

Manejo práctico, complicaciones, evolución clínica y pronóstico

B. MAGALLARES LÓPEZ¹, E. QUESADA-MASACHS², M. MEDRANO SAN ILDEFONSO³ Y A. ROMÁN PASCUAL⁴

RESUMEN

El tratamiento farmacológico y no farmacológico de la artritis idiopática juvenil (AIJ) requiere de un manejo interdisciplinar que abarque la enfermedad en su sentido más amplio. Entre las medidas farmacológicas disponemos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticoides, los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y los biológicos. Es igualmente importante una atención especial a la nutrición, la terapia física y el manejo psicosocial del paciente con AIJ para el correcto abordaje de la enfermedad de forma global. De la misma manera, el periodo que comprende el paso de adolescente a adulto, o periodo de transición, precisa de unos requerimientos especiales para garantizar la correcta evolución de la enfermedad. En cuanto a las comorbilidades asociadas más frecuentes destacan: la osteoporosis secundaria, el síndrome de activación macrofágica, la amiloidosis secundaria y las alteraciones del crecimiento. La evolución clínica y el pronóstico son muy variables en función de cada categoría de AIJ, pero cada vez son más prometedores gracias a los avances en su tratamiento.

Palabras clave: Artritis idiopática juvenil. Pronóstico. Evolución. Tratamiento.

ABSTRACT

The pharmacological and non-pharmacological treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) requires an interdisciplinary management that covers the disease in its broadest sense. Among the pharmacological measures we have: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), corticosteroids, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) and biologicals. Also, nutrition, physical therapy, and psychosocial management of patients with JIA requires special attention for the correct approach to the disease. The period of time comprising the step from teenager to adult, or transition period, brings special needs. The most common comorbidities include: osteoporosis, macrophage activation syndrome, secondary amyloidosis, and impaired growth. The clinical course and prognosis may change depending on each category of JIA, but is increasingly promising thanks to advances in treatment. (DOLOR. 2015;30:133-40)

Corresponding author: Berta Magallares López, berpauma@hotmail.com

Key words: Juvenile idiopathic arthritis. Prognosis. Evolution. Treatment.

¹Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

²Servicio de Reumatología
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

³Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza

⁴Servicio de Reumatología
Hospital General de Villalba
Madrid

Dirección para correspondencia:
Berta Magallares López
E-mail: berpauma@hotmail.com

MANEJO PRÁCTICO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

El tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) exige el manejo multidisciplinar de los mismos, de tal manera que se vean implicados los pediatras de atención primaria, el reumatólogo, el oftalmólogo, el traumatólogo, el rehabilitador y el psicólogo pediátrico. Además, el equipo médico debe mantener una buena comunicación con el entorno familiar y escolar del paciente. Solo de esta forma es posible el éxito del tratamiento del paciente en todos los aspectos de la enfermedad: físico, mental y sociofamiliar.

Podemos clasificar los objetivos del tratamiento de estos pacientes según sean a corto o largo plazo. A corto plazo, el alivio del dolor y el control de la actividad inflamatoria (articular y ocular) permitirán preservar la función articular y prevenir las deformidades.

A largo plazo, el objetivo actual es alcanzar la remisión clínica, minimizando los efectos adversos de los medicamentos empleados, y promover el desarrollo normal del niño en todas las esferas de su vida.

Manejo medicamentoso

Tenemos los siguientes fármacos disponibles:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Glucocorticoides: se pueden administrar por vía tópica, oral, intramuscular, intraarticular o intravenosa. Debido a su alto perfil de toxicidad, deben utilizarse siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible.
- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME):
 - Metotrexato: es un análogo estructural del ácido fólico. La dosis estándar es de 10-15 mg/m². Se puede administrar por vía oral o subcutánea (mayor biodisponibilidad). Es el más utilizado en la práctica clínica habitual.
 - Otros: leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina.
- Terapia biológica¹⁻³:

Antagonistas del factor de necrosis tumoral α (TNF- α)

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria secretada por linfocitos T, monocitos, macrófagos y otras células inflamatorias que induce la activación de los

linfocitos y la producción y liberación de otras citoquinas^{4,5}.

Etanercept (Enbrel®): es una proteína de fusión que impide la unión del TNF a sus receptores de superficie celular inhibiendo la actividad biológica del mismo. Se administra por vía subcutánea a dosis de 0.8 mg/kg una vez a la semana⁶.

Infliximab (Remicade®): es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano y murino) que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF- α inhibiendo su actividad funcional. Se administra por vía intravenosa a dosis de 3-6 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada ocho semanas⁷.

Adalimumab (Humira®): es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente al TNF- α (tanto al unido a la membrana como al soluble) neutralizando su función biológica. Se administra por vía subcutánea a dosis de 24 mg/m² cada dos semanas en los pacientes con edades comprendidas entre los 2 y los 12 años. Por encima de los 12 años se administran 40 mg a semanas alternas independientemente de la superficie corporal. La dosis máxima permitida es de 40 mg quincenales⁸.

Otros inhibidores del TNF- α ⁹

Certolizumab (Cimzia®): es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF- α conjugado con polietilenglicol. No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años mediante ensayos clínicos.

Golimumab (Simponi®): es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembrana, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores. Su uso no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre su eficacia y seguridad.

Terapia dirigida frente a linfocitos T

Abatacept (Orencia®): es una proteína de fusión que inhibe selectivamente la señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T que expresan CD28. La dosis recomendada para pacientes de entre 6 y 17 años de edad que pesan menos de 75 kg es de 10 mg/kg, según el peso corporal del paciente en cada administración. Para pacientes pediátricos que pesan 75 kg o más, se debe administrar siguiendo el

régimen posológico de los adultos, sin exceder la dosis máxima de 1.000 mg (entre 60 y 100 kg: 750 mg; por encima de 100 kg: 1.000 mg). Se debe administrar como perfusión intravenosa en 30 min. Tras la administración inicial, se debe administrar dos y cuatro semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada cuatro semanas¹⁰.

Terapia dirigida frente a linfocitos B

Rituximab (MabThera®): es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) dirigido contra el receptor CD20. Se une selectivamente al CD20 provocando una lisis celular, induciendo una rápida y sostenida depleción de linfocitos B. No tiene indicación para la AIJ y no existen ensayos clínicos sobre su uso en dicha enfermedad; en la literatura solo hay algunos casos anecdóticos.

Antagonistas de la interleucina 6 (IL-6)

Tocilizumab (RoActemra®): es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 (IgG1) humanizado que se dirige tanto al receptor soluble como al de membrana de la IL-6, impidiendo la unión de la IL-6 a sus receptores y bloqueando su acción biológica. La dosis varía en función del peso: en menores de 30 kg se administran 12 mg/kg y en mayores de ese peso, 8 mg/kg¹¹⁻¹³.

Antagonistas de la interleucina 1 (IL-1)

Anakinra (Kineret®): es un polipéptido recombinante que neutraliza la actividad biológica de IL-1 α e IL-1 β al inhibir mediante mecanismos competitivos su unión al receptor de tipo I de la IL-1 (IL-1RI). Se administra por vía subcutánea a dosis de 1-2 mg/kg/día, con una dosis máxima de 100 mg diarios¹⁴.

Canakinumab (Ilaris®): es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti-IL-1 β del isotipo IgG1/ κ . Canakinumab se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 β humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1. La dosis recomendada es de 4 mg/kg si el peso es superior a 7,5 kg. Se administra cada ocho semanas mediante una inyección subcutánea¹⁵⁻¹⁷.

Aproximación terapéutica

El abordaje terapéutico de la AIJ depende de la forma clínica de la enfermedad, de los factores pronósticos

de la misma, de las comorbilidades asociadas y de las características individuales de cada paciente^{18,19}.

Con el fin de homogeneizar al máximo los esquemas terapéuticos, se han publicado múltiples guías para el tratamiento de la AIJ.

Así, en el año 2001, el *American College of Rheumatology* (ARC) publicó unas recomendaciones para el tratamiento de la AIJ²⁰. Estas guías establecen diferentes escenarios clínicos y tratamientos escalonados en cada uno de ellos: artritis de cuatro o menos articulaciones, artritis de cinco o más articulaciones, formas sistémicas con actividad sistémica o articular.

Un año más tarde, el grupo *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* (CARRA) publicó un consenso de tratamiento en el que se establecía el uso escalonado de los diferentes fármacos disponibles en función de la actividad de la enfermedad.

A modo de resumen, en las formas oligoarticulares, el control de la enfermedad debe realizarse con infiltraciones intraarticulares y AINE. En caso de afectación ocular, debido a la actividad a ese nivel, puede ser preciso el uso de corticoides sistémicos y FAME como metotrexato. En ausencia de control de la enfermedad, puede ser necesario el uso de anti-TNF (adalimumab e infliximab de elección).

En las formas oligoarticulares extendidas y poliarticulares, suele ser preciso el uso de FAME como metotrexato para el control de la enfermedad. Ante el fracaso del mismo, se puede valorar un cambio de FAME o el inicio de terapia biológica. En estas categorías, los anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) se han mostrado eficaces, así como los fármacos anti-IL-6 (tocilizumab) y antilinfocitos T (abatacept).

En las formas clínicas con manifestaciones sistémicas el uso de corticoides y la terapia biológica (anti-IL-6 y anti-IL-1) son la base del tratamiento²¹.

Manejo no medicamentoso

Nutrición

La nutrición es uno de los factores más importantes (y, en su defecto, limitantes) para un crecimiento estaturoponderal y un desarrollo normales en el niño. Por ello debemos presentar una especial atención a la nutrición del niño enfermo, ya que en muchas ocasiones un retraso en el crecimiento puede estar asociado a la anorexia acompañante en periodos de actividad.

Podemos considerar la necesidad de valoración por parte de un endocrinólogo en los casos en los que los índices antropométricos resulten notablemente disminuidos con respecto a la población de referencia (por ejemplo, un peso en el percentil 5 o un índice combinado de estatura y peso por debajo del percentil 20). También debe hacernos sospechar un déficit nutricional con niveles de albúmina menores de 2,8 mg/dl.

Rehabilitación y fisioterapia

Un manejo global y completo de la AIJ requiere un manejo multidisciplinar que abarque especialidades como la rehabilitación. Los objetivos principales de la rehabilitación y la fisioterapia son ayudar a disminuir el dolor en lo posible, mantener la función física y restablecerla en los casos de pérdida de la misma, y finalmente prevenir las deformidades, que son la primera causa de discapacidad en estos niños.

Aunque los avances terapéuticos de las últimas décadas han cambiado ostensiblemente el marco general de la enfermedad, y ya no son tan habituales las medidas dirigidas a mejorar la discapacidad adquirida, el niño afecto de AIJ se beneficia de una valoración inicial tras el diagnóstico, ya que la terapia física puede ayudarle en el manejo del dolor, la fatiga y la rigidez. Igualmente, en el momento de la aparición de una alteración funcional, como limitaciones en el rango de movilidad articular o alteraciones de la marcha, es imprescindible una actuación precoz que ayude a normalizar la función física y a evitar complicaciones posteriores.

Así mismo, es importante animar al paciente a realizar actividades deportivas aeróbicas adaptadas a sus posibilidades, que le ayuden a mantener una buena tonificación muscular y que promueva unos hábitos saludables.

Manejo psicosocial

Es importante informar a la familia y al paciente (en función de su edad y capacidad de comprensión) del manejo médico de la enfermedad y de la posible evolución de la misma, en la medida de lo posible, con la información de que disponemos. Esta labor educativa se ha de comenzar durante la primera visita y ha de reforzarse en las sucesivas. Es especialmente importante incidir en la información destinada a mejorar la compliance con el tratamiento.

Así mismo, es recomendable dar soporte psicológico tanto al niño como a los padres. La naturaleza del

mismo depende en gran medida de la edad de inicio de la enfermedad y del momento evolutivo del desarrollo del paciente, ya que los problemas que se pueden presentar difieren de si se trata de un niño en edad preescolar, escolar o adolescente.

Las técnicas cognitivoconductuales, como por ejemplo el control de la respiración, la relajación, las estrategias de afrontamiento, etc., han demostrado ser eficaces en el manejo del dolor y los síntomas psicológicos asociados.

Otro punto a considerar es la relación entre el entorno escolar y el niño. Hay estudios que demuestran que hasta el 27% de niños con enfermedad poliarticular presentan una disminución del rendimiento escolar, sobre todo en lo referente a la educación física. También se ha observado que hasta el 5% de los pacientes con AIJ padecen síndrome depresivo y hasta el 10% presentan ansiedad psicosocial, correlacionada con un aumento de la frecuencia y la intensidad del dolor y la fatiga. En este contexto, puede ser necesario el contacto con el tutor o con el profesor de educación física para asegurar un apoyo a este nivel y garantizar un desarrollo biopsicosocial normal.

Cirugía ortopédica

Cada vez se precisan con menos frecuencia correcciones de las alteraciones estructurales secundarias a la artritis, gracias a la efectividad de los nuevos tratamientos. Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario realizar cirugías complejas como la implantación de prótesis articulares o la cirugía maxilofacial. En la mayoría de las ocasiones este tipo de cirugías se llevan a cabo una vez que ha finalizado el crecimiento. Las cirugías de partes blandas, como las capsulotomías o el alargamiento de los tendones, ayudan a corregir las contracturas articulares graves, sobre todo de rodilla y cadera, y es habitual su realización en la edad pediátrica, si bien son también cada vez más infrecuentes.

Transición

La transición es el proceso por el cual el paciente pediátrico con una enfermedad crónica se prepara para el paso de la adolescencia a la edad adulta, desarrollando las habilidades y recursos necesarios para el manejo de su enfermedad.

No existe un modelo único para el manejo de esta situación, si bien en la actualidad se tiende a hacer

hincapié en la necesidad de Unidades de Transición que cuenten al menos con la presencia del reumatólogo pediatra y del reumatólogo que tratará al paciente ya como adulto.

Tampoco está establecida una edad determinada en la que el paciente deba incluirse en un programa de transición. Habitualmente se considera alrededor de los 16 años de edad, pero cada vez más autores creen que es un proceso que debería iniciarse más precozmente. Independientemente de la edad del paciente, el traspaso de la unidad pediátrica a la de adultos ha de hacerse en un momento de inactividad o control de la enfermedad, y debe pactarse con el paciente buscando un momento en que este traspaso no resulte incómodo o traumático.

En este proceso también hay que tener en cuenta a las familias de los pacientes, que pasarán de un papel principal de cuidadores a uno secundario de soporte y observadores.

Es importante contar con personal cualificado y con experiencia en el trato con adolescentes y los conflictos que se pueden desarrollar en esta etapa de la vida. Si es necesario, se ha de contar con ayuda psicológica que facilite el proceso²².

COMPLICACIONES

Manifestaciones asociadas

- Retardo en el crecimiento, durante los periodos de actividad de la enfermedad. Puede ocurrir hasta en el 50% de los pacientes afectos de AIJ sistémica y alrededor del 16% de los niños con afectación poliarticular. Hay estudios que lo han asociado también al tratamiento con corticoides, un estado nutricional deficitario y un inicio de la enfermedad temprano.
- Retardo en la maduración sexual y desarrollo de las características sexuales secundarias, también en el contexto de la actividad inflamatoria.
- Alteraciones locales del crecimiento:
 - Las más habituales son el sobrecrecimiento epifisario y el alargamiento de la extremidad, típico de pacientes menores de tres años y con enfermedad monoarticular de rodilla. Suele ocurrir por el crecimiento del cóndilo femoral interno y conlleva un valgo de la rodilla afecta, así como un flexo de la misma y de la cadera homolateral.
 - También se puede observar, aunque menos frecuentemente, la disminución del crecimiento de una articulación debido al daño del centro de crecimiento o la fusión prematura de las epífisis. La micrognatia es una típica alteración facial secundaria al retardo del crecimiento local asociado a la artritis de la articulación temporomandibular, motivo por el cual no debe pasar desapercibida durante la exploración.
- Atrofia muscular: se suele producir precozmente y es más frecuente con el reposo excesivo. La más habitual es la atrofia del cuádriceps femoral en el contexto de la artritis de rodillas (sobre todo en las AIJ oligoarticulares). En algunos casos se ha descrito una debilidad muscular progresiva y atrofia muscular generalizada, relacionada con enfermedad grave, extendida y de inicio antes de los tres años de edad. Este tipo de complicación se maneja con ejercicios y rehabilitación.

Osteoporosis secundaria

Se ha demostrado que en la AIJ hay una reducción de la mineralización ósea, directamente relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad y los agentes terapéuticos utilizados.

En estos niños, además, la inmovilización, la anorexia y el retraso puberal son otros factores que contribuyen al desarrollo de una masa ósea baja para su edad.

Se estima que alrededor del 30% de los enfermos de AIJ presentan una masa ósea baja para su edad, incluso sin haber recibido tratamiento con corticoides.

Aunque la masa ósea está disminuida de forma generalizada, el esqueleto apendicular suele ser el más afectado.

Entre las posibles causas patogénicas de esta disminución de la masa ósea se encuentran los niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-1 e IL-6, entre cuyas funciones destaca la de proliferación y diferenciación de osteoclastos, provocando una mayor resorción ósea y, por tanto, la pérdida de masa ósea²³.

Así mismo, los medicamentos utilizados para el control de estas enfermedades también contribuyen a la pérdida de masa ósea, como los AINE, metotrexato y, por supuesto, los glucocorticoides, potentes inductores de osteoclastogénesis e inhibidores de la osteoblastogénesis²⁴.

El diagnóstico de osteoporosis en la población pediátrica se realiza mediante la combinación del criterio densitométrico de baja masa ósea y el criterio clínico de fractura clínicamente significativa. Es decir, para diagnosticar de osteoporosis a un niño se precisa la determinación de una masa ósea baja para su edad valorada mediante una densitometría ósea junto con la presencia de una fractura clínicamente significativa. Se entienden como fracturas clínicamente significativas las siguientes: fractura de un hueso largo de las extremidades inferiores, fractura por compresión vertebral o fracturas de dos o más huesos largos de las extremidades superiores²⁵.

Se considera masa ósea baja para la edad cuando el Z-score de la medición de la densidad mineral ósea (DMO) es menor o igual a -2, ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal²⁵.

El método de elección para la medición de la DMO es la *dual-energy X ray absorciometry* (DXA) de la columna vertebral y el cuerpo entero, excluyendo la cabeza. En los niños con retraso en la maduración, la DMO debe ser ajustada por la altura, y hay que realizar la comparación con la referencia pediátrica similar en edad y género, obteniendo un Z-score de altura específico. El intervalo de tiempo mínimo para repetir una medición de la DMO para supervisar el tratamiento con un agente activo o valorar la progresión de la enfermedad es de seis meses²⁵.

La importancia de la prevención y tratamiento de esta complicación radica no solo en la prevención de fracturas y deformidades asociadas a las mismas en la edad pediátrica, sino también en la prevención de osteoporosis prematura y fracturas en la etapa adulta.

Requerimientos de calcio y vitamina D

Un correcto aporte de calcio y vitamina D es necesario para alcanzar un pico óptimo de masa ósea, y de esta manera disminuir el riesgo de fracturas en la adolescencia y el desarrollo de osteoporosis en la edad adulta.

La recomendación más extendida es alcanzar un consumo de entre 1.200 y 1.500 mg de calcio en niños de entre 9 y 18 años. Aunque se prefiere el consumo de comida rica o enriquecida en calcio, los suplementos cálcicos deben ser considerados en niños y adolescentes con muy bajo consumo de calcio en la dieta.

Este incremento de calcio en la dieta se considera seguro, e incluso hay estudios que demuestran una disminución en la incidencia de litiasis renal.

En cuanto a la vitamina D, unos niveles adecuados regulan la homeostasis del calcio y promueven su absorción intestinal, mejorando la salud ósea. El déficit severo de vitamina D provoca raquitismo y se asocia a hipocalcemia. Los niveles dietéticos recomendados de vitamina D son de 600 UI/día para prevenir los estados deficitarios; son de hasta de 2.000 UI como tratamiento en niños con osteomalacia o niveles bajos de vitamina D, pero varían en función de la edad^{24,26}.

Síndrome de activación macrofágica

Se trata de una complicación grave, que puede llegar a ocasionar la muerte. Puede ocurrir en cualquier enfermedad inflamatoria, pero está estrechamente relacionada con la AIJ.

Consiste en un estado de hiperactividad no controlada de células T y macrófagos que condicionan una tormenta citoquímica que, si no es revertida, llega a producir un fallo multiorgánico.

El síndrome de activación macrofágica se relaciona con periodos de mayor actividad de la enfermedad, si bien ha sido descrito con menos frecuencia durante periodos de menor actividad o incluso remisión. También se ha relacionado con cambios en la medicación habitual, sin llegar a encontrar ninguna relación con algún agente concreto.

Las características de este síndrome son: fiebre alta no remitente, sino sostenida, linfadenopatías generalizadas, diátesis hemorrágica que puede causar púrpuras, hematomas o sangrado de mucosas, síntomas neurológicos como irritación, desorientación o coma, y alteraciones hepáticas que pueden provocar desde ictericia hasta fallo hepático.

Las determinaciones analíticas muestran citopenias, especialmente trombocitopenias, elevación de las enzimas hepáticas, LDH, triglicéridos y típicamente hiperferritinemia, que puede llegar a estar por encima de los 10.000 µg/l. También son habituales la hipoalbuminemia y la hipofibrinogenemia, secundaria a una coagulopatía de consumo, que provoca también un descenso paradójico de la velocidad de sedimentación globular (VSG), una prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial, y una elevación del dímero D.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración de hemofagocitosis por parte de macrófagos en la médula ósea u otros tejidos como los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Ravelli para el síndrome de activación macrofágica

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Síntomas neurológicos	Trombopenia < 260.000
Diátesis hemorrágica	Leucopenia < 4.000
Hepatomegalia (> 3 cm bajo reborde costal)	Elevación de AST (> 59 U/l)
	Hipofibrinogenemia (< 2,5 g/l)

En 2005, Ravelli, et al. publicaron unos criterios diagnósticos para el síndrome de activación macrofágica con una sensibilidad del 1,0 y una especificidad del 0,95, en los que se precisan o bien dos criterios de laboratorio o bien tres criterios incluyendo los clínicos (Tabla 1)²⁷.

Se debe sospechar rápidamente este síndrome, porque una intervención precoz es crucial para su pronóstico. El tratamiento usado más frecuentemente son los pulsos de metilprednisolona seguidos de corticoterapia oral, si bien también se han descrito buenos resultados con el uso de ciclosporina o inmunoglobulinas intravenosas, e incluso etopósido (citostático inhibidor de la topoisomerasa II).

Amiloidosis secundaria

Es una complicación cada vez más infrecuente, asociada a inflamación no controlada mantenida a lo largo de los años. Es más típica de la categoría de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). Suele presentarse con una elevación mantenida de la VSG y la proteína C reactiva, y más específicamente con la elevación del amiloide sérico A. Su tratamiento pasa por un control de la enfermedad subyacente.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad sin tratamiento es atroz, e implica una gran morbilidad y discapacidades asociadas a las subsecuentes deformidades. Sin embargo, el panorama ha cambiado mucho en el último siglo, y la aparición de nuevas medicaciones y el manejo individualizado de los pacientes han permitido un cambio radical en el pronóstico.

Aunque hay mucha variabilidad entre los estudios longitudinales, se estima que alrededor del 70-90% de los niños con AIJ presentan una evolución positiva

y sin discapacidades. Alrededor del 5% presentan recurrencias de artritis en la edad adulta²⁸.

A la hora de hablar de remisión clínica, se tiene en cuenta si esta tiene lugar con o sin medicación, de manera que se considera remisión clínica con tratamiento cuando un paciente que está medicado se mantiene inactivo durante seis meses; para considerar remisión clínica sin tratamiento el paciente debe haberse mantenido durante al menos 12 meses inactivo sin ningún tipo de tratamiento.

La enfermedad inactiva se define como la ausencia de artritis, actividad sistémica, rigidez matinal de menos de 15 min de duración, ausencia de uveítis, normalidad en los valores de VSG y PCR, y una valoración del médico tratante compatible con la normalidad.

Predecir el curso clínico de la AIJ es muy difícil, especialmente al inicio de la enfermedad. Hay que recordar que hasta pasados los primeros seis meses tras el inicio de los síntomas no se puede establecer la categoría definitiva. Una vez pasado este tiempo, cada grupo presenta una evolución característica y más predecible, si bien variable, por lo que no estamos en disposición de predecir la evolución de cada uno de los casos individuales.

La tasa de remisión suele ser mayor en el grupo de las AIJ oligoarticulares persistentes, mientras que la categoría de AIJ poliarticular, especialmente con factor reumatoide positivo, presenta un peor pronóstico. Otros factores que se asocian también a una peor evolución son la duración de la enfermedad y la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos. También se han propuesto como marcadores de peor pronóstico los siguientes: afectación simétrica, extensión de la artritis al inicio, y su gravedad, afectación temprana de la muñeca o la cadera y cambios radiológicos durante las fases iniciales.

Una herramienta útil para valorar el estado de salud de los pacientes y su discapacidad, tanto en etapas iniciales como en enfermedad avanzada, es el *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ).

Para prevenir alteraciones funcionales en el futuro es indispensable realizar un reconocimiento precoz de la enfermedad e iniciar la terapia de forma temprana.

En cuanto a la mortalidad, es difícil dar una cifra. En la era de los prebiológicos se hablaba de hasta un 4%, pero el escenario ha cambiado mucho en los últimos años. Las causas más frecuentes de fallecimiento eran la amiloidosis secundaria y las infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Isaacs JD. Antibody engineering to develop new antirheumatic therapies. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):225.
- Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011;170(2):157-67.
- Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--2: the era of biologics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2009;94(5):151-6.
- Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs*. 2010;12(6):367-77.
- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol*. 2008;27(1):67-76.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):218-26.
- 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(9):3096-106.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810-20.
- Martini G, Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(4):387-99.
- Ruperto 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(9636):383-91.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
- Yokota S, Kishimoto T. Tocilizumab: molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(5):735-43.
- Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial. Abstract presented on 18th June 2010 at EULAR.
- Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):302-8.
- Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(5):613-8.
- Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):258-67.
- Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2443-52.
- Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(2):279-300.
- Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):216.
- 2011 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 (Hoboken)*. 2011;63(4):465-82.
- Consensus treatment plans for new onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(7):1001-10.
- Castrejon I. [Transitional care programs for patients with rheumatic diseases: review of the literature]. *Reumatol Clin*. 2012;8(1):20-6.
- Cassidy JT, Hilman LS. Abnormalities in skeletal growth in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(3):499-522.
- Manual de Enfermedades Óseas de la Sociedad Española de Reumatología. 2.ª ed. Editorial Médica Panamericana.
- 2007 and 2013 Pediatric official positions of the International Society for Clinical Densitometry.
- Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):531-40.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146(5):598-604.
- Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol*. 2003;30(3):579-84.