

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

" EXPERIENCIA CON EL TRATAMIENTO DE METOTREXATE EN NIÑOS CON ARTRITIS
REUMATOIDE JUVENIL "

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA:

DR. YURI ARCHIVALDO VARGAS CUELLAR

TUTOR DE TESIS:

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

MÉXICO DF. SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GOMEZ"

"EXPERIENCIA CON EL TRATAMIENTO DE METOTREXATE EN NIÑOS CON ARTRITIS
REUMATOIDE JUVENIL"

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
PEDIATRÍA MÉDICA PRESENTA:

DR. YURI ARCHIVALDO VARGAS CUELLAR



YRP

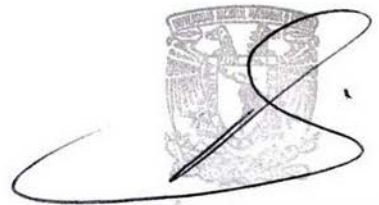
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004

TUTOR DE TESIS:

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

[Handwritten signature of Roberto Carreño Manjarrez]



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, QUIEN ME DIO LA OPORTUNIDAD DE VIVIR Y HA CAMINADO CONMIGO A LO LARGO DE ESTOS AÑOS, MOSTRANDOME SU GRANDIOSO AMOR Y COLMÁNDOME DE BENDICIONES. GRACIAS!

UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL A SAN JUDAS TADEO, SANTO DE MI CABECERA, QUIEN ME HA SACADO DE DIVERSAS DIFICULTADES.

A MIS PADRES, QUIENES ME DIERON LA VIDA Y ME HAN APOYADO INCONDICIONALMENTE DURANTE MI CARRERA.

A MIS HERMANOS, QUE LOS QUIERO MUCHISIMO, CON QUIENES HE PASADOS EXCELENTES MOMENTOS

AL PEQUEÑO ALEC, FUENTE DE INSPIRACION PARA SEGUIR ADELANTE EN EL ESTUDIO DE LA PEDIATRIA

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE RESIDENCIA, QUIENES ME BRINDARON SU APOYO EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES Y COMPARTIMOS ESTA AVENTURA

Y FINALMENTE A LOS NIÑOS DE MÉXICO, EN ESPECIAL A AQUELLOS PACIENTES QUE TUVIERON ALGUNA CONEXIÓN ESPECIAL CONMIGO QUIENES CON SU SONRISA REAFIRMARON MI VOCACION POR LA PEDIATRIA

DEDICATORIA

A DIOS, QUIEN DEDICO TODO MI ESFUERZO A LO LARGO DE ESTOS AÑOS

A MIS PADRES QUE LES DEBO LA VIDA

A MIS HERMANOS MARCO Y TESSY GRACIAS POR SU APOYO

AL PEQUEÑO ALEC, GRACIAS POR INSPIRARME

A MARTHA, QUIEN ME HA DADO ESA CHISPA ESPECIAL PARA SEGUIR ADELANTE

Y UNA VEZ MAS A LOS NIÑOS DE MÉXICO QUE ME HAN PERMITIDO CRECER COMO
PERSONA Y COMO MEDICO.

INDICE

CONTENIDO	PAGINAS
ANTECEDENTES.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXO.....	20

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide juvenil es un término usado para describir la condición de sinovitis crónica en niños de los cuales existen varios subgrupos. La sinovitis crónica en niños fue primeramente descrita en la literatura Inglesa en 1897 por George Frederick Still quien postuló que diversas condiciones por separado son responsables de artritis crónica en niños.¹ La artritis reumatoide juvenil es la entidad reumatológica más común en el niño con una incidencia anual de cerca de 1.4 casos por 10 000 niños menores de 16 años de edad en los Estados Unidos y su prevalencia es de casi 1 de cada 1000.² La etiología de la artritis reumatoide es desconocida. Una predisposición inmunogenética aparece estar presente en algunos niños. Los antígenos HLA DR5 (DRB1*1104), Drw6, DRw8, DQw1 (DQA1*0501) y DPw21 (DPB1*0201) son asociados con el desarrollo de oligoartritis persistente en una edad temprana en niñas con seropositividad para anticuerpos antinucleares, y DR4 (DRB1*0401 y 0404) está presente en niños quienes tienen poliartritis y son seropositivos para factor reumatoide. Anticuerpos y reactividad inmune celular a la colágena tipo II han sido demostrados en niños con artritis reumatoide juvenil.³ Un pobre entendimiento de los mecanismos patogénicos de sinovitis ha resultado en un abordaje largamente empírico al tratamiento de pacientes que presentan este síndrome heterogéneo. Existe una comprensión rápidamente envolvente de los mecanismos celulares que median las respuestas inmunes e inflamatoria. Esto ha resultado en el desarrollo de terapias biológicamente basadas que van dirigidas hacia células específicas, mecanismos de acción y moléculas. El papel importante que juegan las células T en la patogénesis de artritis reumatoide conduce al desarrollo de nuevas terapias encaminadas a reducir cuantitativamente el número de células T mediante el bloqueo de la molécula CD4. En contraste las terapias que inhiben las citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral alfa, suprime efectivamente la inflamación sistémica y articular y puede prevenir la progresión del daño articular. A pesar de el éxito general de terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa, tanto estudios clínicamente controlados y la experiencia clínica indican que aproximadamente el 30% de los pacientes con artritis reumatoide no responden con reducción significativa de la inflamación sistémica o articular. Estos resultados apoyan los resultados observados con otras medicamentos modificadores de la enfermedad reumática, para los cuales el mecanismo de acción es menos definido. Similarmente el análisis de los

efectos de otras terapias encaminadas a las diversas etapas de desarrollo clínico incluyen los inhibidores de interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 11, así como citocinas antiinflamatorias como interleucina 10 y 4, inhibidores de proteasa e inhibidores de angiogénesis deben posteriormente delinear la terapéutica en las enfermedades inflamatorias.⁴

En 1963, el Dr. Marian Ropes, presidente de la Asociación Americana de Reumatismo dirigió un comité de estudio para los criterios de clasificación de artritis reumatoide juvenil. Un grupo de criterios, incluyendo una larga lista de diagnósticos de exclusión fue desarrollada en base a la experiencia clínica, y fue determinado que el término de artritis reumatoide juvenil debe ser restringido a artritis crónica que se desarrolla en niños menores de 16 años y debe ser basado en la demostración de signos objetivos de inflamación articular. Estos criterios fueron subsecuentemente evaluados tanto en estudios prospectivos como retrospectivos. Modificaciones a los criterios originales fueron realizadas en 1976 para colocar gran énfasis en los tres tipos de presentación que han sido identificados.⁵ En la actualidad existen dos sistemas de clasificación de artritis reumatoide infantil. Aunque los criterios utilizados son similares tanto en su definición como el tipo de entidades, que cada clasificación comprende son diferentes. Así, en Europa se siguen criterios emitidos por la liga Europea contra el reumatismo (European League against Rheumatism (EULAR)), mientras que en los Estados Unidos se aplican criterios propuestos por la Asociación Americana de Reumatismo, actualmente denominada Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁶ De acuerdo con el Colegio Americano de Reumatología, los criterios diagnósticos requeridos para artritis reumatoide juvenil son: artritis documentada de una o más articulaciones por 6 semanas o más, y exclusión de otras condiciones asociadas con artritis infantil como: otras enfermedades reumáticas, enfermedades infecciosas, enfermedades oncológicas, alteraciones no reumáticas de huesos y articulaciones y alteraciones misceláneas.¹ En ambas clasificaciones el diagnóstico es de exclusión y lleva asociado una serie de restricciones. Así ambas establecen un límite de edad (comienzo de la enfermedad antes de los 16 años) y requieren la presencia de artritis (definida como inflamación o dolor y limitación del movimiento de una articulación durante un tiempo mínimo variable (6

semanas a 3 meses). La principal diferencia consiste además en la duración mínima de la artritis (6 semanas en el ACR contra 3 meses de acuerdo a la EULAR), en la inclusión en la clasificación europea de las espondiloartropatías, excluidas en la clasificación americana.⁶

Se han reconocido tres tipos de presentación de la artritis reumatoide juvenil, cada una de las cuales tiene características clínicas, epidemiológicas y genéticas particulares.² En la forma febril aguda, un exantema macular rosa-salmón, artritis, hepatoesplenomegalia, leucocitosis y poliserositis caracterizan a la entidad descrita por George Still. Los pacientes con esta forma tienen cuadros episódicos y remisión de los síntomas en 1 año, además no desarrollan iridociclitis. La forma poliarticular se caracteriza por dolor crónico de varias articulaciones en un patrón simétrico. Tanto grandes como pequeñas articulaciones son afectadas. Los síntomas sistémicos son menos prominentes, aunque puede estar presente fiebre de baja intensidad, fatiga, anemia y nódulos reumatoides. Los pacientes con esta forma tienen artritis de larga evolución. Ocasionalmente se acompaña de iridociclitis. El tercer patrón consiste en una enfermedad pauciarticular caracterizado por artritis crónica de pocas articulaciones, frecuentemente grandes articulaciones con una distribución asimétrica. La sinovitis es usualmente moderada y dolorosa. Los síntomas sistémicos son poco comunes, pero existe severo compromiso extraarticular con inflamación del ojo. Cerca del 30% de los niños con artritis reumatoide pauciarticular desarrollan iridociclitis asintomática e incidiosa la cual puede causar ceguera si no se trata.⁷

Tradicionalmente el tratamiento de la artritis reumatoide ha sido enfocado principalmente para el alivio de los síntomas característicos. Tanto el daño articular y la destrucción empiezan tempranamente en la enfermedad, por tanto, existe ahora un énfasis incrementado en la terapia agresiva temprana para disminuir la destrucción de el cartilago y hueso, por tanto retrasar la progresión de la enfermedad hacia daño articular irreversible y deformidad, y en algunos pacientes la muerte.⁵ El modelo terapéutico que prevaleció por las ultimas dos décadas fue definido como una pirámide, la cual empieza con una base de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y con la inclusión secuencial de medicamentos modificadores de la enfermedad de acción lenta.⁸ Aproximadamente un

tercio de todos los pacientes con artritis reumatoide juvenil registran un adecuado control de su enfermedad con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. El resto de los pacientes son candidatos para terapia más agresiva con agentes de segunda línea.² Actualmente el Metotrexate esta entre los fármacos más comúnmente usados para el tratamiento de segunda línea para Artritis reumatoide Juvenil⁹

Un número de consideraciones son importantes en el diseño de terapia para niños con artritis reumatoide juvenil. Esto incluye la identificación de las manifestaciones de la variedad de la enfermedad pauciarticular requiriendo terapia en el paciente individual; el entendimiento de la historia natural de artritis reumatoide juvenil y sus manifestaciones; el reconocimiento del pronostico general y los cuidados especiales que una enfermedad crónica requiere en el niño, adolescentes y sus familias. La capacidad total funcional del niño debe ser determinada. Para el control de la sinovitis activa, los medicamentos antiinflamatorios y antirreumáticos son usados, con respuesta satisfactoria en al menos 80% de los niños afectados. Aproximadamente el 20% de los niños quienes tienen sinovitis resistente a pesar del medicamento, usualmente tienen tanto enfermedad de inicio sistémico, poliartritis seropositiva o enfermedad pauciarticular que progresa a poliartritis. La mayoría de los pacientes quienes tienen poliartritis seronegativa o enfermedad pauciarticular responden bien a la terapia actualmente disponible. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos permanecen como los agentes de primera línea en el tratamiento de artritis reumatoide juvenil. Estos medicamentos incluyen salicilatos, naproxen, tolmetin, ibuprofeno, e indometacina. Es generalmente aceptado que uno o más medicamentos antitinflamatorios no esteroideos deben ser intentados secuencialmente si es necesario para mantener una adecuada respuesta clínica. La fiebre y otras manifestaciones extraarticulares usualmente responden a estos medicamentos y se ha sugerido que la iridociclitis de la artritis reumatoide juvenil puede ser disminuida con estos agentes en combinación con terapia esteroidea sistémica o tópica. Los efectos colaterales de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en niños son apreciables. La hepatotoxicidad por salicilatos es bien conocida, además se ha asociado al síndrome de Reye. Además todos estos medicamentos son irritantes gástricos potenciales y pueden estar asociados con gastritis o ulcera duodenal. Además puede existir toxicidad renal o

hepática. Toxicidad dérmica (pseudoporfiria) ha sido descrita. Los efectos en el sistema nervioso central pueden incluir dolores de cabeza. Además la aspirina y otros agentes interfieren con la función plaquetaria y deben ser descontinuados antes de cirugías programadas t procedimientos tales como extracciones dentarias para evitar problemas de sangrado. La búsqueda de terapia avanzada efectiva, agentes modificadores de la enfermedad o agentes de acción lenta continua. Estudios controlados han demostrado que los antiguos estándares como D-penicilamina, hidroxiclороquina y oro oral no son más efectivas que el placebo en la terapia de artritis reumatoide juvenil. El Metotrexate ha demostrado que es un agente efectivo en muchos niños quienes tienen artritis reumatoide juvenil severa y en niños en quienes la enfermedad no responde a los antiinflamatorios no esteroideos. Dosis de 10 a 15 mg/m² por semana oral o intramuscular son usados. Algunos niños quienes no responden a bajas dosis de Metotrexate oral, responden a altas dosis. La terapia oral con bajas dosis de Metotrexate ha sido asociado a progresión disminuida de daño articular radiográfico. A pesar de que es poco conocido los efectos a largo plazo de este agente en niños, la evidencia disponible sugiere que las bajas dosis tienen pocos efectos adversos serios después de periodos de tratamiento por arriba de 5 años. La duración optima de la terapia con Metotrexate permanece desconocida tanto para adultos como niños. Los estudios indican que la artritis puede recurrir cuando el Metotrexate es descontinuado, sugiriendo que el medicamento actúa tanto como agente supresivo como para remisión. Existe poco entusiasmo para el uso prolongado de esteroides orales en artritis reumatoide juvenil , a pesar de que estos son útiles en el tratamiento a corto plazo de enfermedad severa sistémica e iridociclitis. Deflazacort, un nuevo glucocorticoide ha demostrado tener menos efectos en el crecimiento lineal y densidad ósea que la terapia esteroidea tradicional. El uso de terapia de pulsos de esteroides requiere más estudios y atención. Las terapias de combinación con medicamentos no esteroideos y agentes modificadores de la enfermedad en niños quienes tienen artritis severa requiere estudios. Además de terapia con medicamentos, se requiere terapia adicional. La terapia física y ocupacional es un componente extremadamente importante. Los pacientes afectados deben iniciar programas diseñados para preservar o ganar arcos de movimiento articular y fuerza muscular. La cirugía ortopédica tiene gran promesa en la rehabilitación de pacientes con artritis reumatoide severa.¹

El Metotrexate es el medicamento de segunda línea de elección. La respuesta usualmente ocurre dentro de las 3 a 4 semanas. Las bajas dosis usadas (5-10 mg/m² por semana, dosis única) han sido asociados con pocos efectos colaterales.⁴ Casi el 40% de los pacientes con artritis reumatoide usan Metotrexate solo o con otro medicamento. Puede ser tomado por vía oral o mediante inyección intramuscular. Los pacientes frecuentemente reportan mejoría en las primeras semanas y registran un máximo efecto entre los primeros 6 meses de tratamiento. Cerca de la mitad de los pacientes quienes iniciaron manejo con Metotrexate todavía continúan tomándolo 5 años después del inicio de éste (casi siempre acompañado de otro medicamento). En estudios a largo término, el Metotrexate ha demostrado que disminuye la progresión radiográfica en artritis reumatoide. A pesar de sus toxicidades potenciales, es muy efectivo, bien tolerado por muchos pacientes. A pesar de su eficacia a corto como a largo plazo, el Metotrexate raramente induce remisión de artritis reumatoide.¹⁰ Además, numerosas toxicidades asociadas con Metotrexate particularmente con hepatotoxicidad son una preocupación. Un estudio reciente evaluó la relación entre factores de riesgo hepatotóxicos y hallazgos histopatológicos en niños con artritis reumatoide juvenil quienes fueron tratados con Metotrexate. 33 especímenes de biopsia percutánea de 25 pacientes con artritis reumatoide juvenil fueron graduadas mediante la escala de clasificación de Roenigk. Las biopsias fueron realizadas debido a resultados anormales en las pruebas de funcionamiento hepático (en 7 pacientes), terapia prolongada con metotrexate (en 25 pacientes) o anomalías en biopsias previas (1 paciente) en un período de 11 años. Ningún espécimen de biopsia demostró fibrosis significativa. Solo dos especímenes fueron Roenigk grado IIIA el cual indica fibrosis moderada. Solamente el incremento del índice de masa corporal y anomalías bioquímicas persistentes fueron significativamente relacionadas con cambios patológicos. Los autores por lo tanto sugieren que la biopsia hepática debe ser reservada para los pacientes quienes tienen elevaciones persistentes de pruebas de funcionamiento hepático.¹¹ También se ha reportado toxicidad pulmonar y potencial oncogénico. En estudios de niños recibiendo Metotrexate para leucemia linfoblástica aguda con diferentes dosis y en diferentes esquemas, no se observó cáncer secundario, sin embargo múltiples casos de linfoma, incluyendo tumores reversibles asociados a virus de Epstein Barr han sido reportados.¹² El uso profiláctico de

suplemento de folatos reducen los efectos secundarios relacionados con la cavidad oral y el sistema gastrointestinal.¹³ En general la experiencia con metotrexate en pacientes pediátricos ha sido diferente a la de adultos que presentaron daño hepático pero que contaban con una enfermedad de base.

Para la medición del estatus de salud de niños con Artritis Reumatoide Juvenil se ha conceptualizado 5 dimensiones mayores: muerte, discapacidad, disconfort y síntomas, efectos colaterales de medicamentos y toxicidad e impacto económico. La discapacidad es el problema más importante de los pacientes con artritis reumatoide y constituye tanto como dos terceras partes de el impacto adverso de la enfermedad reportado por los pacientes, por lo tanto la definición certera de discapacidad significa la medición de ésta cuantitativamente y la identificación de aquellos factores los cuales incrementan o retardan su desarrollo, es de mayor importancia para la investigación del estatus de salud de estos pacientes.¹⁴

Históricamente se ha creído que el pronóstico de la Artritis reumatoide Juvenil es pobre, con al menos 50% de los pacientes siendo seriamente discapacitados o fallecidos. El interés incrementado de este padecimiento en los últimos 30 años ha revelado que este pronóstico sombrío no es cierto para la mayoría de los pacientes. Existen algunas diferencias en la mejoría de acuerdo al subgrupo del padecimiento, pero en general 75% a 80% de los pacientes puede ser esperado que sobrevivan con discapacidad seria. La artritis reumatoide Juvenil raramente es fatal. El inicio sistémico, a pesar de ser enfermedad seria, es raramente fatal, particularmente desde el advenimiento de nuevos medicamentos. Los niños con gran riesgo para destrucción articular parecer ser aquellos quienes tienen enfermedad de inicio sistémico y aquellos con poliartritis con factor reumatoide positivo. La iridociclitis puede ser causa de discapacidad permanente si se permite que ocurra daño ocular serio. Los niños con Artritis Reumatoide Juvenil requieren seguimiento cuidadoso durante el periodo de enfermedad activa y deben ser advertidos que pudiera haber recurrencias inesperadas a pesar de años de remisión. A pesar de que no existen medicamentos curativos, la combinación de un diagnóstico temprano, medicamentos

disponibles terapia física y ocupacional vigorosa, prevención de invalidez, y seguimiento estrecho pueden proveer una luz de esperanza en la mayoría de los niños afectados.¹

Los pacientes con artritis reumatoide juvenil que fallan al tratamiento con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos tienen otras alternativas. Una de estas alternativas son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Estos fármacos deben demostrar mejoría sostenida en la función física y disminuir el daño estructural articular por al menos 1 año.¹⁰

Metotrexate es el medicamento de segunda línea de elección. La respuesta usualmente ocurre dentro de las 3 a 4 semanas. Las bajas dosis usadas (5-10 mg/m²sc por semana, dosis única) han sido asociados con poco efectos colaterales. Su mecanismo de acción no está todavía bien conocido, pero se cree que la mayoría de sus acciones antiinflamatorias son mediadas mediante la inhibición de folatos y síntesis de DNA.¹² En estudios grandes randomizados en adultos con artritis reumatoide refractaria, el antimetabolito metotrexate ha demostrado ventaja terapéutica sobre el placebo con un aceptable perfil de seguridad. Los estudios a largo plazo han demostrado que el efecto terapéutico del metotrexate puede persistir por periodos extensos.² Diversos estudios reportan la experiencia de metotrexate en artritis reumatoide juvenil el cual tiene algunos efectos colaterales los cuales son leves y reversibles.¹² En un estudio multicentrico controlado, doble ciego y controlado, Giannini y cols. estudió 127 niños quienes recibieron uno de los siguientes esquemas cada semana por 6 meses.: 10 mg/m²sc de Metotrexate (dosis baja), 5mg/m²sc de Metotrexate (dosis muy baja) o placebo, encontrando 63% de los niños quienes recibieron baja dosis de Metotrexate mejoraron, comparados con 32% en el grupo de dosis muy baja y 36% de placebo. Demostraron que el Metotrexate a dosis de 10 mg./m²sc/semana tiene gran efectividad clínica que el placebo en niños con artritis reumatoide juvenil. La seguridad a corto plazo es aceptable, por lo que el uso de Metotrexate como agente inicial de segunda línea aparece ser justificado.² Sin embargo a pesar de su eficacia a corto y largo plazo, el Metotrexate raramente induce remisión de la artritis reumatoide además puede causar seria toxicidad hepática por lo que los usuarios requieren monitorización de pruebas de funcionamiento hepático.¹⁰ El tratamiento médico

agresivo de la artritis reumatoide con Metotrexate a dosis de 20-30 mg/m² en forma concomitante con un fármaco modificador de la enfermedad y corticoesteroides pueden contribuir a disminuir las anormalidades hepáticas que parecen ser reversibles ¹⁴ Aproximadamente un tercio de los pacientes no responden a Metotrexate de manera adecuada.¹⁵ En un estudio de cohorte de 683 casos con un seguimiento de 10 años, el rango de remisión fue influenciado por la edad al momento de la presentación, y fue diferente para las diferentes categorías de la enfermedad, además se archivó remisión en un tercio de los casos.(32.2%) ¹⁶ La terapia con Metotrexate puede ser lenta para demostrar un efecto. Un estudio prospectivo de 17 pacientes con artritis reumatoide juvenil (incluyendo todos los subtipos) se evaluó la duración de la terapia con Metotrexate (0.2mg/kg/semana) hasta que se registró una remisión clínica total y parcial de la artritis. En este estudio 10 niños tuvieron un 25% de reducción de actividad articular a una media de 9 semanas y una completa remisión a una media de 15 meses.¹⁷ Cerca de la mitad de los pacientes tienen recaídas después de la discontinuación o reducción de Metotrexate. Por lo tanto la continuación de Metotrexate por 12 a 24 meses después de la introducción de la remisión se ha propuesto.¹⁸ Un estudio demostró que el uso prolongado de Metotrexate después de alcanzar la remisión en pacientes con artritis reumatoide juvenil no necesariamente condiciona una remisión sostenida: la inflamación sinovial residual podría predisponer a recaídas y la valoración de proteínas séricas relacionadas a mieloides 8 y 14 indica actividad residual aun en ausencia de datos clínicos o de laboratorio que estando normal, podría ser un indicador para la suspensión segura del tratamiento.¹⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se desconoce cual es la duración promedio del tratamiento con Metotrexate para lograr remisión de la enfermedad así como cuál es la duración de la terapia requerida para mantener remisiones.

JUSTIFICACION

En el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se cuenta con una clínica de enfermedades por daño inmunológico en donde se atienden niños con diversas patologías autoinmunes, siendo la Artritis Reumatoide Juvenil uno de los principales padecimientos vistos por esta consulta por lo que resulta de suma importancia evaluar la respuesta al tratamiento de una de estas enfermedades que causan gran demanda de consulta

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir la evolución clínica de los pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil que recibieron Metotrexate tratados en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Objetivos específicos:

- Identificar los principales efectos secundarios relacionados al tratamiento con metotrexate en pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil
- Describir el tiempo de duración de tratamiento con Metotrexate requerido para la desaparición de síntomas en pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil.
- Describir el tiempo sin tratamiento con Metotrexate requerido para mantener remisión.

- Describir la frecuencia de uso de medicamentos coadyuvantes al Metotrexate necesarios para mejorar la función articular
- Describir la mejoría en la función articular de los pacientes tratados con Metotrexate así como en pacientes que usaron algún medicamento coadyuvante junto con el Metotrexate.

MATERIAL Y METODOS

METODOLOGÍA

- a) Diseño del estudio: Serie de casos
- b) Fuentes para la obtención de datos: Se obtendrán los expedientes de pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil atendidos en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico del Hospital Infantil de México “Federico Gómez “ en los últimos 5 años.
- c) Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de expedientes: Se incluirán pacientes menores de 16 años de edad con artritis documentada de una o más articulaciones por 6 semanas o más, con 6 años de edad al inicio de la enfermedad, habiendo excluido otras condiciones asociadas con artritis en la infancia (Otras enfermedades reumáticas, enfermedades infecciosas, enfermedades neoplásicas, Alteraciones no reumáticas de huesos y articulaciones) quienes se hayan atendido en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
- d) Limitaciones del estudio: Expedientes incompletos, Pacientes que hayan abandonado tratamiento por mayoría de edad, falta de apego al tratamiento o suspendido manejo por efectos tóxicos de mismo.

PLAN DE ANALISIS

Para el análisis estadístico se efectuarán medidas de tendencia central y distribuciones de frecuencia. Se buscará además asociación de variables mediante Chi

cuadrada. Se procesarán los datos y se realizarán tablas y gráficos mediante el programa SPSS.

VARIABLES.

Las variables que se analizarán son las siguientes: Edad, sexo, presentación de enfermedad, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, edad al inicio de la enfermedad, tiempo de evolución, dosis inicial de Metotrexate, dosis actual de Metotrexate, tiempo de duración con Metotrexate, medicamentos coadyuvantes, efecto colateral, mejoría de la función articular. La mejoría en la función articular se basa en los criterios del Colegio Americano de Reumatología: Al menos tres meses con ausencia de artritis activa, , no fatiga, no rigidez matutina, no actividad articular, velocidad de sedimentación globular <20mm/1er hora.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 75 expedientes de pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil vistos en la Clínica de Enfermedades por daño inmunológico en un lapso comprendido de 1998-2004. De acuerdo con el tipo de presentación se observó que el tipo poliarticular fue el más frecuente con un total de 41 pacientes (54.7%) seguido de la sistémica con 25 pacientes (33.3%) y 9 pacientes fueron del tipo oligoarticular (12%) (tabla y figura 1). En total fueron 45 femeninas (60%) y 30 masculinos (40%) (tabla 5, figura 4) cuyas edades comprendieron de 2 a 17 años, con una promedio de 10.6 años.(tabla 4) El factor reumatoide fue negativo en 59 pacientes (78.7 %) y positivo en 14 pacientes (18.7%). El factor reumatoide por tipo de presentación de Artritis Reumatoide Juvenil se observó que en el tipo sistémica 2 pacientes fueron factor reumatoide positivo y 24 pacientes factor reumatoide negativo. En el tipo poliarticular se observó que el factor reumatoide fue positivo en 12 pacientes y negativo en 27 pacientes. En el tipo oligoarticular 2 pacientes fueron factor reumatoide positivo y 59 factor reumatoide negativo.(tabla y figura 2) Los anticuerpos antinucleares (ANAS) fueron negativos en 53 pacientes (70.7%) y positivos en 20 pacientes (26.7%). De acuerdo al tipo de presentación en el tipo sistémico los ANAS fueron positivos en 5 pacientes y negativos en 20 pacientes. En el tipo poliarticular 13 pacientes tuvieron ANAS positivos y 26 pacientes ANAS negativos. El tipo oligoarticular 4 pacientes tuvieron ANAS positivos y 7 pacientes ANAS negativos. (tabla y figura 3) En dos pacientes aun no se tenía disponible el factor reumatoide como los ANAS al momento de la revisión. La edad al inicio de la enfermedad se observó un promedio de 7.08 años con una media de 7 años, una edad máxima al inicio de 15 años y mínima de 1 año. (tabla 6) El tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la revisión fue en promedio de 3.68 años, con una media de 3.0 años con un mínimo de 1 año y hasta 12 años como máximo. (tabla 7) La dosis inicial de metotrexate fue en promedio de 14.37 mgm2scsemana.(tabla 8) Los pacientes recibieron metotrexate durante un promedio de 36.4 meses con un tiempo mínimo de 2 meses y máximo de 119 meses, con media de 35 meses.(tabla 9) La dosis actual de metotrexate al momento de la revisión fue de 18.8 mgm2scsemana. (tabla 10) De los 75 pacientes revisados, 59 de ellos no

suspendieron el metotrexate (78.7%), en cambio 16 suspendieron el metotrexate (21.3%). (tabla 11, figura 5) El tiempo promedio sin medicamento fue de 13.5 meses observando que el paciente que permaneció más tiempo sin medicamento fue por 50 meses. 7 pacientes permanecieron sin medicamento por un lapso de 0 a 6 meses, 6 pacientes suspendieron el medicamento por espacio de 7 a 12 meses. Ningun paciente permaneció sin medicamento por 13 a 18 meses y 3 pacientes permanecieron sin medicamento por un lapso mayor a 18 meses. (tabla 12) El tiempo mínimo sin medicamento registrado fue de 1 mes. De los 16 pacientes que suspendieron el medicamento, 7 de ellos lo reiniciaron por presencia de recaída. Mientras que los 9 restantes permanecen sin metotrexate. (tabla 13) De los 75 pacientes revisados, 55 (73.3%) de ellos tenían algún medicamento coadyuvante (naproxeno, prednisona, hidroxiclороquina o combinación de éstos) mientras que solo 20 (26.7%) recibieron metotrexate únicamente.(tabla 14) En total 46 pacientes recibieron metotrexate, 11 prednisona y dos hidroxiclороquina.(tabla 15). Los pacientes que recibieron la combinación de naproxeno con metotrexate , 31 presentaron mejoría de la función articular y 15 no mejoraron función articular. (p=0.143) (tabla 16) Los pacientes que recibieron metotrexate combinado con prednisona fueron un total de 11, de los cuales 6 tuvieron mejoría en la función articular y 5 no tuvieron mejoría. (p=0.127). (tabla 17) 2 pacientes recibieron hidroxiclороquina de los cuales los 2 presentaron mejoría en la función articular. (p=0.387).(tabla 18) 72 pacientes recibieron metotrexate combinado con naproxeno y prednisona, de los cuales 53 tuvieron mejoría de función articular y 19 no tuvieron mejoría (p=0.79). (tabla 19) En total el 61% de los pacientes tuvieron mejoría en la función articular y el 38% no mejoraron en cuanto a la función articular. (tabla 20 y figura 7). 59 pacientes (78.8%) no tuvieron ningún efecto colateral asociado con metotrexate. El efecto colateral mas frecuentemente observado del metotrexate fue gastritis, presente en 7 pacientes (9.3%). 2 pacientes tuvieron nefritis (2.7%), 2 pacientes transaminasemia (2.7%), 2 pacientes con dermatosis (2.7%), 1 paciente con anemia (1.3%) , 1 paciente con vómito (1.3%) y 1 paciente con proteinuria (1.3%) (tabla 21).

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio es describir la experiencia con el uso de Metotrexate en pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil. La dosis inicial de Metotrexate descrita en estos pacientes es de 10 a 15 mgm2sc por semana, observándose disminución de progresión del daño articular.¹ En este estudio la dosis inicial de Metotrexate fue en promedio de 14.3 mgm2sc semanalmente, sin embargo el promedio de dosis actual fue de 18.8mgm2sc por semana lo que indica que en la mayoría se los pacientes la dosis se incrementó para poder inducir remisión y mantener función articular adecuada. Se observó que la duración del tratamiento en promedio fue de 36.6 meses, incluso con 1 paciente quien ha recibido metotrexate hasta por 119 meses. Se ha recomendado la continuación del tratamiento por 12 a 24 meses posterior a la inducción de la remisión aunque no hay estudios controlados que apoyen esta conducta.¹⁹ De los 75 expedientes revisados, el 78.8% no han suspendido el Metotrexate y el 21.3% si lo suspendió por presentar remisión de enfermedad. Los pacientes que suspendieron el tratamiento de manera voluntaria fueron excluidos del estudio. Foell y colaboradores en un estudio con 25 pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil de tipo oligoarticular y poliarticular quienes recibieron Metotrexate para inducir remisión fueron seguidos. Se encontró que el 52% de los pacientes recayeron al completar 2 años sin tratamiento.¹⁹ En nuestro trabajo se observó que a 16 pacientes se les suspendió el tratamiento y 7 de ellos lo tuvieron que reiniciar por presentar recaída (43.7%). El tiempo promedio de estos pacientes sin tratamiento fue de 13.5 meses aunque 1 paciente permaneció sin Metotrexate por 50 meses. Se ha reportado que la mitad de los pacientes quienes inician tratamiento con Metotrexate aun permanecen tomando el medicamento 5 años después,¹⁰ por lo que el Metotrexate raramente induce remisión. Por lo anterior, El Metotrexate usualmente se combina con un antiinflamatorio no esteroideo, esteroide, u otro agente modificador de la enfermedad. En este estudio el 75% de los pacientes tuvieron un medicamento coadyuvante, ya sea naproxeno, prednisona, hidroxicloroquina o combinación de los anteriores. Sin embargo, la mejoría en la función articular definida por el Colegio Americano de Reumatología como ausencia de actividad articular, no artritis activa ni aumento de la velocidad de

sedimentación globular <20mm/1er hora no fue significativa en ninguna de las diferentes combinaciones de medicamentos. Se requiere un estudio con un mayor número de pacientes para establecer si la mejoría es significativa. El Metotrexate se observó que es bien tolerado ya que el 78.8% de los pacientes no presentó efectos colaterales. Se ha descrito efectos secundarios relacionados al uso prolongado de dosis bajas de Metotrexate como alteraciones hepáticas, toxicidad pulmonar, oncogénesis, además de anemia y síntomas gastrointestinales. Estos dos últimos disminuidos por la administración de ácido fólico. Todos los pacientes en esta revisión recibieron suplemento con ácido fólico. Se encontró en este estudio que el efecto colateral más frecuente observado fue gastritis, presente en el 9.3% de los pacientes.

CONCLUSIONES

En conclusión, se observó que el Metotrexate usado a dosis bajas es seguro y bien tolerado por los pacientes, sin embargo raramente induce remisión ya que se tiene que usar por periodo prolongado, con incremento de la dosis con respecto a la dosis inicial y generalmente asociado con otros medicamento coadyuvante. Además de acuerdo con lo reportado con la literatura, en este estudio se observó que al suspender el medicamento los pacientes recaen y se tiene que reiniciar el medicamento. Se requiere elaboración de estudios controlados y randomizados con un mayor número de pacientes para poder establecer si el tratamiento con Metotrexate puede ser detenido de manera segura en pacientes que han alcanzado remisión.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schaller J. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics in review* 1997;17:337-349.
- 2.- 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;326:1043-1049
- 3.- McMillan L. Connective tissue diseases. En: De Angelis Feigin, Warshaw, editores. *Oski's pediatrics, principles and practice*. New York, Lippincott Williams and Wilkins 1999. p 2155-2160
- 4.- El-Gabalawy H, Duray P, Goldbach R. Evaluating patients with arthritis of recent onset. *Studies in pathogenesis and prognosis*. *JAMA* 2000;284:2368-2373.
- 5.- Cassidy J, Levinson J, Bass J, Baum J, Brewer E, Fink C et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;2:274-281.
- 6.- Arocena J. Artritis crónica juvenil. Criterios de clasificación, tratamiento tradicional y pronóstico. *Act Ped Esp* 1995;53:611-622.
- 7.- Hollister R. Rheumatic diseases. En: Hay, Hayward, Levin, Sondheimer, editores. *Current pediatric diagnosis and treatment*, New York, McGraw-Hill 2003. p828-830.
- 8.- Kremer J. Rational use of new and existing disease modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:695-706
- 9.- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Rev Abstract* 2003, The Cochrane Collaboration.
- 10.- Hoffman K. Medical Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev* 2003;13(3): 48-53
- 11.- Hashkes P, Balistreri W, Bove K, Ballard E, Passo M. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1999;134:47-52.
- 12.- Brandt K. Advances in the medical treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Current opinion in pediatrics* 2000;12:72-75
- 13.- Singh G, Athreya B, Fries J, Goldsmith D. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;12:1761-1769

- 14.- Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2002; 29(II):2442-5
- 15.- Iiowite, N. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109:109-119
- 16.- 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
- 17.- Brik R, Berkowitz D, Berant M, Duration of methotrexate treatment until partial and total remission of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:174-175
- 18.- Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, et al. Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1574-6
- 19.- Foell D, Frosch M, Shulze A et al. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop?. *Ann Rheum Dis* 2004;63:206-208

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 1

Tabla 1. Tipo de presentación de Artritis Reumatoide Juvenil

tipo	Numero	porcentaje
sistémica	25	33.3
poliarticular	41	54.7
oligoarticular	9	12
total	75	100

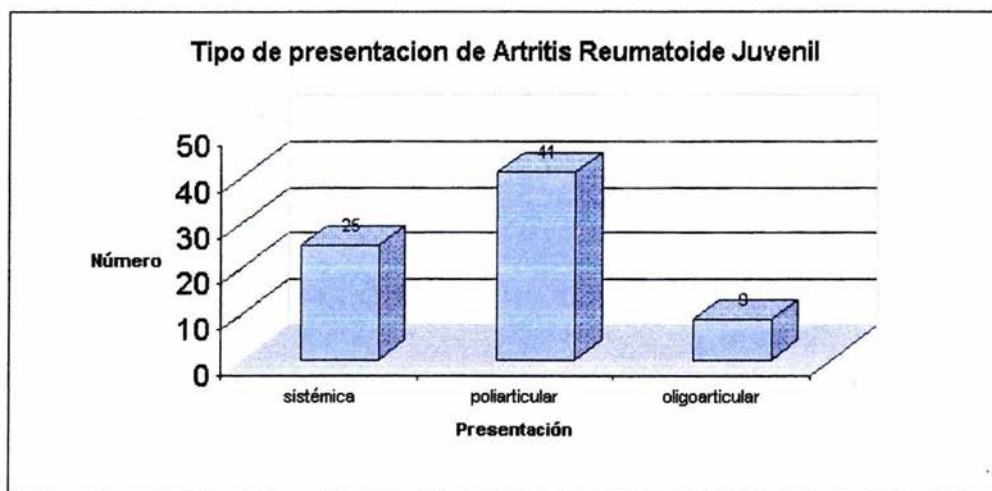


Figura 1

Tabla 2 .Factor reumatoide por tipo de presentación de ARJ

Tipo	Positivo	Negativo	TOTAL
Sistémica	2	24	26
Poliarticular	12	27	39
Oligoarticular	2	8	10
TOTAL	16	59	75



Figura 2

Tabla 3 .Anticuerpos Antinucleares por tipo de presentación

Tipo	Positivo	Negativo	TOTAL
Sistémica	5	20	25
Poliarticular	13	26	39
Oligoarticular	4	7	11
TOTAL	22	53	75

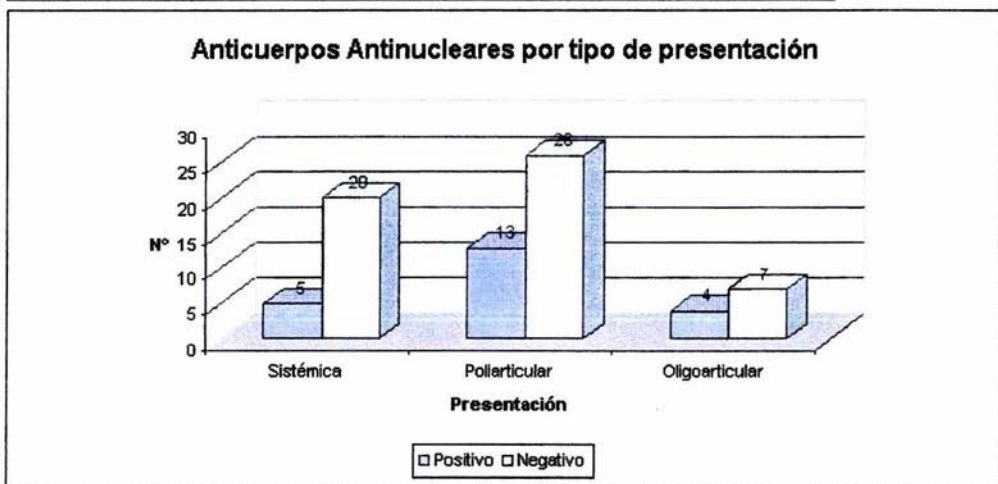


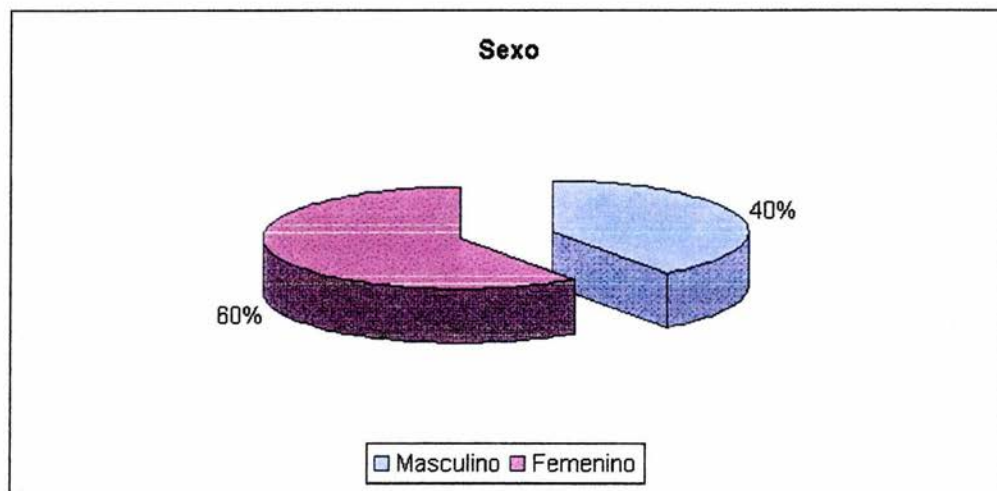
Figura 3

Tabla 4. Edad de pacientes

Edad (años)	
Promedio	10.6
Mediana	11
Desviación Std.	3.5
Edad mínima	2
Edad máxima	17

Tabla 5. Sexo de pacientes

Sexo	Número	%
Masculino	30	40
Femenino	45	60
TOTAL	75	100

**Figura 4****Tabla 6.** Edad de Inicio de la enfermedad (años)

Promedio	7.08
Mediana	7
Desviación Std.	3.44
Edad mínima	1
Edad Máxima	15

Tabla 7. Tiempo de evolución de la enfermedad (años)

Promedio	3.68
Mediana	3
Desviación Std.	2.32
Tiempo mínimo	1
Tiempo máximo	12

Tabla 8. Dosis Inicial de Metotrexate (mgm2scsem)

Promedio	14.37
Mediana	15
Desviación Std.	2.87
Dosis mínima	8
Dosis máxima	20

Tabla 9. Tiempo de duración de Metotrexate (meses)

Promedio	36.41
Mediana	35
Desviación Std.	24.42
Tiempo mínimo	2
Tiempo Máximo	119

Tabla 10. Dosis actual de Metotrexate (mgm2scsem)

Promedio	18.81
Mediana	19.2
Desviación Std.	5.9
Dosis mínima	6
Dosis máxima	38

Tabla 11. Pacientes que suspendieron el Metotrexate

Suspendieron	Número	%
No	59	78.7
Si	16	21.3
TOTAL	75	100

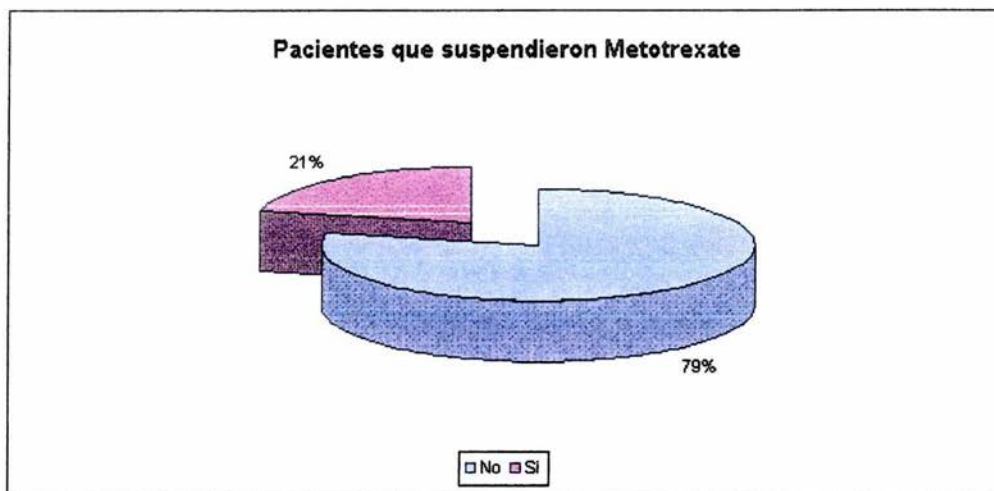


Figura 5

Tabla 12. Tiempo sin metotrexate (meses)

Tiempo sin medicamento	suspendio medicamento		TOTAL
	no	si	
0	59		59
1 a 6		7	7
7 a 12		6	6
13 a 18		0	0
más de 18		3	3
TOTAL		16	75

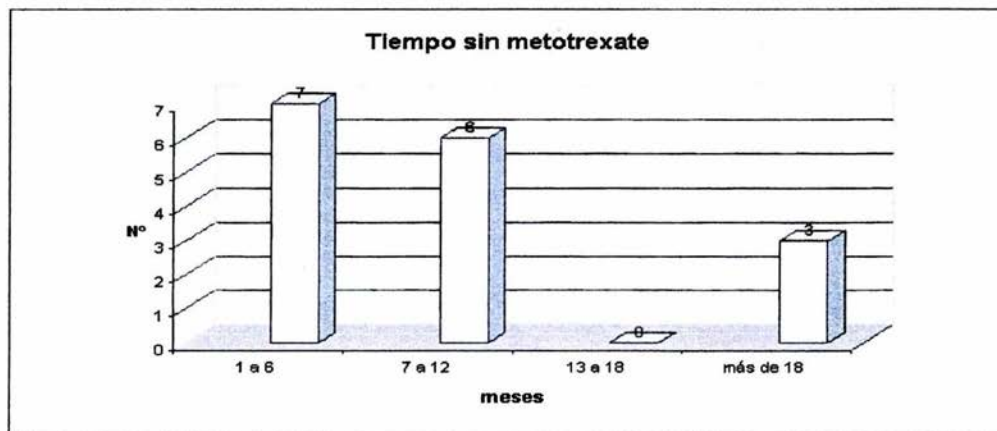


Figura 6



Tabla 13. Reinicio de Metotrexate

Reinicio	Suspendió metotrexate		
	no	si	TOTAL
no	59	9	68
si		7	7
TOTAL	59	16	75

Tabla 14. Medicamentos coadyuvantes

Medicamentos	Número	%
no	20	26.7
si	55	73.3
TOTAL	75	100

Tabla 15. Medicamentos coadyuvantes

	Naproxen	Prednisona	Hidroxicloroquina
si	46	11	2
no	29	64	73

Tabla 16. Pacientes que recibieron naproxeno y tuvieron función articular adecuada

	no	si	TOTAL
no	5	24	29
si	15	31	46
TOTAL	20	55	75
Pearson Chi-cuadrada	2.148		
p=	0.143		

Tabla 17. Pacientes que recibieron prednisona y tuvieron función articular adecuada

	no	Si	TOTAL
no	15	49	64
si	5	6	11
TOTAL	20	55	75
Pearson Chi-cuadrada	2.327		
p=	0.127		

Tabla 18. Pacientes que recibieron hidroxicloroquina y tuvieron función articular adecuada

	no	si	TOTAL
no	20	53	73
Si		2	2
TOTAL	20	55	75
Pearson Chi-cuadrada	0.747		
p=	0.387		

Tabla 19. Pacientes que recibieron naproxen y prednisona y que tuvieron función articular adecuada

	no	si	TOTAL
No	19	53	72
Si	1	2	3
TOTAL	20	55	75
Pearson Chi-cuadrada	0.71		
p=	0.79		

Tabla 20. Función articular

	Número	%
normal	46	61.3
limitación	29	38.7
TOTAL	75	100

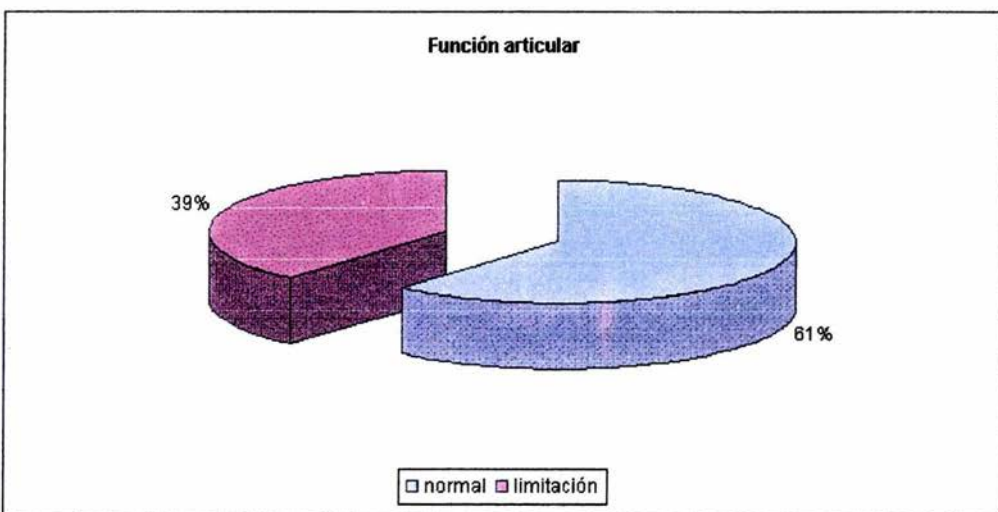


Figura 7

Tabla 21. Efecto colateral

	frecuencia	%
ninguno	59	78.7
gastritis	7	9.3
nefritis	2	2.7
transaminasemia	2	2.7
anemia	1	1.3
vómito	1	1.3
dermatosis	2	2.7
proteinuria	1	1.3
TOTAL	75	100