



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA SILVESTRE FRENK FREUND

**RESPUESTA CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE PACIENTES
CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA TRATADOS
CON TOCILIZUMAB EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR
SILVESTRE FRENK FREUND” CMN SIGLO XXI**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

AUDREY CLAUDIA SÁNCHEZ SERVÍN

Director del proyecto y asesor metodológico
DR. VICENTE BACA RUIZ

CIUDAD DE MEXICO, 2019



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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES

ASESOR:

Dr. Vicente Baca Ruiz

Categoría: Médico reumatólogo

Matrícula: 8375127

Adscripción: Hospital de pediatría "Silvestre Frenk Freud" del CMN Siglo XXI

Teléfono de la unidad de atención: 56276900, EXT. 22457, 22458.

Correo electrónico: vicbaca@prodigr.net.mx

PRESENTA:

Dra. Audrey Claudia Sánchez Servín

Categoría: Residente de segundo año en reumatología pediátrica

Matrícula: 97371686

Adscripción: Hospital de pediatría "Silvestre Frenk Freud" del CMN Siglo XXI

Teléfono de la unidad de atención: 56276900, EXT. 22457, 22458.

Correo electrónico: cayiskis@hotmail.com

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
TAMAÑO DE MUESTRA.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
DEFINICION DE VARIABLES.....	16
ASPECTOS ETICOS.....	17
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	17
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	28
ANEXOS.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

INTRODUCCION: La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) tiene características clínicas, inmunológicas y genéticas diferentes a los otros subtipos de AIJ, así mismo, muestra una pobre respuesta al tratamiento convencional con Metotrexato (MTX) y a la terapia biológica con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Recientemente, se ha observado la eficacia de los inhibidores de interleucina 1 (IL-1) y de interleucina 6 (IL-6) en el manejo de esta entidad.

OBJETIVO: Evaluar la seguridad y eficacia de Tocilizumab en el tratamiento de pacientes con AIJs

MATERIAL Y METODOS: Se analizó retrospectivamente la respuesta clínica y de laboratorio en todos los pacientes con diagnóstico de AIJs del Departamento de Reumatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI que recibieron tratamiento con un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el receptor soluble y de membrana de IL-6 (Tocilizumab). Se utilizó una dosis de Tocilizumab de 8mg/kg cada 15 días en aquellos pacientes con un peso \geq a 30 Kg y de 12mg/kg cada 15 días en los que tenían un peso $<$ a 30 Kg. La respuesta al tratamiento se midió mediante escalas funcionales (CHAQ), de actividad (JADAS) y de respuesta (ACRPedi), al mes de tratamiento, a los 6 meses y ha su última visita hasta diciembre del 2017. Por otra parte, se registraron los efectos adversos durante todo el periodo de tratamiento.

RESULTADOS: Se incluyeron 13 pacientes (8 mujeres y 5 hombres), con una edad promedio al inicio de los síntomas de 3.9 años. Todos presentaron falla al tratamiento con MTX y 7 a anti-TNF. El promedio de duración del tratamiento con Tocilizumab fue de 3.2 años. En el 84.6% de los pacientes se logró suspender el esteroide y en el 69% espaciar la administración del biológico. A los 6 meses de tratamiento con Tocilizumab, 5 pacientes alcanzaron un ACRPedi 100% y en 9 se logró un ACRPedi 100%, en su última evaluación. En todos los pacientes se observó mejoría en todas las escalas de medición de la enfermedad desde el primer mes de tratamiento. En cuanto a la seguridad, se observó TB pulmonar latente en el 30.7% de los casos, neutropenia en el 15.4%, infección de vías respiratorias superiores en el 30.7%. Tres pacientes desarrollaron transaminasemia por MTX. Un caso desarrolló síndrome de activación de macrófagos al espaciar la administración de Tocilizumab.

CONCLUSIONES: La terapia biológica con Tocilizumab es eficaz y muestra un perfil de seguridad aceptable en pacientes con AIJs.

MARCO TEORICO

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es una enfermedad crónica que se define por la presencia de artritis que persiste por más de 6 semanas, que inicia antes de los 16 años de edad, y que su causa es desconocida (1).

La AIJ es la patología más común de las enfermedades reumatológicas en la infancia y tiene una prevalencia de 50 – 200 casos por cada 100,000 niños. La AIJ no es una enfermedad única, si no un término, que de acuerdo a la International League against Rheumatism (ILAR), abarca 7 subtipos: 1.- Sistémica, 2.- Oligoarticular (persistente o extendida), 3.- Poliarticular con factor reumatoide (FR) positivo 4.- Poliarticular con FR negativo, 5.- Artritis relacionada a entesitis (ERA), 6.- Artritis Psoriásica (PsA) y 7.- Artritis Indiferenciada (2).

La AIJ sistémica (AIJs) representa aproximadamente entre el 5-15% de todos los casos de AIJ; es el subtipo más grave por su asociación con el síndrome de activación de macrófagos (SAM). Exhibe una serie de características únicas en su fisiopatología y en la clínica que la distingue de los otros subtipos de AIJ, clasificándose ahora dentro de las llamadas enfermedades auto-inflamatorias, en las cuales existe una alteración en la respuesta inmune innata (3).

Las características particulares de la AIJs, parecen explicarse principalmente por los efectos conocidos de las citocinas pro-inflamatorias IL-1 e IL-6, aunque también intervienen en menor medida el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-18, que en su conjunto superan los mecanismos anti-inflamatorios. Estas citoquinas inician la cascada inflamatoria a través de sus efectos sobre el hipotálamo, médula ósea, hígado y células endoteliales vasculares. Por otro lado, promueven la inflamación articular generando el daño característico de la AIJ. De tal manera que las nuevas modalidades terapéuticas van dirigidas contra estas citocinas con la finalidad de limitar la lesión e inactivar la enfermedad (4).

Clínicamente la AIJs se define por la presencia de artritis en una o más articulaciones precedida o asociada a fiebre cotidiana de al menos 2 semanas de duración (siendo necesaria su presencia por al menos 3 días consecutivos) y acompañada de otras manifestaciones sistémicas como son: rash eritematoso, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía generalizada y serositis. En los estudios de laboratorio se refleja la presencia de inflamación sistémica con VSG, PCR, recuento de neutrófilos y plaquetas elevados (4,5).

La evolución clínica que presentan los pacientes con AIJs es variable: 40% tienen curso monocíclico, <10% policíclico y >50% se mantienen en un estado crónico activo. (6). La afección articular es poliarticular en el 39% de los pacientes, oligoarticular en el 50% y el 11% presentan exclusivamente síntomas sistémicos al inicio de la enfermedad y que posteriormente se volverán oligoarticulares (7).

En relación al pronóstico, previo a la era biológica 2/3 partes de los pacientes con AIJ llegaban a estar en clase funcional III o IV y el 75% terminaban en artroplastia. En la actualidad, con el inicio de las terapias biológicas, 0-30% están en clase funcional III y IV (8).

Los objetivos del tratamiento en pacientes con AIJ consisten en: 1.- Proporcionar alivio sintomático, 2.- Controlar proceso inflamatorio subyacente y 3.- Lograr y mantener remisión la enfermedad. Se considera como enfermedad en remisión (inactiva), cuando no hay evidencia de artritis, de síntomas sistémicos atribuibles a la AIJ, los niveles de PCR y VSG se encuentran en valores normales, la evaluación global del médico es de cero y la rigidez matutina es <15 minutos (9).

Para lograr la remisión de la enfermedad existen en la actualidad una gran diversidad de medicamentos. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) son la primera línea de tratamiento para la AIJ. Entre estos medicamentos se encuentra el Metotrexato (MTX), el cual es un medicamento seguro, con efectos secundarios mínimos y eficaz para las manifestaciones

articulares, sin embargo, no suele ser tan efectivo en el control de los síntomas sistémicos (10,11).

Los glucocorticoides orales o intravenosos se usan como terapia de primera línea al igual que el MTX; la vía de administración dependerá según la gravedad que presente el paciente y a criterio médico. Dada la amplia gama de efectos secundarios que produce, no son ideales para el manejo a largo plazo, por lo que deben usarse por tiempos cortos y deben asociarse a otras modalidades terapéuticas, considerándose únicamente como parte del manejo a corto plazo (9).

En los últimos años, se han generado nuevas modalidades para el manejo de la AIJ con la creación de nuevos medicamentos que van dirigidos contra citocinas específicas llamados FARMES Biológicos. De todas las terapias biológicas, los anti-TNF son los medicamentos más comúnmente usados en AIJ, entre ellos por mencionar algunos tenemos al Etanercept y Adalimumab, los cuales han demostrado ser eficaces y seguros en una serie de estudios; sin embargo, su eficacia en AIJs es pobre en comparación con los otros subtipos de AIJ, por lo que su uso en esta entidad es limitado (10,11). Por lo tanto, estudios recientes han investigado la eficacia de otros FARMES Biológicos con otros blancos terapéuticos como IL-6 y IL-1, citocinas pro-inflamatorias que juegan un papel importante en la patogenia de la AIJs (10). Entre los primeros agentes con esas características aparece el Anakinra, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-1 y el Canakinumab, un anticuerpo monoclonal humanizado bloqueador de IL-1. Finalmente, el Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el receptor soluble y de membrana de IL-6, impidiendo la unión de IL-6 a su receptor y bloqueando su acción biológica.

Estudios recientes han demostrado respuestas positivas con el uso de estos biológicos en pacientes con AIJs o AIJ Poliarticular refractaria a FARMES biológicos y agentes anti-TNF (10, 12).

La IL-6 es una citoquina pro-inflamatoria que promueve un desequilibrio entre Th17 y células T reguladoras, lo que contribuye a la inflamación sinovial, así como a la destrucción del hueso y del cartílago. También esta implicada en la producción de reactantes de fase aguda que incluyen a la proteína C reactiva (PCR) y amiloide sérico A (SAA); jugando un papel importante en el retraso del crecimiento y la osteoporosis asociada con la inflamación crónica (13,14).

El incremento de IL-6 se asocia con extensión y severidad del involucro articular, patrón de la fiebre, conteo plaquetario y retraso en el crecimiento (15).

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unido a membrana celular, evitando de esta manera la señalización intracelular del receptor (por inhibición competitiva) (13).

Los efectos del Tocilizumab son duraderos tanto en las manifestaciones sistémicas como articulares. Existen varios estudios en población pediátrica europea, asiática y norteamericana en relación al uso de Tocilizumab y AIJs:

1. Yokota, 2005. Evaluaron seguridad y eficacia en 11 niños japoneses con AIJ sistémica activa grave refractaria a dosis altas de corticosteroides y / o FARMES. Aumento de la dosis a partir de tres infusiones de 2 mg / kg en intervalos dos semanas, seguidos de 4 y 8 mg / kg cada dos semanas. Observaron disminución en actividad de la enfermedad en 10 de los 11 participantes dos semanas después del comienzo del estudio. Dos semanas después de la dosis de 8 mg / kg, se identificaron mejoras tanto en la artritis como en las características sistémicas: 90.9% logrando ACR Pedi 30; 90% ACR Pedi 50 y un 63,6% logrando una respuesta ACR Pedi 70. (16)
2. Woo, 2005. Se administró a 18 niños con AIJ sistémica activa dosis de 2 mg / kg (n = 4), 4 mg / kg (n = 6) u 8 mg / kg (n = 5) TCZ, seguimiento 4, 6 y 8 semanas. Los tres grupos de pacientes mostraron mejoras significativas en

los parámetros clínicos y de laboratorio 48 horas después de la infusión. Las mejoras persistieron hasta 8 semanas. 15 pacientes eventos adversos y la mayoría fueron leves (trastornos gastrointestinales, aumentos de las enzimas hepáticas, infecciones respiratorias). No se documentaron infecciones bacterianas graves. Un paciente desarrolló urticaria dentro de las 4 hrs del final de la infusión de 2 mg / kg, que duró dos semanas (17).

3. Yokota, 2008. 56 pacientes. Fase abierta: Tocilizumab 8mg/mg cada 2 sem por 6 semanas. ACR Pedi 30, 50 y 70 se lograron en 51 (91%), 48 (86%) y 38 (68%) pacientes, respectivamente. Fase doble ciego: 17% grupo placebo mantuvieron ACR Pedi 30 y PCR menor a 15 mg/L en comparación 80% del grupo tocilizumab ($p < 0,0001$). Fase extendida: Continúan administración Tocilizumab, presentando en semana 48, respuesta ACR Pedi 30, 50 y 70 en 47 (98%), 45 (94%) y 43 (90%) de los pacientes, respectivamente (18).
4. De Benedetti, 2012. 112 pacientes AIJ sistémica con respuestas inadecuadas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides. Fase doble ciego: Tocilizumab 8 a 12mg/kg cada 2 semanas vs placebo. Fase abierta todos los pacientes. Semana 12: ausencia de fiebre y ACRPedi 30% en el 85% tocilizumab vs 24% placebo ($P < 0,001$). Semana 52: 80% de los pacientes que recibieron tocilizumab tenían ACRPedi 70%, sin fiebre, y el 59% ACRPedi 90%. El 48% de los pacientes no tenían articulaciones con artritis activa y el 52% había suspendido los glucocorticoides orales. Fase doble ciego ocurrieron 159 eventos adversos, incluyendo 60 infecciones (2 graves). La neutropenia se desarrolló en 19 pacientes (17 pacientes con grado 3 y 2 pacientes con grado 4), y 21 tenían niveles de aminotransferasas que eran más de 2.5 veces el límite superior del rango normal (19).
5. Yokota, 2012. Seguimiento de 144 semanas con tocilizumab: tasa de respuesta ACRPedi 30/50/70 fueron 83.9%, 83.9% y 75% respectivamente. Enfermedad inactiva 51%, permitiendo disminución del esteroide en 75.6%,

con eventos adversos leves sobre todo infecciones de vías respiratorias superiores (20).

Todos los estudios identificaron diferencias significativas en el número de infecciones entre los grupos de tratamiento y control, los cuales consistían en infecciones de vías respiratorias inferiores, nasofaríngeas o gastrointestinales. Las anomalías de laboratorio más comunes encontradas fueron: 1 elevación de enzimas hepáticas (especialmente con el uso concomitante de MTX), 2 neutropenia y 3 incremento del colesterol y LDL. Reacción a la infusión: 18-20% de los pacientes experimentaron reacciones anafilácticas de leves a moderadas. No se informaron casos de tuberculosis o neoplasia maligna en los ensayos clínicos (16,17,18,19,20).

Efectos adversos graves más comunes fueron las infecciones virales y bacterianas, (neumonía, infecciones gastrointestinales, infecciones por herpes zóster). El síndrome de activación de macrófagos (SAM) se informó en todos los ensayos (16,17,18,19,20).

A pesar de la creciente evidencia con respecto a la eficacia y seguridad del tocilizumab, sigue sin estar claro si, en general los biológicos aumentan el riesgo de infecciones y qué tipos de infecciones ocurren predominantemente. La incidencia de infecciones graves en su mayoría fue baja en todos los ensayos clínicos realizados en pacientes con AIJ (21).

JUSTIFICACION

Hoy en día se sabe que el pronóstico de la AIJ no es tan bueno como se creía, datos recientes muestran que muchos niños no logran la remisión de la enfermedad. Así, estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que entre un 40-50% de pacientes con oligoartritis y entre un 50-70% de pacientes con artritis sistémica o poliartritis continúan con actividad de la enfermedad en la edad adulta. Por otra parte, entre un 25-50% de estos pacientes necesitarán cirugía mayor, como prótesis de cadera o de rodilla.

Estudios recientes en otras poblaciones pediátricas han mostrado una alta eficacia de Tocilizumab en pacientes con AIJs. Sin embargo, existen pocos estudios de Tocilizumab en pacientes con AIJs, en la población mexicana (22, 23). Por lo anterior, consideramos importante evaluar la respuesta al tratamiento con Tocilizumab en nuestro servicio a fin de contribuir con nuestra experiencia al conocimiento en el tratamiento de la AIJs en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál fue la respuesta clínica y de laboratorio que presentaron los pacientes con AIJs tratados con Tocilizumab?

OBJETIVOS

OBEJTIVO GENERAL

Evaluar la seguridad y eficacia de Tocilizumab en pacientes con AIJs.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar la respuesta al tratamiento con Tocilizumab en pacientes con AIJs mediante la utilización de escalas de actividad (JADAS), funcionales (CHAQ) y de respuesta (ACRPedi).
- Describir los efectos adversos del Tocilizumab en los pacientes con AIJs.

HIPOTESIS

- Hipótesis alterna. El Tocilizumab mejora la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ de inicio sistémico.
- Hipótesis nula. El Tocilizumab no mejora la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ de inicio sistémico.

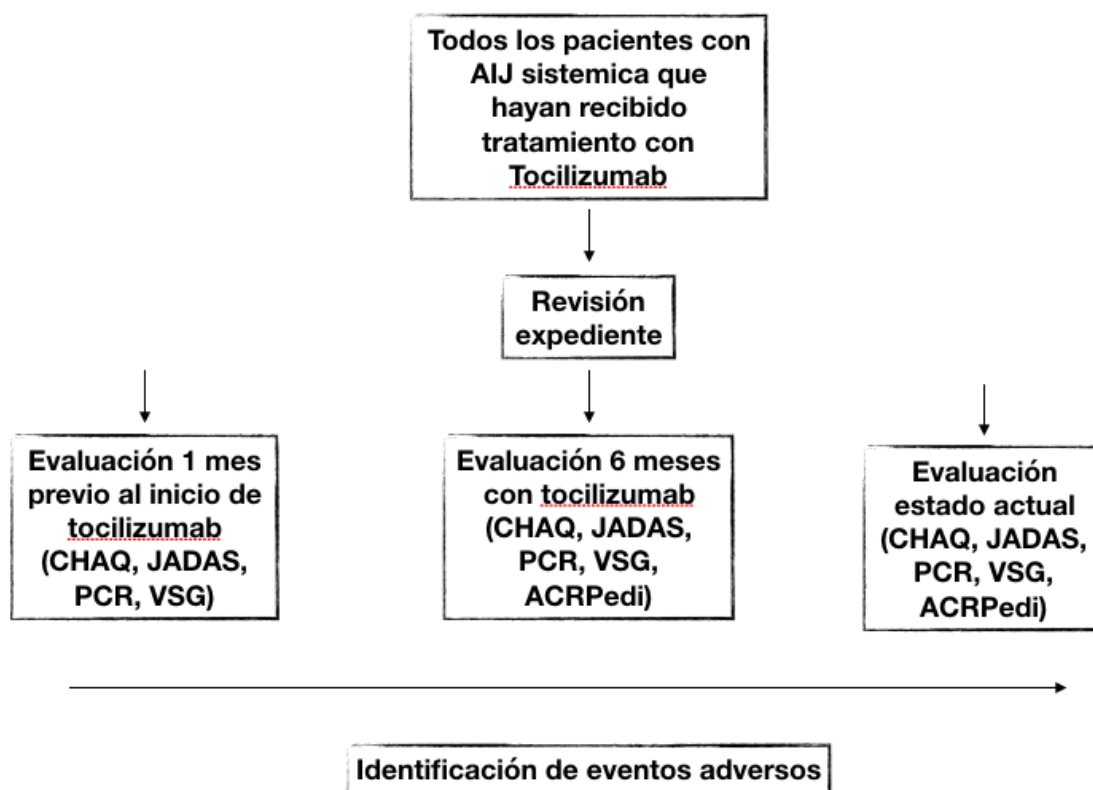
MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DE ESTUDIO: Estudio de cohorte de antes y después, serie de casos, longitudinal, descriptivo.
2. LUGAR DE REALIZACION DEL ESTUDIO: Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN XXI.
3. UNIVERSO DE ESTUDIO: Todos los pacientes con diagnóstico de AIJs que recibieron tratamiento con Tocilizumab hasta el 2017.
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:
 - Pacientes con diagnóstico de AIJs
 - Pacientes con AIJs tratados con Tocilizumab por al menos 6 meses
5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:
 - Pacientes con otro subtipo de AIJ
 - Expedientes incompletos

6. DESCRIPCION DE LA METODOLOGIA

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de AIJs que recibieron tratamiento biológico con Tocilizumab en el periodo comprendido entre febrero de 2011 a diciembre de 2017, en el servicio de Reumatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En todos los casos se recabó

información relacionada como edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos previos y datos de laboratorio. La respuesta al tratamiento se midió mediante escalas funcionales (CHAQ) de actividad (JADAS) y de respuesta (ACRPedi), al mes de tratamiento, a los 6 meses y a su última visita hasta diciembre del 2017. Por otra parte, se registraron los efectos adversos durante todo el periodo de tratamiento. Toda esta información se registró en la hoja de recolección de datos.



7. VARIABLES

Se categorizaron a los pacientes de acuerdo a la edad y género, índice de actividad de la enfermedad (JADAS 27) y mejoría clínica en base a escala ACRPedi medida en porcentaje (30, 50, 70, 90 y 100%), escala funcional (CHAQ), reactantes de fase aguda incluyendo: VSG y PCR.

Para definir la actividad de la enfermedad se utilizó el índice de actividad JADAS 27, el cual se calcula mediante la suma de la puntuación de las siguientes variables: 1) calificación global del médico en relación a la actividad de la enfermedad medida en una escala análoga visual de 0-10, donde 0 se considera mínima actividad y 10 actividad máxima; 2) evaluación de bienestar del padre/hijo evaluada con una escala análoga visual 0-10, donde 0 es mejor y 10 peor; 3) recuento de articulaciones activas= artritis (tumefacción, dolor, rubor y limitación). 4) Niveles de VSG (24). Obteniéndose una puntuación que va de 0 a 57 y estableciendo grados de actividad de la enfermedad en: enfermedad inactiva igual o menor a 1; actividad leve: 1.1-3.8; actividad moderada 3.9-8.5; actividad severa mayor 8.5 (25). Ver anexo 1.

La escala CHAQ evalúa la funcionalidad en cuanto a tareas de autocuidado que el paciente puede realizar o si presenta alguna limitación, requiriendo ayuda o siendo incapaz de hacerlas; midiendo 8 rubros, sacando el promedio entre ellos, obteniendo un resultado que va de 0 a 3 (26). En la literatura, no está bien definido los rangos entre leve, moderada y severa, pero se toma como discapacidad leve >0.13 , moderada >0.63 , severa >1.75 (27). Ver anexo 2.

El ACRpedi es un valor porcentual que se da para medir el grado de mejoría que presentan los pacientes. Valora varios puntos: 1) Evaluación global del médico en relación a la actividad de la enfermedad medida en una escala análoga visual de 0-10, donde 0 se considera mínima actividad y 10 actividad máxima; 2) Evaluación de bienestar del padre/hijo evaluada con una escala análoga visual 0-10, donde 0 es mejor y 10 peor; 3) Número de articulaciones activas= artritis (tumefacción, dolor, rubor y limitación), 4) Número de articulaciones limitadas, 5) VSG, 6) Habilidad funcional. Se expresa en porcentaje, por ejemplo: ACRPedi 30% = mejoría del 30% respecto a la basal en al menos 3 de 6 variables con no más de 1 de las variables restantes con empeoramiento en más del 30% (28). Ver anexo 3.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos denominado muestreo según criterio, de tipo discrecional, incluyendo a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección. Se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de AIJs que han recibido tratamiento con Tocilizumab del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI hasta el 2017. El biológico está en el cuadro básico del UMAE HP CMN Siglo XXI desde febrero del 2011 por lo tanto se tiene un registro de los pacientes que son beneficiarios del mismo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la etapa de elaboración de datos, estos fueron revisados (control de calidad de la información), clasificados en escalas (cualitativas y cuantitativas); analizados usando el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Mac versión 24. Se realizó la prueba de Friedman para determinar si existe diferencia en la actividad de la enfermedad antes y después de la administración de Tocilizumab en pacientes con AIJs. Los valores de P menores de 0.05 fueron tomados como estadísticamente significativos.

OPERALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta actualidad. Calculada a partir de la fecha de nacimiento	Años
SEXO	Cualitativa nominal dicotómica	Género al que pertenece el paciente	1: Masculino 2: Femenino
TIEMPO EVOLUCION ENFERMEDAD	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de AIJs hasta actualidad	Años
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	Cuantitativa discreta	Tiempo en que se realizó el diagnóstico de AIJs	Años
VSG	Cuantitativa continua	Velocidad con la que los eritrocitos precipitan	mm/hr (0 – 20)
PCR	Cuantitativa continua	Proteína sintetizada en el hígado como respuesta a proceso inflamatorio o infeccioso	mg/dL (0 – 5)
CHAQ	Cualitativa ordinal	Escala que mide la funcionalidad en base a realización de diversas tareas de la vida cotidiana	0 – 3 1 no discapacidad 0 2 leve 0.13- 0.62 3 mod 0.63- 1.74 4 severa ≥ 1.75
JADAS 27	Cualitativa ordinal	Escala que mide la actividad de la enfermedad a base de número de articulaciones inflamadas, VAS medico, VAS paciente y VSG	0– 57 1 Inactivo: ≤ 1 2 Leve 1.1-3.8 3 Moderado:3.9-8.5 4 Severa ≥ 8.5
EDAD A LA QUE SE INICIA TX BIOLÓGICO	Cuantitativa discreta	Tiempo en que se inicia tx con Tocilizumab	Años
TRATAMIENTO CON FARME NO BIOLÓGICO PREVIO	Cualitativa nominal	Fármaco sintético utilizado en la terapia de AIJ	1. Metotrexato 2. Prednisona
TRATAMIENTO CONCOMITANTE	Cualitativa nominal	Farmes no biológicos utilizados de manera conjunta con Tocilizumab	1. Metotrexato 2. Prednisona
TOCILIZUMAB	Cuantitativa discreta	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la IL-6	Miligramos
REACCION ADVERSA	Cualitativa nominal	Alteración clínica o de laboratorio asociada directamente con el medicamento	1.Clinica 2.Laboratorio 3.Durante infusión
ACR Pedi	Cuantitativa discreta	Criterio pediátrico para valorar la respuesta al tratamiento: VAS medico, VAS paciente, habilidad funcional, articulaciones limitadas, articulaciones activas y VSG	1. 30% 2. 50% 3. 70% 4. 90% 5. 100%

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación fue sometido a valoración previa por parte del comité de ética del hospital, estando sujeto a los cambios que dicho comité consideró necesario para su correcta ejecución y protección de los pacientes.

Es un estudio sin riesgo pues las técnicas y métodos de investigación documental fueron de manera retrospectiva y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables.

El objetivo de esta investigación fue evaluar de manera retrospectiva la respuesta clínica y por laboratorio de pacientes con AIJs sistémica que recibieron Tocilizumab, el cual es un medicamento que está aprobado en fase III en población pediátrica por lo que cuenta con registro y autorización de la FDA en AIJs para mayores de 2 años.

Fue respetada la individualidad y la confidencialidad de la información recabada de cada uno de los expedientes, ésta se manejó de manera anónima y los pacientes no fueron identificados. Esta información fue utilizada únicamente para cumplir con los objetivos de la investigación, respetando así los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y de acuerdo con los artículos de la Ley General de Salud del Gobierno Mexicano. Toda la información recabada tuvo un fin únicamente científico.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Humanos

- Dra. Audrey Claudia Sánchez Servín Residente de la especialidad en Reumatología Pediátrica de la UMAE HP del CMN Siglo XXI, encargada de la elaboración del protocolo de investigación, análisis de los resultados y realización de conclusiones finales.

- Dr. Vicente Baca Ruiz. Director del Proyecto. Médico Reumatólogo, Jefe del servicio de reumatología de la UMAE HP del CMN Siglo XXI. Asesor en la elaboración del protocolo de investigación.

Materiales

- Necesario el uso de computadora, impresora, hojas en blanco, bolígrafos

Financieros

- El estudio fue factible ya que el hospital contó con los recursos necesarios para la realización del estudio (medicamentos: FARMES no biológico y Tocilizumab)

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 13 pacientes con diagnóstico de AIJs, de los cuales 8 fueron mujeres (61.5%) y 5 hombres (38.5%). La edad promedio al diagnóstico de la enfermedad fue de 3.9 años con una desviación estandar de 3.3 años, un rango mínimo de 6 meses y un máximo de 11 años. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento con Tocilizumab fue de 5.8 años (mediana 4 años; rango mínimo de 6 meses y un máximo de 14 años). El promedio de duración de la terapia con Tocilizumab fue de 3.2 años con una desviación estandar de 1.3 años, rango máximo de 6 años y mínimo de 1 año. Ver tabla 1.

Características demográficas	Pacientes, n= 13
Sexo, n (%)	
Masculino	5 (38.5%)
Femenino	8 (61.5%)
Edad actual, años	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	12.08 (\pm 4.2) / 13 (6-20)
Edad al diagnóstico, años	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	3.9 (\pm 3.3) / 3 (0.6-11)
Tiempo evolución enfermedad previo a tocilizumab, años	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	5.9 (\pm 5.06) / 4 (0.6-14)
Tiempo evolución con Tocilizumab, años	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	3.2 (\pm 1.3) / 3 (1-6)
PCR basal, mg/dL	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	78.62 (\pm 79.76) / 56 (1.1-317)
Rango normal	0-5 mg/dL
VSG basal, mm/hr	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	21.70 (\pm 28.71) / 12 (6-112.4)
Rango normal	0-20 mm/hr
JADAS basal	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	23.18 (\pm 14.50) / 19 (6-57)
CHAQ basal	
Promedio (\pmSD) / mediana (min-max)	1.88 (\pm 0.66) / 2 (0.5-2.8)

Tabla 1: Características demográficas de la población estudiada

La dosis inicial de Tocilizumab fue de 8mg/kg en 8 pacientes (61.5%) y de 12mg/kg en 5 (38.5%), y su administración fue cada 2 semanas al inicio del tratamiento. Como se muestra en la tabla 2, a finales del 2017, 4 pacientes se encontraban con dosis de 12mg/kg y 9 pacientes con 8mg/kg. Interesantemente, en 9 pacientes (69%) se logró espaciar progresivamente el intervalo de administración del Tocilizumab hasta un máximo de cada 8 semanas, con una mediana de 4 y un rango de 3 a 8 semanas. Sin embargo, un paciente presentó un síndrome de activación de macrófagos (SAM) al espaciar la dosis del biológico, el cual se revirtió con la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona y Tocilizumab.

Dosis Tocilizumab	Frecuencia	Porcentaje
12 mg/kg/2sem	2	15.4%
12 mg/kg/3sem	1	7.7%
12 mg/jg/4sem	1	7.7%
8 mg/kg/2sem	2	15.4%
8 mg/kg/4sem	4	30.8%
8 mg/kg/6sem	1	7.7%
8 mg/kg/8sem	2	15.4%

Tabla 2: Dosis de Tocilizumab e intervalos de admisnitración en el año 2017

En la tabla 3 se muestran los tratamientos que habían recibido los pacientes previo al inicio de la terapia biológica con Tocilizumab. Los 13 pacientes que se incluyeron en el estudio presentaron falla terapéutica a MTX y prednisona. Además, de los 7 pacientes (53.8%) que recibieron terapia biológica con Anti-TNF, 6 de ellos (46.1%) presentaron falla a Etanercept y uno (7.6%) a Adalimumab. Sin embargo, posterior al inicio de Tocilizumab se logró la suspensión definitiva de esteroide en 11 de ellos (84.6%) y en 8 (61.55%) el MTX. Al final del estudio, 7 pacientes (53.8%) se mantenían en monoterapia con Tocilizumab.

Tratamiento previo administrado	Frecuencia (%)	Tratamiento previo Administrado	Frecuencia (%)
Prednisona	13 (100%)	Humira	1 (7.6%)
Metotrexate	13 (100%)	Etanercept	6 (46%)
Ciclosporina A	3 (23%)	Anakinra	1 (7.6%)
Leflunomida	2 (15.3%)	Adalimumab	1 (7.6%)
Micofenolato de Mofetilo	1 (7.6%)	Gamaglobulina IV	1 (7.6%)
Sulfazalacina	1 (7.6%)	Esteroides IA	3 (23%)
		Esteroides IV	6 (46%)

Tabla 3: Porcentaje de distribución de tratamientos administrados previamente al uso de Tocilizumab

Al inicio de la terapia biológica con Tocilizumab todos los pacientes se encontraban con actividad de la enfermedad, que de acuerdo con la escala de JADAS, uno tenía actividad moderada (7.6%) y el resto (92.3%), actividad severa. Como se muestra en la Tabla 4, desde el primer mes de tratamiento con Tocilizumab se observó una mejoría importante de la actividad de la enfermedad e incluso en uno de ellos se logró la remisión de la actividad al primer mes de tratamiento y en 5 pacientes (38.4%) a los 6 meses de tratamiento. En su última evaluación a finales del 2017, 9 pacientes (69.2%) se encontraban en remisión y sólo uno con actividad severa (7.6%).

Actividad de la enfermedad (JADAS)				
	Basal	1º mes Tx	6º mes Tx	Actual 2017
Inactiva	-	7.6% (1)	38.4% (5)	69.2% (9)
Leve	-	-	30.7% (4)	15.3% (2)
Moderada	7.6% (1)	46.1% (6)	15.3% (2)	7.6% (1)
Severa	92.3% (12)	46.1% (6)	15.3% (2)	7.6% (1)

Tabla 4: Porcentaje de distribución de la actividad de la enfermedad en los 4 periodos de seguimiento.

En relación a la escala de habilidad funcional (CHAQ) se observó que 8 pacientes (61.5%), se encontraban con discapacidad severa previo al inicio de la terapia biológica con Tocilizumab. Sin embargo, al final del estudio, 9 pacientes (69.2%) se encontraban sin ningún grado de discapacidad, tres con discapacidad moderada y sólo un paciente mostraba datos de discapacidad severa. Ver tabla 5.

Evaluación CHAQ en AIJs				
	Basal	1º mes Tx	6º mes Tx	Actual 2017
No discapacidad	-	-	-	69.2% (9)
Discapacidad L	7.6% (1)	23% (3)	23% (3)	-
Discapacidad M	30.7% (4)	61.5% (8)	61.5% (8)	23% (3)
Discapacidad S	61.5% (8)	15.3% (2)	15.3% (2)	7.6% (1)

Tabla 5: Porcentaje de distribución de la escala CHAQ en los 4 periodos de seguimiento.

Así mismo, desde el primer mes de tratamiento con Tocilizumab se logró normalización de los niveles de PCR en 12 pacientes (92.3%) y a los 6 meses en el 100% de los casos. En relación a la VSG, al primer mes de tratamiento se logró la normalización de sus valores en 10 pacientes (76.9%), a los 6 meses en 11 (84.6%). Al final del estudio, el total de los casos mostró PCR en niveles normales, sin embargo, la VSG se mantuvo en valores normales sólo en 9 pacientes (69.2%). (Figura 1 y Tabla 6).

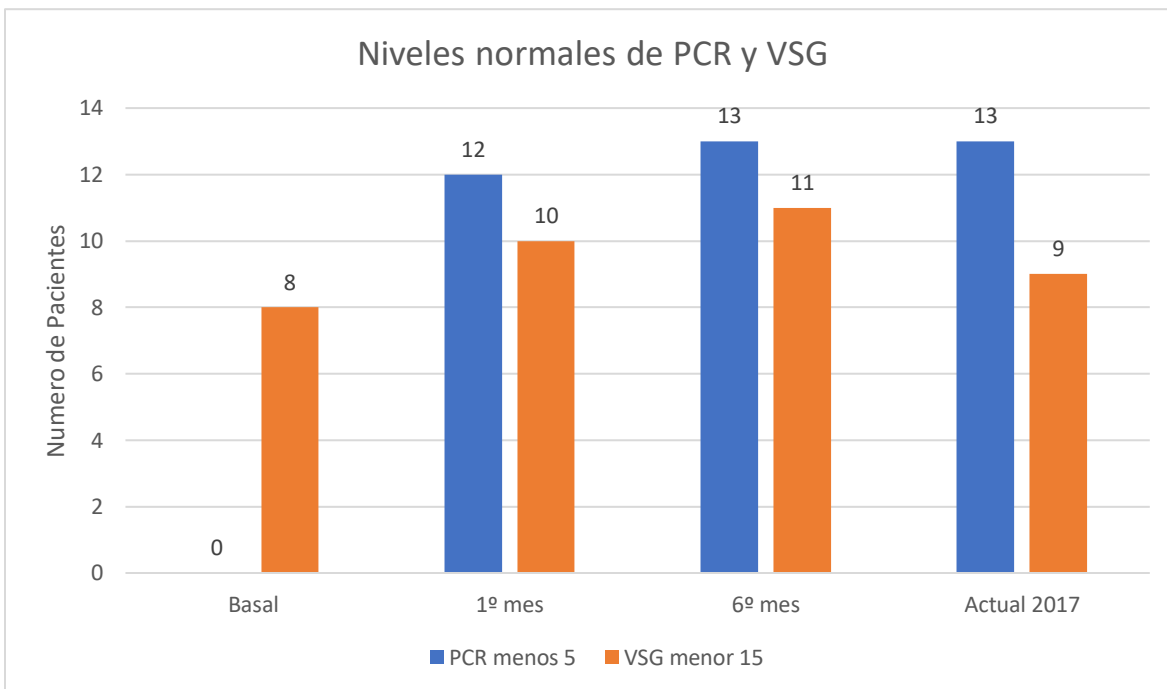


Figura 1: Normalización de niveles PCR y VSG en los pacientes durante los 4 tiempos de seguimiento.

NIVELES DE PCR Y VSG				
	BASAL	1º MES	6º MES	DICIEMBRE 2017
PCR mg/dL	78.60 (1.1 – 317)	3.61 (0 – 46)	0.37 (0 – 2)	0.47 (0 – 2.2)
VSG mm/hr	21.70 (6 – 112.4)	9.60 (3 – 22)	11.07 (2 – 43)	9.30 (0 – 22)

Tabla 6: Promedios con rangos máximos y mínimos de los Niveles de PCR y VSG en los 4 periodos de seguimiento.

La respuesta al tratamiento se midió con base en la escala ACRPedi. Como se muestra en la Figura 2; 5 pacientes (38%) alcanzaron un ACRPedi 100% a los 6 meses de tratamiento con Tocilizumab, 4 (31%) un ACRPedi 90%, 1 paciente (8%) un ACRPedi 80%, 2 un ACRPedi 70% (15%) y 1 paciente (8%) un ACRPedi 30%. En su última visita en el 2017, 9 pacientes (69%) lograron un ACRPedi 100%, y el resto una respuesta ACRPedi del 70% o mayor (Figura 2).

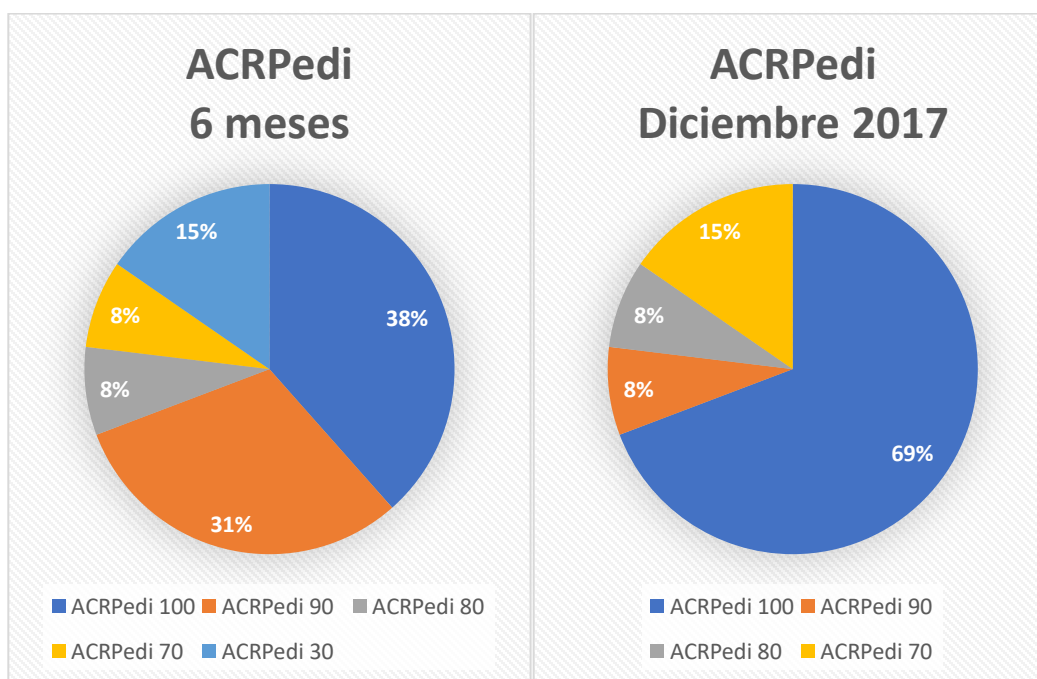


Figura 2: ACRPedi logrado en los pacientes a los 6 meses de tratamiento y última valoración a diciembre del 2017.

Por otra parte, se realizó un análisis comparativo de las variables relacionadas con la escala de actividad de la enfermedad (JADAS), la escala de habilidad funcional

(CHAQ) y los valores de VSG y PCR. Como se muestra en la Tabla 8, se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en todas las variables analizadas en todos los periodos de evaluación.

Comparación de variables en pacientes con AIJs en tratamiento con Tocilizumab en 4 periodos de seguimiento					
Variable	Basal	1 mes	6 meses	2017	Valor de p
CHAQ	2(1.5-2.5)	1(0.5-2)	0.7(0.3-1.3)	0(0-1)	0.0001
JADAS	19(12-32)	7(5-11)	2(0-5)	0(0-0.75)	0.0001
VSG	12(9-23)	8(7-13)	8(6-12)	7(1-8)	0.05
PCR	56(23-113)	0.3(0.1-3)	0.2(0.1-0.5)	0.1(0-0.5)	0.0001

Tabla 8: Comparación de variables en pacientes con AIJs en tratamiento con Tocilizumab en tres periodos de seguimiento. Prueba de Friedman.

Entre los efectos adversos reportados en este estudio, se encontraron:

1. Cuatro pacientes (30.7%) presentaron conversión de la prueba cutánea de tuberculina (PPD > 5 mm), en un tiempo promedio de administración de Tocilizumab de 3.8 años con un rango mínimo de 4 meses y un máximo de 3 años y ninguno desarrolló TB activa. En todos estos casos se suspendió la terapia biológica con Tocilizumab durante 1 mes, y todos recibieron tratamiento profiláctico con Isoniazida por 6 meses.
2. Cuatro pacientes (30.7%), desarrollaron infecciones de vías respiratorias altas y suspendieron el tratamiento biológico por 1 semana hasta observar mejoría de su sintomatología, y ninguno requirió hospitalización para tratamiento del proceso infeccioso.
3. Dos pacientes (15.3%) desarrollaron neutropenia moderada con cifras de neutrófilos absolutos de 1000, la cual se presentó generalmente 2 semanas después de la infusión, y sin presentar infección secundaria.
4. Tres pacientes (23%) desarrollaron transaminasemia, sin embargo esta fue atribuida al Metotrexato ya que se resolvió al suspender el FARME y no el tratamiento con Tocilizumab.

No se presentaron infecciones graves, sepsis o muerte en ningún paciente, así como tampoco hubo necesidad de suspender el biológico de manera definitiva en ningún de los casos. Ver figura 3.

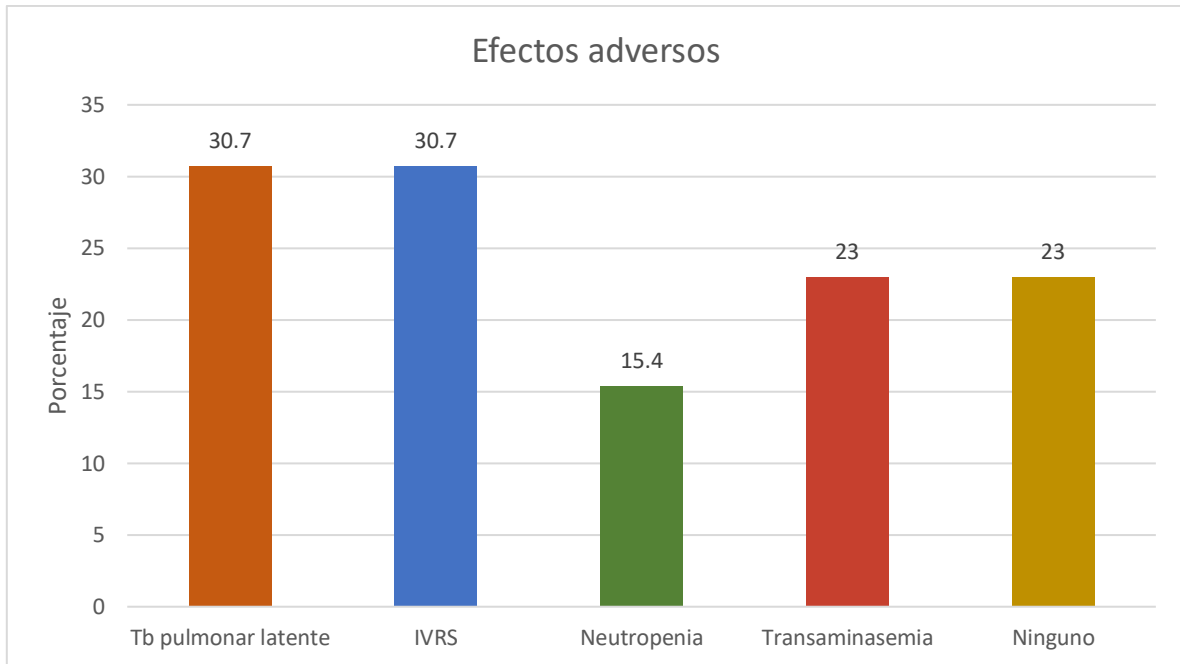


Figura 3: Porcentaje de efectos adversos en pacientes con Tocilizumab

En 4 pacientes se presentó recaída de la enfermedad durante el periodo de estudio, de las cuales 2 fueron secundarias a infecciones de vías respiratorias altas y 2 por espaciamento de la dosis de Tocilizumab.

DISCUSIÓN

En la AIJs los FARMES tradicionales, así como los inhibidores del TNF α tienen un beneficio limitado, lo que conlleva al uso de esteroide por largos periodos de tiempo, a su consecuente riesgo de efectos secundarios y mas aún, sin lograr la remisión de la actividad de la enfermedad.

Existe una amplia evidencia de que la producción excesiva de IL-6 es un factor clave en la patogenia de la AIJs. Por lo tanto, el Tocilizumab ha mostrado una alta eficacia clínica y una marcada reducción en los marcadores de la inflamación en el tratamiento de la AIJs (5, 16, 17). Así mismo, su perfil de seguridad es muy similar al reportado en pacientes adultos con Artritis Reumatoide.

En este trabajo se muestra la experiencia de nuestro servicio en 13 pacientes con AIJs tratados con Tocilizumab. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían sido refractarios al tratamiento convencional con esteroides, metotrexato y algunos inclusive a la terapia biológica con anti-TNF. Por otra parte, la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad de larga duración (mediana de 5.8 años), y una alta tasa de recaídas, predominantemente articulares.

Nuestros resultados muestran que la terapia biológica con Tocilizumab fue altamente eficaz en reducir la actividad de la enfermedad en la mayoría de los casos, logrando la remisión de la misma en 9 pacientes (69%) al final del estudio. Cabe destacar que la mejoría se observó desde el primer mes de tratamiento en aproximadamente el 50% de los casos. Así mismo, al final del estudio se obtuvo una tasa de respuesta ACRPedi100 en 9 pacientes (69%) y un ACRPedi70 o mayor en el resto de los pacientes. La mejoría clínica fue paralela a la disminución en los niveles de PCR y VSG, aunque el descenso de los valores fue menos marcado en este último reactante de fase aguda.

Por otra parte, la terapia con Tocilizumab permitió el retiro de glucocorticoides en el 85% de los pacientes y de metotrexato en el 62%. La suspensión definitiva de los glucocorticoides genera un beneficio sustancial en los pacientes con AIJs ya que disminuye el riesgo de efectos secundarios como la osteoporosis y el retraso del crecimiento.

En relación a la seguridad, en el estudio de Beneditt y cols (16) se presentaron 159 eventos adversos en el grupo de Tocilizumab en comparación con 38 en el grupo placebo, consistiendo principalmente en infecciones leves como nasofaringitis (59%) y gastroenteritis (29%) y anomalías de laboratorio como transaminasemia (30%) y neutropenia (17%).

Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes japoneses en un entorno clínico real sin restricción en el uso de FARMES y esteroides (30), los efectos adversos

más comunes fueron las infecciones, especialmente infecciones de vías respiratorias superiores, gastroenteritis y bronquitis y las anomalías de laboratorio más frecuentes fueron trombocitopenia (2,9 / 100 pacientes-año) y leucopenia (4,2 / 100 pacientes-año).

En nuestro estudio, los efectos adversos más comunes fueron los procesos infecciosos, y de estos, las infecciones de vías respiratorias altas fueron las más frecuentes, similar a lo reportado en estudios previos. A diferencia de lo reportado en otros estudios (16, 17, 18, 19, 20) en nuestra población se observó una alta conversión de la prueba cutánea de tuberculina (31% de los casos), situación que podría explicarse por la alta prevalencia de tuberculosis en nuestra población, sin embargo ninguno de los casos desarrollo TB activa. Por otro lado, no documentamos reacciones adversas a la infusión, alteraciones gastrointestinales, infecciones severas o muerte, aunque el tiempo de valoración fue corto comparado con otros estudios (30).

Una contribución importante de nuestro trabajo fue que en 9 pacientes (69%), en los cuales se había logrado obtener una respuesta ACRPedi100 y la remisión de la enfermedad de acuerdo a la escala de JADAS, se logró espaciar progresivamente la administración de Tocilizumab a cada 3 a 8 semanas, sin que esto repercutiera en el control de la actividad de la enfermedad en la mayoría de ellos. Esta medida ofrece beneficios muy importantes no sólo en la disminución de los altos costos que implica la terapia con Tocilizumab en esta población, si no también disminuye el ausentismo laboral de sus familiares y el ausentismo escolar del paciente. No obstante, se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para definir el periodo máximo de administración de Tocilizumab a fin de disminuir el riesgo de recaídas. Por lo tanto, es importante remarcar que una de las limitaciones importantes de este estudio es el numero reducido de pacientes.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que la terapia biológica con Tocilizumab es eficaz en el control de la actividad de la enfermedad y muestra un perfil de seguridad aceptable en pacientes con AIJs. Se requieren de estudios clínicos controlados y multicéntricos, para obtener resultados más concluyentes en nuestra población.

ANEXOS

Anexo 1

Instrumento de Medición de Actividad de Artritis Idiopática Juvenil (JADAS)

1) Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0= SIN actividad

10= MUCHA actividad

2) Evaluación global del padre/paciente de "sentirse bien".

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0= MUY BIEN

10= MUY MAL

3) Cuenta de articulaciones activas, utilizando JADAS-27.

Columna cervical ____, codos der. ____, izq. ____, muñecas der. ____, izq. ____,
MCFs 1ª

der. ____, izq. ____, 2ª der. ____, izq. ____, 3ª der. ____, izq. ____, IFP 1ª der. ____,
izq. ____, 2ª der. ____, izq. ____, 3ª der. ____, izq. ____, 4ª der. ____, izq. ____, 5ª
der. ____, izq. ____, Caderas der. ____, izq. ____, rodillas der. ____, izq. ____,
tobillos der. ____, izq. ____,

Total _____

4) Velocidad de sedimentación globular (VSG). La VSG se normalizará a una escala de 0-10 de acuerdo a la siguiente fórmula:

VSG (mm/hr) menos 20 entre 10= _____

Antes de hacer el cálculo, los valores de la VSG <20mm/hr se convertirán a 0 y VSG >120 se convertirán a 120.

JADAS se calcula como una suma lineal simple de las mediciones de sus cuatro componentes, lo cual da una puntuación global de 0-57.

Resultado final de JADAS: _____

FUENTE: Consolaro A, et al. Development and Validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2009, 61(5), 658-666

Anexo 2

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

Hemos confeccionado este cuestionario para tener un mejor conocimiento del modo en que la enfermedad que padece su hijo/a le afecta en su vida diaria. Escoja la respuesta a cada pregunta que describa el grado de dificultad que tuvo su hijo/a DURANTE LA SEMANA PASADA. Indique tan solo las dificultades o limitaciones DEBIDAS A SU ENFERMEDAD (por ejemplo, si su hijo/a no puede o le cuesta realizar cierta actividad por ser muy pequeño y no por su enfermedad, marque NO PROCEDE. Puede añadir al final los comentarios que desee.

Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
------------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------------	---------------

VESTIRSE Y ASEARSE*

¿Su hijo/a es capaz de?:

¿Vestirse, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?

¿Enjabonarse el pelo?

¿Quitarse los calcetines?

¿Cortarse las uñas?

LEVANTARSE**

¿Su hijo/a es capaz de?:

¿Levantarse de una silla baja o del suelo?

¿Acostarse y levantarse de la cama o ponerse de pie en la cuna?

COMER***

¿Su hijo/a es capaz de?:

¿Cortar la carne con el cuchillo?

¿Llevarse una taza o un vaso a la boca?

¿Abrir una caja de cereales nueva?

CAMINAR****

¿Su hijo/a es capaz de?:

¿Caminar al aire libre en terreno llano?

¿Subir cinco escalones?

Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades

Bastón de puño****

Ayudas técnicas para vestirse(gancho para botones, tirador de cremallera, calzador de mango largo, etc.)*

Andador****

Adaptaciones para o cubiertos o lápices***

Muletas****

Silla adaptada****

Silla de ruedas****

Otros (especificar:_____)

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
------------------------------	-----------------------------	----------------------------	---------------------------	---------------

HIGIENE PERSONAL ♣

¿Su hijo/a es capaz de?:

¿Lavarse y secarse todo el cuerpo?

¿Entrar y salir de la bañera?

¿Sentarse y levantarse del váter u orinal?

¿Cepillarse los dientes?

¿Peinarse o cepillarse el pelo?

DESTREZA ♦

Su hijo/a es capaz de?:

¿Coger y bajar de una estantería, situada justo por encima de la cabeza, un objeto pesado como un libro o una caja de juegos?

¿Agacharse para recoger un papel del suelo?

¿Ponerse un jersey por la cabeza?

¿Girar la cabeza y mirar hacia atrás por encima del hombro?

PRENSIÓN ♠

¿Su hijo/a es capaz de?:

¿Escribir o hacer garabatos con un lápiz?

¿Abrir la puerta de un coche?

¿Abrir un tarro abierto previamente?

¿Abrir y cerrar un grifo (no monomando)?

¿Girar el pomo de una puerta y empujarla para abrirla?

ACTIVIDADES ♥

¿Su hijo/a es capaz de?:

¿Hacer recados o compras?

¿Subir y bajar de un coche, de un coche de juguete o de un autobús?

¿Montar en bicicleta o en triciclo?

¿Hacer tareas domésticas como lavar los platos, sacar la basura, hacerse la cama o limpiar su habitación?

¿Correr y jugar?

Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades

Adaptación para elevar la taza del váter ♣

Barra en la bañera ♣

Asiento en la bañera ♣

Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del suelo ♦

Abridor de botes de cristal ♠

Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del baño ♣

Señale par qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD

Higiene personal ♣

Agarrar y abrir cosas ♠

Coger cosas ♦

Recados y tareas domésticas ♥

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

Estamos interesados en conocer el grado de dolor que tiene su hijo a causa de la enfermedad que padece.

En la siguiente línea horizontal graduada de 0 (SIN DOLOR) a 100 (DOLOR MUY INTENSO), señale con un cruz el grado de dolor que usted piensa que ha tenido su hijo/a A CAUSA DE SU ENFERMEDAD DURANTE LA SEMANA PASADA.

Ningún dolor 0 _____ 100 Dolor muy intenso

Considerando todos los aspectos en que la enfermedad afecta a su hijo/a, valore cómo se desenvuelve en su vida diaria.

Señálelo con una cruz en la siguiente línea horizontal, graduada de 0 (SE DESENVUELVE MUY BIEN) a 100 (SE DESENVUELVE MUY MAL).

Muy bien 0 _____ 100 Muy mal

FUENTE: https://www.reumaped.es/images/site/pdf/cuestionarios/CHAQ_ES.pdf

ANEXO 3

Instrumento de Medición de ACRPedi en AIJ

1) Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0= SIN actividad

10= MUCHA actividad

2) Evaluación global del padre/paciente de "sentirse bien".

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0= MUY BIEN

10= MUY MAL

3) Cuenta de articulaciones con artritis

4) Cuenta de articulaciones limitadas

5) Niveles de VSG

6) Habilidad funcional: Tomado del valor obtenido de la escala de funcionalidad
CHAQ

Paciente	Escala global medico	Escala global paciente/familiar	Habilidad funcional	#articulaciones artritis	#articulaciones limitadas	VSG	ACRPedi

FUENTE: Gianini EH, et al, Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis.
Arthritis Rheumatology. 2007. 40 (7), 1202-9

ANEXO 4

Hoja de recolección de datos

A partir del expediente clínico de cada paciente se toman los datos relaciones a su condición un mes previo al inicio del tratamiento tomándose estos datos como basales, y posterior al mes, 6 meses y estado actual a diciembre del 2017 de iniciado el tratamiento con Tocilizumab tomando en cuenta CHAQ, JADAS, PCR, VSG y ACRPedi. La información se vaciará en una tabla como la siguiente:

Paciente	F. N	NSS	Sexo	Edad actual	Edad al dx	Tx previo a Tocilizumab	Tiempo evolución enfermedad previo a tocilizumab	Edad inicio de tocilizumab	Fecha inicio Tocilizumab	Dosis inicial	Dosis actual
			1 M 2 F	Años	Años	1 MTX 2 SZ 3 LFN 4 MMF 5 CSP 6 PDN 7 MPD IV 8 MPD IA 9 ADA 10ANK 11 ETN 12 IGIV					

Basal				1 mes de Tx					6 meses de Tx					Estado actual Dic 2017				
CHAQ	JADAS	VSG	PCR	CHAQ	JADAS	VSG	PCR	ACR	CHAQ	JADAS	VSG	PCR	ACR	CHAQ	JADAS	VSG	PCR	ACR

Efectos adversos	Uso esteroide VO 2017	Uso de otros FARMES 2017
	0 SI 1 NO	1 SI 2 NO

BIBLIOGRAFIA

1. Quartier P. Current treatments for juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):511-516.
2. Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2), 390-392
3. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. 2011;377(9783):2138-2149.
4. Mellins E, Macaubas C, Grom A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(7):416-426.
5. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2385-2395.
6. Bruck N, Schnabel A, Hedrich C. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clinical Immunology*. 2015;159(1):72-83.
7. Tsai H, Lee J, Yu H, Wang L, Yang Y, Chiang B. Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A ten-year retrospective study. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2012;111(10):542-549.
8. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(9):931-934.
9. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2017;Volume 8:125-135.
10. Stoll M, Cron R. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(1).
11. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Immunology*. 2012;142(2):176-193.

12. Webb K, Wedderburn L. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2015;27(5):505-510.
13. Tanaka T, Kishimoto T. The Biology and Medical Implications of Interleukin-6. *Cancer Immunology Research*. 2014;2(4):288-294.
14. MacRae V, Wong S, Farquharson C, Ahmed S. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2006;18:1011-1018
15. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio G, Martini A. Correlation of Serum Interleukin-6 Levels with Joint Involvement and Thrombocytosis in Systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(9):1158-1163.
16. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(3):818-825.
17. Woo P, Wilkinson N, Prieur A, Southwood T, Leone V, Livermore P 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 Research & Therapy*. 2005;7(6):R1281-1288
18. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *The Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
19. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2385-2395.
20. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of

- an open-label extension study in Japan. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;72(4):627-628.
21. Horneff G. Biologic-Associated Infections in Pediatric Rheumatology. *Current Rheumatology Reports*. 2015;17(11).
 22. Villezcas-Carbajal JO et al. Tratamiento con terapia bioógica en pacientes con artritis idopatica juvenil. *Reumatología clínica*. 2018;14(1):23.
 23. Rosales-Don Pablo VM, et al. *Reumatología clínica*. 2018;14(1):170.
 24. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61(5):658-666.
 25. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):1-8
 26. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of healt status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(12):1761-1769.
 27. Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman B. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(8):1768-1774.
 28. Giannini E, Ruperto N, Ravelli A, Lovell D, Felson D, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(7):1202-1209.
 29. Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11(5):575-588.
 30. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;75(9):1654-1660.