

# Efectividad y Seguridad de Terapia Biológica en Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil del Hospital San Juan de Dios (HSJD) durante 2008-2012

Consuelo Rodríguez M.,<sup>1</sup> Ángela Castillo M.,<sup>1</sup> Maytee Díaz T.,<sup>2</sup> Mabel Ladino R.,<sup>2</sup> María de los Ángeles Contreras R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residentes de Inmunología, Universidad de Chile, <sup>2</sup> Servicio de Reumatología Infantil, HSJD

## Resumen

**Introducción:** La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica más prevalente en la infancia y en Chile es incorporada al GES en 2010, permitiendo el acceso a terapia biológica.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con AIJ refractarios a terapia habitual que iniciaron terapia biológica en el HSJD desde 2008. Se revisaron las fichas clínicas de todos los pacientes, se evaluó la mejoría clínica alcanzada mediante el índice ACR30/50 (American College of Rheumatology) y efectos adversos previo y posterior al uso de biológicos.

**Resultados:** Han recibido terapia biológica 14 pacientes desde 2008, 76% mujeres. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 7,8 años, con una duración promedio de la enfermedad de 5,9 meses al diagnóstico. Todos recibieron etanercept. El 71% recibió etanercept antes de los cinco años del diagnóstico y el 86% tenía más de 10 años. El 50% presentaba AIJ de tipo poliarticular, 36% asociada a entesitis, 5% sistémica y 5% indiferenciada. Primero recibieron tratamiento con metotrexato, sulfasalazina, corticoides y/o AINE. Se consignaron 37 reacciones adversas a fármacos (54% infecciones virales, 41% bacterianas, 5% hepatotoxicidad). Durante el uso de terapia biológica ocurrieron 27 reacciones adversas (56% infecciones bacterianas, 44% virales). La incidencia de reacciones adversas con uso exclusivo de DMARD fue de 0,0698 mensual y en tratamiento combinado de biológicos con DMARD (en menor dosis) fue de 0,0683 (sin diferencias significativas). Un 69% y 82% de los pacientes lograron un índice de ACR30 a los seis y 12 meses de terapia, respectivamente, y ACR50, 62% y 73%, respectivamente.

**Conclusión:** La terapia biológica fue efectiva y segura en la mayoría de los pacientes, comparable a lo reportado a nivel internacional.

**Palabras clave:** Artritis idiopática juvenil, etanercept, índice ACR.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BIOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AT SAN JUAN DE DIOS HOSPITAL (HSJD) DURING 2008-2012

### Summary

**Introduction:** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most prevalent rheumatic disease in childhood and in Chile is included in the GES program since 2010, allowing access to biological therapy.

**Materials and methods:** Is a retrospective study of patients with JIA refractory to standard therapy, who initiated biologic therapy in HSJD since 2008. We reviewed the medical data of all patients, clinical improvement was evaluated using the ACR30/50 (American College of Rheumatology) index and adverse effects before and after the use of biologics.

**Results:** 14 patients received biological therapy since 2008, 76% female. The average age of disease onset was 7.8 years with a mean disease duration of 5.9 years at diagnosis. All received etanercept. 71% received it before 5 years of diagnosis and 86% had more than 10 years of diagnosis. 50% had polyarticular JIA, 36% associated with enthesitis, 5% systemic JIA and 5% undifferentiated JIA. First they all received treatment with methotrexate, sulfasalazine, corticosteroids and/or NSAIDs. 37 had adverse drug reactions (95% viral or bacterial infections and 5% hepatotoxicity).

city). During biologically therapy adverse reactions occurred 27 times (56% bacterial, 44% viral). The incidence of monthly adverse reactions only with DMARDs was 0.0698 and in the combined therapy (biological plus DMARDs at lower doses) was 0.0683 (no significant difference). 69% and 82% of patients achieved the ACR30 at 6 and 12 months of therapy respectively and 62% and 73% achieved ACR50 respectively.

**Conclusion:** Biologic therapy was safe and effective in most patients, comparable to the worldwide reports.

**Key words:** Juvenile idiopathic arthritis, etanercept, ACR index.

## INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica crónica más prevalente durante la infancia, con una incidencia de 10 cada 100.000 pacientes y una prevalencia de 80 cada 100.000 pacientes menores de 16 años.<sup>(1,4)</sup> A lo largo del tiempo se han utilizado diversos nombres y criterios diagnósticos para referirse a esta enfermedad. Por este motivo, la liga internacional contra el reumatismo impulsó la emisión de unos criterios diagnósticos que definieran formas clínicas homogéneas de la enfermedad, a la que denominaron finalmente AIJ. Estos criterios fueron aceptados y aplicados a nivel mundial. Las formas clínicas de AIJ fueron definidas en función del número de articulaciones afectadas, la presencia de síntomas sistémicos, de entesitis, entre otros. Se denomina oligoartritis si dentro de los seis primeros meses de enfermedad hay afectación de cuatro o menos articulaciones. Si luego de estos primeros seis meses se extiende a más de cuatro articulaciones, se denomina oligoartritis extendida, y si no se extiende, oligoartritis persistente. Poliartritis se refiere si en los primeros meses de evolución compromete a cinco o más articulaciones, pudiendo ser factor reumatoideo (FR) positivo o negativo. La presencia de síntomas sistémicos, como fiebre, exantema, serositis, víscero o adenomegalias, independiente del número de articulaciones comprometidas, define a una AIJ sistémica. Los otros grupos corresponden a AIJ tipo artritis psoriática (presencia de psoriasis o sus estigmas asociados), AIJ asociada a entesitis (similar a espondiloartropatía juvenil) y si no cumple criterios de las anteriores se denomina AIJ indiferenciada.<sup>(1,4)</sup>

En general, el enfrentamiento terapéutico de estos pacientes es mediante el uso de antiinflamatorios sisté-

micos, ya sean esteroidales o no, metotrexato y esteroides intra-articulares. Existe un grupo considerable de pacientes con mala respuesta a este tipo de tratamientos, ya sea por efectos secundarios o refractariedad.<sup>(1,7,8)</sup>

El desarrollo de los agentes biológicos dirigidos contra moléculas inflamatorias o células implicadas en la inmunopatogenia de la AIJ ha abierto nuevas esperanzas en el tratamiento de pacientes refractarios a la terapia habitual. Dentro de este grupo de fármacos, el más usado, y a la vez el único aprobado en su ficha técnica para el uso pediátrico, es el etanercept, proteína de fusión formada por el dominio extracelular del receptor p75 del TNF humano unido al fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana.<sup>(4,5)</sup>

En Chile, en el año 2008 se inicia el protocolo de garantías explícitas en salud (GES) para AIJ, siendo el año 2010 ingresada como patología GES. Este hecho ha sido clave, ya que ha permitido el acceso a terapia biológica (etanercept) de los pacientes refractarios al tratamiento habitual.

Los objetivos de este estudio son describir la población de pacientes con AIJ en terapia biológica en el HSJD, evaluar la efectividad clínica del etanercept en estos pacientes, su seguridad y tolerancia.

## PACIENTES Y MÉTODOS

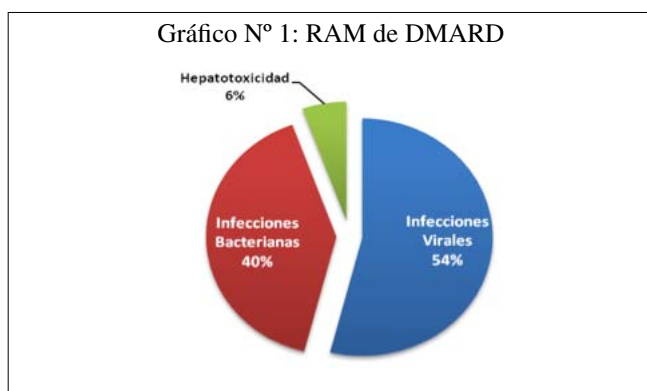
Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de AIJ controlados en la Unidad de Reumatología Pediátrica del HSJD que fueron refractarios a la terapia habitual y se inició terapia biológica desde el año 2008 hasta julio de 2012. Se elaboró un protocolo de recogida de datos que incluía variables demográficas, clínicas y de laboratorio. Se procedió a revisar las fichas clínicas de todos los pacientes y se registró la evolución de los pacientes desde el diagnóstico, los tratamientos recibidos, la mejoría clínica alcanzada desde el inicio de la terapia biológica, mediante el índice ACR 30, 50 y 70 (American College of Rheumatology). ACR es un índice que combina cinco criterios clínicos: número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones secueledas, valoración de la enfermedad mediante escala visual análoga, por el médico y por el paciente o sus padres, criterio de funcionalidad física expresado por el CHAQ (Children's Health Assessment Questionnaire) y un criterio analítico (de laboratorio) expresado por la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VHS). Para considerar una mejoría clínica de la enfermedad se requiere que tres de seis criterios mejo-

ren en un porcentaje determinado con respecto al basal (30%, 50% o 70%), sin que ninguno de los restantes empeore más de un 30%. Los resultados se expresan en forma cualitativa como “cumple” o “no cumple” con el ACR determinado. Por convención se considera criterio de mejoría ACR30.<sup>(4,6)</sup>

Se registraron además los efectos adversos previos al uso de biológicos y durante esta terapia.

## RESULTADOS

Un total de 14 pacientes han recibido terapia biológica desde 2008 a la actualidad, 76% de los cuales son de sexo femenino. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue a los 7,8 años, con un rango de 1 a 15 años. En promedio, al momento del diagnóstico, la duración de la enfermedad fue de 5,9 meses, con un rango entre seis semanas y 25 meses. Los pacientes recibieron como terapia biológica etanercept durante 29,8 meses en promedio, con un rango de nueve a 64 meses. Se incluyó un paciente derivado de otro centro que había recibido etanercept previamente. Sólo un paciente había recibido adalimumab (Humira) con buena respuesta y se debió cambiar porque el GES sólo incorporó etanercept. El 71% de los pacientes recibió la terapia biológica antes de los cinco años del diagnóstico de la AIJ y el 86% tenía más de 10 años de edad al inicio de la terapia biológica. El 50% de los pacientes presentaba AIJ de tipo poliarticular, el 36% AIJ asociada a entesitis, el 5% AIJ sistémica y otro 5%, AIJ indiferenciada. Previo al uso de terapia biológica, este grupo de pacientes recibió tratamiento con metotrexato, sulfazalazina, corticoides y/o AINE. Durante este período se consignaron 37 reacciones adversas a fármacos, donde un 54% fueron infecciones virales, un 41% infecciones bacterianas y un 5% correspondió a reacciones de hepatotoxicidad (Gráfico N° 1).

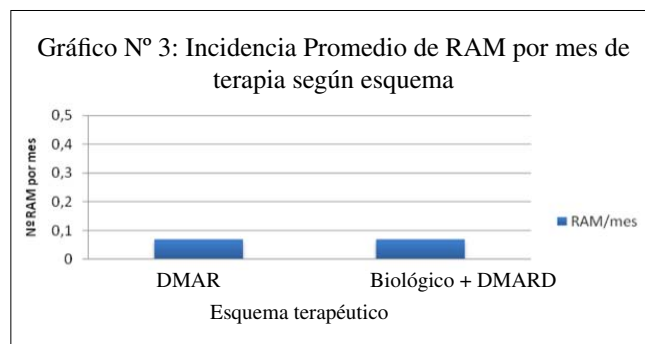
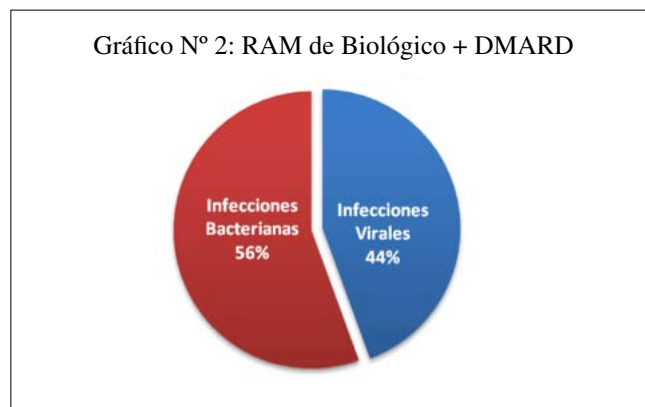


Durante el uso de terapia biológica se mantuvieron estos mismos fármacos en 13 de 14 pacientes, pero en menor dosis. En este último período ocurrió un total de 27 reacciones adversas, de las cuales el 56% fueron infecciones bacterianas, el 44% infecciones virales, no existiendo otro tipo de reacciones (Gráfico N° 2).

No hubo infecciones bacterianas graves que requirieran hospitalización, sólo hubo un caso de hematoma sobreinfectado postraumático que requirió drenaje quirúrgico ambulatorio y antibióticos vía oral.

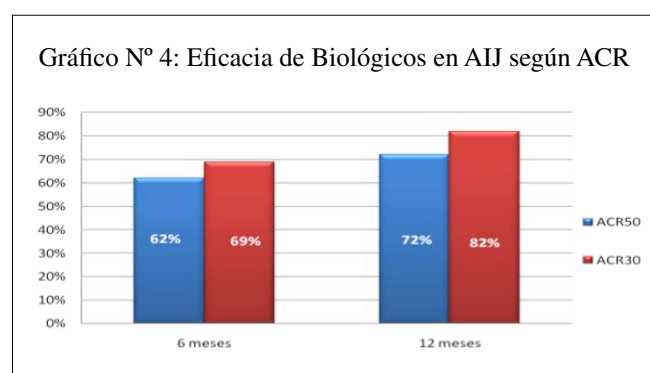
No se observaron casos de tuberculosis, infecciones oportunistas, malignidad, desórdenes desmielinizantes ni muertes durante el período estudiado.

Si analizamos la incidencia de reacciones adversas por mes de tratamiento, durante cada uno de estos dos esquemas, tenemos que, durante el uso de DMARD en forma exclusiva, la incidencia total fue de 0,0698, mientras que la incidencia de reacciones adversas totales durante el tratamiento combinado de biológicos con DMARD (aunque estos últimos en menores dosis) fue muy similar, de 0,0683. No hubo diferencias significativas entre ambos esquemas terapéuticos (Gráfico N° 3).



Todos los pacientes continúan actualmente con etanercept con buena tolerancia, lo que sugiere que es un tratamiento seguro.

Con respecto a la efectividad de la terapia, tenemos que un 69% de los pacientes lograron un índice de ACR30 a los seis meses de terapia, así como un 82% logró el ACR30 a los 12 meses. Si consideramos como objetivo el ACR50, tenemos que un 62% de los pacientes lo logró a los seis meses de terapia y un 73% lo alcanzó a los 12 meses del uso de biológicos (Gráfico N° 4). Con respecto al ACR70, el 30% lo alcanzó a los seis meses de terapia y el 42% logró el ACR70 a los 12 meses.



## CONCLUSIÓN

La mayoría de los que recibieron biológicos fueron pacientes de sexo femenino mayores de 10 años y recibieron la terapia antes de los cinco años del diagnóstico de su enfermedad. Las reacciones adversas con la terapia biológica fueron leves o moderadas y no fueron mayores que las secundarias a terapia habitual, predominando francamente las de origen infeccioso. La efectividad y seguridad obtenidas con el uso de terapia biológica en pacientes con AIJ del HSJD son comparables a las reportadas a nivel internacional.<sup>(2,3,6,7)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377: 2138-49.
2. Sevcic K, Orban I, Brodsky V, Bazso A, Balogh Z, Poor G, Kiss E. Experiences with tumour necrosis factor-(alpha) inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1337-40.
3. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:635-41.
4. de Inocencio Arocena J, Merino Muñoz R. Efectividad del etanercept en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70:354-61.
5. Ho-Chang Kuo, Hong-Ren Yu. Etanercept treatment for children with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2011; 44; 52-6.
6. Lovell DJ, Reiff A. Safety and Efficacy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58:1496-504.
7. Ungar W, Costa V. Cost-Effectiveness of Biologics in Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Unresponsive to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (1):111-9.