

Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) Refractaria al Tratamiento

Graciela Espada

Sección de Reumatología

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Buenos Aires, Argentina

La AIJ es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia, con una prevalencia de 1/1.000. A pesar de los tratamientos actuales, la AIJ se asocia aún con severa morbilidad en la infancia. Su pronóstico a largo plazo es variable y depende del subtipo de enfermedad, si bien es cierto que un alto porcentaje de la misma logra alcanzar un buen pronóstico funcional; estudios sobre “actividad” de la enfermedad y “capacidad funcional” a largo plazo (media 10-15 años) demuestran que más de un tercio de los pacientes llegan a la edad adulta con enfermedad “activa” y “secuelas” (Steinbrocker III- IV) debido a la persistencia de inflamación crónica.

Los objetivos actuales del tratamiento están dirigidos a: Prevenir daño articular”, maximizar la función física y lograr alcanzar un estilo de vida normal para nuestros pacientes. Obviamente, los tratamientos deben ser “individualizados” de acuerdo al subtipo de AIJ en curso y respuesta individual del niño al tratamiento para alcanzar la máxima regresión de la enfermedad. **El metotrexato (MTX) semanal es considerado el gold standard” en el tratamiento de esta enfermedad.**

Dos estudios controlados demuestran la eficacia a corto y mediano plazo del MTX; uno realizado por Gianini en pacientes con enfermedad poliarticular y otro más reciente realizado por Woo que evalúa específicamente la efectividad y seguridad de la droga en pacientes portadores de oligoartritis extendida y enfermedad sistémica. El primero demuestra que la utilización de 10 mg/m²/semana es superior en cuanto a eficacia que una dosis de 5 mg/m²/sem. o placebo; y el segundo, utilizando dosis de 15-20 mg/m₂/semana demuestra mejoría significativa sólo para el grupo de oligoartritis extendida.

El rol del MTX en AIJ sistémica no ha sido aún bien clarificado.

A pesar de ser estudios no controlados, otros autores han observado una lenta progresión radiológica en

niños con artritis crónica, sobre todo cuando este tratamiento (MTX) es instaurado en forma temprana. La tasa de “remisión” alcanzada bajo MTX varía entre el 7% al 45%, posterior a un año de tratamiento con dosis de 10-15 mg/m₂/semana.

Un estudio reciente, multicéntrico, controlado, coordinado por PRINTO, comparó la utilidad de dosis altas (30 mg/m²/sem) vs medianas (15mg/ m²/sem) en niños con AIJ poliarticular, no respondedores a dosis habituales de 8-12,5 mg/m²/semana. Observaron una mejoría significativa en aquellos pacientes donde aumentaban la dosis a 15 mg, sin adicionar ningún tipo de beneficio cuando la dosis era elevada, más aún llegando a 30 mg/m₂/semana.

Si bien el tratamiento de la AIJ ha progresado rápidamente en la última década, la utilización como mencionáramos de **MTX semanal e inyecciones intraarticulares de esteroides han tenido “el mayor impacto sobre el control de esta enfermedad”**. Otras drogas modificadoras de la enfermedad, como la Sulfasalazina y la Ciclosporina, han sido utilizadas tratando de hallar su rol específico en “enfermedad resistente o refractaria”, asociadas o no al MTX.

En este grupo de pacientes **refractarios al tratamiento** es donde se plantea el uso de: Tratamientos aditivos: dos o más drogas de acción mediata, **Tratamiento inicial combinado (COMBOS)**, ya sea con esquemas “Step-up o “Step Down”, ej: MTX + SFZ+ Metilprednisona (oral, pulsos o intrarticulares); MTX+HCO+SFZ o MTX +CyA; y **Agentes biológicos: Inhibidores del TNF:** Etanercept (sc), Infliximab (iv), Adalimumab (sc), **Inhibidores de receptores de IL1:** Anakinra (sc). Básicamente, en pediatría, la mayor experiencia se ha adquirido con Etanercept e Infliximab.

Con respecto al Etanercept, ya hay estudios que evalúan su eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes poliarticulares (más de dos años continuos bajo tratamiento), donde se observó que en general, la mejoría

clínica es sostenida y la droga bien tolerada. Otros estudios sugieren un alta tasa de fallo terapéutico en el grupo de inicio sistémico de la enfermedad.

Un estudio clínico intentó comparar la eficacia de Etanercept vs Infliximab (diseño abierto), demostrando con ambas drogas una significativa y rápida reducción de la actividad de la enfermedad, si bien el número de pacientes que abandonó el tratamiento fue mayor en el grupo que se hallaba bajo Infliximab.

Aun a pesar de los tratamientos actuales arriba mencionados, pacientes con enfermedad poliarticular y sistémica pueden persistir "refractarios" a pesar de la incorporación temprana de drogas modificadoras de la enfermedad. Estos niños presentan considerable morbilidad debida al daño articular, osteoporosis, retraso de crecimiento, malnutrición, disminución de la calidad de vida y desventajas en el plano psico-emocional-social (educación y fase laboral). En este grupo especial de pacientes, refractarios a todo tipo de tratamiento, se ha planteado la posibilidad de **trasplante autólogo de Stem Cell (TASC)**; aquí una intensa inmunosupresión seguida por el uso de Stem cell como rescate podría ser una estrategia poderosa para el control de artritis juveniles severas, cuando otros tratamientos hubieran fallado.

Si bien los reportes iniciales de TASC en niños con AIJ han sido alentadores, a la fecha hay aproximadamente 45 procedimientos realizados, siendo reportada una alta tasa de morbimortalidad asociada a ellos (sobre todo debido a infecciones y síndrome hemofagocítico). Los pacientes que ingresan al mismo deben ser cuidadosamente seleccionados, lo cual depende de tres aspectos: severidad de la enfermedad, fallo a tratamiento habitual, toxicidad a drogas. Ciertas guías (**Consenso**) han sido propuestas por el grupo Europeo para decidir este tipo de terapéutica: 1) presencia de Enf. Poliarticular o Sistémica, 2) fallo o toxicidad a los siguientes esquemas terapéuticos: altas dosis de esteroides, altas dosis de MTX (1mg/kg/parenteral por 3 meses, combinación MTX + CyA, pacientes con enf. activa bajo protocolo de Wallace: Pulsos de Ciclofosfamida + metilprednisolona por seis meses, anti-TNF en dosis apropiadas por 6 meses; y finalmente **los criterios de exclusión**: infección crónica severa (TBC), discapacidad funcional severa, disfunción orgánica severa (cardíaca, respiratoria, hepática o renal), y factores sociales de riesgo.

Finalmente, desearía hacer hincapié y enfatizar, a pesar de que el foco de esta charla está dirigida a nuevas terapéuticas en pacientes refractarios, que el abordaje de estos pacientes debe ser realizado por un **equipo interdisciplinario**, valorando aspectos **físicos, nutricionales, intelectuales, psicológicos y**

sociales que permitirán sostener su tratamiento a largo plazo, teniendo en cuenta optimizar **permanentemente la calidad de vida de estos niños y adolescentes**.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Wallace CA y Levinson JE: Juvenile Rheumatoid Arthritis: outcome and treatment for the 1990's. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17:891-905.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al. Methotrexate in resistant Juvenile Rheumatoid Arthritis. Results of the USA-USSR, double-blind, placebo, Controlled-trial. *N Engl J Med* 1992; 326:1043-9.
- Woo P, Southwood TR, Preiur AM et al. Randomized, placebo, controlled crossover trial of low-dose oral MTX in children with extended oligoarthritis or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1849-57.
- Harel L, Wagner-Weinern L, Poznanski AK et al: Effects of MTX on radiological Progression in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1370-4.
- Ravelli A, Viola S, Ramenghi B et al. Radiological progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with MTX. *J Pediatr* 1998; 133:262-5.
- Ravelli A y Martini A: Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol* 2000; 27:1830-3.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V et al, for the PRINTO. A randomized trial of MTX in medium vs higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose. *Ann Rheum Dis* 2002; 44:1515-24.
- 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; 48:218-26.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al: Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1093-101.
- Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or Etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:245-7.
- Wedderburn LR, Abinun M, Palmer P et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88:201-5.