



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**EFICACIA DE UNA DOSIS CONVENCIONAL
SEMANAL DE ETANERCEPT EN NIÑOS CON
ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL**

**TESIS DE SUBESPECIALIDAD
PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LIZBETH RODRÍGUEZ FOMPEROSA

ASESORES DE TESIS

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES



MÉXICO, D. F.

Marzo 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFICACIA DE UNA DOSIS CONVENCIONAL SEMANAL DE ETANERCEPT
EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

TESIS DE SUBESPECIALIDAD
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. LIZBETH RODRIGUEZ FOMPEROSA

TUTORES:

DRA. MARIA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ
PROFESOR TITULAR AL CURSO UNIVERSITARIO DE REUMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

	PÁGINA
Antecedentes	3
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Objetivos del estudio	13
Hipótesis	13
Métodos (Diseño)	13
Criterios de inclusión, exclusión, eliminación	14
Análisis estadístico	14
Variables de estudio	15
Limitaciones del estudio	16
Recursos	16
Resultados	17
Discusión	19
Referencias bibliográficas	22

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el conocimiento de algunos conceptos acerca de la fisiopatología de la artritis idiopática juvenil, han permitido conocer varios de los mecanismos involucrados en la inflamación, esto a su vez, ha dado lugar al desarrollo de agentes biológicos específicos, dirigidos contra mecanismos específicos.

La terapia biológica, es actualmente una herramienta muy útil para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, alentadora, sobre todo en los casos de enfermedades persistentes, que no responden a la terapia convencional con agentes modificadores de la enfermedad o inmunosupresores.

En el caso de la artritis idiopática juvenil, los agentes principalmente utilizados son Etanercept e infliximab, la seguridad y el uso a largo plazo se están revisando actualmente. Otros agentes como Anakinra o Adalimumab también disponibles, no se han estudiado tan ampliamente como los previamente mencionados.

Deben hacerse algunas consideraciones importantes, antes de iniciar el tratamiento con agentes biológicos como, descartar la presencia de tuberculosis, debido a que se han reportado casos de reactivación, el riesgo de inmunosupresión, y la contraindicación para aplicar las vacunas de virus vivos^(1,2).

Etanercept

Receptor soluble del Factor de Necrosis Tumoral, es una proteína de fusión hecha de dos receptores solubles p-75 recombinantes, unidos al fragmento Fc de una IgG humana. El etanercept se une e inhibe el Factor de Necrosis Tumoral α y linfotóxina, con una afinidad 50 a 1000 veces mayor de

lo que ocurre naturalmente. Su uso está autorizado, en niños de 4 a 17 años ⁽³⁾. La dosis es de 0.4mg/kg, máximo 25mg, se administra vía subcutánea, dos veces a la semana, se recomienda para pacientes con artritis oligoarticular extendida y poliarticular, quienes no han respondido a AINES y metotrexate. En la artritis de inicio sistémico, el beneficio no es tan espectacular.

Se ha probado que Etanercept es efectivo controlando el dolor e inflamación y mejora los parámetros de laboratorio, existe además evidencia de que retarda la progresión radiográfica de la enfermedad, disminuyendo también el número de drogas modificadoras de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Los efectos adversos más comunes son: cefalea, náusea, dolor abdominal y vómito, generalmente no lleva a los pacientes a suspender la terapia.

En el año 2000, el Grupo de Estudio Colaborativo para la Reumatología Pediátrica ⁽⁵⁾, publicó un estudio realizado en niños con AIJ sin importar el tipo de inicio, quienes no habían respondido o eran intolerantes al tratamiento con Metotrexate, se estudiaron 69 pacientes en la primera fase del estudio abierto, a los 6 meses, 51 pacientes (74%) habían respondido a la terapia con Etanercept, algunos tan pronto como a la segunda semana de administración de la terapia, éstos pacientes se incluyeron en una segunda fase, en donde se realizó un estudio doble ciego, de los 26 pacientes que recibieron placebo, 21 (81%) declinaron por recaída de la enfermedad, comparado con 7 de los 25 pacientes que recibieron Etanercept (28%). El tiempo promedio de recaída con placebo fueron 28 días, mientras que con Etanercept fueron más de 116 días. Por lo que concluyen que Etanercept es una intervención terapéutica válida, proveyendo un perfil riesgo-beneficio favorable.

Posteriormente, se han realizado estudios, que analizan la eficacia y la tolerabilidad del Etanercept en los pacientes pediátricos ⁽⁶⁾, en uno se evaluaron 43 pacientes que recibieron más de dos años tratamiento con Etanercept, 81% de los cuales alcanzaron el 30% de la definición de mejoría (DOI por sus siglas en inglés: definition of improvement) para AIJ, 79% de los

pacientes alcanzaron el 50% DOI, y 67% el 70% DOI. En la mayoría de los casos la terapia fue bien tolerada, en dos casos se reportaron efectos adversos graves.

La eficacia del Etanercept, se ha evaluado también acorde al tipo de inicio de la Artritis Idiopática Juvenil (7), se estudiaron 61 pacientes, de los cuales sólo 24 se siguieron a 15 y 30 meses, tratados con Etanercept por 13 meses en promedio, el índice de respuesta fue significativamente menor en los pacientes con AIJ de inicio sistémico, comparado con los otros tipos de inicio. Se utilizó el puntaje internacional validado de mejoría para actividad de AIJ, el cual mejoró $\geq 30\%$ en 73 pacientes después de 3 meses de tratamiento, pero sólo el 39% después de 12 meses. En este estudio diez pacientes (20%) tuvieron efectos adversos severos, que incluyeron pancitopenia, desórdenes psiquiátricos severos y recaída de uveitis, los autores subrayan la mayor incidencia de efectos adversos comparado con otras series en niños y adultos. Estudios similares realizados en niños con AIJ, se han reportado en Alemania y Austria, con respuesta parecida al tratamiento con Etanercept, sobre todo en pacientes con AIJ de inicio sistémico (8,9).

Los pacientes con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, representan un reto para el manejo, debido a que hasta el 80% tienen un curso persistente y más del 50% tienen mal pronóstico, Kimura et al. (10), reportaron un estudio retrospectivo, realizado en 82 niños con AIJ de inicio sistémico con enfermedad refractaria a otras terapias, analizando la eficacia y seguridad de Etanercept. La duración media del tratamiento fue de 24.8 ± 12.3 meses, la dosis media recibida fue 0.83 ± 0.24 mg/kg/dosis. Treinta y siete pacientes, tuvieron una respuesta pobre o no tuvieron (respuesta media $< 30\%$), 7 tuvieron respuesta regular (30 a $< 50\%$), 11 respuesta adecuada (50 a $< 70\%$) y 27 pacientes una respuesta excelente ($\geq 70\%$), no hubo una relación significativa entre la presencia de síntomas sistémicos y la respuesta a Etanercept.

Se presentaron treinta y dos eventos adversos en 22 pacientes, los más graves, fueron Síndrome de Activación de Macrófagos, sin embargo, ocurrieron

durante una recaída de la enfermedad, por lo que los autores no lo relacionaron directamente. El 54% de los pacientes tuvieron una respuesta pobre o limitada, 45% tuvieron alguna recaída. El 46% de los pacientes tuvieron una respuesta buena o excelente, la mayoría de ellos pudieron suspender los corticosteroides, aunque las recaídas de la enfermedad fueron comunes, por lo que Etanercept puede no ser la mejor estrategia terapéutica en éstos niños.

En un estudio prospectivo, en 20 niños con AIJ poliarticular, tratados con Etanercept ⁽¹¹⁾, dosis estándar, el 75% de los pacientes respondieron al tratamiento favorablemente (de acuerdo a la definición de mejoría pediátrica 50, del Colegio Americano de Reumatología), y se estudió en ellos, la densidad ósea al inicio y un año después, encontrando que aunque era una pequeña muestra, en los pacientes con control de la enfermedad, después de un año de terapia con Etanercept, éste parece inducir un efecto benéfico en el estado del hueso, sobrepasando los efectos osteopénicos de la AIJ.

A pesar de que la mayoría de los estudios parecen sustentar el uso de Etanercept, algunos estudios no lo sostienen ⁽¹²⁾, sin embargo, Etanercept sigue siendo la terapia de elección en AIJ refractaria a los modificadores de la enfermedad convencionales, en ausencia de drogas antirreumáticas o agentes biológicos más poderosos.

MARCO TEÓRICO

La Artritis idiopática Juvenil (AIJ), previamente llamado Artritis Crónica Juvenil (ACR) en Europa, y Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) en los Estados Unidos es la condición artrítica crónica más común de la niñez. (13)

Es un grupo heterogéneo de artritis de etiología desconocida, que comienza antes de los 16 años de edad¹⁴ y persiste por lo menos 6 semanas de duración (14,15, 16).

Caracterizada por sinovitis idiopática de las articulaciones periféricas asociada con edema y efusión de tejidos blandos. (17) Abarca a un grupo heterogéneo de las artropatías crónicas, que se clasifican en varias categorías, basados principalmente en los patrones clínicos de la enfermedad. (18)

La AIJ es una inflamación crónica de articulaciones que afecta a los niños. Aunque la patogénesis no es completamente entendida, un proceso auto inmune antígeno-anticuerpo es propuesto para mediar la patología en común. (19) Definido como enfermedad reumática de la niñez con el incremento para la morbilidad a largo plazo. (20)

El Colegio Americano de Reumatología (**ACR**) en 1970 define a la Artritis Reumatoide Juvenil (**JRA**) como una de las enfermedades reumáticas más comunes en la infancia y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños y una importante causa de discapacidad a corto y largo plazo. (1,22, 23,24)

Aunque se ha acostumbrado a referir a la artritis reumatoide juvenil como una enfermedad, este es casi ciertamente tres o más enfermedades, cada uno de los cuales pueden tener iguales o diversas causas o una serie de respuestas relacionadas, caracterizadas predominantemente por artritis periférica idiopática con una patogénesis inmuno-inflamatoria, posiblemente activado por contacto con un antígeno o antígenos externos. Por lo menos, dos de los

fenotipos principales (oligoartritis y poliartritis) ocurren en los niños con específico pero desalentador complejo y predisposiciones genéticas. (1)

En muchos casos, el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide juvenil es facilitada por el reconocimiento de los tres tipos principales de presentación: oligoartritis (60%), poliartritis (30%) y enfermedad sistémica (10%). Estos son definidos por un conjunto de signos y síntomas clínicos presentes durante los primeros 6 meses dependiendo del tipo de inicio de la enfermedad. (1)

La ILAR define a la **Artritis Idiopática Juvenil de inicio Sistémico** como afección a cualquier número de articulaciones, con fiebre documentada, típica y cotidiana de 2 semanas de duración y con uno o más de los siguientes criterios:

- Exantema típico
- Linfadenopatía generalizada
- Hepatoesplenomegalia
- Serositis.

AIJ de inicio Oligoarticular: es definida como artritis con afección de 4 o menos articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, si el número de articulaciones afectadas nunca excede de 4 se utiliza el término Oligoartritis Persistente. Si después del inicio de los 6 meses de la enfermedad el número total de articulaciones afectadas excede de 4 se utiliza el término Oligoartritis extendido.

Los niños con psoriasis o una historia familiar de psoriasis o HLA-B27 positivo asociado a la enfermedad son excluidos de esta categoría, al igual que los niños con HLA-B27 positivo con el inicio de la artritis después de 8 años de edad.

AIJ de inicio Poliarticular: artritis que afecta más de cuatro articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, son excluidos pacientes con artritis sistémica.

- Poliartitis Factor Reumatoide Positivo: es usado cuando:
 - a) 5 o más articulaciones son afectadas durante los primeros 6 meses de la enfermedad.
 - b) Cuando el Factor Reumatoide es detectado en por lo menos 2 ocasiones y con 3 meses de separación con un método estándar en un laboratorio con un estándar aceptable.
- Poliartitis Factor Reumatoide Negativo: es usado para clasificar a la poliartitis cuando el factor reumatoide no es detectable.

Artritis Psoriásica: definido como artritis y psoriasis o una artritis y por lo menos dos de los siguientes criterios:

- Dactilitis
- Anormalidades en las uñas (picaduras u onicolisis)
- Historia familiar de psoriasis confirmada por un dermatólogo en por lo menos un familiar de primer grado.

Entesitis relacionado a Artritis: es definida como artritis y entesitis ó entesitis con uno o más de los criterios siguientes:

- Aumento de volumen de la articulación sacro iliaca
- Dolor espinal inflamatorio
- HLA-B27
- Historia familiar en primer o segundo grado relativo a confirmación médica con HLA-B27 asociado a la enfermedad

- Uveítis en cámara anterior
- Inicio de artritis en un niño después de la edad de 8 años.

Otras Artritis: incluyen condiciones que para cualquier razón no resuelven los criterios para ninguna otra categoría ni resuelve los criterios para más de una categoría. (1,16, 25)

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), es una patología para la cual no existe hasta el momento, ningún fármaco que logre la curación. Afortunadamente ocurre remisión espontánea en muchos niños, y aquellos sin remisión espontánea, con la terapia actual, se puede alcanzar el control de la enfermedad. El tratamiento está dirigido, para controlar el dolor, preservar el movimiento, la fuerza muscular y la función. Las complicaciones extra-articulares de la artritis AIJ son: uveítis, serositis, retardo de crecimiento y osteoporosis, que requieren manejo multidisciplinario. La AIJ se caracteriza por una inflamación crónica y recurrente de las articulaciones y dependiendo del tipo de inicio, manifestaciones sistémicas, los niños y la familia deben asumir un tratamiento a largo plazo y vigilancia.

El tratamiento farmacológico tradicional de los niños con AIJ comienza con la administración de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), con la adición posterior de fármacos modificadores de la enfermedad, y sólo cuando los pacientes son refractarios a éstas medidas, se propone la utilización de la Terapia Biológica, como el etanercept, que promete una mejoría en cuanto a riesgo beneficio, Quattier y cols. en un estudio de la eficacia de Etanercept en el tratamiento de niños con AIJ concluyeron que, el tratamiento con dicho fármaco no siempre logra una mejoría sustentable a largo plazo (7).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad que puede causar discapacidad en aquellos pacientes que no reciben tratamiento en forma temprana y adecuadamente, el uso de fármacos modificadores de la enfermedad, no siempre logran controlar la enfermedad ni logran la remisión de esta, hay productos biológicos como el etanercept que tienen una rápida eficacia y logran incluso regresión de la enfermedad demostrada radiográficamente, aunque son de costo elevado y se requiere la aplicación de dos veces a la semana para controlar la enfermedad, sin embargo se observó que con la utilización de Etanercept a una dosis convencional semanal hay eficacia en el tratamiento de los niños con Artritis Idiopática Juvenil

JUSTIFICACIÓN

Se ha probado que Etanercept es efectivo controlando el dolor e inflamación y mejora los parámetros de laboratorio, existe además evidencia de que retarda la progresión radiográfica de la enfermedad, disminuyendo también el número de drogas modificadoras de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con estudios relacionados a uso de dosis menores a las utilizadas convencionalmente, por lo que el siguiente estudio pretende mostrar la eficacia de una dosis convencional semanal de este medicamento en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en nuestra institución.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la eficacia de una dosis convencional semanal de Etanercept en niños con Artritis Idiopática Juvenil

HIPÓTESIS

- El etanercept a una dosis convencional semanal es tan eficaz en el tratamiento de niños con Artritis Idiopática Juvenil como la aplicación de 2 dosis semanales.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Transversal descriptivo.

Se realizó la revisión de expedientes correspondientes al año 2006-2007 de pacientes que acudieron al Servicio de Reumatología Pediátrica con diagnóstico de AIJ sistémica o poliarticular según los criterios de ILAR que recibieron etanercept a dosis de 0.4mg/kg/do semanal.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico de AIJ de acuerdo a los criterios de ILAR, sin distinción en terapéutica recibida anteriormente.
- 2) Pacientes que aceptaron el tratamiento firmando una hoja de consentimiento bajo información.
- 3) Pacientes que recibieron Etanercept en dosis única semanal subcutánea de 0.4 mg/kg (máximo 25 mg) por lo menos durante 6 meses.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que recibieron Etanercept en dosis diferentes a la mencionada.
- Pacientes que no completaron 6 meses de etanercept.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizará un análisis exploratorio de los datos, empleando medidas de tendencia central y de dispersión.
- Los datos serán analizados por el programa SPSS versión 15 para Windows.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- **Artritis idiopática juvenil:** grupo heterologo de enfermedades de la niñez que tienen en común la inflamación crónica idiopática de una o más articulaciones. cuantitativa nominal.
- **Artritis Idiopática Juvenil Sistémica:** a cualquier número de articulaciones afectadas, con fiebre documentada, típica y cotidiana de 2 semanas de duración y con uno o más de los siguientes criterios:
 - Exantema típico
 - Linfadenopatía generalizada
 - Hepatoesplenomegalia
 - Serositis.
 - cuantitativa nominal.
- **AIJ Poliarticular:** artritis que afecta más de cuatro articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, son excluidos pacientes con artritis sistémica. cuantitativa nominal.
- **Etanercept:** Receptor soluble del Factor de Necrosis Tumoral, es una proteína de fusión hecha de dos receptores solubles p-75 recombinantes, unidos al fragmento Fc de una IgG humana. cuantitativa nominal.
- **ARTICULACIONES ACTIVAS:** articulaciones que presenten aumento de volumen, dolor, tumefacción y calor. cuantitativa ordinal.

- **ARTICULACIONES LIMITADAS:** articulaciones con disminución de los arcos de movilidad. cuantitativa ordinal.
- **VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR.** Prueba hematológica de laboratorio que consiste en calcular el tiempo que tardan los hematíes, de un tubo con sangre anticoagulada, en sedimentarse en el fondo del tubo, calculando la longitud de la columna que queda libre de hematíes. cuantitativa ordinal.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, no fue posible realizar estudios complementarios para valorar la actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico, a los 3 y a los 6 meses después del inicio del tratamiento.

RECURSOS

Humanos

- Pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil

Materiales

- Hojas de papel tamaño carta, lápices, impresora, computadoras, copiadora.

RESULTADOS

El grupo de estudio comprendió ocho pacientes: 5 de sexo femenino (62.5%) y 3 de sexo masculino (37.5%), con diagnósticos de AIJS 3/8 (37.5%) y AIJP 5/8 (62.5%), y edades comprendidas entre 1 año y 14 años (media: 6.38 años).

El tratamiento previo al inicio de Etanercept comprendió: Metotrexate con dosis de 19-30 mg/m²sc/semana (media: 24.38) en los 8 pacientes (100%), Naproxeno en 6/8 (75%), Hidroxicloroquina 1/8 (12.5%), Sulfasalazina 2/8 (25%), prednisona 1/8 (12.5%).

La duración de la enfermedad al inicio del Etanercept fue de 3 a 40 meses (media: 15 meses).

El número de articulaciones activas al inicio del tratamiento fue de 2 a 8 articulaciones (media: 5), 0- 2 articulaciones a los 3 meses y ninguna articulación a los 6 meses de tratamiento. El número de articulaciones con limitación funcional al inicio fue de 3-11 articulaciones (media: 7), a los 3 meses de tratamiento de 2 a 6 articulaciones y a los 6 meses 0-4 articulaciones.

Dentro de los valores de VSG al inicio del tratamiento con Etanercept fue de 18-35 mm/hr (media: 30mm/hr), a los 3 meses 6-45 mm/hr y a los 6 meses de 1-18 mm/hr.

Ninguno de los pacientes presentó efectos adversos durante los 6 meses de seguimiento.

La tabla 1 resume los datos de los pacientes incluidos en el estudio con los resultados mencionados.

TABLA I. Características de los pacientes que recibieron una dosis semanal de Etanercept después de 3 y 6 meses de tratamiento.

PACIENTE No	SEXO	EDAD	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD AL INICIO DEL ETANERCEPT EN MESES	SUBTIPO	MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS PREVIAMENTE	NÚMERO DE ARTICULACIONES ACTIVAS			NÚMERO DE ARTICULACIONES LIMITADAS			VSG mm/hr		
						INICIO	3 M	6 M	INICIO	3 M	6 M	INICIO	3 M	6 M
1	F	6 a 10 m	40 meses	AIJS	MTX 30mg/m2sc/s SFZ 32 mg/kg/d HCLO 6 mg/kg/d NPX 20 mg/kg/d	8	2	0	8	4	4	32	10	9
2	F	1a 5m	3 meses	AIJS	MTX 30 mg/m2sc/s NPX 20 mg/kg/d	7	0	0	8	6	0	34	12	12
3	M	11 a 7m	6 meses	AIJP	MTX 20 mg/m2sc/sem NPX 20 mg/kg/d	6	0	0	11	5	1	31	14	1
4	M	7a 6m	6 meses	AIJP	MTX 22mg/m2sc/s NPX 20mg/kg/d	5	0	0	5	2	2	35	6	6
5	F	14 a 11 m	24 meses	AIJP	MTX 21 mg/m2sc/s NPX 20mg/kg/d	4	0	0	8	2	2	28	22	18
6	F	6a	15 meses	AIJP	MTX 19 mg/m2sc/s	4	2	0	3	3	0	28	30	6
7	M	4a 3m	11 meses	AIJP	MTX 30mg/m2sc/s SFZ 32mg/kg/d PDN 5mg/d NPX 20mg/kg/d	4	0	0	5	3	2	18	40	9
8	F	2a 5 m	15 meses	AIJS	MTX 23 mg/m2sc/s	2	0	0	5	2	2	34	45	17

AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica, AIJP: artritis idiopática juvenil poliarticular, MTX: metotrexate, SFZ: sulfazalacina, NPX: naproxeno, PDN: Prednisona, F: femenino, M: masculino, VSG: Velocidad de sedimentación globular, M: meses

DISCUSIÓN

El presente estudio comprendió a ocho pacientes con AIJ en tratamiento con Etanercept a dosis de 0.4 mg/kg una vez por semana, con seguimiento en los primeros 6 meses. Diversos estudios demuestran la eficacia del Etanercept a 0.4 mg/kg/dosis (máximo 25 mg) dos veces por semana o una vez por semana en una dosis de 0.8 mg/kg (máximo 50 mg), demostrado en la mejoría del estado general del paciente, de los síntomas, de la actividad inflamatoria articular, y de parámetros laboratoriales. (6,26)

Este trabajo demuestra ya una disminución en el número de articulaciones con inflamación activa a los 3 meses de iniciado el tratamiento y en todas las articulaciones a los 6 meses; además de la reducción en el número de articulaciones con limitación funcional a los 3 meses de 53 articulaciones afectas a 27 (50.9%) ($p=0.59$), y a los 6 meses de 53 a 13 articulaciones limitadas (24%) con una $p=0.12$; y un descenso en los valores de la VSG a los 3 meses con una media de 30 mm/hr a una media de 22.38mm/hr ($p=0.519$), y a los 6 meses a una media de 9.75 mm/hr con una $p=0.04$; aunque sin significancia estadística, si , con evidencia clínica de mejoría articular con dosis inferiores, lo anterior probablemente no demostrable por la muestra de pacientes en estudio.

En lo que respecta a lo observado en varios estudios, se refieren resultados diferentes en cuanto a efectos adversos con Etanercept. Tal es el caso de Lovell y col. quienes encontraron efectos adversos severos sólo en 2 pacientes de los 69 estudiados, (5) en cambio Quartier et al. observaron efectos colaterales severos en 12 de 61 pacientes. (7) En este estudio, ninguno de los pacientes presentó efectos adversos durante el seguimiento.

Por otra parte, de acuerdo a los criterios de Bruner et al,(27) ninguno de los pacientes tuvo recaída de la enfermedad durante los 6 meses de seguimiento.

Es importante enfatizar que este trabajo demuestra limitantes por el número pequeño de la muestra, por no ser un estudio ciego, aleatorizado, controlado y por el corto tiempo de seguimiento, sin embargo es relevante por los hallazgos antes mencionados.

CONCLUSIONES

Por tanto, en conclusión:

1. Esta investigación demuestra la eficacia y seguridad del uso de Etanercept a 0.4 mg/kg/semana en dosis única, sin embargo como se hizo referencia anteriormente este es solamente un pequeño grupo de pacientes que no llegan a ser una muestra representativa de la población que recibe este tipo de medicamentos, por lo que es necesario la realización de estudios multicéntricos, con mayor número de pacientes y tiempo más prolongado de seguimiento, a fin de valorar su viabilidad para empleo de esta forma a largo plazo.
2. Es importante tener en cuenta esta posibilidad, ya que en países en desarrollo, con bajo ingreso per capita, es difícil el manejo de este tipo de enfermedades con terapia biológica, y conociendo su efecto benéfico, se pueden disminuir los costos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cassidy J.T Petty RE Juvenile Rheumatoid Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology, 2001, 12; 218-321
2. Weiss J, Ilowite N. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52(2): 413-42
3. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:186-191
4. Haapasaari J, Kautianinen H, Hannula S, et al. Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:867-70
5. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-Term efficacy and safety of Etanercept in children with polyarticular-course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):218-26
7. Quatier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al, Efficacy of Etanercept for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis According to the onset type. *Arthritis and Rheum* 2003; 48(4): 1093-1101.
8. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-44
9. Schmeling H, Mathony K, John V, et al. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of the refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:410-2
10. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:935-42
11. Simonini G, Giani T, Stagi S, et al. Bone status over 1 yr of Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:777-80
12. Lai JH. Taiwan experience with etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:451-4

13. Donn, R.P., Barrett H., et al: Cytokine Gene Polymorphisms and susceptibility to Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:802-10.
14. Woo P., Wilkinson N. et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7 (6): R1281-R1288. Published Online 2005 September 15.
15. Petty RE et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001, *J.Rheumatol.* 2004; 31:390-92
16. Graham T. B., et al: Quantitative Magnetic Resonance Imaging of the Hands and Wrists of Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatologic.* 2005;32:1811-20.
17. Petty RE, Southwood TR. J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J, Rheumatology* 1998; 25:1991-4.
18. Vencovskyh J., et al: Higher Frequency of Allele 2 of the Interleukin -1 receptor Antagonist in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Reum* 2001; 44(10):2387-2391.
19. Myers et al: Juvenile Arthritis and Autoimmunity to type II Collagen. *Arthritis and Rheum* 2001(10):1775-81
20. French et al: Increased Mortality in adults with a history of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001(44), 523-527.
21. Anderson G. Fasth A. Andersson J. et al. Incidence and prevalence of Juvenile Rheumatoid arthritis: a population survey. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:277-81
22. Sulaiman M. Al-Mayouf. Sana M. et al. Comparison of Clinical and Laboratory variables in Familial versus Sporadic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2006, 33; 597-600.
23. Lang BA, Shore A. A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1990: 17 suppl 21:1-15.

- 24.** Sulaiman M. Al, Mayoue, Sana M. , et al: Comparison of clinical and laboratory Variables in Familial versus Sporadic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Rheumatology* 2006; 33:597-600.
- 25.** Merino R. et al: Evaluation of League of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis in Spanish Children (Edmonton 2001) *J. Rheumatology* 2001; 28:2731-6.
- 26.** Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3554–62
- 27.** Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1058–64.