



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EXPERIENCIA DEL USO DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN EL PERIODO DE
ENERO 2010 A ENERO 2020 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ANA KAREN PEÑAFIEL VICUÑA

TUTOR:

DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2021



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.

**EXPERIENCIA DEL USO DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN EL PERIODO DE
ENERO 2010 A ENERO 2020 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



DR. JOSE NICOLAS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA



DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO
ASESORA METODOLÓGICA



DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS

INDICE

I.	ANTECEDENTES	4
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
IV.	JUSTIFICACIÓN	27
V.	OBJETIVOS	28
VI.	METODOLOGÍA.....	29
VII.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	31
IX.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
X.	RESULTADOS.....	34
XI.	DISCUSIÓN.....	44
XII.	CONCLUSIONES.....	48
XIII.	REFERENCIAS	49
I.	ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	54

I. ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término amplio que describe un grupo clínicamente heterogéneo de artritis de causa desconocida definidas por la presencia de artritis de más de 6 semanas de duración en pacientes menores de 16 años. Abarca varias categorías de enfermedades, cada una de las cuales tiene una presentación, manifestaciones clínicas y etiopatogenia distintos. Es un diagnóstico de exclusión entre todas las posibles causas de artritis crónica en la infancia (1).

CLASIFICACIÓN

En 1995, el Grupo de Trabajo de Clasificación del Comité Permanente de Pediatría de la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) propuso una clasificación de las artritis idiopáticas de la infancia con el objetivo de lograr la homogeneidad dentro de las categorías de enfermedades para facilitar mejor la investigación clínica y básica, y eliminar las inconsistencias resultantes de las diferencias entre las clasificaciones del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) (2).

Tabla 1 . Clasificación actual de artritis idiopática juvenil (ILAR).

Subtipo AIJ	Criterios ILAR 2001
Sistémico	Artritis en ≥ 1 articulación Fiebre persistente (al menos 2 semanas de duración) ≥ 1 de los siguientes: erupción eritematosa evanescente, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, serositis (pleural, pericárdica)
Poliarticular FR NEGATIVO	Artritis en ≥ 5 articulaciones en los primeros 6 meses
Poliarticular FR POSITIVO	Artritis en ≥ 5 articulaciones en los primeros 6 meses
Oligoarticular	Artritis en 2 a 4 articulaciones en los primeros 6 meses de forma persistente
Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis ≥ 2 de los siguientes: Sacroileítis o dolor lumbar inflamatorio, HLA-B27 +, niño ≥ 6 años de edad, antecedentes familiares (espondiloartritis, artropatía enteropática, artritis reactiva, uveítis)
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis ≥ 2 de los siguientes: dactilitis, picaduras de uñas u onicólisis, psoriasis en un familiar de primer grado
Artritis indiferenciada	No cumple los criterios para ninguno de los subtipos anteriores O cumple los criterios para dos o más subtipos

Fuente: Petty, Ross E., MD., Textbook of pediatric rheumatology. Eight edition. 2021.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ tiene una incidencia global estimada de entre 1 y 22 casos por 100.000 niños menores de 16 años, probablemente esta subdiagnosticada. La incidencia y prevalencia de la enfermedad en México se desconoce, aunque en la clínica de artritis del Instituto Nacional de Pediatría se diagnostican en promedio 31 casos al año y con un registro de 182 pacientes hasta el 2015 (3).

La prevalencia global combinada calculada según 29 informes globales fue 32.6 por 100.000 niños caucásicos. Las tasas de prevalencia mundial son más variables que las tasas de incidencia, lo que puede estar relacionado con el acceso a la atención médica (4). También se ha descrito la incidencia según la clasificación de AIJ que se describe en el siguiente cuadro (2).

Tabla 2. Epidemiología según la clasificación de AIJ

Subtipo JIA	Epidemiología
Sistémico	10% de los casos de AIJ
Poliarticular FR NEGATIVO	18 a 30% de los casos de AIJ predominio femenino
Poliarticular FR POSITIVO	Raras, < 5% de los casos de AIJ
Oligoarticular	40 a 50% de los casos de AIJ predominio femenino
Artritis relacionada con entesitis	15 a 20% de los casos de AIJ predominio masculino edad de inicio 10 años
Artritis psoriásica	5 a 10% de los casos de AIJ
Artritis indiferenciada	5% de los casos de AIJ

Fuente: Belot A. New classification for juvenile idiopathic arthritis: Is the Tower of Babel falling? Joint Bone Spine. 2018

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia aún no está clara. La teoría más aceptable apoya la influencia de los mecanismos inmunogénicos secundarios a diferentes factores genéticos y ambientales. Las infecciones, estrés y traumatismos, se consideran como factores etiológicos responsables con mayor frecuencia (5). La microbiota intestinal está emergiendo como un factor relevante de las enfermedades autoinmunes, incluida la AIJ, según estudios recientes. La mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes entre los pacientes con AIJ sugiere la base genética de la enfermedad. (6) El antígeno leucocitario humano (HLA) B27 y los otros tipos de tejido HLA son los factores genéticos más mencionados, varias infecciones se consideran responsables de la patogenia de la AIJ: infecciones

entéricas, parvovirus B19, rubéola, paperas, hepatitis B, virus de Epstein-Barr, infecciones por micoplasma y clamidia (7,8).

Los posibles linfocitos T inducidos por disparadores y las citocinas secretadas conducen a la destrucción de las articulaciones. Los macrófagos, inducidos por mediadores secretados, producen citocinas proinflamatorias interleucina (IL) 1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) $-\alpha$. Así, los marcadores de fase aguda proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentan y la inflamación aguda de las articulaciones se produce con un aumento del líquido sinovial. La inflamación sinovial (sinovitis) se caracteriza por hipertrofia vellosa e hiperemia del tejido subsinovial. El porcentaje de linfocitos T en los líquidos sinoviales varía entre los diferentes subtipos de AIJ, lo que posiblemente explica la diferencia en la respuesta al tratamiento entre los subgrupos de AIJ (1).

SUBTIPOS AIJ

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

Es una enfermedad bastante particular, bien diferenciada de las otras formas de AIJ tanto por sus características clínicas como por su patogenia, tratamiento y complicaciones asociadas. Representa aproximadamente del 10% al 20% de los casos de AIJ, con tasas de incidencia que oscilan entre 0,4 y 0,8 niños por cada 100.000 niños. La edad máxima de presentación es de 1 a 5 años. Sin embargo, puede presentarse durante la niñez y la adolescencia. Se caracteriza por fiebre y artritis de al menos 2 semanas de duración acompañadas de al menos uno de los siguientes: erupción cutánea evanescente, linfadenopatía generalizada, hepatomegalia y / o esplenomegalia y serositis (1).

La fiebre es intermitente generalmente se acompaña de una erupción típica de color rosa salmón, que se presenta comúnmente en el tronco y las extremidades proximales y desaparece con la disminución de la fiebre. La artritis puede ser poliarticular, que incluye tanto articulaciones grandes como pequeñas. La fiebre y otros síntomas sistémicos pueden persistir durante meses, pero rara vez más de 6 meses. Se observa hepatoesplenomegalia y linfadenopatía en aproximadamente un tercio de los pacientes. Puede observarse serositis, que

incluye pericarditis y pleuritis, que se presenta con un marcado dolor en el pecho. El dolor abdominal y la mialgia pueden aparecer durante el pico de la fiebre. En los estudios de laboratorio puede existir la presencia de leucocitosis, anemia microcítica hipocrómica, trombocitosis, elevación de los reactantes de fase aguda y aumento del nivel de transaminasas. La elevación del nivel de ferritina es un tema relevante para la AIJs. Los autoanticuerpos, los ANA y el factor reumatoide (FR) son negativos. Las características clásicas no siempre están presentes al inicio de la enfermedad. Además, los síntomas y signos son inespecíficos y se superponen con otras afecciones inflamatorias y no inflamatorias lo que lleva a un retraso en el diagnóstico (8).

Las manifestaciones agudas son de duración variable, las sistémicas como fiebre, exantema y pericarditis tienden a remitir durante los primeros meses, pero pueden persistir durante años. Los predictores tempranos más importantes de artritis destructiva son poliartritis, trombocitosis, fiebre persistente o la necesidad de glucocorticoides sistémicos en los primeros 6 meses después del inicio de la enfermedad. La AIJ sistémica de inicio muy temprano, antes de los 18 meses de edad, puede estar asociada con peores resultados, incluida una artritis destructiva más severa, una mayor discapacidad y un retraso del crecimiento más severo. La artritis de cadera temprana también puede estar asociada con un peor pronóstico (9).

Estos pacientes a menudo requieren hospitalización por síntomas sistémicos graves al inicio o durante los brotes, requieren un tratamiento más intensivo y tienen una mayor morbilidad asociada a la enfermedad. Las complicaciones incluyen osteopenia, osteoporosis, retraso del crecimiento, artritis erosiva, amiloidosis, síndrome de activación de macrófagos (11).

El síndrome de activación de macrófagos (MAS), una complicación grave de AIJs que se ha asociado con una morbilidad y mortalidad elevada, se observa en el 5-8% de los casos. Es un proceso inflamatorio abrumador asociado con una sobreproducción de citocinas proinflamatorias, también conocida como "tormenta de citocinas". La sobreproducción de citocinas da como resultado la proliferación de células T y macrófagos bien diferenciados, que pueden infiltrarse

y exhibir actividad hemofagocítica en la médula ósea y en múltiples sistemas orgánicos (12).

Una iniciativa de colaboración de la European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology / Pediatric Rheumatology International Trials Organization propuso recientemente criterios para el SAM que complica la AIJ sistémica: pacientes febriles con AIJs confirmada o sospechada con ferritina > 684 ng / ml y dos de los siguientes: recuento de plaquetas $\leq 181 \times 10^9$ / L, aspartato aminotransferasa > 48 unidades / L, triglicéridos > 156 mg / dL, fibrinógeno ≤ 360 mg / dL. Aunque la demostración de hemofagocitosis prominente en la aspiración de médula ósea representa un hallazgo valioso, no se ha incluido en los criterios diagnósticos de SAM, ya que no se puede documentar en la etapa temprana de SAM (13).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La AIJ poliarticular se define como la artritis de cinco articulaciones o más durante los primeros 6 meses de la enfermedad. La enfermedad se divide en dos subgrupos, según la positividad de FR. La frecuencia de la enfermedad varía en diferentes regiones geográficas, siendo la frecuencia aproximada de AIJ poliarticular FR negativa del 11-30% y la de FR positiva del 2-10%. Ambos subgrupos de enfermedades son más comunes entre las niñas. La AIJ poliarticular FR negativa muestra una tendencia bifásica con picos de aparición entre los 2 y 4 años y entre los 6 y 12 años. El subgrupo FR-positivo es más común en la niñez y adolescencia tardía. En ambos subgrupos de enfermedades se observan fiebre leve, pérdida de peso y anemia. Además, podría desarrollarse hepatoesplenomegalia moderada y retraso leve del crecimiento (1).

La AIJ poliarticular seronegativa es una entidad que consta de tres subgrupos diferentes. El primero incluye una condición similar a AIJ oligoarticular con la participación de más de cuatro articulaciones en los primeros 6 meses; Las principales características de la enfermedad son el aumento del riesgo de uveítis, el desarrollo de artritis asimétrica, el inicio temprano de la enfermedad, el predominio femenino, la positividad de ANA y la asociación con HLA-DRB1 * 0801. El segundo subgrupo de enfermedad imita la AIJ poliarticular RF negativa

con inicio temprano de la enfermedad, afectación simétrica de las articulaciones pequeñas y grandes, negatividad de ANA y variación en el pronóstico de la enfermedad. El tercer subtipo de enfermedad muestra el peor pronóstico con mala respuesta al tratamiento y frecuentes secuelas de la enfermedad. De vez en cuando, la enfermedad puede aparecer con afectación oligoarticular que se extiende a poliartritis. La artritis de las pequeñas articulaciones de las extremidades superiores, las articulaciones metacarpofalángicas y la muñeca es típicamente simétrica. También se pudo ver la afectación de la cadera, la columna cervical y el hombro. La artritis temporomandibular está presente en la mayoría de los pacientes, lo que resulta en una microrretrognatia secundaria (4,14).

Estos subtipos de enfermedades se asocian con una alta tasa de daño, especialmente la afectación de la articulación de la cadera, que se relaciona con una alta morbilidad e intervenciones quirúrgicas. Aunque se pudo observar la afectación de las grandes articulaciones, la artritis simétrica de las pequeñas articulaciones es más típica. El curso clínico de la AIJ poliarticular FR positiva nos recuerda a la AR del adulto. Los nódulos subcutáneos, histológicamente similares a los nódulos observados en la AR, también se pueden observar en pacientes con RF positivos. Estos nódulos se resuelven espontáneamente y son paralelos a los niveles séricos de FR. La linfadenopatía y la hepatoesplenomegalia podrían acompañar a las otras características de la enfermedad durante el período de enfermedad activa. El nivel de transaminasas podría aumentar debido a la actividad de la enfermedad o secundariamente a la hepatotoxicidad de la terapia. El nivel de transaminasas disminuye en paralelo con la remisión de la enfermedad (15).

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

La AIJ oligoarticular es el subtipo de AIJ más común en los países desarrollados y generalmente se observa en pacientes mujeres menores de seis años. Se subdivide además en dos subgrupos: persistente (no más de cuatro articulaciones afectadas durante el curso de la enfermedad) y extendido (después del período inicial de 6 meses, el número total de articulaciones afectadas supera las cuatro) (1). El FR es negativo pero el ANA es positivo en el

70-80% de los pacientes. Se encuentra que el riesgo de uveítis es mayor en los pacientes positivos para ANA. La uveítis, más que la artritis, es el principal factor de discapacidad en ese grupo de pacientes. La AIJ oligoarticular afecta predominantemente a las articulaciones de las extremidades inferiores, como la rodilla y el tobillo. La articulación de la cadera rara vez se ve afectada. La afectación de las pequeñas articulaciones es bastante rara en esta entidad. (4) Dado que la afectación de las pequeñas articulaciones podría ser un signo temprano de psoriasis, los antecedentes familiares en particular deben evaluarse en este grupo. Típicamente, la enfermedad se presenta con monoartritis con excelente pronóstico y sin ninguna discapacidad funcional. La aparición de los síntomas puede ser repentina o insidiosa. La rigidez matutina podría presentarse al inicio de la enfermedad y, si no se trata, se vuelve más prominente en el curso posterior de la enfermedad e incluso se pueden ver cojera. La articulación afectada está inflamada y, a menudo, caliente, pero no suele ser muy dolorosa ni sensible. Estos niños no presentan signos sistémicos en general (16).

Los indicadores de laboratorio de inflamación pueden ser normales, aunque puede ocurrir una elevación leve a moderada de los niveles de VSG y PCR durante la fase aguda de la enfermedad. La VSG elevada y la artritis de las extremidades superiores son más comunes en pacientes con AIJ oligoarticular extendida. Se puede observar anemia leve y leucocitosis en pacientes con artritis aguda. La enfermedad se caracteriza por un curso clínico benigno, en general. Sin embargo, las erosiones debidas a la extensión a la poliartritis y la uveítis son dos de las posibles complicaciones graves. Se pudo observar una diferencia significativa en la longitud entre las extremidades, dependiendo de la extensión del daño articular. El retraso del crecimiento es raro. Aunque la remisión se logra con frecuencia, los brotes de la enfermedad pueden ocurrir muchos años después; por lo tanto, es obligatorio un seguimiento regular durante al menos 4-5 años (17).

Artritis relacionada con entesitis

Es un subtipo de artritis idiopática juvenil (AIJ) más común en los hombres, asociado en su mayoría con el antígeno leucocitario humano B27. Estos niños generalmente presentan oligoartritis asimétrica o poliartritis, predominantemente

de las articulaciones de las extremidades inferiores, asociadas con entesitis o sacroileítis. Si bien el diagnóstico sigue siendo clínico, la ecografía se utiliza cada vez más para detectar entesitis subclínica y para orientar las inyecciones en el lugar de la entesis. La resonancia magnética de la columna puede ayudar a detectar sacroileítis, cambios espinales inflamatorios de entesitis y en sitios pélvicos (18).

Las principales características de los pacientes son la negatividad de FR y ANA con hallazgos de entesopatía y artritis asimétrica de extremidades inferiores. Se informa positividad de HLA B27 en el 65-80% de los pacientes. La entesopatía representa la inflamación de los sitios de unión de los tendones a los huesos. El tendón de Aquiles es el sitio más comúnmente afectado. La inserción rotuliana del tendón del cuádriceps y las inserciones del calcáneo y metatarsiano de la fascia plantar también podrían verse afectadas. El sitio afectado se caracteriza por dolor y sensibilidad. Sin embargo, la entesopatía se puede observar en diferentes condiciones, como la fiebre mediterránea familiar, la enfermedad de Behçet, el síndrome de Osgood-Schlatter y la fibromialgia (19).

La afectación articular típica es la artritis oligoarticular asimétrica de las extremidades inferiores, siendo la rodilla y el tobillo los más afectados. Se cree que diferentes infecciones o traumas pueden desencadenar la enfermedad. La distinción más significativa de la AIJ oligoarticular es la afectación de las articulaciones de la cadera. Se puede observar artralgia prolongada de las extremidades inferiores al inicio de la enfermedad. Esta fase de la enfermedad no se caracteriza por afectación del esqueleto axial. La respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos es excelente con remisión completa o parcial. Si un intento de reducir la dosis de AINE o detener el AINE no tiene éxito se puede agregar un FAME convencional, el más estudiado sulfasalazina, ya que ha presentado buena respuesta incluso en pacientes con enfermedad axial pura (20).

Artritis psoriásica juvenil

De acuerdo con los criterios de ILAR, la enfermedad se define por artritis junto con una erupción psoriásica o dos de las siguientes: dactilitis; picaduras de uñas u onicólisis; psoriasis en un familiar de primer grado. Dado que la afectación

articular generalmente ocurre unos años antes del desarrollo de las manifestaciones cutáneas, el diagnóstico podría ser un desafío. La afectación articular varía desde artritis simétrica de articulaciones pequeñas hasta artritis asimétrica de articulaciones grandes de extremidades inferiores y finalmente puede progresar a poliartritis que imita la artritis reumatoide seropositiva. La afectación de la articulación interfalángica distal suele sugerir artritis psoriásica. En general, la artritis de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales e interfalángicas distales de uno o más dedos forma los dedos en forma de salchicha conocidos como dactilitis. En algunos pacientes se pueden observar características de ERA (entesitis, sacroileítis, espondilitis, etc.) (21).

Por lo general, las placas psoriásicas se observan en los lados extensores de las articulaciones, la piel con pelo, el ombligo y el perineo. Los cambios en las uñas, incluida la distrofia ungueal, la hiperqueratosis subungueal y la onicólisis, son comunes entre los pacientes con psoriasis, aunque son menos frecuentes en los pacientes sin artritis. Se pudo observar un aumento de los marcadores de fase aguda, anemia de enfermedades crónicas y trombocitosis. Los ANA se encuentran en títulos bajos o moderados en una proporción significativa de pacientes. La positividad de HLA B27 representa el 30% (22).

Artritis y uveítis idiopática juvenil

La uveítis representa una de las manifestaciones extraarticulares más graves de la AIJ, la detección periódica por parte de un oftalmólogo experimentado es de crucial importancia. Se informa que la frecuencia de uveítis anterior no granulomatosa asociada a AIJ (iridociclitis) es del 15-67% en varias regiones europeas. Se debe prestar más atención a las pacientes femeninas con AIJ oligoarticular ANA-positivas con inicio temprano de la enfermedad. El tipo de uveítis más frecuente es la uveítis anterior crónica (68,3%), seguida de la enfermedad anterior aguda (16,2%), la enfermedad anterior recurrente (12%) y la panuveítis (3,5%). El inicio de la uveítis en pacientes con AIJ oligoarticular suele ser insidioso y habitualmente asintomático, aunque la mitad de los niños podría presentar algunos síntomas relacionados con la uveítis (dolor, enrojecimiento, cefalea, fotofobia, alteración de la visión). Los pacientes con AIJ

poliarticular no muestran signos de afectación ocular al inicio de la enfermedad, pero del 5 al 10% de ellos desarrollan uveítis durante el curso de la enfermedad (23).

La uveítis sintomática aguda se observa en el 10-20% de los pacientes con ERA. La uveítis se caracteriza por ataques de iritis fotofóbica, dolorosa aguda unilateral o bilateral y con hiperemia de la esclerótica y conjuntiva. Los pacientes con positividad para HLA B27 son más propensos a desarrollar uveítis anterior aguda. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento conduce a complicaciones graves que incluyen queratopatía en banda, cataratas, glaucoma o ceguera. La frecuencia de ceguera secundaria a uveítis ha disminuido notablemente debido a los nuevos avances en el diagnóstico y el tratamiento en estudios recientes. Aunque se ha informado que la frecuencia de positividad de ANA entre pacientes con uveítis es tan alta como el 90% en países de Europa occidental, los estudios de Turquía mostraron que su porcentaje es menor. El enfoque de tratamiento inicial consiste en glucocorticoides locales o sistémicos. Para evitar los efectos adversos de los glucocorticoides o, en pacientes que no responden, se deben agregar a la terapia diferentes agentes: metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo y ciclosporina A. Los agentes biológicos se utilizan en pacientes con enfermedad resistente (infliximab, adalimumab, tocilizumab) . Las intervenciones quirúrgicas se reservan para pacientes con complicaciones de la enfermedad (24).

Diagnóstico y mediciones de la actividad de la enfermedad

El diagnóstico de AIJ se basa en criterios clínicos. En ocasiones, puede llevar tiempo establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, debido al curso insidioso de la enfermedad. Dado que no hay datos de laboratorio específicos para la enfermedad, los pacientes podrían recibir un diagnóstico erróneo al inicio de la enfermedad. Las características de laboratorio son útiles en el diagnóstico diferencial y en la definición de la subclasificación de la enfermedad (1).

Para la medición de la actividad de la enfermedad, se utilizan varias medidas en la evaluación de la actividad de la enfermedad (p. Ej., Escala analógica visual del padre / paciente, escala analógica visual del médico, número de articulaciones activas, anemia, recuento de trombocitos, VSG, puntuación de

Steinbrocker, etc.) pero ninguna de ellas ha demostrado ser totalmente exacto. Se han establecido muchos instrumentos diferentes para medir la actividad de la enfermedad de AIJ: Informe de Evaluación Funcional de Artritis Juvenil, Escala de Evaluación Funcional de Artritis Juvenil, Puntaje de Actividad de Enfermedad de Artritis Juvenil (JADAS). Además, el Cuestionario de evaluación de la salud infantil (CHAQ) y el Inventario de calidad de vida pediátrica se desarrollaron con la intención de incorporar estimaciones del funcionamiento físico, social y mental en la evaluación de la salud. Entre los numerosos instrumentos disponibles para AIJ, CHAQ y JADAS son los más utilizados en la práctica habitual. El Colegio Estadounidense de Reumatología propuso mediciones que constan de cinco elementos que se utilizan en la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ (25).

Tratamiento

La inflamación crónica de las articulaciones limita notablemente la capacidad funcional y la productividad del paciente en la vida diaria. La razón subyacente de las complicaciones mencionadas es la inflamación que no está bajo control. Además de las complicaciones relacionadas con las articulaciones, podrían desarrollarse muchas otras complicaciones en pacientes no tratados, como retraso del crecimiento, uveítis, ceguera y MAS potencialmente mortal. También deben tenerse en cuenta los efectos adversos de los fármacos (por ejemplo, osteoporosis, retraso del crecimiento secundario a glucocorticoides, etc.). Por tanto, el tratamiento de la AIJ debe ser rápido y eficaz. No se debe subestimar la importancia de las medidas de apoyo, como una nutrición adecuada, suplementos de calcio y vitamina D (1).

El objetivo de la terapia debe ser multidimensional: controlar el dolor, preservar el rango de movimiento / fuerza muscular / función muscular, inducir la remisión de la enfermedad, manejar las complicaciones sistémicas y facilitar el desarrollo físico y psicosocial normal. La duración del tratamiento debe ajustarse cada 3 meses, hasta que se logre el objetivo del tratamiento. La actividad de la enfermedad debe evaluarse periódicamente (cada 1 a 6 meses). Se utilizan diferentes instrumentos en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Los índices de actividad de la enfermedad deben usarse para determinar los

objetivos del tratamiento. Además, el cumplimiento del paciente y de los padres, el subtipo de AIJ y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento no deben ignorarse para optimizar el mejor objetivo de tratamiento (26).

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan el enfoque inicial tradicional. El ibuprofeno, indometacina, tolmetina y naproxeno son los agentes más utilizados. Este grupo de fármacos se utiliza especialmente en niños menores de 12 años. En pacientes con AIJ oligoarticular, los AINE podrían inducir la remisión de la enfermedad. Las principales características de los fármacos son su efecto analgésico en dosis más bajas y su efecto antiinflamatorio cuando se utilizan en dosis más altas. La respuesta al tratamiento se observa en los primeros 1-3 días con alivio del dolor (1).

Corticoesteroides

Este grupo de fármacos se caracteriza por la actividad antiinflamatoria más potente. Sin embargo, el uso es limitado debido a los numerosos efectos secundarios y la baja eficacia en la prevención de la destrucción de las articulaciones. Se ha demostrado que la administración intraarticular (acetato de metilprednisolona, hexacetónido de triamcinolona) es eficaz para inducir la remisión en pacientes con AIJ oligoarticular, incluso con una sola inyección. La administración oral o parenteral de esteroides tiene la capacidad de reducir los síntomas sistémicos en pacientes con la forma sistémica de la enfermedad. Los síntomas como dolor en las articulaciones, hinchazón, sensibilidad o carditis relacionada con la enfermedad, hepatitis, enfermedad pulmonar y fiebre muestran una respuesta significativa al tratamiento con esteroides. Sin embargo, debido a los numerosos efectos secundarios, se recomienda el uso en dosis bajas o en días alternativos en pacientes en los que se ha logrado el control de la enfermedad. La dosis de esteroides generalmente utilizada es de hasta 1 mg / kg / día. La dosis podría aumentarse hasta 1-2 mg / kg / día en pacientes con insuficiencia cardíaca o taponamiento secundario a carditis o pericarditis. Los pacientes con presentación clínica grave de AIJ sistémica deben ser tratados con una dosis alta de esteroides (30 mg / kg / día) durante tres días consecutivos (27).

FÁRMACOS ANTIREUMÁTICOS MODIFICADORES DE ENFERMEDADES

Metotrexato

El metotrexato es un antagonista del folato, que ha demostrado ser un fármaco bastante eficaz y seguro con una actividad duradera. La dosis de tratamiento recomendada es de 10 a 15 mg / m² / semana o de 0,5 a 1 mg / kg / semana. La mayoría de los pacientes muestran una respuesta en las primeras 2-3 semanas de tratamiento. En ocasiones, puede llevar algún tiempo lograr la respuesta al tratamiento. Se utiliza ácido fólico o ácido folínico a una dosis de 1 mg / kg / día para reducir los efectos adversos que incluyen supresión de la médula ósea, náuseas, ulceraciones orales y caída del cabello. No se debe olvidar el hecho de que el ácido folínico disminuye la actividad del metotrexato (28).

Sulfasalazina

Diferentes estudios han informado de la eficacia de la sulfasalazina en pacientes con AIJ, especialmente en las formas de la enfermedad relacionadas con oligoarticular y entesitis. La respuesta al tratamiento se logra en 6-8 semanas de tratamiento, en general. Dolor de cabeza, erupción cutánea, toxicidad gastrointestinal, mielosupresión, hipogammaglobulinemia y reacciones alérgicas son algunos de los posibles efectos adversos. La dosis inicial es de 10-20 mg / kg / día, aumentando gradualmente hasta 50 mg / kg / día en las siguientes semanas (29).

Otros DMARD utilizados en JIA

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidina utilizado en casos de intolerancia al metotrexato. Estudios anteriores demostraron que la leflunomida es equivalente al metotrexato en el tratamiento de AIJ. La ciclosporina-A es el inhibidor de la calcineurina comúnmente utilizado en pacientes con MAS sistémico asociado a AIJ. No tiene ningún efecto sobre el daño articular (30).

Tratamiento biológico

El avance de la terapéutica biológica durante los últimos 15 años ha conducido a una mejora notable en el tratamiento de la AIJ. En la era biológica, la tasa de daño articular disminuyó y la remisión lograda de la enfermedad aumentó con un mayor número de pacientes con enfermedad inactiva. A pesar de los resultados

prometedores de estos medicamentos, el bloqueo de vías inmunológicas importantes requiere un control de seguridad detallado. Sin embargo, estudios previos informaron la seguridad de los agentes biológicos (31).

Etanercept: Etanercept es una proteína de fusión que se une al TNF α soluble, disminuyendo la señalización mediada por el receptor de TNF corriente abajo. Etanercept es un agente biológico con una eficacia relevante en el tratamiento de la artritis periférica. Ha demostrado ser la opción de tratamiento más eficaz en pacientes con AIJ poliarticular. La dosis del fármaco es de 0,8 mg / kg / semana. La eficacia de etanercept se vuelve más prominente después de la segunda o tercera dosis. El efecto adverso más común es la reacción local en el lugar de la inyección. Por lo tanto, el medicamento debe administrarse a diferentes partes del cuerpo. Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior son menos frecuentes, mientras que las infecciones graves que requieren hospitalización son extremadamente raras (32).

Infliximab: Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que tiene una alta afinidad por el TNF α . A diferencia del etanercept, el infliximab se une al TNF α soluble y unido a la membrana. Su eficacia en la terapia de AIJ se ha demostrado previamente. La dosis en uso es de 3-6 mg / kg / 4-8 semanas (dosis máxima 200 mg). Las espondiloartropatías, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis psoriásica y la uveítis muestran una respuesta particularmente excelente al tratamiento con infliximab. El uso combinado de infliximab con metotrexato aumenta notablemente la eficacia del fármaco. Aparte de las infecciones leves del sistema respiratorio superior, la frecuencia de infecciones graves y oportunistas es normal. En comparación con otros antagonistas del TNF, las reacciones alérgicas durante la infusión intravenosa parecen ser más frecuentes (29).

Adalimumab: Adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une al TNF α . La dosis habitual es de 24 mg / m² / 15 días (máximo 40 mg). El uso combinado de adalimumab con metotrexato mejora la actividad del fármaco. Se ha demostrado que es un fármaco eficaz y seguro como primera o segunda línea de terapia de AIJ (33).

Anakinra: Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 humano recombinante. Se administra por vía subcutánea en dosis de 2-10 mg / kg / día (máximo 200 mg). Dado que la IL-1 juega un papel importante en la patogenia de la AIJs, los estudios multicéntricos mostraron la eficacia y seguridad de anakinra en el tratamiento de AIJs. Ocasionalmente, el dolor de la inyección y las reacciones locales en el lugar de la inyección dificultan su uso. En general, es un fármaco bien tolerado y raras veces se observan infecciones graves (34).

Canakinumab: Canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une específicamente a IL-1 β . Un estudio multicéntrico informó su eficacia en pacientes con AIJ sistémica. La dosis recomendada es de 4 mg / kg / cada 4-8 semanas para niños de menos de 40 kg de peso y 150 mg cada 4-8 semanas para niños de más de 40 kg. Canakinumab se usa en muchas afecciones autoinflamatorias. Debido a una vida media más prolongada y reacciones locales menos frecuentes en el lugar de la inyección en comparación con anakinra, los médicos lo eligen comúnmente como terapia de primera línea. Los estudios anteriores informaron una frecuencia ligeramente mayor de infecciones en los pacientes tratados, en comparación con el placebo (35).

Tocilizumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al receptor de IL-6, se introdujo en la década del 2010, actúa inhibiendo las cascadas de señalización cis y trans que involucran el transductor de señal de la Janus quinasa y el activador de la vía de transcripción, desempeñando un papel crucial en la modulación no solo de la inflamación articular, sino también de las manifestaciones extraarticulares y comorbilidades de la artritis reumatoide, tales como como fatiga, anemia, pérdida de masa ósea, depresión, diabetes tipo 2 y aumento del riesgo cardiovascular (1).

Interleucina 6 en AIJ

La IL-6 es una citocina pleiotrópica producida principalmente por monocitos y neutrófilos tras la activación de receptores tipo toll, con una actividad proinflamatoria predominante que regula tanto el sistema inmune innato como el adaptativo. Tras la estimulación de IL-6, las células endoteliales producen quimiocinas, que conducen al reclutamiento de otras células inmunitarias y, junto con otros mediadores proinflamatorios, a la estimulación de las células B y la

diferenciación de las células T. Como consecuencia, la IL-6 promueve la producción de anticuerpos, al provocar la maduración de las células B, y junto con el TGF- β estimula a las células T vírgenes para que se diferencien en células T auxiliares 17 (Th17) y aumenten la producción de IL-17 a través de células Th17. Induce la secreción de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), por los hepatocitos y activa sinoviocitos similares a los fibroblastos, que a su vez son una fuente importante de la propia citocina en la sinovia articular e induce la producción de autoanticuerpos por estimulación de las células B (36). La IL-6 juega un papel central en la patogénesis de la artritis reumatoide, como lo confirma la elevación masiva de sus niveles tanto en el suero como en el líquido sinovial con una clara correlación con la gravedad de la enfermedad y la progresión radiológica de la afectación articular. Desde la fase más temprana de la enfermedad, la IL-6 es crucial para la migración de neutrófilos a las articulaciones y para la posterior transición de la inflamación aguda a la crónica al aumentar el reclutamiento de monocitos y conducir a un cambio de neutrófilos a infiltración de monocitos de la sinovia. La persistencia de la inflamación articular conduce a un daño articular caracterizado por erosiones óseas dependientes de osteoclastos y estrechamiento del cartílago producido por metaloproteinasas de la matriz (37).

Independientemente de sus efectos inflamatorios, la IL-6 está directamente implicada en la activación de los osteoclastos al inducir la liberación del ligando de receptor activador para el factor nuclear KB (RANKL) por las células sinoviales de tipo fibroblasto. La acción de la IL-6 es el resultado de la interacción con un receptor específico (IL-6R) compuesto por una subunidad del receptor no señalizador que existe tanto soluble (sIL-6R) como unida a la membrana (presente solo en células T, hepatocitos, células B activadas, neutrófilos y macrófagos); y dos subunidades gp130 transductoras de señal, que transducen la señal a través de la vía JAK-STAT. Puede interactuar con la subunidad unida a la membrana en la vía de señalización clásica (cis-) que activa la respuesta de fase aguda y participa en los efectos metabólicos, la defensa contra infecciones y la regeneración tisular. Por otro lado, la interacción entre el complejo IL-6 / sIL-6R y las subunidades gp130 activa la vía de señalización

trans en diferentes células (como endoteliales, músculo liso y células neurales), dando como resultado efectos proinflamatoria de la IL-6 (38).

IL-6 se ha asociado claramente con la inducción de la reacción de fase aguda, incluida la producción de hepcidina, que es un regulador de la homeostasis del hierro mediante la inhibición de la absorción intestinal de hierro y la movilización de hierro dependiente de ferroportina de los macrófagos. Por lo tanto, la alta expresión de IL-6 durante la inflamación sostenida es un factor clave en el desarrollo de anemia por enfermedad crónica. También está implicada en la aterosclerosis, la activación de las células endoteliales, los efectos protrombóticos sobre las plaquetas y la promoción de la proliferación del músculo liso y la acumulación de lípidos de los macrófagos, por lo tanto los niveles séricos de IL-6 y PCR se asocian con un mayor riesgo cardiovascular (39).

Dosis

Tocilizumab se utiliza en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica que no responden al tratamiento convencional, particularmente en aquellos con artritis activa que no muestran mejoría y en pacientes con AIJ poliarticular que sean mayores de dos años, solo o en combinación con metotrexato.

La dosis recomendada es en **AIJ sistémica**: Pacientes menores de 30 kg.- 12 mg / kg cada 2 semanas, mayores de 30 kg.- 8 mg / kg cada 2 semanas, en **AIJ poliarticular**: Pacientes menores de 30 kg.- 10 mg / kg cada 4 semanas, mayores de 30 kg.- 8 mg / kg cada 4 semanas (1).

Eficacia

En cuanto a la eficacia de TCZ, En AIJ sistémica Yokota et al. llevaron a cabo un ensayo de fase II con dosis escalonadas de tocilizumab en 11 pacientes con AIJ que habían recibido corticosteroides a largo plazo en dosis altas, todos los pacientes alcanzaron PCR negativa a las 2 semanas después de tres dosis de infusión de tocilizumab. Diez de 11 pacientes lograron una mejoría desde el inicio de $\geq 30\%$ o $\geq 50\%$ (40). Woo y sus colegas también obtuvieron un resultado similar con un ensayo abierto de dosis únicas ascendentes de tocilizumab en 18 niños caucásicos con AIJ sistémica activa. Once de 18 pacientes completaron el estudio logrando al menos ACR Pedi 30, y ocho de ellos lograron ACR Pedi 50

en 8 semanas. No se observaron eventos adversos graves y nadie interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso (41). Ambos estudios preliminares concluyeron que 8 mg / kg de tocilizumab se pueden infundir de forma segura a intervalos de dos semanas con buenos resultados.

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fase III en Japón en 43 pacientes con AIJ que alcanzaron una respuesta ACR Pedi 30 con tocilizumab en la fase inicial, el 80% mantuvo un valor negativo de PCR con respuesta ACR Pedi 30 al final de las 48 semanas, en comparación con el 17% del grupo controlado con placebo. El período sostenido de remisión después de la fase inicial fue significativamente más largo en el grupo tratado con tocilizumab que en el grupo controlado con placebo (40).

En sucesión a los ensayos de fase II y fase III en Japón, se realizó un estudio de extensión para evaluar la eficacia y seguridad de la infusión de tocilizumab quincenal a largo plazo, con un período de observación promedio de 3.4 años, 58 de los 67 pacientes permanecieron en tratamiento continuo con tocilizumab. En la observación final, > 80% de los pacientes mostraron una mejoría $\geq 50\%$ en la puntuación ACR Pedi, el 61% mostró una mejoría del 90% y el 33% de los pacientes no recibieron tratamiento con glucocorticoides. Este estudio de seguimiento a largo plazo indica claramente que tocilizumab es seguro, bien tolerado y tiene potencial para mantener la remisión de la AIJ a largo plazo (42).

La eficacia para AIJ de curso poliarticular se reveló por primera vez en Japón a partir de un estudio multicéntrico abierto, 18 de los 19 pacientes que presentaron artritis activa refractaria o intolerante a otros medicamentos, incluido MTX, lograron una mejora > 50% en la puntuación ACR Pedi después de las 12 semanas iniciales mediante la infusión de tocilizumab cada cuatro semanas. El rendimiento de ACR Pedi 70 fue del 94,1% en la semana 24 y el rendimiento de ACR Pedi 90 aumentó de forma constante del 10,5% en la semana 12 al 64,7% en la semana 48 (43).

La Organización Internacional de Ensayos de Reumatología Pediátrica realizó un ensayo de retirada de fase III, aleatorizado, internacional, doble ciego,

denominado estudio CHERISH en 166 pacientes que alcanzaron una respuesta ACR Pedi 30 con tocilizumab en la fase inicial, al final de la semana 40, el 64,6% de los pacientes del grupo tratado con tocilizumab lograron una mejoría > 70% y el 45,1% de los pacientes lograron una mejora del 90% en su puntuación ACR Pedi (44).

En Polonia y Rusia se realizó un estudio de extensión a largo plazo del ensayo CHERISH original, se observó a 41 pacientes que habían alcanzado el ACR Pedi 70 sin eventos adversos en el punto final del estudio CHERISH original durante otras 27-89 semanas, recibiendo 8 mg / kg de tocilizumab cada 4 semanas. A las 24 semanas de entrar en este estudio de extensión, la tasa de respuesta de ACR Pedi 90 alcanzó el 80,5% desde el 73,2% al inicio. La tasa de enfermedad inactiva alcanzó el 76% desde el 63% al inicio y el 48% de los pacientes logró la remisión clínica con tocilizumab. Los eventos adversos severos ocurrieron a una tasa de 6.46 / 100 personas-año (45).

No hay evidencia clara sobre el momento ideal para la introducción de tocilizumab. Un estudio observacional retrospectivo de tocilizumab para soJIA realizado en Tailandia encontró que la intervención temprana fue significativamente superior a la intervención posterior para reducir la actividad de la enfermedad, aumentar la tasa de remisión, mejorar la función articular, permitir la abstinencia de esteroides y lograr el crecimiento (46).

Seguridad

Los eventos adversos relacionados con tocilizumab pueden afectar a distintos aparatos y sistemas, se presentan con una incidencia de aproximadamente > 10% Endocrino y metabólico: aumento del colesterol sérico (19% a 20%; niños y adolescentes: ≤2%). Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (≤36%), aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (≤22%) Local: Reacción en el lugar de la inyección (SubQ: Niños y adolescentes: 15% a 44%). Entre el 1 - 10%: Alteraciones cardiovasculares: hipertensión (6%), edema periférico (<2%), dermatológico: erupción cutánea (2%), endocrino y metabólico: hipotiroidismo (<2%), aumento del colesterol LDL (9% a 10%; niños y adolescentes: ≤2%), gastrointestinal: Diarrea (niños y adolescentes: ≥5%),

úlceras gástricas (<2%), gastritis (1%), úlcera de la mucosa oral (2%), estomatitis (<2%), dolor abdominal superior (2%), aumento de peso (<2%), hematológicos y oncológicos: leucopenia (<2%), neutropenia (niños y adolescentes <30 kg, grado 3: 26%; niños y adolescentes ≥30 kg, grado 3: 4%; adultos, grado 3: 3% a 4%), trombocitopenia (1%), hepático: aumento de la bilirrubina sérica (<2%), inmunológico: desarrollo de anticuerpos (niños y adolescentes: ≤6%; adultos: <2%; neutralizantes, adultos: ≤1%), infección: infección por herpes simple (<2%), sistema nervioso: mareos (3%), dolor de cabeza (7%), oftálmica: conjuntivitis (<2%), renal: nefrolitiasis (<2%), respiratorio: Bronquitis (3%), tos (<2%), disnea (<2%), nasofaringitis (7%), infección del tracto respiratorio superior (7%). El alto riesgo de infecciones oportunistas como la tuberculosis es bien conocido en pacientes que reciben biológicos, sin embargo en AIJ las infecciones oportunistas son infrecuentes, al igual que la perforación intestinal (39).

La reducción en el recuento de células sanguíneas, específicamente neutropenia y trombocitopenia, es un evento adverso dependiente de la dosis, se observa con frecuencia cuando se administra la dosis de 12 mg / kg, se trata de un cambio transitorio y reversible (47).

Ajuste de dosis (46)

Si presenta cualquier infección activa al momento de la administración del medicamento, se debe suspender.

Alteraciones Hematológicas

Neutropenia:

RAN > 1.000 / mm³ : Mantener la dosis.

RAN 500 a 1000 / mm³ : interrumpir la terapia; cuando RAN > 1.000 / mm³ , reanudar tocilizumab IV a 4 mg / kg (puede aumentar a 8 mg / kg según sea clínicamente apropiado) o reanudar SubQ tocilizumab cada dos semanas (aumentar la frecuencia a cada semana según sea clínicamente apropiado).

RAN <500 / mm³ : Suspender.

Trombocitopenia

Plaquetas 50.000 a 100.000 / mm³ : interrumpir la terapia; cuando el recuento de plaquetas sea > 100.000 / mm³ , reanudar el tocilizumab IV a 4 mg / kg

Plaquetas <50.000 / mm³ : Suspender.

Alteraciones hepáticas

ALT / AST > 1 a 3 (persistente): Considere reducir la dosis o interrumpir hasta que ALT / AST se haya normalizado.

ALT / AST > 3 a 5 (confirmado con la repetición de la prueba): Interrumpir hasta que ALT / AST <3 y luego reiniciar con una dosis reducida. Si existe un aumento persistente de ALT / AST > 3, suspenda.

ALT / AST > 5: Suspender.

Abatacept: Abatacept es una proteína de fusión recombinante que regula a la baja la estimulación de las células T, lo que conduce a una disminución de la activación de las células B y los macrófagos. El medicamento se usa en inyecciones mensuales a una dosis de 10 mg / kg. Su eficacia y seguridad en pacientes con AIJ poliarticular se ha informado en estudios previos. La falta de respuesta a otros agentes anti-TNF es una indicación de abatacept. A excepción de las infecciones leves que no requieren tratamiento hospitalario, no se han documentado infecciones oportunistas graves en pacientes tratados con este fármaco (48).

Rituximab: Rituximab es un anticuerpo monoclonal humano que aumenta la apoptosis de las células B y disminuye las células B maduras que portan CD20. Dado que las células B representan su objetivo principal, se muestra que es deficiente en todas las afecciones relacionadas con los linfocitos B. La dosis propuesta de este fármaco es de 375 mg / m² para tres o cuatro dosis. El rituximab se ha utilizado en pacientes pediátricos con lupus eritematoso como no indicado en la etiqueta. Los datos sobre la administración de rituximab en

pacientes con AIJ son limitados. Hay un estudio que informa su eficacia en AIJ. La vacunación contra bacterias encapsuladas es obligatoria antes del tratamiento con rituximab (29).

Tofacitinib / CP-690.550: Tofacitinib / CP-690.550 es un inhibidor selectivo de JAK que actúa inhibiendo JAK 1, JAK 2 y STAT 1. Actualmente, tofacitinib se utiliza en el tratamiento de la AR en adultos. Hay un estudio abierto en curso sobre tofacitinib en el tratamiento de AIJ (49).

Pronóstico

Las terapias biológicas novedosas, el tratamiento agresivo temprano y la administración intraarticular eficaz de esteroides han conducido a una mejora notable en el pronóstico de la AIJ. A pesar de este progreso, algunos pacientes todavía tienen una enfermedad activa con un curso clínico progresivo. Aunque la mayoría de los pacientes con AIJ oligoarticular logran la remisión, algunos de ellos aún no se resuelven totalmente. El riesgo de uveítis, erosiones articulares con desarrollo de secuelas graves y extensión de la enfermedad a enfermedad poliarticular hace que la AIJ oligoarticular sea una entidad que requiere un seguimiento cuidadoso con necesidad de un tratamiento precoz y agresivo en los casos de mayor riesgo. Los antecedentes familiares de la enfermedad, la afectación temprana de la articulación del tobillo y la cadera y un mayor número de articulaciones afectadas al inicio de la enfermedad son indicadores de mal pronóstico en los pacientes con ERA. La AIJ sistémica tiene varios pronósticos y la mayoría de los pacientes tienen un curso de enfermedad monocíclica. Sin embargo, la afectación articular en pacientes con AIJs suele persistir. La tasa de remisión aumenta notablemente y la tasa de daño articular disminuye junto con el tratamiento biológico. La respuesta al tratamiento biológico es menor en pacientes con artritis psoriásica en comparación con otros subtipos de AIJ. Se encontró que el porcentaje de estado de remisión alcanzado entre los pacientes con AIJ poliarticular RF-positivo y RF negativo y AIJ oligoarticular extendida era similar en pacientes bajo tratamiento biológico, particularmente etanercept. Se ha demostrado que los agentes biológicos son eficientes y seguros en pacientes con AIJ, a pesar de los informes de una mayor frecuencia de infecciones que a veces requieren hospitalización y de informes esporádicos de enfermedades

autoinmunes. Existe alguna evidencia de que el tratamiento con bloqueadores del TNF podría aumentar el riesgo de malignidad en los niños. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal clara ya que las enfermedades subyacentes y el uso concomitante de inmunosupresores también conllevan un riesgo de malignidad. La depresión frecuente, los trastornos del sueño, la ansiedad y la fatiga se informan con más frecuencia entre los pacientes con AIJ que entre los controles sanos. Por tanto, el seguimiento psicosocial podría mejorar el éxito del tratamiento. Los pacientes con AIJ son más propensos a sufrir enfermedades cardiovasculares que los controles sanos. El cribado ecocardiográfico de rutina mejora el pronóstico de la enfermedad (50).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis idiopática es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia, con una prevalencia estimada de 1 por cada 1,000 niños. Todas las formas de AIJ están asociadas con una disminución de la calidad de vida y el riesgo de daño articular permanente (1).

Las complicaciones de la enfermedad pueden variar desde actividad de la enfermedad, uveítis, retraso del crecimiento, osteoporosis secundaria al tratamiento hasta una de las complicaciones más graves que es el síndrome de activación de macrófagos. En los últimos 15 años, debido a las nuevas terapias que se han ido desarrollando ha habido una mejora notable en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil y el resultado a largo plazo, sin secuelas (4).

El tratamiento oportuno y agresivo es importante para proporcionar un control temprano de la enfermedad. Se encuentran disponibles varios tratamientos, como antiinflamatorios no esteroideos, cortico esteroides sistémicos y antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológica; sin embargo, hasta el 30% de los pacientes puede continuar con enfermedad activa. Por lo cual la terapia con medicamentos biológicos como tocilizumab que es un anticuerpo humanizado monoclonal actúa inhibiendo la señalización mediada por IL-6, ha proporcionado una mejoría sostenida y clínicamente significativa. Es fundamental reconocer los efectos adversos que causa este medicamento (50).

Los principales efectos adversos descritos asociados al uso de tocilizumab son infecciones de vías aéreas superiores, anomalías de laboratorio incluyeron elevaciones transaminasas (ALT, AST) 3 veces el límite superior de la

normalidad, neutropenia (menos de 1000 células/mm³), trombocitopenia (menos de 50 000 células/mm³) (45).

Por lo tanto, es importante estudiar los principales efectos adversos del uso del tocilizumab en los pacientes afectados que se atienden en el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, planteando la siguiente pregunta de investigación.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales es el perfil de efectos adversos asociados al uso de tocilizumab en pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2010 a Diciembre 2020?

IV. JUSTIFICACIÓN

La AIJ es la enfermedad reumatológica más frecuente en Pediatría, el impacto que produce depende de la forma de presentación, así mismo de tiempo de evolución. Evaluar a estos niños, implica considerar no sólo la enfermedad en sí, sino considerar su funcionalidad, el daño que ya ha producido la afección y las repercusiones en la calidad de vida (3) .

Existen diferentes terapias farmacológicas de primera línea (AINES, esteroides), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y terapias biológicas en aquellos pacientes que no han respondido a terapias convencionales, en este estudio se busca describir la experiencia en los pacientes que se han visto beneficiados con el uso de tocilizumab (Anti IL-6) (1).

A nivel del INP solo existe un estudio realizado en 2019; en el que se investigó el comportamiento epidemiológico durante 10 años, sin embargo, en este estudio se pretende ampliar un poco más en relación al tratamiento con tocilizumab y evolución clínica.

Es importante conocer los principales efectos adversos de este fármaco, con el fin de evitar toxicidad, posible daño a órganos terminales y ajuste de dosis individualizado.

No se ha realizado un análisis de la experiencia del uso de tocilizumab y los efectos adversos en el Instituto Nacional de Pediatría, las cuales podrían causar daño a diferentes órganos, por lo cual este estudio se propone identificar las variables que se hallan inmersas en la utilización de este medicamento biológico en artritis idiopática juvenil.

Con el presente trabajo, se espera obtener información que nos permita documentar y ofrecer un conocimiento más amplio de la experiencia clínica y los principales efectos adversos que presentan los pacientes tratados en esta institución. Finalmente, los resultados que se obtengan de este estudio aportaran al conocimiento de esta patología y servirá como punto de partida para futuras investigaciones comparativas con otros medicamentos biológicos, para establecer un beneficio clínico individualizado.

V. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Identificar la frecuencia de efectos adversos del tocilizumab ajustado a las características poblacionales de niños con diagnóstico de artritis idiopática juvenil en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo enero 2010 - enero 2020

Objetivos Específicos:

- Determinar si la enfermedad (artritis idiopática juvenil sistémica, artritis idiopática juvenil poliarticular) se encuentra controlada, parcialmente controlada o mal controlada según manifestaciones clínicas y estudios de laboratorio.
- Describir el tiempo de tratamiento con tocilizumab y documentar el número de veces que debido a los eventos adversos se requirió reajuste de dosis.

VI. METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO.

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal a través de la revisión de expedientes clínicos completos.

- Intervención: Observacional
- Direccionalidad: No aplica
- Seguimiento: Retrospectivo
- Fuente de Datos: Retrolectivos
- Análisis: Descriptivo
- Muestra: Heterodémica
- Tipo de Muestreo: No probabilístico
- Asignación: Sin asignación no intervención
- Tipo de Comparación: No aplica
- Tipo de Medición: Abierta

CARACTERÍSTICAS DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO

Servicio de Inmunología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, ubicado en Insurgentes Sur 3700 Letra C, Insurgentes Cuicuilco, 04530 Ciudad de México, CDMX, Hospital de referencia con tercer nivel de atención.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de 2 años a 18 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil en tratamiento con tocilizumab atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2010 a diciembre 2020.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo por conveniencia a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico artritis idiopática juvenil sistémica, evaluados en el INP en el período de enero del 2010 a diciembre del 2020 que cumplan con los criterios de inclusión.

VII. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos que cumplan criterios clínicos según la ILAR de artritis idiopática juvenil que se encuentren recibiendo tratamiento con tocilizumab.
- Expedientes que tengan información clínica y estudios de laboratorio completos

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no reciban tratamiento con tocilizumab
- Paciente con registros médicos incompletos.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

- Se revisarán todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico artritis idiopática juvenil sistémica que acuden al servicio de inmunoterapia de corta estancia del INP.
- Se realizará el llenado de la hoja de recolección de datos (ver Anexos) con las variables obtenidas del expediente en físico y electrónico sobre aspectos de la historia clínica, estudios de laboratorio y uso de tocilizumab.
- Se registrarán los resultados de la hoja de captura de datos en una base de datos de Excel.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida se registrará en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2019 en Windows 10. Se iniciará con la obtención de estadística descriptiva de las variables de interés, como frecuencia, distribución de edades y sexo. En variables cualitativas se determinarán frecuencias y porcentajes y en variables cuantitativas medidas de tendencia central (media, mediana, moda). Este análisis se hará a través del programa estadístico SPSS versión 22. Los resultados se presentarán en tablas y gráficas.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Edad	Edad actual al momento del estudio	Cuantitativa Continua	Años
Género	Condición orgánica con características fisiológicas y sexuales biológicas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre Mujer
Diagnostico	Diagnóstico específico de AIJ	Cualitativa	AIJ Sistémica AIJ poliarticular FR negativo AIJ poliarticular FR positivo AIJ oligoarticular extendida
Edad al inicio de Tocilizumab	Edad al inicio de terapia anti IL - 6	Cuantitativa	Años
Tiempo de uso de Tocilizumab	Tiempo que el paciente lleva recibiendo este tratamiento	Cuantitativa	Meses
Control de la enfermedad	Se valora con las manifestaciones clínicas y estudios de laboratorio para AIJS	Cualitativa	Controlada No controlada SI NO SI NO
Datos de actividad de la enfermedad.	- Fiebre en las últimas 4 semanas - Exantema en las últimas 4 semanas - Artralgias - Artritis -Presencia de Hepatoesplenomegalia - Presencia de linfadenopatía - Ferritina mayor 500 mg/dl - PCR menor 0,8 mg/dl - Plaquetas mayor 450.000 - VSG menor 20 mm/h - Leucocitosis mayor 20.000 - Neutrofilia	Cualitativa dicotómica	SI NO
MAS	Presencia de síndrome de activación de macrófago durante el tratamiento.	Cualitativa dicotómica	SI NO
Dosis ponderal de tocilizumab.	Dosis mensual por kilogramo de peso administrada al paciente.	Cuantitativa	Mg/kg
Tiempo de administración de tocilizumab	Tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la última dosis documentada en el expediente al momento dl estudio	Cuantitativa	Meses

Frecuencia de administración	Periodo de tiempo entre administración de una dosis y la siguiente.	Cualitativa	Quincenal Mensual
Efectos adversos del fármaco	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia	Cualitativa	Aumento de transaminasas más de 3 veces Aumento de transaminasas más de 5 veces Trombocitopenia Neutropenia Otros
Otros efectos adversos.	Problema médico secundario atribuido a la administración de tocilizumab.	Cualitativa	Ninguno Infección de vías respiratorias superiores Elevación de triglicéridos Anafilaxia Hiperbilirrubinemia menor a 3X IVU Elevación de fosfatasa alcalina Cefalea Náusea
Ajuste de medicamento o suspende	Cambio de dosis del fármaco o se suspende por alteraciones en estudios de laboratorio.	Cualitativa	Si No Suspensión en ocasión única. Suspensión definitiva.
Espaciamiento de dosis.	Ampliación del periodo de administración entre dos dosis debido a cambio en evolución del paciente.	Cualitativa dicotómica	Si No
Tratamiento conjunto.	Medicamento usado para tratamiento conjunto de AIJ.	Cualitativa	MTX AZT MMF MMF CAMBIO A MTX MTX CAMBIO A AZT MTX CAMBIO A MMF Ninguno
Tiempo de control de actividad de la enfermedad.	Tiempo transcurrido desde la primera dosis de tocilizumab hasta la mejoría en los síntomas de actividad de AIJ.	Cuantitativa	Semanas.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki 1975 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000, enmendada en 2013 así como también en las leyes y

reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII , capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad y los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica.

Se revisó la normatividad ética vigente para estudios de investigación clínicos. De acuerdo con la Ley General de Salud, este corresponde a un estudio sin riesgo (nivel 0); ya que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los pacientes.

Se solicitaron los expedientes médicos con el archivo de expediente clínico, de acuerdo a las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría. Los nombres de los participantes serán mantenidos en estricta confidencialidad. Los datos personales de los participantes serán almacenados de acuerdo con la Ley de protección de datos vigente.

X. RESULTADOS.

Se realizó la búsqueda intencionada de expedientes en el archivo clínico del hospital y el registro del área administrativa y del área de aplicación ambulatoria de terapias biológicas identificando 505 registros, de los cuales se excluyeron 461 expedientes por no contar con diagnóstico de AIJ sistémica, AIJ poliarticular o uso de tocilizumab.

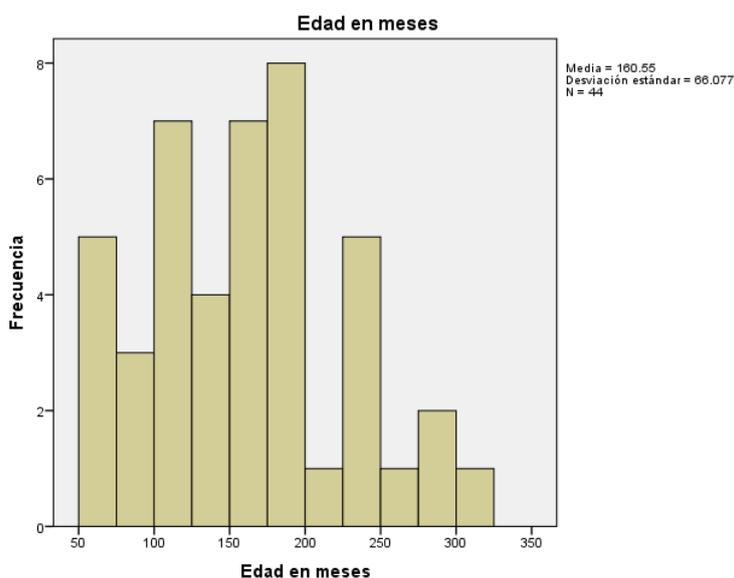
Al final se incluyeron un total de 44 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección del estudio.

Tabla 1.- Distribución de pacientes por género

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	34	77
Hombre	10	23
Total	44	100.0

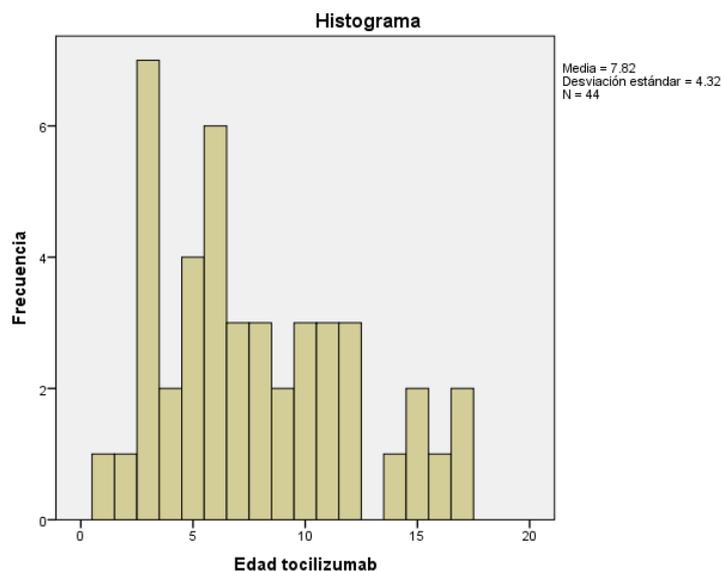
La distribución por género es de 77% fue de sexo femenino y 23% del masculino con una proporción de 3:1 mujeres por cada hombre.

Gráfico 1.- Edad actual de pacientes



La edad actual promedio fue de 160.55 meses (13 años 4 meses) con una desviación estándar de 66 meses (5.5 años), con un rango de 255 meses (21 años 3 meses), edad mínima de 4 años 9 meses, máximo de 26 años.

Gráfico 2.- Edad de inicio de tocilizumab



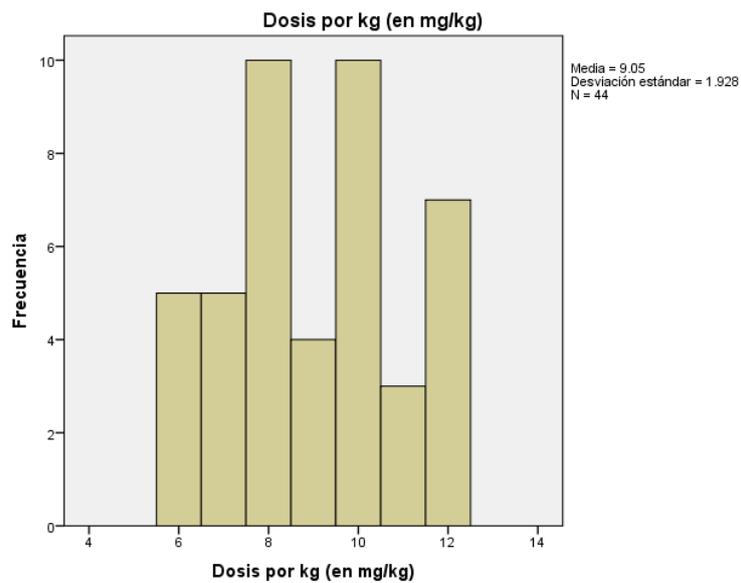
La edad media de inicio de tocilizumab fue de 7.82 años, mediana 7 años, (rango 11 meses -17 años), con desviación estándar de 4.3 años.

Tabla 2.- Frecuencia de tipos de AIJ en tratamiento con tocilizumab

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
AIJ sistémica	25	56.8
AIJ poliarticular FR negativo	9	20.5
AIJ poliarticular FR positivo	7	15.9
AIJ oligoarticular extendida	3	6.8
Total	44	100.0

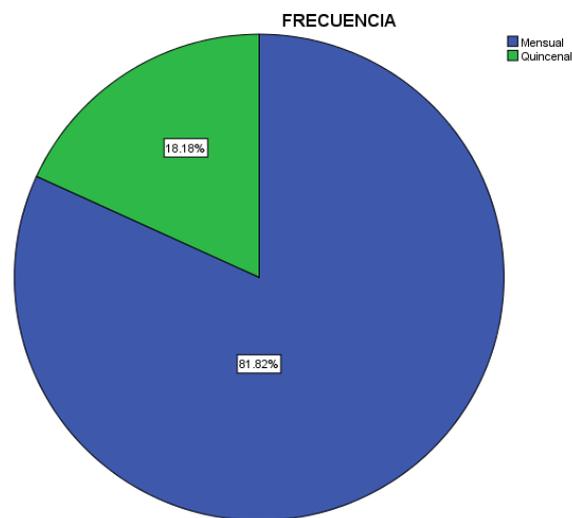
El diagnóstico más frecuente de pacientes que requirieron tratamiento con tocilizumab fue AIJ sistémica en 56.8% de los casos, seguida de AIJ poliarticular con factor reumatoide negativo en 20.5%.

Gráfico 3.- Dosis mensual por kilo de tocilizumab



La dosis ponderal por paciente tuvo una media de 9.06 mg/kg/dosis, con un rango de 6 a 12 mg/kg/dosis, en cada aplicación.

Gráfico 4.- Frecuencia de administración de tocilizumab



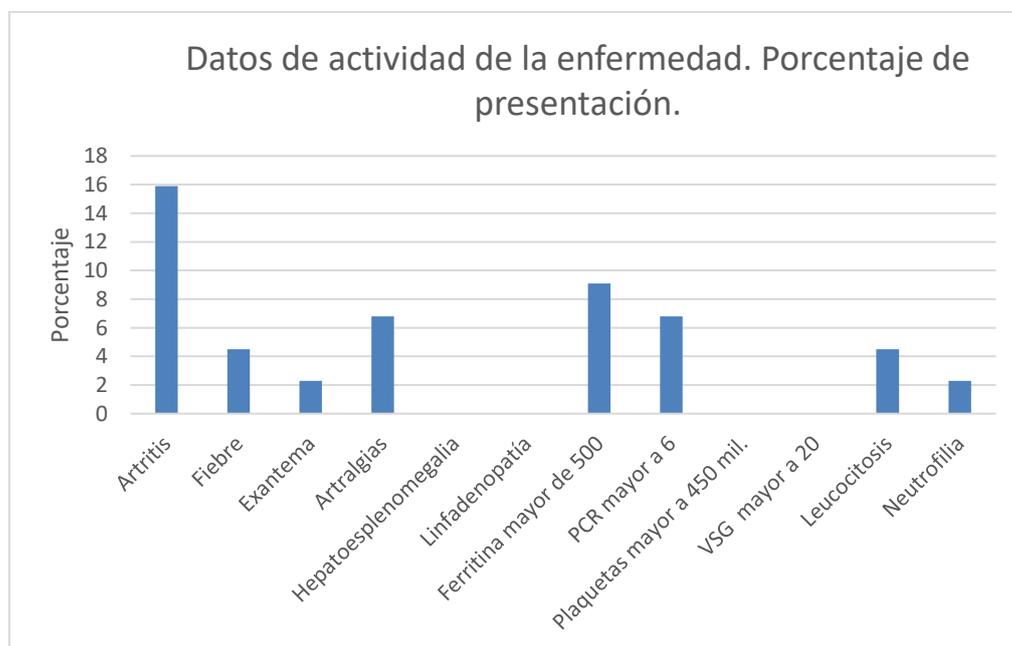
La frecuencia de administración fue mensual en 81.8% de los casos. En 7 casos (15.9%) se decidió espaciar el tratamiento con tocilizumab debido a buena evolución. En 5 casos (11.4%) se suspendió el medicamento debido a buena evolución, con una media de 33 meses de tratamiento.

Gráfico 5.- Tiempo de administración de tocilizumab



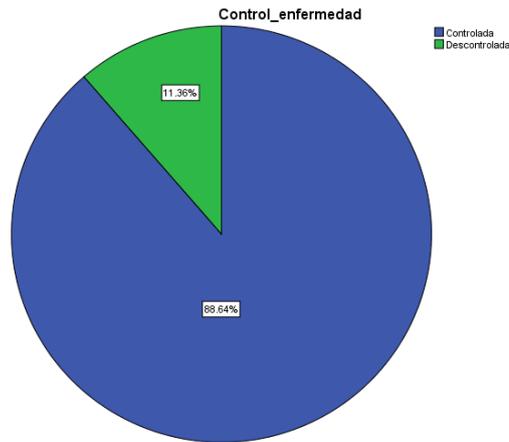
El tiempo de administración del medicamento tuvo una media de 35.98 meses. El 25.6% de los pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab un tiempo de 0 a 20 meses, 36.4% de 21 a 40 meses y 36.4% por más de 40 meses.

Gráfico 6.- Datos de actividad de la enfermedad durante el seguimiento



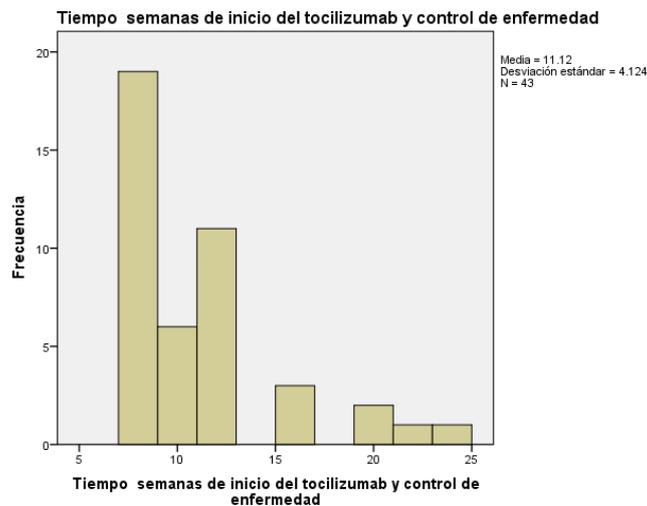
Como datos de actividad de la enfermedad durante el seguimiento, se reportó los siguientes síntomas: artritis en 15.9%, ferritina mayor a 500 en 9.1%, artralgias en 6.8%, PCR elevada mayor a 6 en 6.8%, fiebre en 4.5%, leucocitosis en 4.5 %, eritema o exantema en 2.3% y neutrofilia 2.3%. Es importante resaltar que no se documentaron infecciones sistémicas o graves.

Gráfico 7.- Control de la enfermedad luego de inició de terapia biológica anti IL-6



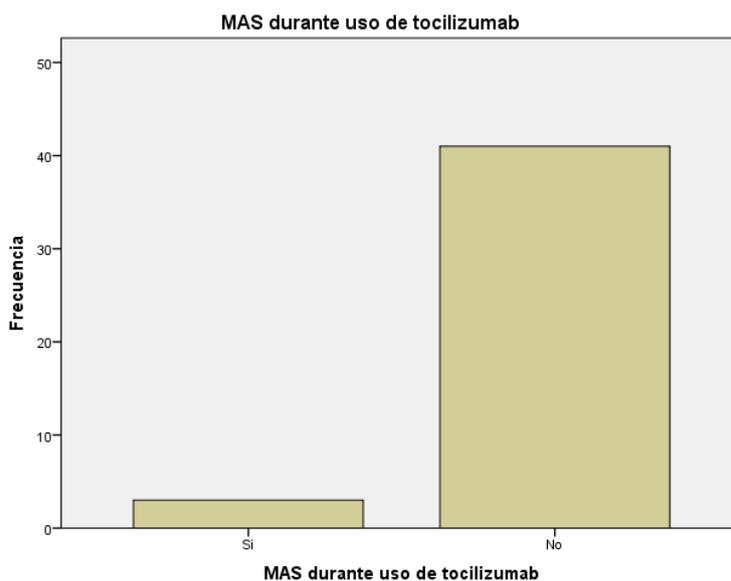
Se realizaron evaluaciones con cada aplicación del biológico y, después de un periodo de al menos 12 semanas de iniciado el tratamiento, la enfermedad se clasificó como controlada en el 88,6% de los casos y descontrolada en 11,4% que corresponde a 5 pacientes. En esos casos analizados, la mayoría corresponde a AIJ sistémica y, solo en un caso de AIJ poliarticular con falla a biológico se reconsideró el diagnóstico y se realizó HLAB27 que resultó positivo cambiando su diagnóstico a AIJ asociada a entesitis y se cambió a etanercept.

Gráfico 8.- Tiempo en el que se alcanzó el control de actividad de la enfermedad desde el inicio de tocilizumab



El tiempo medio desde el inicio de tocilizumab hasta el control de la actividad de la enfermedad fue de 11.12 semanas con un rango de 8 a 24 semanas.

Gráfico 9.- Presentación de síndrome de activación de macrófagos durante el tratamiento con tocilizumab



Una de las complicaciones más graves en AIJ, es el síndrome de activación de macrófagos, que se evidenció en 3 pacientes correspondientes al 6.8% durante el periodo de tratamiento con tocilizumab, los mismos que recibieron tratamiento con adecuada respuesta.

FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A TOCILIZUMAB.

El número total de eventos adversos identificados fue de 49. De dichos eventos, 24, que representan el 49% del total de eventos adversos, ameritaron que se realice ajuste de dosis previo a la administración del medicamento, 4 eventos (8.2 %) requirieron suspender una dosis y solo en un caso que cumplió criterios de anafilaxia se consideró suspender en forma definitiva el tocilizumab. El 34.1% de los pacientes mantuvo sus dosis sin modificaciones durante el tiempo de tratamiento.

Tabla 3.- Frecuencia de ajuste de medicamento por efectos adversos

Ajuste medicamento	Frecuencia	Porcentaje
Cambio de dosis	24	54.5
Suspensión de 1 dosis	4	9
Suspensión definitiva	1	2.4
Sin cambio de dosis	15	34.1
Total	44	100.0

Gráfico 10.- Frecuencia de presentación de eventos adversos relacionados con el uso de tocilizumab

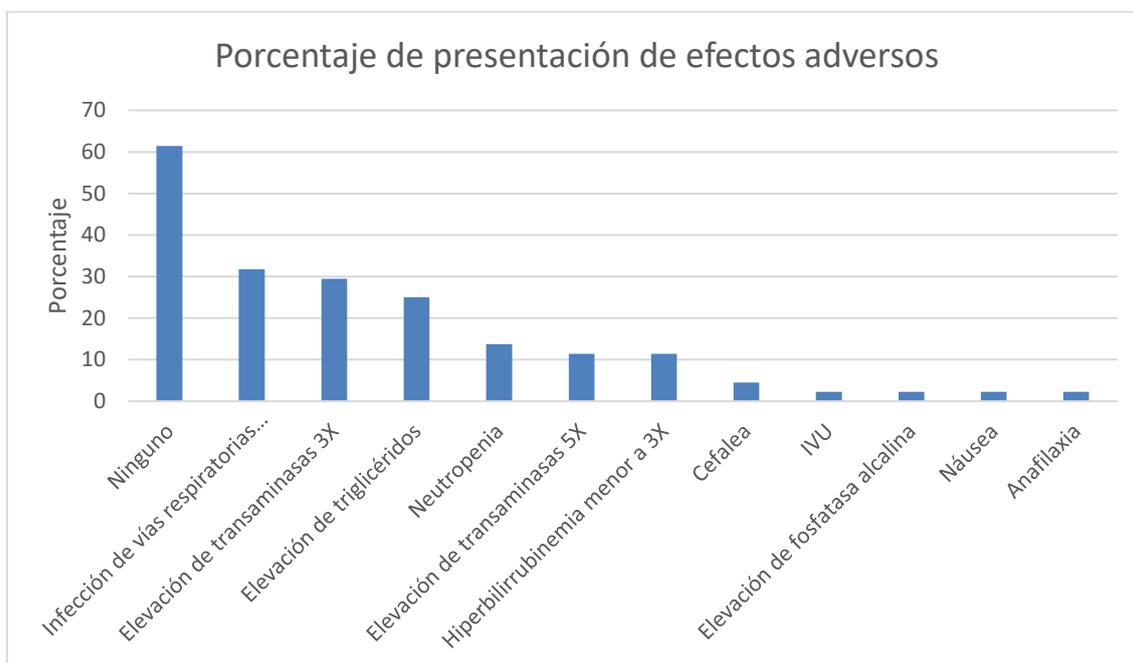


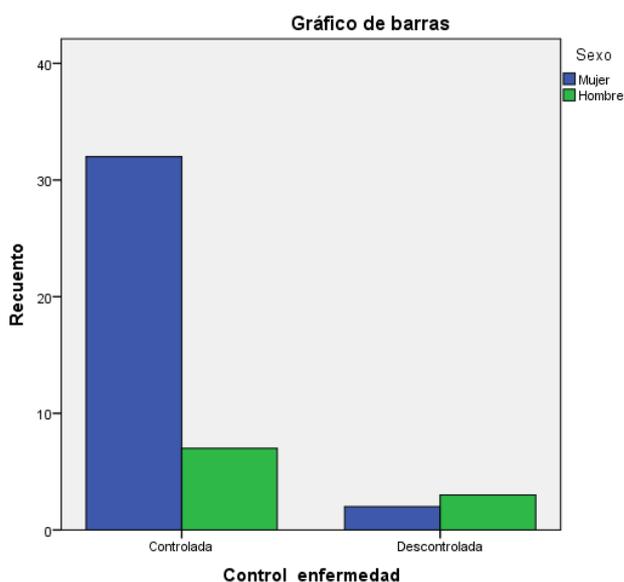
Tabla 4.- Frecuencia de presentación de eventos adversos relacionados con el uso de tocilizumab

Otro efecto adverso	Frecuencia (%)
Ninguno	27 (61.4%)
Infección de vías respiratorias superiores	14 (31.8%)
Elevación de transaminasas 3X	13 (29.5%)
Elevación de triglicéridos	11 (25%)
Neutropenia	6 (13.7%)
Elevación de transaminasas 5X	5 (11.4%)
Hiperbilirrubinemia menor a 3X	5 (11.4%)
Cefalea	2 (4.5%)
IVU	1 (2.3%)
Elevación de fosfatasa alcalina	1 (2.3%)
Náusea	1 (2.3%)
Anafilaxia	1 (2.3%)

Dentro de los defectos adversos se describen a continuación en orden de frecuencia, infección de vías respiratorias superiores, elevación de

transaminasas 3 veces por encima del valor normal, hipertrigliceridemia, neutropenia y elevación de transaminasas 5 veces por encima del valor normal e hiperbilirrubinemia menor a 3X. Hubo sólo un caso de anafilaxia, que se presentó a la primera aplicación y que amerito la suspensión definitiva del medicamento.

Gráfico 11.- Asociación entre el género y control de la enfermedad



Hubo una asociación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y el descontrol de la enfermedad, pues el 30% de los hombres tuvo enfermedad descontrolada en comparación al 5.9% de las mujeres. ($p=0.035$).

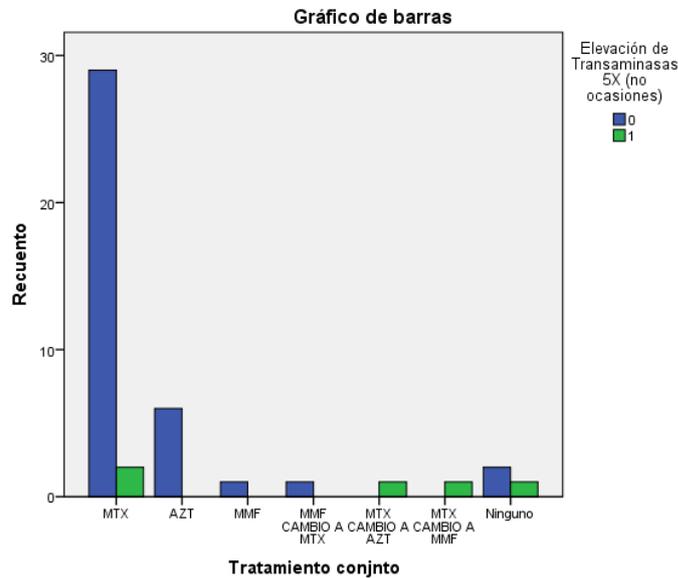
Tabla 5.- Frecuencia de fármacos modificadores de la enfermedad más utilizados

Tratamiento conjunto	Frecuencia (%)
Metotrexato	31 (70.5%)
Azatioprina	6 (13.6%)
Micofenolato de mofetilo	1 (2.3%)
Micofenolato de mofetilo cambio metotrexato	1 (2.3%)
Metotrexato cambio azatioprina	1 (2.3%)
Metotrexato cambio micofenolato de mofetilo	1 (2.3%)
Ninguno	3 (6.8%)
Total	44 (100%)

El tratamiento inmunosupresor conjunto más frecuentemente indicado fue el metotrexato en 70.5% de los casos, seguido de azatioprina en 13.6%. Los

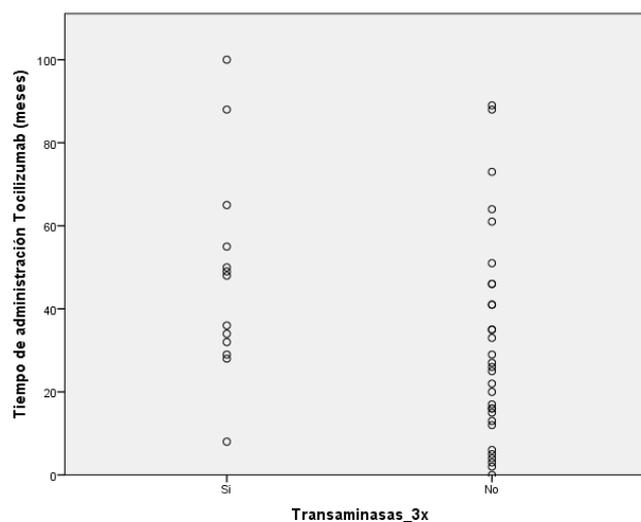
cambios de medicamento se debieron en todos los casos por que no tenían la respuesta esperada.

Gráfico 12.- Asociación entre los fármacos modificadores de la enfermedad y elevación de transaminasas



De los 5 pacientes que cursaron con elevación de transaminasas 5X, estaban en tratamiento con metotrexato y se vio una asociación que fue estadísticamente significativa ($p=0.005$).

Gráfico 13.- Asociación entre elevación de transaminasas y tiempo de administración del medicamento.



El tiempo de administración de tocilizumab se asoció (valor de $p=0.026$) a la elevación de transaminasas, a mayor tiempo de administración mayor frecuencia

de elevación de transaminasas, los pacientes sin elevación de estas tuvieron una media de duración del tratamiento de 31 meses (rango 0 a 26 meses), mientras que los pacientes con elevación de transaminasas tuvieron una media de 48 meses (rango de 8 a 48 meses). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la dosis ponderal y la presencia de efectos adversos.

Tabla 6.- Comparación entre el estudio Tender y resultados de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría

	TENDER	Estudio INP
Número de pacientes.	112 (75 pacientes con tocilizumab)	44 (44 pacientes con tocilizumab)
Diagnóstico	AIJ sistémica.	AIJ sistémica AIJ poliarticular FR negativo AIJ poliarticular FR positivo AIJ oligoarticular extendida
Distribución por género Mujeres:hombres	1.08 :1	3:1
Edad inicio tocilizumab	9.1 ± 4.4	7.82 (11 meses-17 años).
Fiebre	15%	15.9%
Exantema	36%	2.3%
Elevación de PCR	1%	6.8%
Elevación de ferritina	9%	9.1%
Dosis ponderal	8 y 12 mg/kg	9.06 mg/kg (rango 6-12 mg/kg)
Tiempo de administración.	12 semanas.	35.98 meses (rango 1-100 meses).
Uso concomitante metotrexato	69%	70.5%
Total de eventos adversos.	159	49
Promedio de eventos adversos/paciente.	9.1	1.11
Evento adverso más frecuente.	Infecciones de vías respiratorias superiores	Infecciones de vías respiratorias superiores
Infecciones de vías respiratorias superiores	26%	31.8%
Elevación transaminasas 3X	7%	29.5%
Elevación de transaminasas 5X	1%	11.4%
Neutropenia	7%	13.7%
Anafilaxia	0	2.3%
Número de pacientes con efectos adversos severos.	4/75 - Angioedema - Urticaria -Varicela - No especificado	1/44 - Anafilaxia

XI. DISCUSIÓN.

El presente estudio exploró la evolución clínica de una serie de pacientes, así como la frecuencia de efectos adversos en pacientes pediátricos en tratamiento con tocilizumab, e incluyó a un total de 44 pacientes pediátricos.

En nuestro grupo de estudio, el tocilizumab se usó con mayor frecuencia en la variante AIJ sistémica en 56.8% de los casos, seguida de AIJ poliarticular con factor reumatoide negativo en 20.5%.

Al igual que lo reportado en la literatura, se encontró un predominio de pacientes de sexo femenino (53).

Las opciones para el tratamiento con AIJ se han incrementado con la disponibilidad de fármacos modificadores de la enfermedad. Se sabe que existe una gran heterogeneidad en las categorías de AIJ y en la respuesta a este tipo de fármacos. Datos recientes de una cohorte de AIJ demostró que sólo 39% de los pacientes con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad lograron enfermedad clínicamente inactiva durante su último seguimiento médico. Lo anterior apoya la necesidad de considerar terapias de segunda línea dentro de las que se consideran las diferentes terapias biológicas como anti TNF, anti IL-1 y anti IL6 (51, 52).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa como antagonista del receptor de IL-6, la cual se ha asociado a la patogénesis de la AIJ. Diversos estudios a nivel mundial han establecido su eficacia en el tratamiento de artritis. (52). En nuestro estudio encontramos una respuesta con control total del 88.6%, en el resto de los pacientes se han hecho ajustes con FARMES dado que no contamos en el país con disponibilidad de biológicos anti-IL1.

Actualmente se ha aprobado el uso de tocilizumab para niños a partir de 2 años con AIJ en Europa y Norteamérica. Inicialmente fue evaluado en pacientes con AIJ sistémica y posteriormente en AIJ poliarticular. (52). En nuestro estudio se consideró su uso auto off label en una paciente de 11 meses de edad, este caso

correspondió a una paciente quien presentó síndrome de activación de macrófagos, por lo que se consideró que podría beneficiarse del tratamiento con este medicamento, obteniendo buena respuesta al mismo.

Se han realizado diferentes estudios a nivel internacional para la evaluación de tocilizumab, Uno de los más robustos es el estudio TENDER, un estudio aleatorizado, doble ciego, con placebo control de fase III, en el cual se estudió tocilizumab en 112 pacientes pediátricos. Se incluyeron pacientes con AIJ sistémica persistente. Este estudio permitió demostrar la eficacia de tocilizumab durante la fase inicial de 12 semanas y durante la fase “open-label”. Además, los hallazgos reportados sugieren que el metotrexato no afectó de forma importante la respuesta de los pacientes a tocilizumab y que la respuesta tampoco fue influenciada por la duración de la enfermedad, el número de articulaciones afectada de forma activa ni la presencia de datos clínicos sistémicos (54).

En cuanto a la seguridad del tocilizumab, este parece ser bien tolerado entre los pacientes con AIJ, siendo la mayoría de los efectos adversos leves (54).

La frecuencia y tipo de efectos adversos reportados durante el tratamiento con tocilizumab en pacientes con AIJ es similar al reportado en pacientes con artritis reumatoide del adulto. Las infecciones, por ejemplo, se describen como leves y predominantemente infecciones de vías aéreas superiores, así como alteraciones transitorias en parámetros de laboratorio como elevación de transaminasas, neutropenia y niveles elevados de triglicéridos son detectados en pacientes con AIJ en tratamiento con tocilizumab, pero suelen ser más leves respecto a los pacientes adultos con artritis reumatoide. Además, estos eventos son más frecuentes en la forma sistémica de AIJ respecto a la AIJ poliarticular, probablemente en relación con la naturaleza de la enfermedad y al uso de medicamentos como glucocorticoides (51). En nuestro estudio encontramos que el efecto adverso más frecuente fue infección de vías respiratorias superiores en 31.8% de los pacientes, fueron de curso leve y también se detectaron alteraciones en parámetros de laboratorio, que fueron de carácter transitorio y que en la mayoría de los casos en los que se presentaron fueron en ocasión única.

Entre los efectos adversos reportados en asociación al uso de tocilizumab se encuentran las alteraciones hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia, las cuales son indicación de valorar ajustes o interrupción del tratamiento (46, 47, 51). Los efectos adversos que se documentaron en nuestra población de estudio fueron un total de 54.5% para todas las alteraciones hepáticas (incluyendo elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia y elevación de fosfatasa alcalina) y elevación de triglicéridos en un 25% con resolución al ajustar dosis del medicamento o en algunos casos suspender una dosis del medicamento durante dicho evento.

El efecto adverso más frecuente en el estudio TENDER fue la presencia de infecciones de vías aéreas superiores, lo cual coincide con los resultados de nuestro estudio en el cual encontramos un porcentaje de presentación de 31.8% para infecciones de vías aéreas superiores, siendo también el efecto adverso más frecuente en nuestra población de estudio, seguido de la elevación de transaminasas 3 veces por encima del valor normal, dato que se presentó en 29.5% de los pacientes. Lo anterior coincide con reportes de elevación de transaminasas, particularmente cuando hay tratamiento conjunto con metotrexato. En un estudio de seguridad de estudios de fase 3 y fase 4 se documentó elevación de ALT y AST por encima del límite superior normal 59% de los pacientes tratados con tocilizumab IV, ocurriendo con mayor frecuencia durante los primeros 12 meses de la terapia con tocilizumab. En los primeros 12 meses el incremento de ALT más de 1-3 veces, de 3-5 veces y más de 5 veces por encima del límite superior normal se reportó en 50%, 6% y 2% respectivamente, con elevación de AST en 42%, 2% y 4%. (54,55). En nuestro estudio 13 pacientes (29.5%) presentaron elevación de transaminasas 3 veces por encima del valor normal, de ellos, 9 pacientes (20.5%) presentaron esta elevación en una sola ocasión, 3 pacientes (6.8%) lo presentaron en 2 ocasiones y en solamente un paciente (2.3%) se documentó elevación en 3 ocasiones. Además 5 pacientes (11.4%) presentaron elevación de transaminasas 5 veces por encima del valor normal, siendo en todos los casos elevaciones únicas y transitorias.

En cuanto a la neutropenia, esta se ha reportado en 15 a 17.9% los pacientes que han recibido tratamiento con tocilizumab, se reporta de naturaleza transitoria y sin asociación a infecciones severas, tanto en lo reportado por Yokota et al (42), como en el estudio TENDER (52,54). Similar a los datos encontrados en nuestro estudio donde se reportó el 13.7% con neutropenia, sin infecciones severas.

La tasa de efectos adversos severos reportados en AIJ sistémica es mayor respecto a los pacientes con AIJ poliarticular, en el estudio TENDER se documentó un total de 9.1 eventos por paciente en el grupo con tocilizumab en comparación a 7.3 eventos en el grupo placebo (excluyéndose fiebre). En dicho estudio del total de 75 pacientes con tocilizumab se reportaron 4 eventos adversos severos durante la fase doble ciego, que fueron 1 caso de angioedema, 1 caso de urticaria, 1 caso de varicela y 1 otro no especificado, y 39 efectos adversos severos durante la fase seguimiento, que además de los reportados en la fase doble ciego incluyeron además herpes zoster, infección de vías aéreas superiores, neumonía, gastroenteritis, síndrome de activación de macrófagos y fracturas (54). En nuestro estudio, sólo se documentó un efecto adverso severo que fue anafilaxia y no fue posible determinar una asociación estadísticamente significativa entre la clasificación de AIJ y la presentación de efectos adversos, esto probablemente dado por el número de nuestra muestra.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el carácter retrospectivo de la recolección de datos que pudiese dar lugar a un sesgo de omisión de datos por no considerarlos relevantes el personal involucrado.

La realización de este trabajo nos permitió identificar en nuestra población la respuesta al tratamiento con tocilizumab que, hasta el corte realizado, impresiona haber sido eficaz para el control de la mayor parte de los pacientes y tener correlación con lo reportado en la literatura previamente. La frecuencia de eventos adversos es similar a lo reportado en estudios más robustos como lo es el estudio TENDER, lo que fortalece su idea de perfil de seguridad entre nuestra población.

A partir de los presentes resultados se puede sugerir reforzar el reporte de farmacovigilancia para evitar sesgos de omisión de datos y manejo oportuno de efectos adversos en paciente en manejo con tocilizumab, que, en la mayor parte de los casos son leves y transitorios.

Desafortunadamente, para los pacientes con AIJ sistémica con falla o intolerancia a tocilizumab, en este momento en México, no contamos con las opciones de biológicos anti-IL1, por lo que se han manejado con cambio o ajustes de FARMES.

XII. CONCLUSIONES

La respuesta al tratamiento biológico evaluado después de un periodo de 12 semanas fue favorable en los pacientes, disminuyendo los datos de actividad de la enfermedad y consiguiendo un control de la misma.

Las infecciones de vías aéreas superiores y la elevación de transaminasas fueron los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con tocilizumab en pacientes pediátricos con AIJ.

El tiempo de duración del tratamiento con tocilizumab, y el tipo de tratamiento inmunosupresor conjunto, tuvieron asociación estadísticamente significativa con el riesgo de elevación de transaminasas como efecto adverso del tratamiento con tocilizumab. Sin embargo, este remite en forma espontánea con suspender una dosis del fármaco y en general sin necesidad de ajuste de la dosis.

El perfil de efectos adversos de tocilizumab en la población pediátrica con diagnóstico de artritis idiopática juvenil en el Instituto Nacional de Pediatría coincide con lo reportado en la literatura.

XIII. REFERENCIAS

1. Petty, Ross E., MD,. Textbook of pediatric rheumatology. Eight edition. 2021.
2. Belot A. New classification for juvenile idiopathic arthritis: Is the Tower of Babel falling? *Joint Bone Spine*. 1 de marzo de 2018;85(2):139-41.
3. Lozano, Del Río, Sacre, Ortega. *Alergia, asma e inmunología clínica en pediatría*. Compedia. 2019;Segunda edición.
4. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):657-74.
5. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. marzo de 2017;34(2):90-101.
6. Verwoerd A, Ter Haar NM, de Roock S, Vastert SJ, Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 20 de septiembre de 2016;14(1):55.
7. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 1 de abril de 2018;32(2):206-22.
8. Horton DB, Sheno S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol*. 6 de noviembre de 2019;11:253-67.
9. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 1 de septiembre de 2016;15(9):931-4.
10. Yasin S, Schultert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. septiembre de 2018;30(5):514-20.
11. Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):691-709.
12. An Q, Jin M-W, An X-J, Xu S-M, Wang L. Macrophage activation syndrome as a complication of juvenile rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. octubre de 2017;21(19):4322-6.
13. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 31 de agosto de 2018;10:117-28.

14. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* enero de 2016;75(1):3-15.
15. Abramowicz S, Kim S, Prahalad S, Chouinard AF, Kaban LB. Juvenile arthritis: current concepts in terminology, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Int J Oral Maxillofac Surg.* julio de 2016;45(7):801-12.
16. Žuber Z. Oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis as the most common cause of disability of children and young adults. *Reumatologia.* 2019;57(4):189-91.
17. Cecchin V, Sperotto F, Balzarin M, Vittadello F, Martini G, Zulian F. Joint hypermobility and oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: What relationship? *J Paediatr Child Health.* abril de 2017;53(4):374-7.
18. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:19-31.
19. Rosenthal A, Janow G. Enthesitis-Related Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics in Review.* 1 de mayo de 2019;40(5):256-8.
20. Weiss PF, Fuhlbrigge RC, von Scheven E, Lovell DJ, Colbert RA, Brunner HI, et al. Children with enthesitis-related arthritis could benefit from treatments targeted for adults with spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 5 de diciembre de 2020;
21. Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol.* enero de 2019;29(1):41-59.
22. Stoll ML, Mellins ED. Psoriatic arthritis in childhood: A commentary on the controversy. *Clinical Immunology.* 1 de mayo de 2020;214:108396.
23. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clinical Immunology.* 1 de febrero de 2020;211:108322.
24. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 1 de agosto de 2017;31(4):517-34.
25. Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, Puzone L, El Miedany Y, Pal P, et al. Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1 de noviembre de 2020;59(11):3505-14.

26. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* septiembre de 2017;29(5):523-9.
27. Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* enero de 2019;39(1):13-27.
28. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 11 de julio de 2018;16(1):46.
29. Poddighe D, Romano M, Gattinara M, Gerloni V. Biologics for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Med Chem.* 2018;25(42):5860-93.
30. Ayaz NA, Karadağ ŞG, Çakmak F, Çakan M, Tanatar A, Sönmez HE. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* septiembre de 2019;39(9):1615-9.
31. Giancane G, Ruperto N, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Treatment of juvenile idiopathic arthritis: what's new? *Curr Opin Rheumatol.* septiembre de 2019;31(5):428-35.
32. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr.* septiembre de 2017;176(9):1147-53.
33. Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol.* febrero de 2018;37(2):549-53.
34. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* diciembre de 2018;37(12):3329-35.
35. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis.* diciembre de 2018;77(12):1710-9.
36. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 1 de noviembre de 2017;77(17):1865-79.
37. Demir S, Sönmez HE, Arslanoğlu-Aydın E, Özen S, Bilginer Y. Tocilizumab treatment in juvenile idiopathic arthritis patients: A single center experience. *Turk J Pediatr.* 2019;61(2):180-5.

38. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* marzo de 2019;29(2):275-86.
39. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* junio de 2020;16(6):335-45.
40. 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 Rheum.* marzo de 2005;52(3):818-25.
41. Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M, 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 Res Ther.* 2005;7(6):R1281-1288.
42. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* abril de 2014;41(4):759-67.
43. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* febrero de 2012;22(1):109-15.
44. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* junio de 2015;74(6):1110-7.
45. Opoka-Winiarska V, Żuber Z, Alexeeva E, Chasnyk V, Nikishina I, Dębowska G, et al. Long-term, interventional, open-label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Poland and Russia who completed the global, international CHERISH trial. *Clin Rheumatol.* julio de 2018;37(7):1807-16.
46. Pacharapakornpong T, Vallibhakara SA-O, Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in

- systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* febrero de 2017;37(2):251-5.
47. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* abril de 2017;16(4):493-500.
48. Brunner HI, Wong R, Nys M, Kou TD, Dominique A, Martini A, et al. Abatacept: A Review of the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Paediatr Drugs.* diciembre de 2020;22(6):653-72.
49. Huang Z, Lee PY, Yao X, Zheng S, Li T. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics.* mayo de 2019;143(5).
50. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Tarcin G, Tahaoglu G, Koker O, et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. *Int J Rheum Dis.* septiembre de 2019;22(9):1661-9.
51. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2019;29(2):275–86. Available from: doi.org/10.1080/14397595.2019.1574697
52. Turnier JL, Brunner HI. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(4):559–66.
53. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am [Internet].* 2018;65(4):657–74.
54. De Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, Grom AA, Wulffraat N, Henrickson M, et al. Tapering and Withdrawal of Tocilizumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Inactive Disease: Results From an Alternative Dosing Regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(March):S8–9.
55. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865–79.

I. ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Agos	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul- Agos
	2020					2021						
Búsqueda bibliográfica	X											
Marco teórico Antecedentes Planteamiento del problema		X										
Justificación Objetivos		X										
Material y métodos			X									
Plan de análisis				X								
Recolección de la información					X	X	X	x				
Procesamiento y análisis de la información									x			
Presentación de protocolo tesis										x		
Redacción de la tesis											X	
Presentación de la tesis												X

Elaborado por Autora: Ana Karen Peñafiel Vicuña