

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

ENTIDAD EDITORA



SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Abordaje de la artritis idiopática juvenil

Approach to juvenile idiopathic arthritis



¹Dr. Ricardo José Charpentier Molina

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-1095-0723>

RECIBIDO

13/05/2020

CORREGIDO

20/06/2020

ACEPTADO

30/07/2020

RESUMEN

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad sistémica, inflamatoria, crónica y de causa desconocida que afecta a pacientes menores de 18 años de edad. Es considerada la enfermedad autoinmune y reumática más frecuente en niños y adolescentes. Abarca varios subgrupos diferentes y se presenta predominantemente como artritis periférica. El espectro de la enfermedad se manifiesta a través de varias condiciones clínicas. Por definición, el inicio de la enfermedad es antes de los 16 años y la artritis durante más de 6 semanas, son criterios necesarios para el diagnóstico. El diagnóstico es clínico y de exclusión apoyado en estudios de laboratorio que muestran aumento en los reactantes de fase aguda y en estudios de imagen que muestran afectación articular y sinovial. Los fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato son la terapia de primera línea. La terapia biológica, forma parte de las nuevas opciones terapéuticas para esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: artritis; juvenil; productos biológicos; pediatría; reumatología.

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis is a systemic, inflammatory, chronic disease of unknown cause that affects patients under 18 years of age. It is considered the most frequent autoimmune and rheumatic disease in children and adolescents. It covers several different subgroups and occurs predominantly as peripheral arthritis. The spectrum of the disease manifests itself through various clinical conditions. By definition, the onset of the disease is before the age of 16 and arthritis for more than 6 weeks are necessary criteria for diagnosis. The diagnosis is clinical and exclusion supported by laboratory studies that show an increase in acute phase reactants and imaging studies that show joint and synovial involvement. Disease-modifying drugs like methotrexate are the first-line therapy. Biological therapy is part of the new therapeutic options for this disease.

¹Médico general graduado en la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), cod. MED16745. richarmo96@hotmail.com



KEYWORDS: arthritis; juvenile; biological products; pediatrics; rheumatology.

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad inflamatoria, crónica y de causa desconocida que afecta a pacientes menores de 18 años de edad. Es considerada la enfermedad autoinmune y reumatológica más frecuente en niños y adolescentes (1). Algunos expertos consideran que la enfermedad engloba un grupo de patologías que se establecen en la vida adulta, en las que se encuentran la artritis reumatoide, la enfermedad de Still y las espondiloartropatías (1).

La AIJ abarca varios subgrupos, diferentes cuadros y su presentación clínica habitual es como artritis periférica. Por definición, el inicio de la enfermedad antes de los 16 años y la artritis persistente por más de 6 semanas, son criterios necesarios para el diagnóstico (2).

La AIJ representa un nuevo nombre común para varias condiciones consideradas por separado en el pasado. Además, se utilizaron términos similares para la misma entidad clínica: artritis reumatoide juvenil y artritis crónica juvenil (2).

De forma general se describen los antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos) y los fármacos modificadores de la enfermedad, como los grupos farmacéuticos que con mayor frecuencia son incluidos dentro de los esquemas terapéuticos utilizados para el control de la enfermedad (3). El objetivo de este artículo es revisar las principales

características de la enfermedad y actualizar las nuevas opciones terapéuticas para la enfermedad reumática crónica más común en la infancia.

MÉTODO

Se realizó una investigación bibliográfica, y se seleccionaron dieciséis de esas fuentes para la elaboración de este artículo.

Dichas fuentes fueron publicadas entre el año 2016 al 2020. Las fuentes de información y consulta se basaron en bases de datos como, New England Journal of Medicine, Pubmed, además de guías americanas en reumatología y reumatología pediátrica, mediante la búsqueda de palabras clave como "artritis juvenil", "pediatría" y "reumatología". Las distintas tratan sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, así como las actualizaciones en el tema.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de AIJ varía de 0,8 a 22,6 por 100.000 niños/año, con una prevalencia de 7-401 por 100,000 niños/año (4).

Debido a que la reumatología pediátrica no es tan ampliamente practicada, los pediatras de atención primaria o médicos de medicina familiar a menudo son los que tienen el primer contacto con los pacientes y brindan el abordaje inicial (5).

ETIOLOGÍA

Se considera que la etiología es multigénica, y están involucrados tanto factores ambientales y genéticos. En el caso específico de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS), se sabe que es una enfermedad auto inflamatoria que carece de auto anticuerpos característicos, y se cree que la inmunidad innata desregulada juega un papel importante (5). Se han publicado estudios que establecen una relación con la variación estacional en el inicio de la enfermedad, sin embargo, otros estudios han rechazado esa hipótesis (5). Se han reportado varios polimorfismos en los elementos promotores y genes que codifican las citosinas de la respuesta inmune innata, lo que genera una alteración en la respuesta inmune e inflamatoria. Se han detectado dichas alteraciones a nivel la interleucina-1 (IL-1) IL-6, IL-11, IL-12, gen α del factor de necrosis tumoral (TNF) y esto ha permitido estudiar nuevos blancos terapéuticos en estos pacientes (5).

Aunque en el pasado la relación entre el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y AIJ ha sido incierta, un estudio en 2015 identificó el HLA-DRB1 * 11 y las variantes del locus MHC de clase II, como factores de riesgo para AIJS, lo que implica un papel de inmunidad adaptativa en la patogénesis de AIJS (6).

El Dr. Nigrovic describió un método alternativo que emplea datos genéticos para identificar grupos dentro de la artritis inflamatoria, comenzando con el locus del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6 y luego pasando a los muchos otros loci implicados en la artritis por los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) (7). Específicamente,

describió EL SNP-seq, un nuevo método publicado en Nature Genetics para la identificación experimental de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y otras variantes que funcionan, no alterando la secuencia de proteínas, sino cambiando la expresión génica (7).

CLASIFICACIÓN

Existen múltiples clasificaciones para la AIJ, por lo que en el **TABLA 1**, se presenta un breve resumen de las características principales de dichas clasificaciones.

Basándose en la clasificación de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR), se establece distintos tipos de artritis, que comparten características en común como la inflamación crónica de las articulaciones. Esta inflamación articular debe comenzar antes de que los pacientes alcancen la edad de 16 años, y los síntomas deben durar más de 6 semanas para ser considerada dentro de la AIJ (4). A continuación se describe la clasificación actual de esta patología.

- **La artritis idiopática juvenil sistémica:** afecta alrededor del 10% de los pacientes (4,8). Su pico de aparición es de un año a los cinco años (4).

La AIJS puede no presentar afectación articular hasta meses o incluso años después del inicio de síntomas sistémicos (8). Anemia y leucocitosis son hallazgos frecuentes en el hemograma (4). La artritis puede persistir incluso después de desaparecer los síntomas sistémicos (8).

TABLA 1. Clasificaciones de la artritis idiopática juvenil			
PARAMETROS	Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR)	Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR)	Colegio Americano de Reumatología (ACR)
Edad de inicio	Menos de 16 años.	Menos de 16 años.	Menos de 16 años.
Duración mínima	6 semanas	3 meses	6 semanas
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Sistémica poliarticular (factor reumatoide positivo o negativo) • oligoarticular • Artritis Psoriasica • Artritis entesitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistémica • Poliarticular • Oligoarticular • Artritis reumatoide juvenil 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistémica • Poliarticular • oligoarticular
Fuente: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R, Nelson W. Nelson textbook of pediatrics. 21st ed. Elsevier; 2019;5173-5205.			

- La artritis idiopática juvenil oligoarticular:** es la forma más frecuente de la enfermedad (3). Involucra de una a cuatro articulaciones en su etapa inicial y afecta a casi el 50 % de todos los niños con artritis (8). El pico de edad de aparición es entre el año y los 3 años (4). Es más frecuente en mujeres que en varones con una relación de 3:1 (4,8). Algunos de estos pacientes pueden desarrollar artritis "extendida" que se caracteriza por afectar más articulaciones y puede persistir hasta la edad adulta (8). Los niños que desarrollan la forma oligoarticular de AIJ cuando tienen menos de siete años, tienen mayor posibilidad de que su enfermedad articular desaparezca con el tiempo. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar iritis o uveítis (8). Las valoraciones oftalmológicas son esenciales para detectar y prevenir la pérdida de la visión (8).
- La artritis idiopática juvenil poliarticular:** es la segunda forma más frecuente de la enfermedad. Afecta 5 o más articulaciones y a su vez se clasifica en 2 tipos, Factor Reumatoide negativo (FR-) y Factor Reumatoide positivo (FR+) (3). La AIJ con FR Los pacientes que diagnosticados con AIJ poliarticular FR- poseen 2 picos de incidencia, entre los 2 y los 4 años y entre los 10 y 14 años (4). La AIJ poliarticular FR+, tiene un pico de aparición entre los 9 y 12 años. Ambas son más frecuente en mujeres que en varones (4). En general, los pacientes con AIJ poliarticular tienen mayor riesgo de desarrollar la forma adulta de artritis reumatoide, a una edad más temprana de lo normal especialmente si tiene factor reumatoide positivo de forma persistente (más de 6 meses) (4,8).
- La artritis psoriásica:** es caracterizada por la presencia de artritis asociada a

manifestaciones de psoriasis o antecedentes familiares positivos de psoriasis en familiares de primer grado (8). Tiene 2 picos de incidencia, uno entre los 2 y cuatro años y el otro entre los 9 y 11 años (4). Los signos típicos de artritis psoriásica incluyen cambios en las uñas y la dactilitis (4).

- **La artritis relacionada con entesitis:** (inflamación dolorosa en la inserción de los tendones y ligamentos), es más frecuente en varones, que posteriormente pueden desarrollar características clásicas de espondiloartritis (3).

Estos pacientes suelen tener artralgiás sin inflamación evidente y pueden quejarse de dolor de espalda y rigidez. En ocasiones hay presencia de antecedentes familiares de artritis de la columna vertebral o espondiloartropatías (8).

- **La artritis indiferenciada:** es definida como la artritis que cumple los criterios generales pero no se encuentra en ninguna de las categorías antes mencionada o cumple criterios de 2 más de ellas (3,4).

La clasificación se realiza a los 6 meses del diagnóstico de la enfermedad, sobre la base de criterios bien definidos (4). Cada categoría de AIJ es mutuamente excluyente, existiendo criterios de exclusión aplicados a cada categoría, que se definen a continuación de forma general (9).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Psoriasis en paciente o en familiar de primer grado.

- Artritis en varón mayor de 6 años HLA-B27 positivo.
- Antecedentes de: espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en paciente o en familiar de primer grado
- Presencia de factor reumatoide (FR) en, al menos, dos determinaciones separadas entre sí por 3 meses.
- Presencia de AIJ sistémica (4,9).

En el 2018, Martini A, y colaboradores realizaron un estudio con el fin de revisar los criterios de clasificación actuales de la ILAR de la AIJ. El estudio fue dividido en 4 etapas, y pretende identificar grupos clínicos homogéneos para la AIJ. En la primera etapa del estudio se realizaron tres rondas de interacciones Delphi, con el objetivo de la revisar las siete categorías de la ILAR AIJ vigentes.

En la etapa dos, se realizaron cuarenta y siete preguntas con votación electrónica para establecer los nuevos criterios propuestos, esta votación incluía a especialista en el abordaje de la enfermedad. En esta etapa se seleccionaron cuatro trastornos: AIJS; AIJ factor reumatoide positivo; AIJ relacionada con entesitis/espondilitis; y AIJ de inicio temprano con anticuerpos antinucleares positivos.

La etapa tres de este estudio busca la recopilación de datos estadísticos significativos, que al menos incluya un mínimo de 1000 pacientes con AIJ de inicio reciente seguido de un análisis detallado junto a los nuevos criterios seleccionados para esta enfermedad (etapa 4), y de esta forma con un enfoque basado en la

evidencia, validar estos nuevos criterio. (Paso 4) proporcionará datos para la validación basada en la evidencia de los criterios de clasificación de la AIJ (10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artritis por definición, es una inflamación intraarticular o la presencia de ≥ 2 de los siguientes signos: movilidad articular limitada, sensibilidad o dolor durante el movimiento y calor local en la región afectada (4).

En el 88 % de los casos la artritis clínica es evidente, pero puede manifestarse semanas, meses o años más tarde. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las de las muñecas, rodillas, tobillos, columna cervical y caderas (11). La Artritis puede acelerar el crecimiento lineal y dando como resultado que la extremidad afectada sea de mayor longitud (3,4). La inflamación continua a nivel óseo posteriormente lleva al cierre prematuro de la placa de crecimiento, lo que resulta en huesos acortados (3,4).

En los pacientes con AIJS, se evidencia fiebre en el 95% de los casos (11). En el 80% de los pacientes, la fiebre se manifiesta junto a una erupción eritematosa en la piel (11). La fiebre característica, ocurre diariamente o dos veces al día durante al menos 2 semanas, se presenta en la tarde o en la noche y usualmente es transitoria (4).

Aproximadamente el 80 % de los pacientes con AIJS tienen afectación cutánea (11). La erupción es eritematosa y se caracteriza por lesiones color salmón, con forma lineal o circular y generalmente se sobre en el tronco y extremidades proximales (4). La erupción clásica no es pruriginosa con lesiones que duran < 1 h (4). La característica más distintiva es su evanescencia (11).

El Fenómeno de Koebner, a menudo está presente (4). Las anomalías de la piel son más frecuentes en la AIJ psoriásica y en la AIJS (3).

Adenopatías generalizadas se evidencian en un 25 % de los pacientes (11). En pacientes sin hallazgos de artritis, y adenopatías se deben tener en cuenta como diagnósticos los proceso infecciosos, otros trastornos reumáticos (Lupus, síndromes vasculíticos, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Castleman), síndromes hemofagocíticos y malignidad (4).

DIAGNÓSTICO

La artritis idiopática juvenil es un diagnóstico de exclusión y, por lo tanto, es necesario un alto índice de sospecha para otros diagnósticos diferenciales entre los que deben considerar están la artritis séptica u osteomielitis, malignidad (particularmente leucemia o tumores óseos) y trauma, así como otras enfermedad reumatológicas (4,12).

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES

Los hallazgos de laboratorio evidencian inflamación sistémica durante las fases activas de la enfermedad. No existen pruebas específicas para el diagnóstico, pero hay elevación de reactantes de fase aguda como la VES y PCR, leucocitosis con neutrofilia, marcada trombocitosis y anemia microcítica durante las fases activas. Los autoanticuerpos están ausentes y los niveles de complementemia son normales o elevados (4). Los biomarcadores séricos que reflejan la actividad de la enfermedad incluyen: ferritina, S100A8, S100A9 (o el complejo S100A8/S100A9, denominado

calprotectina), y S100A12. Los niveles séricos de estas proteínas son significativamente más altos en pacientes con AIJS activa que en pacientes con condiciones confundidoras (tales como enfermedad de Kawasaki o infecciones). Además, sus niveles séricos se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, y podrían tener un rol en la predicción de recaídas (11).

PRUEBAS DE IMAGEN

La radiografía convencional sigue permite la detección del daño articular estructural, las alteraciones del crecimiento y la maduración de los huesos en pacientes con AIJ, sin embargo su capacidad es limitada para revelar cambios erosivos al comienzo del curso de la enfermedad (4,11).

La resonancia magnética (RM) es la única prueba de imagen con capacidad de evaluar simultáneamente todas las características de la enfermedad sinovial y es adecuada para la evaluación de la actividad de la enfermedad en las articulaciones temporomandibular, de cadera, sacroilíaca y vértebra.

La principal ventaja de la RM sobre la radiografía convencional es la visualización directa de sinovitis, cartílago y lesiones erosivas (4,13).

TRATAMIENTO

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES)

Representan el enfoque tradicional frente a una artritis. Este grupo de medicamentos se usa particularmente en niños menores de 12 años y no modifican el curso de la

enfermedad, su utilidad es para manejo sintomático (2,4).

Esteroides

Estos fármacos a pesar de tener actividad antiinflamatoria potente, su uso es limitado debido a la gran cantidad de efectos adversos y baja eficacia en el curso evolutivo de la enfermedad. La administración oral o parenteral de esteroides tiene la capacidad de reducir los síntomas sistémicos en pacientes con la forma sistémica de la enfermedad. Se recomienda el uso en dosis bajas o en días alternados en pacientes en los que se ha logrado el control de la enfermedad. La dosis de esteroides generalmente utilizada es de hasta 1 mg / kg / día (2,4).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

- **Metotrexato:** es un antagonista del folato, que ha demostrado ser un medicamento efectivo y es considerado de primera línea en estos pacientes. La dosis recomendada es de 0.5-1 mg / kg / semana (4). La mayoría de los pacientes muestran una respuesta en las primeras 2-3 semanas de tratamiento. Durante el tratamiento se debe asociar con la administración de ácido fólico en una dosis de 1 mg / kg / día para reducir los efectos adversos, incluyendo la supresión de la médula ósea, náuseas, ulceraciones orales y pérdida de cabello (2).

Se realizó un estudio observacional retrospectivo sobre la frecuencia de efectos adversos asociados al metotrexato, en pacientes con AIJ, durante el periodo 2008-2016. Este

estudio demostró que a pesar de ser el fármaco de primera elección, produce efectos adversos en aproximadamente el 50% de los pacientes. Aunque estos efectos no son graves, compromete la adherencia al tratamiento en el 35% de los caso (14).

- **Sulfasalazina:** estudios han demostrado la eficacia de la sulfasalazina en pacientes con AIJ, especialmente en pacientes con la forma oligoarticular y relacionada con entesitis.

La respuesta al tratamiento es evidente a las 6-8 semanas de tratamiento, los posibles efectos adversos incluyen dolor de cabeza, erupción cutánea, toxicidad gastrointestinal, mielo supresión, hipogammaglobulinemia y reacciones alérgicas (2). La dosis inicial es de 10-20 mg / kg / día, aumentando gradualmente a 50 mg / kg / día, en las siguientes semanas (4).

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidina que utilizada en casos de intolerancia al metotrexato. Estudios anteriores mostraron que la leflunomida es equivalente al metotrexato en el tratamiento de AIJ (4).

- **Terapia biológica:** en la era biológica, la tasa de daño articular ha disminuido y la tasa remisión de la enfermedad aumentó con un mayor número de pacientes con enfermedad inactiva. A pesar de los resultados prometedores de estos medicamentos, el bloqueo de importantes vías inmunológicas no está exento de complicaciones y requiere un control de seguridad detallado (4).
- **Etanercept:** es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF α , disminuyendo su señalización.

Ha demostrado ser la opción de tratamiento más eficiente en pacientes con AIJ poliarticular. La dosis del medicamento es de 0,8 mg / kg / semana (4).

La eficacia se vuelve más evidente después de la segunda o tercera dosis. El efecto adverso más frecuente la reacción local en el sitio de inyección. Las infecciones respiratorias recurrentes son menos frecuentes, mientras que las infecciones graves que requieren hospitalización son extremadamente raras (2).

- **Infliximab:** es un anticuerpo monoclonal quimérico con alta afinidad por TNF α . Su eficacia en la terapia de AIJ ha sido demostrada. La dosis es de 3-6 mg / kg / 4-8 semanas (dosis máxima de 200 mg) (4). Las espondiloartropatías, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis psoriásica y la uveítis muestran una respuesta excelente al tratamiento con infliximab. El uso de infliximab con metotrexato aumenta notablemente la eficacia del fármaco (2).
- **Anakinra:** es un antagonista del receptor de IL-1 humano recombinante. Se administra por vía subcutánea en dosis de 2-10 mg / kg / día (máximo 200 mg) (2). Dado que la IL-1 juega un papel importante en la fisiopatología de la AIJS, los estudios multicéntricos demostraron la eficacia y seguridad del anakinra en el tratamiento con AIJS (6).
- **Tocilizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al receptor de IL-6. La dosis recomendada es de 12 mg / kg / 2-4 semanas en pacientes por debajo de 12

kg y 8 mg /kg / 2-4 semanas en pacientes por encima de 12 kg (4).

Tocilizumab se usa en el tratamiento de pacientes con AIJS que es refractario a otros tratamientos.

Los estudios doble ciego controlados con placebo y el uso tocilizumab no mostraron un aumento significativo de las infecciones (6).

Recomendaciones de las guías del Colegio Americano de Reumatología

Las guías del Colegio Americano de Reumatología recomiendan, basándose en la evidencia, la terapia inicial con un FAME sobre el uso de AINES. El uso de monoterapia con metotrexato como terapia inicial, se recomienda sobre la triple terapia con FAME debido a que puede surgir y aumento de efectos adversos en la terapia triple. (7,15).

Para pacientes sin factores de riesgo, la terapia inicial con un FAME se recomienda sobre una biológica. Esta recomendación está condicionada por la adecuada clasificación del paciente, gravedad de su enfermedad, disponibilidad del medicamento y preferencias de los padres y pacientes con respecto a los riesgos y beneficios de los FAME y productos biológicos (4).

El tratamiento con un producto biológico fue abordado en el estudio TREAT-JIA y los resultados no fueron lo suficientemente concluyentes, como para respaldar tratamientos biológicos como terapia inicial para pacientes de bajo riesgo (7,15). Para pacientes con factores de riesgo, la terapia inicial con un FAME se recomienda sobre una biológica, reconociendo que hay condiciones especiales donde la terapia inicial que incluye un producto biológico, se puede preferir (7,15).

COMPLICACIONES

Las complicaciones incluyen desde retraso en el crecimiento y osteoporosis, hasta complicaciones con daño a múltiples órganos (2). La uveítis crónica anterior es la complicación más frecuente en pacientes con AIJ.

Se presenta en el 10-30% de casos (9). Pacientes femeninas con formas oligoarticulares de la enfermedad y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos tienen mayor riesgo de uveítis crónica (4). La actividad o gravedad de la artritis y no se asocia con la uveítis (4).

En la mayoría de los casos, la uveítis es asintomática, bilateral y recurrente, por lo que todo paciente debe tener un seguimiento ocular periódico. La valoración oftalmológica debe realizarse de forma prioritaria tras el diagnóstico de AIJ (preferiblemente en el primer mes), y las visitas de seguimiento se realizarán en función del riesgo de uveítis: cada 3 meses, en pacientes con alto riesgo, cada 6 meses si el riesgo es moderado, o cada 12 meses si tiene bajo riesgo (9).

Otra complicación menos frecuente, es el síndrome de activación del macrófago que consiste en una linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva, que se presenta en pacientes con AIJS y está asociada a una tasa de mortalidad de 10 a 20% (11).

En un consenso internacional se desarrollaron criterios de clasificación para esta complicación asociada a AIJS, incluyendo aumento en los valores séricos de ferritina (> 684 ng / ml) asociado a dos de los siguientes hallazgos: trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, hipertrigliceridemia (> 156 mg / dL) e hipofibrinogenemia (\leq 360 mg / dL) (4).

Estos criterios se aplican a pacientes en un contexto febril con diagnóstico o sospecha

de AIJS y en ausencia de otros trastornos que expliquen dichos hallazgos (4).

CURSO EVOLUTIVO

El patrón del curso de la enfermedad usualmente se clasifica como monocíclico, si se trata de una única fase de actividad que dura hasta 24 meses; como policíclico, si se trata de recaídas de la enfermedad, separadas por meses o años de inactividad, o como persistente, si se trata de artritis crónica persistente que requiere tratamiento en la adultez. De acuerdo con las series publicadas, estos patrones evolutivos tienen diferentes frecuencias: monocíclico 11-45 %, policíclico 7-35 % y persistente 51-55 % (11). Además, la enfermedad puede mostrar signos de actividad sistémica persistente, o puede progresar hacia una enfermedad exclusivamente artrítica luego de los primeros meses o años de la evolución (4).

PRONÓSTICO

En un 50 a 70% de los casos que reciben tratamiento, hay remisiones clínicas. Los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular y factor reumatoide positivo, tienen un pronóstico menos favorable (3). En un estudio se identificaron patrones de afectación articular que predijeron la trayectoria de la enfermedad en niños con artritis. Este estudio respalda la inclusión de patrones y grados de localización de la enfermedad articular para estratificar a los pacientes e informar las decisiones de tratamiento (16).

CONCLUSIONES

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática más frecuente en pediatría. Es

una enfermedad sistémica, inflamatoria, crónica y de causa desconocida. La clasificación ILAR actual incluye 7 categorías diferentes pero la que conlleva mayor riesgo y complicaciones para el paciente es la AIJS. En este momento se encuentran en proceso de estudio la nueva clasificación de la enfermedad. Las principales características de la enfermedad, incluyen su presentación clínica, caracterizada por la presencia de artritis oligoarticular o poliarticular por más de 6 semanas asociado o no a síntomas sistémicos como fiebre, adenopatías y afectación cutánea, en pacientes menores de 16 años, en ausencia de alguna otra enfermedad que explique mejor la sintomatología del paciente. Además, la AIJ se caracteriza por ser un diagnóstico clínico y de exclusión apoyado en estudios de laboratorio que muestran aumento en los reactantes de fase aguda y en estudios de imagen que muestran afectación articular y sinovial, especialmente con el uso de la resonancia magnética. Es importante recordar que muchos de estos pacientes resuelven sus síntomas en la etapa adulta, pero algunos tienen riesgo de progresar a artritis reumatoide, especialmente los pacientes con patrón poliarticular FR+. Actualmente los fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato son la primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes. Medicamentos como la leflunamida y sulfazalazina han demostrado ser eficaces en el tratamiento y son alternativas aceptadas en lugar del metotrexato.

La terapia biológica, como el etanercept, forma parte de las nuevas opciones terapéuticas para esta enfermedad, se pueden utilizar como terapia inicial o en combinación con metotrexato, ya que estos productos han demostrado su eficacia en distintos estudios, para mantener un

adecuado control de la enfermedad, especialmente en casos refractarios a los tratamientos habituales, y de esta manera, evitar las posibles complicaciones como la uveítis anterior. Sin embargo se debe realizar un seguimiento estricto debido a que estas terapias tienen efectos adversos,

aunque poco frecuentes, pueden comprometer el estado del paciente. Teniendo en cuenta todo lo anterior conocemos las características principales y la manejo terapéutico de la artritis idiopática juvenil.

REFERENCIAS

1. Muñoz, G.; Saltos, A.; Moreno, Á. Diagnóstico de artritis idiopática juvenil en el primer nivel de atención: a propósito de un caso. *Revista Cubana de Reumatología.sld.cu.* 2019. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2579278>
2. Barut, K.; Adrovic, A.; Şahin, S.; Kasapçocu, Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Medical Journal.* 2017;34(2):90-101. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0111>
3. Pessler, F. Artritis idiopática juvenil (AIJ) - Pediatría - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [consultado 25 Marzo 2020]. Manual MSD versión para profesionales. 2018. Disponible en : <https://www.msmanuals.com/es-cr/professional/pediatr%C3%ADa/artritis-idiop%C3%A1tica-juvenil/artritis-idiop%C3%A1tica-juvenil-aij>
4. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R, Nelson W. *Nelson textbook of pediatrics.* 21st ed. Elsevier; 2019;5173-5205.
5. Shenoi, S. Juvenile Idiopathic Arthritis - Changing Times, Changing Terms, Changing Treatments. *Pediatrics in Review.* 2017; 38(5):221-232. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0148>
6. Grevich, S.; Shenoi, S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics.* 2017; Volume 8:125-135. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S109495>
7. Pullen, L. Draft Guidelines & Recommendations for Juvenile Idiopathic Arthritis. [Internet]. [consultado 26 Marzo 2020]. *The Rheumatologist.* 2019. Disponible en: <https://www.the-rheumatologist.org/article/updated-guidelines-recommendations-for-juvenile-idiopathic-arthritis/?singlepage=1&theme=print-friendly>
8. Roth-Wojcicki, E. Artritis Juvenil [Internet]. [consultado 26 Marzo 2020]. Colegio Americano de Reumatología. 2019. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Artritis-Juvenil>
9. Urbaneja, E.; Solís, P. Artritis idiopática juvenil. [Internet]. [Consultado 26 Marzo 2020]. *Pediatría Integral.* 2017.;XXI(3):170-182. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2017-04/artritis-idiopatica-juvenil/>
10. Martini, A. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *The Journal of Rheumatology.* 2018;46(2):190-197. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>

11. Russo R, Katsicas M. Artritis idiopática juvenil sistémica [Internet]. [consultado 27 Marzo 2020]. 3rd ed. Buenos Aires: Autoinmunidad; 2018. Disponible en : https://www.researchgate.net/profile/Ricardo_Russo2/publication/325642818_Artritis_idiopatica_juvenil_sistemica/links/5b19ea2eaca272021cf22314/Artritis-idiopática-juvenil-sistémica.pdf?origin=publication_detail
12. Rusell F, Anderson C, Martin N. Juvenile idiopathic arthritis (JIA), management in children [Internet]. [consultado 27 Marzo 2020]. GG&C Paediatric Guidelines. 2019. Disponible en : <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/ggc-paediatric-guidelines/ggc-guidelines/emergency-medicine/juvenile-idiopathic-arthritis-jia-management-in-children/https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/ggc-paediatric-guidelines/ggc-guidelines/emergency-medicine/juvenile-idiopathic-arthritis-jia-management-in-children/>
13. Giancane, G. et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Springer Health Rheumatology and Therapy. 2016;3(2):187-207. <https://doi.org/10.1007/s40744-016-0040-4>
14. Barral, E. et al. Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados. Anales de Pediatría. 2020; 92(3):124- 131. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.010>
15. Ringold, S. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. Arthritis Care & Research. American College of Rheumatology. 2019; 71(6):717-734. <https://doi.org/10.1002/acr.23870>
16. Eng, S.; Aeschlimann, F.; Van Veenendaal, M.; Berard, R.; Rosenberg, A.; Morris, Q. et al. Patterns of joint involvement in juvenile idiopathic arthritis and prediction of disease course: A prospective study with multilayer non-negative matrix factorization. PLOS Medicine. 2019; 16(2):e1002750. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002750>