos, aplicando los criterios de mejoría y considerando el beneficio / riesgo del tratamiento <sup>(2)</sup>

Se distinguen 6 grupos de AIJ según los criterios de Durban con un 7º para las formas que no cumplen las características de ninguno de ellos o tiene criterios para más de uno <sup>(3)</sup> Estos grupos son definidos por los síntomas durante los 6 primeros meses de evolución (Tabla1)

#### Factores de riesgo

No contamos con la definición precisa de factores de mal pronostico para seleccionar un tratamiento u otro al comienzo de la enfermedad. Podemos valorar la orientación dada por análisis de variables, estudiadas en algunas series de pacientes y que han expresado un alto riesgo: forma de iniciopoliarticular, curso poliarticular, factor reumatoide positivo, formas sistémicas con persistencia de alteraciones sistémicas, de poliartritis o afectación de cadera durante los 6 primeros meses <sup>(4)</sup>. Este período de tiempo de 6 meses resulta demasiado largo para evaluar una decisión terapéutica que en definitiva puede ser más precoz y eficaz en un niño afectado.

TABLA 1. Clasificación Durban propuesta por la ILAR (International League of Associations for Rheumatology) para la AIJ

- Forma sistémica. Fiebre de al menos 2 semanas y uno o más de:  
1-rash típico, 2-linfadenopatías, 3-hepato-esplenomegalia, 4-serositis
- Forma poliarticular. Factor reumatoide negativo
- Forma poliarticular. Factor reumatoide positivo
- Forma oligoarticular. 4 o menos articulaciones afectadas.
  - Subtipo oligoarticular persistente
  - Subtipo oligoarticular extendida
- Artritis Psoriásica
- Artritis relacionada con entesitis
- Otras artritis

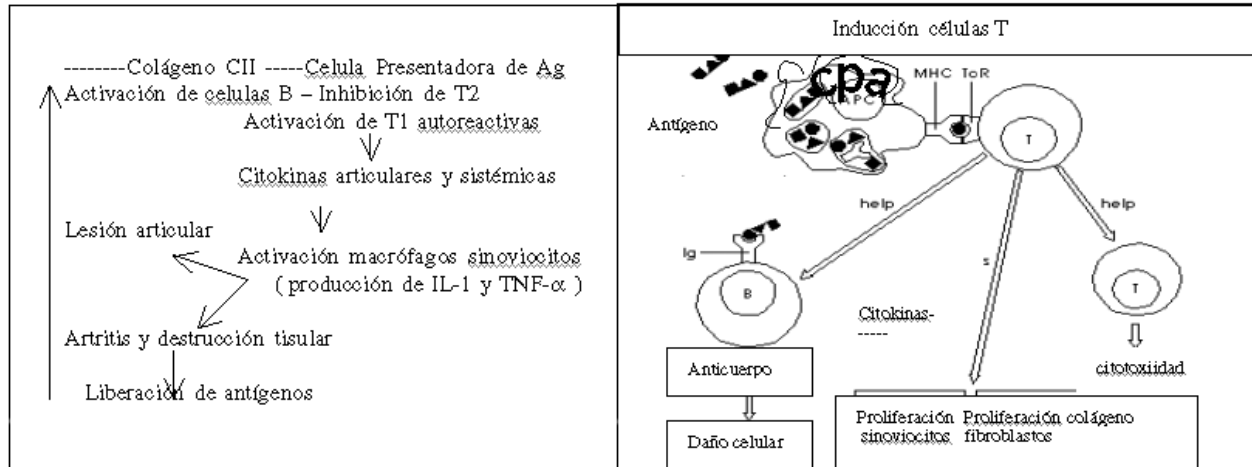


Figura 1. Base inmunológica. CII colágeno tipo II, ILinterleukina

**Objetivo**

Eliminar la inflamación y el dolor, evitar la inmovilización, obtener una función y calidad de vida normales con el mínimo posible de efectos secundarios

**Tratamiento coadyuvante**

Según el estado de nutrición y desarrollo estatural, osteopenia, así como tratamiento de rehabilitación sin olvidar la atención psicológica y socio-familiar.

**BASE INMUNOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD**

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

1- El primer eslabon 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 específico del linfocito (TcR.) El antígeno es reconocido por los linfocitos al ser presentado por la CPA poniéndose en marcha su activación de linfocitosT: Th 1 y Th2 (Fig.1)

2- El linfocito activado Th1-CD4 produce citokinas articulares y sistémicas que estimulan los macrófagos que a su vez producen citokinas pro-inflamatorias que conducen a la inflamación y destrucción celular.

3- Por el contrario la activación de linfocitos Th2 conlleva una menor producción de citokinas anti-inflamatorias, es decir que las células Th1/Th2 son de efecto antagonista.(Tabla 2)

Esta producción de citokinas da lugar a una proliferación de sinoviocitos y leucocitos que producen otras sustancias inflamatorias como metaloproteasas, prostaglandinas, óxido nítrico, etc. En este mecanismo, la acción más relevante la cumple el factor de necrosis tumoral,TNF. Su acción pro-inflamatoria está regulada por sus receptores solubles o sus antagonistas y por la citokinas anti-inflamatorias.

Las inmunoterapias más avanzadas se basan en el bloqueo del TNF, con anticuerpos monoclonales o con receptores soluble del TNFa que fijándose a él bloquean su acción

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

**Consideraciones sobre tratamientos “clásicos” y nuevas terapias**

Es importante conocer el papel actual de las drogas más utilizadas en los últimos años para tomar decisiones. Cuándo y cómo iniciar las nuevas terapias en cada caso individualizado.

TABLA 2. IL interleukina , TNF factor de necrosis tumoral, GM-CSF factor de crecimiento de colonias de granulocitos

Citokinas	
Celula Th-1	Celula Th2
Pro.inflamatorias	Anti-inflamatoria
IL1	Anti -receptor IL1
TNFα	Receptor soluble de IL1
IL-6	Receptor soluble TNFα
GM-CSF	Anticuerpos Anti-TNFα
	Anticuerpos anti-IL6
	IL-4
	IL-10

### Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE)

Siguen siendo útiles para el control del dolor, de la inflamación y como antipiréticos, aunque no modifican la evolución de la enfermedad. Hay que tener en cuenta sus dosis óptimas, no exentas de efectos secundarios. La aspirina ha sido desplazada y sustituida por otros AINE por motivos de su farmacocinética, escaso margen terapéutico y mayor toxicidad hepática y digestiva. Los más utilizados en pediatría son: Ibuprofeno, Naproxeno, Tolmetin sódico, Indometacina, Sulindaco. Diclofenaco y el Piroxicam en niños mayores.

Actualmente la experiencia en adultos con los anti-inflamatorios se ha ampliado a los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), con menores efectos secundarios y mejor tolerancia digestiva. (Celecoxib, Rofecoxib). Estos fármacos inhiben específicamente la producción de prostaglandinas pro-inflamatorias sin actuar en las prostaglandinas fisiológicas, vía ciclo-oxigenasa-1 (COX1), cuya acción primordialmente fisiológica, interesa que no resulte inactivada. Existe poca experiencia en niños pero puede considerarse su uso en aquellos casos con mala tolerancia a los AINE.

Algunos datos mencionan efectos secundarios por celecoxib, inducción de pseudoporfiria, en la AIJ (5)

### Glucocorticoides

Bien conocidos como potentes anti-inflamatorios pero con importantes efectos secundarios al administrarlos de forma crónica. Son necesarios frecuentemente, vía oral, para el control de los síntomas sistémicos y en bajas dosis de mantenimiento en la poliartrosis, aunque es deseable su supresión total. Un objetivo de las nuevas terapias asociado a la curación del proceso inflamatorio, estará enfocado a eliminar el tratamiento con corticoides.

La metilprednisolona en pulsos IV, ha sido recomendada para obtener una mejoría a corto plazo en casos severos. Los resultados han sido variables y finalmente el riesgo de efectos secundarios probablemente mayor del que en principio se sospechó.(6) De importante utilidad en el síndrome de activación macrofágica, complicación grave que puede aparecer en las formas sistémicas.

Glucocorticoides locales, intra-articulares,(IA). Son múltiples las aportaciones porque han revolucionado la evolución de la artritis oligoarticular y pueden ser también muy efectivos para aliviar síntomas en las formas de curso poliarticular(7). Los más utilizados, acetónido y más efectivo el hexacetónido de triamcinolona, han mostrado excelentes resultados reduciendo el derrame y el pannus. Con técnica adecuada, se pueden evitar los riesgos de atrofia local en el lugar de la inyección.

### 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: Hidroxicloroquina, sulfasalacina, compuestos de oro, D-penicilamina. Los más tóxicos sales de oro y pelicinamina son poco utilizados actualmente en la AIJ. Los otros en terapias combinadas. La sulfasalacina ha demostrado ser más útil en espondiloartropatías.

El síndrome de activación macrofágica (SAM), con o sin desencadenante vírico, que pone en peligro vital al paciente, ha sido relacionado con algunos AINE y con este grupo de fármacos, especialmente sales de oro,

Incluimos actualmente como al MTX que ha superado ampliamente en efectividad a los anteriores.

Una reciente aportación de la base de datos nacional de Alemania muestra tratamientos de 1082 pacientes con artritis crónica juvenil que fueron tratados en 18 unidades diferentes ( Minden K, 2002 ) Casi la mitad de los pacientes recibieron DMARD incluyendo el MTX. Cifra más elevada 72% y 75%, para las formas sistémicas y poliarticulares. y el MTX fue el más utilizado(8).

### Metotrexate

Este fármaco 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(9) selecciona con estas características, solo dos ensayos clínicos con MTX en la AIJ, Giannini 1992 y Woo 2000, los cuales alcanzan el score 5 en la escala de calidad metodológica (Tabla 3).

El tiempo de tratamiento fue entre 4 y 6 meses y la dosis de los pacientes analizados de 10 a 20 mg/m<sup>2</sup>.

TABLA 3. Ensayos clínicos con MTX en la AIJ evaluados por Cochrane Review(9)

Giannini E.H 1992	6 meses de trat. 46 pac MTX 41 pac placebo	Edad media 10,4 a. 77% hembras Trat corticoides 33%	MTXoral 10mg/m2/sem No incluidos pac 5mg/m2/sem	Movilidad articular Inflamación articular Articulaciones dolorosas Eval. global – médico
Woo P 2000	88 pac. 4 meses -dos períodos doble ciego cruzado	Eda media 8,3 a. 70% hembras Trat.Corticoides 51%	MTXora 15 mg/m2/sem	Movilidad articular Inflamación articular Eval. global médico Eval. global padres

TABLA 4.

Evaluación de la respuesta al trat con Cy A	n	%	Efectos secundarios	%
Disminución de la fiebre (1mes)	13/25	52	Totales	80
50% reduccion articulaciones activas (1 yr)	12/28	43	Hipertensión	15
Eval. Global Médico buena	7/29	24	30%aumento creatinina	39
Aumento de la Hb > 1 g/dl (1 yr)	13/28	36	Retirada por fallo/toxicidad	66
50% reduccion VSG	12/33	36		
50% reduccion dosis de corticoides	14/19	74		
Reducción células de uveitis	4/7	57		

Gerloni et al Rheumatol.2001(11)

Cuatro de 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 (todas con  $p < 0,05$  a favor del MTX sobre el placebo).

La evaluación global realizada por los padres (constatada en un estudio) no mostró mejoría significativa.

La administración subcutánea se aplica ante respuesta escasa o necesidad de dosis altas con el tratamiento oral. La alternativa para algunos autores es la administración subcutánea desde el comienzo para conseguir la remisión lo antes posible.

Efectos secundarios: como antimetabolito y con extenso campo de acción como inmunomodulador, al MTX se le ha asociado con toxicidad a distintos niveles. En la realidad los efectos secundarios más frecuentes son digestivos, leves-moderados y la controvertida toxicidad hepática no se ha confirmado en pediatría.

No se ha demostrado que tenga potencial oncogénico a las dosis utilizadas en la AIJ. Dos casos han sido aportados de linfoma de Hodgkin en niños con AIJ durante el tratamiento con MTX. El 2º asociaba ciclosporina y planteaba la hipótesis de riesgo de enfermedad linfoproliferativa asociada a virus de Epstein-Barr en niños con AIJ tratados con inmunosupresores(10).

#### **Inmunosupresores**

Son tratamientos supresores de la reacción inmune con un gran potencial de efectos secundarios incluidos oncogénicos. Pueden ser necesarios ante casos refractarios de enfermedad sistémica.

El Clorambucil. (reservado solo para casos de amiloidosis secundaria.), la ciclofosfamida y la azatioprina son poco utilizados en la AIJ y resultan mas efectivos en otras enfermedades autoinmunes.

#### *Ciclosporina A*

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 CyA ha sido en el SAM. y es eficaz en las uveitis autoinmunes.

Los resultados de un reciente estudio prospectivo abierto que evalúa la CyA en 34 pacientes con AIJ de inicio sistémico y 7 con uveitis asociada a AIJ, se muestran en la [tabla-4](#). La media de tratamiento de 1,4 años con seguimiento desde el inicio del tratamiento de 4 años de media para las artritis sistémicas y de 2,4 para las uveitis asociadas a artritis(11).

#### *Inmunoglobulinas IV*

Han demostrado variables resultados, más efectivos para control de los síntomas sistémicos y menos o transitorio efecto en síntomas articulares.

#### **Leflunomida**

Nuevo tratamiento para la artritis reumatoide del adulto es un inmunosupresor inhibiendo la síntesis de pirimidinas. Ha demostrado su eficacia comparable a la del MTX y es un posible fármaco en el futuro para la artritis idiopática juvenil.(12)

Por el momento se ha realizado solo algún estudio aislado en al AIJ refractaria a MTX. En un estudio multicéntrico de Silverman et al.(13) fueron incluidos 27 niños entre 3 y 17 años de los que 18 completaron las 16 semanas de tratamiento. A los 3 meses el 51,9% eran respondedores para criterios del 30 % de mejoría. Los efectos secundarios fueron dolor de cabeza, dolor abdominal e infección de vías respiratorias altas. Los autores sugieren que estos resultados merecen posteriores evaluaciones para ser considerado este tratamiento en los pacientes con artritis idiopática juvenil.

#### **Agentes biológicos**

Existen varias posibles dianas de la bioterapia:

1- El complejo linfocito T y su receptor específico TcR, la célula presentadora de Ag CPA que expresan en su superficie el sistema HLA clase II y los péptidos antigénicos presentados por los macrófagos y el sistema HLA II al receptor TcR.

- 2- Anti-citocinas. Bloqueo de la acción de las citocinas pro-inflamatorias
- 3- Modulación del balance Th1/Th2 por estimulación con Th2 de citocinas anti-inflamatorias
- 4- Inducción de tolerancia.
- 5- Transplante de células autólogas hematopoyéticas

### **Anticuerpos monoclonales contra linfocitos T**

La idea se basa en el concepto de que el linfocito es una célula que se encuentra permanentemente estimulada por un antígeno desconocido y mantiene la cronicidad de la inflamación. Los anticuerpos monoclonales anti-linfocitos T pueden prevenir artritis experimentales. El tratamiento con anticuerpos contra receptores CD-4, han tenido resultados más bien decepcionantes en estudios generalmente abiertos, a dosis variables con respuestas en todo caso transitorias. Otros anticuerpos monoclonales como anti-receptores CD52 (presentes en un 95% de linfocitos y monocitos), anti CD5 (molécula expresada en linfocitos B y T), anti-receptor IL2 así como las terapias contra HLA no han dado resultados buenos ni precisos en la artritis reumatoide del adulto.

### **Bloqueo de la acción de las citocinas o modulación de citocinas**

- Existen varias formas de actuar a este nivel.
- Anticuerpos monoclonales anti-citocinas
  - Antagonistas del receptor: anti receptor de IL1
  - Receptor soluble de la citokina asociado a la fracción Fc de una inmunoglobulina G (proteína de fusión) que inhibe por acción competitiva, la unión receptor-citokina
  - Agentes inhibidores de la transducción intracelular de la señal
  - Citocinas anti-inflamatorias IL-4, IL-13 Interferón  $\gamma$ , IL-10

De todas estas posibles actuaciones, la inhibición del TNF juega el papel fundamental en la terapia actual por el desarrollo avanzado de dos formas de tratamiento anti-TNF: anticuerpos monoclonales y receptores solubles del TNF a

La interleukina-1, IL-1 es, junto al TNF $\alpha$ , la citokina más importante en el desarrollo del proceso inflamatorio. Estimula la producción por las células sinoviales de metaloproteasas que tienen un efecto destructor del cartílago

#### *Antagonista del receptor de la IL-1*

Ha dado en pacientes adultos resultados clínicamente moderados. En un estudio reciente, 419 pacientes con artritis reumatoide fueron tratados con Anakinra, recombinante humano, antagonista del receptor de la IL-1, en un ensayo multicéntrico a doble ciego. A las 24 semanas y administrado junto a MTX, la respuesta fue mejor que la obtenida solo con MTX. (14)

**TABLA 5. Efectos del TNF en la inflamación y destrucción articular**

<b>Celulas inflamatorias</b>
Aumento de citocinas
Degrانulación de neutrófilos
<b>Celulas endoteliales</b>
Expresión de moléculas de adhesión
Angiogénesis mediada por el factor de crecimiento de endotelio
<b>Fibroblastos y sinoviocitos</b>
Producción de metaloproteasas óxido nítrico y superóxido
Inhibición de la producción de inhibidores de metaloproteasas
Proliferación y adhesión a los linfocitos
PGE2

#### *Tratamiento Anti-TNF- $\alpha$*

Supone la diana principal del tratamiento biológico en el momento actual

El interés especial en aplicar un tratamiento contra esta citokina se basa en su implicación primordial en el proceso inflamatorio, con funciones múltiples a varios niveles (Tabla-5)

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

#### **Dos formas de actuación para el bloqueo del TNF**

##### *Receptor soluble del TNF- $\alpha$*

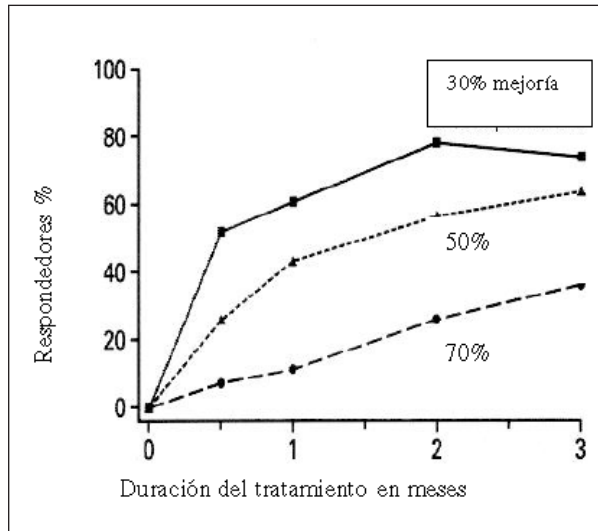
Tiene un efecto antagonista al actuar por inhibición competitiva del TNF a sobre los receptores de superficie de esta citokina. Existen 2 receptores solubles de pesos moleculares diferentes, p75 y p55

El Etanercept es un dímero de la proteína de fusión del TNF- $\alpha$  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. Este estudio de Lowel et al (15) ha sido básico para la indicación del etanercept en la edad pediátrica.

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





**Figura 2.** Incidencia de 30, 50, 70 % de mejoría en 69 Pacientes que recibieron Etanercept en la primera parte del estudio. 51 (74 %) de los pacientes tenían un 30 % de mejoría 44 (64%) tenían 50% y 25 (36%) un 70% . Lovell: *N Engl J Med*, 2000(15)

do al tratamiento con Metotraxate o habían presentado intolerancia al producto. El inicio de la enfermedad pudo ser sistémica, con la condición de que los síntomas sistémicos no estuviesen presentes en el momento de inicio del ensayo clínico, poliarticular u oligoarticular extendida con afectación posterior de más de 4 articulaciones

- 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.(2): 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 solo una de las variables

Resultados:

Para un 30% de mejoría respondían 51 pacientes en la evaluación al final de la 1ª parte(Fig2)

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

Las asociaciones de medicamentos fueron: AINE y corticoides. Ningún otro tratamiento de fondo fue utilizado durante el estudio.

El tratamiento con Etanercept está contraindicado en caso de infección activa general o localizada y deberá suspenderse en caso de intercurencia, especialmente varicela Está recomendad no vacunar durante el tratamiento 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.

Posteriores evidencias clínicas en terapia aislada y combinada han apoyado la tolerancia y respuesta satisfactoria al Etanercept, con posible discontinuación de otros tratamientos.

Kietz et al.(16) analizan la eficacia clínica con Etanercept en un período prolongado de 2 años en 22 pacientes con AIJ, 7 de los cuales tenían una forma de inicio sistémico. Se evidenció mejoría en todos ellos con un balance medio de mejoría de un 48% en el total de las articulaciones afectadas.

Disminuyó la rigidez matutina de una forma muy significativa, así como los parámetros analíticos y los síntomas sistémicos en la paciente que tenía signos de enfermedad sistémica al comienzo del tratamiento

#### *Anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$*

El anticuerpo cA2 es un anticuerpo quimérico anti TNF- $\alpha$  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 inflamatorios. En los primeros estudios se detectó anti DNA nativo y un caso de Lupus. La aparición de anticuerpos contra el cA2 administrado 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. Kimura et al(17) han utilizado altas dosis con éxito, en la artritis sistémica refractaria a metotrexate, ciclosporina etanercept y dosis bajas de Infliximab. En esta observación se incluían solo 4 pacientes. El recuento medio de articulaciones activas se redujo de 15 a 5,5 y los síntomas generales y parámetros analí-

ticos mejoraron permaneciendo 1 paciente con signos sistémicos

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

### Inducción de tolerancia

La administración repetida de colágeno tipo II, componente que actúa como antígeno induciendo artritis en estudios experimentales, puede llegar a producir un fenómeno de tolerancia al antígeno. En la AIJ se apreciaron algunos parámetros de mejoría en un estudio piloto con series de pocos pacientes (18) Una vez iniciados con buena tolerancia los primeros pasos de este tratamiento, es posible que sea una terapia más para el futuro.

### Transplante de células autólogas hematopoyéticas

Son una terapia actualmente con alta morbilidad pero grandes perspectivas. La razón para administrar una terapia mieloblástica seguida de reinfusión de células autólogas, se basa en la hipótesis de que las células periféricas son autoreactivas, 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. La experiencia ha sido variable con buenos resultados en algunos casos y complicaciones letales en otros(19,20)

### Pauta general de tratamiento

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

1 -Un primer escalón lo constituyen los AINE en todas las formas de la enfermedad. Paralelamente en las sistémicas corticoide para un primer control de los síntomas sistémicos (en pauta progresivamente descendente), y corticoide IA

Respondedores: mantenimiento del tratamiento 6 meses

2 -No respondedores: 2º tratamiento de infiltración intra-articular y asociar MTX. Valorando dosis bajas de corticoide oral.

Respondedores - Se mantiene el tratamiento un tiempo prolongado ya que la respuesta puede ser parcial al reintroducir MTX tras una recaída después de su supresión.

3 -No respondedores: Etanercept.sc

Respondedores.- No definido el tiempo de tratamiento con anti-TNF tras una remisión

5 -No resonadores: terapia combinada con Etanercept y MTX

6 -No respondedores: otras terapias combinadas SDARD o inmunosupresores

7 - En casos muy resistentes y graves, trasplante de células autólogas hematopoyéticas.

Terapia futuras que no han mostrado aún indicación en la AIJ: Leflunomida, Infliximab asociado a MTX

La orientación actual de una terapia está sujeta a continuas reconsideraciones dada la posibilidad de efectos adversos que quedarán por conocer, al menos con aquellos tratamientos de experiencia limitada.

### BIBLIOGRAFÍA

- Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 4rd ed. Philadelphia, WB Saunders; 2001:218 -321
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.*1997; 40 :1202 -1209
- 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
- Modesto C, Woo P, Garcia Consuegra J, Merino R, Garcia Granero M, Arnal C, Prieur AM. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis *Clin. Exp. Rheumatol.*2001;19: 211-217 .
- Cummins R, Wagner-Weiner L, Paller A. Pseudoporphyria induced by celecoxib in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2000, 27(12):2938-40
- Kein – Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids adverse reactions are more variable than expected in children *J. Rheumatol.*1998,25: 1995-2002
- Dent PB, Walker N. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*1998; 10 :475 -480
- Minden K, Niewerth M, Linsting J, Zink A. Health care provision in pediatric rheumatology in Germany National Rheumatology Database. *Rheumatol.* 2002, 29:622-8
- Takken T, Van der Net J, Helder PJM. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, issue1, 2002,Oxford:Update Software
- Krugman J, Sailer- Hock M, Muller T et al. Epstein-Barr virus associated Hodgkin's lymphoma and legionella pneumophila infection complicating treatment of juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate and cyclosporin A. *Hum.Pathol.*2000, 31: 253-5
- 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
- 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 de Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group *Arthritis Rheum* 2001 ,44:1984-92

13. 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; 44(9) (abstract) p272
14. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with metotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Arthritis Rheum* 2002. 46, 614-24
15. 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
16. Kietz D.A, Pepmuller P.H, Moore T.L Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61: 171-173
17. Kimura Y, Inmundo LF, et al. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 44(9) supp (abstract) p 272
18. Myers LK, Higgins GC, Finkel TH et al. Juvenile arthritis and autoimmunity to type II collagen. *Arthritis Rheum.* 44:1775-81
19. Wulffraat NM, Kuis W. Autologous stem cell transplantation: a possible treatment for refractory juvenile chronic arthritis? *Rheumatology.* 1999; 38 :764 –766
20. Quartier P, Prieur AM, Fischer A. Haemopoietic stem-cell transplantation for juvenile chronic arthritis. *The Lancet* 1999, 353: 1885-86