

R. Merino, J. García-Consuegra

An Esp Pediatr 1999;50:1-3

Actualización del tratamiento farmacológico de las artritis crónicas infantiles

El tratamiento farmacológico de la artritis crónica infantil se ha modificado en los últimos años. Al igual que en la artritis reumatoide del adulto, la actitud conservadora del pasado hoy no es aceptable; se sabe que el cartílago articular se destruye en los dos primeros años de inflamación y que el tratamiento a veces expectante, fracasó en ocasiones, favoreciendo la discapacidad en los pacientes afectados. La tendencia actual se puede resumir en: 1) infiltraciones intraarticulares con corticoides, 2) uso precoz del MTX en las formas poliarticulares y 3) búsqueda de alternativas para las artritis refractarias (tratamientos combinados con fármacos de segunda línea entre sí y/o con inmunosupresores y terapias biológicas)⁽¹⁾.

Fármacos

Los fármacos que se utilizan para la artritis crónica infantil son los mismos que se usan en la artritis reumatoide del adulto a pesar de que ambos cuadros clínicos no son superponibles.

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

La experiencia en Reumatología Pediátrica con AINE es limitada, se reduce a unos pocos fármacos, cuyas dosis habituales se resumen en la tabla I. La aspirina es el AINE clásico, sin embargo, no resulta cómoda de manejo ni para el paciente ni para el médico, por diversas razones: 1) si se administra cada 6 horas es necesario despertar al niño por la noche, 2) en dosis altas son obligados los controles de salicilemia, por el riesgo de intoxicación, lo que significa extracciones periódicas de sangre, 3) en epidemias de gripe o varicela se recomienda su retirada ante el riesgo potencial de síndrome de Reye y 4) no es infrecuente la elevación de los enzimas hepáticos, con o sin malestar gástrico y/o sensación nauseosa. Aunque son muy escasos los estudios controlados de la eficacia de los AINE en la infancia⁽²⁾, se ha demostrado que el ibuprofeno, el naproxén y el tolmetín, son tan eficaces como la aspirina y producen menos efectos secundarios.

Efectos secundarios de los AINE. Se tiene la impresión de que son bien tolerados por los niños, sin embargo no hay datos consistentes del riesgo de alteración gastroduodenal, el efecto adverso más frecuente; algunos trabajos sugieren un riesgo similar al de los adultos^(3,4), con la diferencia de que los niños ra-

Tabla I Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Preparado	mg/kg/día	Dosis/día
Aspirina	70-90	3-4
Naproxén	15-20	2
Tolmetín	25-30	3
Ibuprofén	35	3
Indometacina	1-2,5	3
Piroxicam	0,3-0,6	1

ra vez precisan ser hospitalizados o fallecen como resultado de una gastropatía por AINE. Existen publicaciones sobre afectación renal, microproteinurias de origen tubular y glomerular atribuidas a AINE^(5,6). Es importante llamar la atención sobre un cuadro denominado síndrome de activación del macrófago^(7,8) que cursa con coagulación intravascular diseminada, alteración de la función hepática y descenso e incluso normalización de los reactantes de fase aguda; ocurre en la forma sistémica de la artritis crónica infantil y se ha relacionado con la ingesta de AINE.

2. Corticoides

Se pueden administrar por diferentes vías: 1) Oral: prednisona (o equivalente) a dosis de 0,1 a 1-2 mg/kg/día; 2) Intravenosa: metilprednisolona, en forma de bolos o pulsos de 10 a 30 mg/kg, máximo 1 g/pulso; 3) Intraarticular: triancinolona, en dosis dependiente del tamaño de la articulación⁽⁹⁾; y 4) En las uveítis se pueden usar tópicos, en forma de infiltraciones periculares o por vía oral, en función de la persistencia de la actividad.

Recomendaciones para el tratamiento con corticoides. Para evitar los efectos bien conocidos y no deseables de los corticoides, es necesario emplear la dosis mínima eficaz y el menor número de dosis al día. La corticoterapia en días alternos produce menos efectos secundarios, sin embargo es poco útil si la actividad es importante, ya que los síntomas reaparecen el día que no se toma la medicación⁽¹⁰⁾. Por último, la retirada de los corticoides ha de hacerse de forma individualizada y lenta, con objeto de evitar las recaídas.

La osteoporosis que padecen los niños con artritis crónica, -escasez de masa ósea, respecto a la correspondiente para su

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid
Correspondencia: Rosa Merino. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital La Paz. Pº Castellana, 261. 28046 Madrid

Tabla II Fármacos de segunda línea (FDSL)

Preparado	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	Vía de administración
Hidroxycloroquina	6 mg/kg/día	400 mg	Oral
Sulfasalazina	25 mg/kg/día	2 g	Oral
ORO i.m.	1 mg/kg/1-4 semanas	50 mg	i.m.
ORO oral	0,1-0,2 mg/kg/día	9 mg	Oral
D-penicilamina	6-10 mg/kg/día	750 mg	Oral
Metotrexato	10 mg/m ² /semana	?	Oral/sc/i.m.

edad—, es un determinante de su discapacidad funcional futura⁽¹¹⁾. A diferencia de lo que sucede en el adulto, en que la osteoporosis es, sobre todo, por aumento de la resorción, en la infancia el factor fundamental es un fallo en la formación ósea. Se favorece por la actividad de la enfermedad, la inmovilización, la anorexia y también por los corticoides.

3. Fármacos de segunda línea (FDSL)

Las dosis y vías de administración se muestran en la tabla II. Sus efectos secundarios son múltiples^(12,13) y es necesario realizar controles periódicos en los pacientes en que se administren. *La hidroxycloroquina* (HCQ) puede producir retinopatía y aunque no se ha demostrado su utilidad en la artritis crónica infantil, se usa con relativa frecuencia como FDSL aislado o en tratamientos combinados. *La sulfasalazina* (SSZ) a veces ocasiona trastornos gastrointestinales, cutáneos y hematológicos; ha demostrado ser eficaz en las espondiloartropatías⁽¹⁴⁾ y también en las formas poliarticulares. *El oro intramuscular* produce efectos indeseables renales, hematológicos y cutáneos, que motivan su retirada en un 25% de los casos en la infancia. A pesar de que no hay estudios controlados en niños, se cree por algunos especialistas que resulta eficaz en las formas poliarticulares con factor reumatoide positivo, las más parecidas a la artritis reumatoide del adulto. *El oro oral* es poco tóxico, la diarrea es prácticamente su único efecto adverso; no se ha demostrado su eficacia y se emplea poco. *La D-penicilamina* es muy tóxica, tampoco se ha demostrado su eficacia y prácticamente no se usa. *El metotrexato* (MTX) a pesar de ser un inmunosupresor, a las dosis empleadas en Reumatología está considerado un FDSL, es un análogo del ácido fólico que ejerce su acción antiinflamatoria por un mecanismo no totalmente conocido⁽¹⁵⁾, se trata de un fármaco ampliamente utilizado en la actualidad⁽¹⁶⁾ con el que se han descrito efectos secundarios en general tolerables a diferentes niveles, los más frecuentes son los gastrointestinales: náuseas, vómitos y epigastralgia; para obviarlos se recomienda su administración por vía parenteral, preferiblemente subcutánea, junto a suplementos de ácidos fólico⁽¹⁷⁾ o folínico. No se ha objetivado hepatotoxicidad importante con el MTX⁽¹⁸⁾ y si se produce elevación de los enzimas hepáticos, es suficiente disminuir su dosis y/o la del AINE asociado para normalizarlos. En resumen, es un tratamiento efectivo y se recomien-

da su administración precoz en las artritis crónicas infantiles de curso poliarticular^(19,20).

Tratamiento de las diferentes formas de evolución

La artritis crónica infantil no es una única enfermedad, sino un conjunto de enfermedades. Su tratamiento depende directamente del curso clínico o evolución que siga la artritis.

1. Artritis crónica juvenil de curso pauciarticular (artritis en ≤ 4 articulaciones)

Comenzar el tratamiento con un AINE y si la artritis persiste realizar infiltraciones intraarticulares⁽²¹⁾. Se observa con cierta frecuencia la evolución de la artritis pauciarticular a pauciarticular-extendida, afectando a 5 o más articulaciones; en esa situación se actúa como con las de curso poliarticular.

2. Artritis crónica juvenil de curso poliarticular (artritis en ≥ 5 articulaciones)

Iniciar el tratamiento con un AINE; si no se controla la actividad, administrar precozmente MTX y realizar infiltraciones de las articulaciones especialmente molestas o rebeldes. No es excepcional necesitar pequeñas cantidades de corticoides orales 0,1-0,2 mg/kg/día que sirven como puente hasta que el MTX comienza a actuar. ¿Qué hacer si persiste la actividad, si se trata de una artritis que no responde? probablemente incrementar la dosis semanal de MTX realizando controles periódicos más cercanos de lo habitual, hematológicos y de función hepática y renal. ¿Hasta dónde se puede aumentar la dosis? está aún por definir. ¿Durante cuánto tiempo se debe mantener la administración de MTX una vez conseguida la remisión? no es posible contestarlo por el momento, aunque se sabe que tras su retirada ocurren recaídas de la enfermedad en un cierto número de pacientes⁽²²⁾.

Otras alternativas terapéuticas en las formas con curso poliarticular “no respondedoras” al MTX incluyen los tratamientos combinados de (MTX + ciclosporina A), (MTX + HCQ + SSZ)..., los inmunosupresores, en particular la azatioprina sola o en combinación con MTX y las terapias biológicas⁽¹⁾ de las que hasta ahora existen publicaciones escasas y poco concluyentes.

3. Artritis crónica juvenil de curso sistémico (fiebre en picos, rash y pericarditis, junto a artritis de un número variable de articulaciones)

El tratamiento se inicia como en los casos previos administrando un AINE. Si la fiebre no remite se instauran corticoides orales a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, a veces fraccionados en 2-3 dosis. Cuando la artritis es persistente se inicia tratamiento con MTX y se valoran infiltraciones intraarticulares en las articulaciones más afectadas. En los casos especialmente severos en los que la actividad sistémica y articular se prolonga, se han ensayado alternativas terapéuticas con inmunomoduladores⁽²³⁾ y con inmunosupresores asociados a bolos de corticoides⁽²⁴⁾ cuyos resultados no son definitivos.

Conviene recordar que algunos FDSL como el oro intramuscular también se han relacionado con el síndrome de activación del macrófago comentado con anterioridad y están contraindicados en esta forma de la enfermedad.

4. Espondiloartropatías juveniles

Son un grupo heterogéneo de artritis crónicas en revisión en la actualidad⁽²⁵⁾. Aunque en su momento fueron incluidas en la artritis crónica juvenil⁽²⁶⁾ difieren de ella por sus características y por su evolución⁽²⁷⁾. Sólo se hace un breve comentario sobre el tratamiento de las espondiloartropatías indiferenciadas. La administración de un AINE con frecuencia resuelve la artritis, en caso contrario se recomienda realizar infiltraciones intraarticulares y valorar corticoides orales a dosis bajas; estos últimos son útiles como puente hasta que se evidencian los efectos positivos de la sulfasalazina que es el FDSL más eficaz en este grupo de artritis.

El pronóstico funcional de las artritis crónicas de comienzo en la infancia ha mejorado, las formas pauciarticulares, un alto porcentaje de las poliarticulares y las espondiloartropatías ya se han beneficiado de una actitud terapéutica menos pasiva. Es muy probable que en un futuro no lejano, estudios amplios y controlados muestren opciones más eficaces para el tratamiento de las artritis crónicas que todavía hoy son refractarias.

Bibliografía

- Rosenberg AM. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis: Approach to patients who fail standard therapy. *J Rheumatol* 1996;**23**:1652-1656.
- Hollingworth P. Paediatric Rheumatology Review. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1993;**32**:73-77.
- Mulberg AE, Linz Ch, Bern E, Tucker L, Verhave M, Grand RJ. Identification of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993;**122**:647-649.
- Dowd JE, Cimaz R, Fink Ch W. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:1225-1231.
- Malleson PN, Lockitch G, Mackinnon M, Mahy M, Petty RE. Renal disease in chronic arthritis of childhood. A study of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and β 2-microglobulin excretion. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1560-1566.
- Kordonouri O, Dracou C, Papadellis F, Touroutsika P, Muller C, Jorres A. Glomerular microproteinuria in children treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs for juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;**12**:567-571.
- Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: Report of five cases. *J Pediatr* 1996;**129**:750-754.
- Ravelli A, Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with ciclosporine. *J Pediatr* 1996;**128**:275-278.
- Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, Schwab KO. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: Efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995;**127**: 317-321.
- Malleson PN. Management of childhood arthritis. Part 2: Chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1997;**76**:541-544.
- Cassidy JT, Hillman LS. Abnormalities in skeletal growth in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;**23**: 499-522.
- Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*. 3rd Ed. Philadelphia: Saunders; 1995.
- De Inocencio J. Artritis Crónica Juvenil. Tratamiento farmacológico: glucocorticoides, agentes de segunda línea e inmunosupresores (I). *Act Ped Esp* 1996;**54**:74-82.
- Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;**23**:569-598.
- Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;**23**:739-755.
- Lovell DJ. Ten years of experience with methotrexate past, present and future. *Rev Rhum (Engl. Ed.)* 1997;**64** (10 Suppl):186S-188S.
- Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, Tejani S. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 1997;**24**:2230-2232.
- Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; **40**:2226-2234.
- Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;**23**:34-46.
- Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:381-391.
- García-Consuegra J, Merino R, Martín Ancel A. Esteroides intraarticulares en la artritis crónica juvenil. *An Esp Pediatr* 1993;**39**:435-437.
- Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, Ilowite NT. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1997;**100**:994-997.
- Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, Laxer RM, Lehman TJA, Passo MH, Zemel LS, Giannini EH for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1994;**21**:2353-2358.
- Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1852-1855.
- García Consuegra J, Merino Muñoz R, Fernández Revuelta S, Soler Balda C. Espondiloartropatías juveniles: estudio descriptivo de 40 pacientes. *An Esp Pediatr* 1998;**48**:489-494.
- Ansell BM Chronic arthritis in childhood *Ann Rheum Dis* 1978;**37**:107-120.
- Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1995; **42**:1051-1070.