

Fármacos más habituales en Reumatología Pediátrica

D. Clemente Garulo

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Los fármacos empleados habitualmente en Reumatología Pediátrica son aquellos capaces de disminuir o suprimir la respuesta inflamatoria alterada que caracteriza a las enfermedades reumáticas, principalmente, bloqueando la vía metabólica del ácido araquidónico y las células del sistema inmune y/o sus productos. En el tratamiento inicial o durante la evolución de estas enfermedades, pueden utilizarse antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, siendo con frecuencia necesario introducir precozmente fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME), así denominados a los inmunosupresores o inmunomoduladores que han demostrado la capacidad de ralentizar la progresión o inducir la remisión clínica de las artritis crónicas y otras enfermedades reumáticas. Entre los FAME distinguimos 2 grandes grupos: 1) FAME sintéticos, que se subdividen en convencionales y dirigidos y 2) FAME biológicos, que se subdividen en originales o biosimilares. Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas, como conectivopatías y vasculitis, siguen utilizándose inmunosupresores clásicos. A continuación, se expondrán brevemente las características y los principios generales relativos al uso de cada uno de estos grupos de fármacos.

Abstract

Drugs commonly used in pediatric rheumatology are those capable of reducing or suppressing the abnormal inflammatory response that characterizes rheumatic diseases, mainly by blocking the metabolic pathway of arachidonic acid and the cells of the immune system and/or their products. In the initial treatment or during the progression of these diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids can be used, but it is usually necessary to introduce disease-modifying (anti-rheumatic) drugs early (DMARDs), immunosuppressants or immunomodulators that have demonstrated the ability to slow down the progression or induce clinical remission of chronic arthritis and other rheumatic diseases. Among DMARDs 2 large groups can be distinguished: 1) synthetic DMARDs, which are subdivided into conventional and targeted; 2) Biological DMARDs, which are subdivided into originals or biosimilars. For the treatment of systemic autoimmune diseases, such as connective tissue diseases and vasculitis, classical immunosuppressants are still in use. The characteristics and general principles regarding the use of each of these groups of drugs will be briefly explained in the present article.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos; Corticoides; FAME; Terapias biológicas; Inmunosupresores.

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Corticosteroids; DMARDs; Biological therapies; Immunosuppressants.

OBJETIVOS

- Conocer las características generales de los fármacos antiinflamatorios y fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME), tanto sintéticos como biológicos.
- Conocer las indicaciones de uso de los principales fármacos utilizados en Reumatología Pediátrica.
- Saber cómo evaluar y detectar posibles efectos secundarios de estos tratamientos.
- Aprender cuáles de estos fármacos se pueden utilizar con seguridad durante embarazo y lactancia.

Introducción

En el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas van a emplearse antiinflamatorios no esteroideos, corticoides y fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME). Se denominan FAME a los fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores que han demostrado cambiar el curso evolutivo de la artritis idiopática juvenil y otras enfermedades reumáticas.

Las enfermedades reumáticas de inicio en la infancia constituyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la aparición de inflamación crónica o intermitente (“en brotes”) y que pueden ocasionar un daño irreversible en los órganos y sistemas afectados. El tratamiento de estas enfermedades tiene como finalidad: aliviar los síntomas del paciente, asegurar un crecimiento y desarrollo adecuados, mejorar la calidad de vida y prevenir o minimizar la aparición de secuelas.

Para lograr estos objetivos, se dispone de un cada vez mayor número de fármacos que permiten controlar las manifestaciones inflamatorias de los pacientes y que pueden dividirse en: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides y fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME) que, a su vez, se subdividen en FAME sintéticos y biológicos. Reciben el nombre de FAME, aquellos fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores que han demostrado la capacidad de cambiar el curso evolutivo de la artritis idiopática juvenil (AIJ) y otras enfermedades reumáticas, evitando o retrasando la progresión del daño estructural y ejerciendo un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de estas, llegando incluso a inducir la remisión clínica. Los FAME son fármacos de acción lenta (su efecto comienza a ser apreciable después de varias semanas de tratamiento), por lo que necesitan ir asociados, en los momentos iniciales, con AINE o corticoides. Para el

tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, como conectivopatías y vasculitis, siguen utilizándose inmunosupresores clásicos, como la azatioprina, el micofenolato mofetilo o la ciclofosfamida. A continuación, se expondrán brevemente las características y principios generales relativos a cada uno de estos grupos de fármacos⁽¹⁾.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siguen siendo el tratamiento de primera línea del dolor con un componente inflamatorio leve o moderado.

Los efectos terapéuticos de los AINE y sus efectos secundarios se producen por su acción inhibitoria sobre la enzima ciclooxigenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) G2 y H2 y que, a su vez, darán lugar a 5 eicosanoides activos (PGI₂, tromboxano A₂, PGE₂, PGD₂ y

PGF_{2α}). Existen 2 isoformas de COX (COX-1 y COX-2), codificadas por distintos genes: 1) COX-1, que se expresa de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos y proporciona las PG necesarias para el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (citoprotección de la mucosa gástrica, trombogénesis plaquetaria, homeostasis vascular y mantenimiento del flujo sanguíneo renal); 2) COX-2, cuya expresión es inducida por mediadores proinflamatorios (IL-1, TNF-α,...) y desempeña un papel en la modulación de la información dolorosa, la respuesta inflamatoria y la fiebre.

Todos los AINE inhiben la COX de forma reversible, excepto el ácido acetil salicílico (AAS), que lo hace de forma irreversible. La mayoría de AINE disponibles inhiben con diferente actividad ambas isoformas de COX, siendo la inhibición de COX-1 la que da lugar a los efectos adversos asociados a estos tratamientos (toxicidad gastrointestinal, efectos adversos cardiovasculares, reacciones de hipersensibilidad cutánea, renales).

Tabla I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Fármaco	Dosis	Observaciones
Ibuprofeno	- 5-10 mg/kg/cada 6-8 h VO (máx. 2.400 mg/día)	- Suspensión 100 mg/5 ml (2%): peso/2 en ml = 10 mg/kg - Suspensión 200 mg/5 ml (4%): peso/4 en ml = 10 mg/kg - Caps. 200 mg, comp. de 300, 400 y 600 mg; granu. sol. oral 200, 400 y 600 mg, susp. 200, 400 y 600 mg; gel 50 mg/g*** - El AINE con perfil de toxicidad/eficacia más favorable
Naproxeno	- 10-20 mg/kg/día en 2 dosis VO (máx. 1.000 mg/día)	- Caps. 250 mg, comp. 500 mg*, granu. sol. oral 200 mg - AINE con menor toxicidad cardiovascular - Riesgo de pseudoporfiria en niños de piel clara
Diclofenaco	- 2-3 mg/kg/día en 3 dosis VO (máx. 150 mg/día) - Liberación prolongada 75 mg cada 12-24 h o 100 mg cada 24 h	- Comp. 50 mg, 75 mg** y 100 mg**, gel 11,6 y 23,3 mg/g*** - Las presentaciones disponibles dificultan su correcta dosificación en niños pequeños (< 12 años) - Posible hepatotoxicidad
Indometacina	- 1,5-3 mg/kg día, repartidos en 3 dosis (máximo 200 mg/día) VO - Formulación Retard: 75 mg/12-24 h	- Caps. 25 mg y 75 mg**, supos. 50 y 100 mg**** - Útil para espondiloartropatías, fiebre/serositis de AIJS y OCMR - El AINE con perfil toxicidad/eficacia menos favorable
Nabumetona	- 30 mg/kg/día VO - (máx. 2 g/24 h o 1 g/12 h)	- Comp. dispersables de 1 g (se disuelven en agua) - Posología cómoda de administrar
AAS	- Antiinflamatorio: 30-50 mg/kg/día en 4 dosis; Antiagregante: 3-5 mg/kg cada 24 h VO	- Comp. de: 100, 150, 300 y 500 mg; vial de 500 mg - Indicado en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki
Celecoxib	- 10-25 kg: 50 mg cada 12 h VO - 25-50 kg: 100 mg cada 12 h VO	- Cápsulas duras de 100 y 200 mg (pueden abrirse y espolvorearse sobre comida)

VO: vía oral; máx.: máximo; caps.: cápsula; comp.: comprimidos; granu.: granulada; sol.: solución; supos.: supositorios.

*Formulaciones de naproxeno sódico, son de 550 mg y tienen una absorción más rápida. **Liberación modificada.

***La aplicación tópica disminuye la absorción sistémica y los efectos secundarios asociados.

****Puede utilizarse al acostarse para el dolor nocturno y/o rigidez matutina, sola o asociada a dosis orales diurnas;

AAS: ácido acetil salicílico; AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica; OCMR: osteomielitis crónica multifocal recurrente.

En la tabla I se recogen los AINE de uso común en Reumatología Pediátrica, siendo ibuprofeno y naproxeno los más empleados debido a su posibilidad de presentación en formulaciones líquidas, normalmente bien tolerados y con menos efectos secundarios que en adultos. La respuesta a los AINE tiene un importante componente idiosincrático, por lo que habrá que valorar las experiencias previas en relación con su eficacia y tolerabilidad. También hay que tener en cuenta que, mientras el efecto analgésico es rápido en alcanzarse, el efecto antiinflamatorio suele tardar más y requerir dosis más elevadas. Celecoxib es el único inhibidor selectivo de la COX-2 aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en la artritis idiopática juvenil, aunque sigue siendo poco frecuente. La utilización de AINE de forma puntual en pacientes pediátricos sin factores de riesgo no justifica la gastroprotección rutinaria con inhibidores de la bomba de protones, aunque se recomienda tomar con comidas. No se deben combinar AINE salvo con AAS a dosis antiagregantes. En pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, los AINE deben evitarse^(2,3).

Corticoides

Los glucocorticoides sintéticos son los fármacos de mayor potencia antiinflamatoria que se conocen, que varía dependiendo del fármaco y las dosis empleadas. Sin embargo, se debe usar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible, debido a la posibilidad de efectos adversos con tratamientos prolongados.

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que se sintetizan en la corteza de las glándulas suprarrenales, de las que el principal representante es el cortisol (hidrocortisona), y que tienen múltiples acciones biológicas, incluyendo efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Las acciones de los glucocorticoides tienen lugar mediante 2 mecanismos de acción: 1) mediante su unión a receptores citosólicos específicos, dando lugar a complejos glucocorticoide-receptor que van a alterar la transcripción de genes implicados en la producción de citoquinas proinflamatorias y la proliferación

Tabla II. Corticoides			
Corticoides	Equivalencia	Potencia antiinflamatoria*	Observaciones
Acción corta (8-12 h)			
- Hidrocortisona	20 mg	1	- Comp. 2,5 y 20 mg VO; sol. iny. 100 y 500 mg
Acción media (12-36 h)			
- Prednisona	5 mg	4	- Comp. 2,5, 5, 10, 30 y 50 mg VO
- Prednisolona	5 mg	4	- Susp. 7 mg/ml, sol. 3 mg/ml VO; colirio 1%
- Deflazacort	6 mg	4	- Comp. 6 y 30 mg, susp. 22,75 mg/ml (1 gota = 1 mg) VO
- Metilprednisolona	4 mg	5	- Comp. 4, 16 y 40 mg VO; sol. iny. 8, 20, 40, 125, 250, 500 y 1000 mg; crema, pomada, ungüento 1 mg/g
- Triamcinolona	4 mg	5	- Sol. iny. 20 mg/ml (hexacetónido) y 40 mg/ml (acetónido)
Acción larga (36-72 h)			
- Dexametasona	0,75 mg	25	- Comp. 1, 4 y 8 mg; sol. iny. 4 y 8 mg/ml; colirio 0,1%
- Betametasona	0,6 mg	30	- Sol. 0,5 mg/ml VO; susp. iny. 5,7 mg/ml, sol. iny. 0,5 mg/ml

*Relativa respecto a hidrocortisona; comp.: comprimidos; susp.: suspensión; sol.: solución; VO: por vía oral; iny.: inyectable.

linfocitaria (mecanismo genómico), pudiendo necesitar horas o días para conseguir el efecto máximo; 2) mediante cambios provocados en las membranas celulares y mitocondriales, cuando se utilizan a dosis elevadas, por interacciones con receptores y proteínas de membrana o acciones fisicoquímicas directas. En este caso, los efectos pueden apreciarse en segundos o minutos.

Los glucocorticoides sintéticos son los fármacos de mayor potencia antiinflamatoria que se conocen, que varía dependiendo del tipo (Tabla II) y las dosis empleadas. Cuando se emplean por vía sistémica (oral, intravenosa), utilizando a la prednisona como referencia, podemos distinguir:

- Dosis bajas: $\leq 7,5$ mg/día o $\leq 0,2$ mg/kg/día, para manifestaciones articulares leves y como terapia puente o mantenimiento.

- Dosis medias: 7,5-30 mg/día o 0,2-0,5 mg/kg/día, para manifestaciones articulares moderadas-graves, serositis y manifestaciones cutáneas.
- Dosis altas: > 30 -100 mg/día o 0,5-1 mg/kg/día, para manifestaciones sistémicas y/o viscerales (renales, neurológicas).
- Dosis muy altas: > 100 mg/día o 1-2 mg/kg/día, para manifestaciones sistémicas graves o con riesgo vital.
- Pulsos o bolos de corticoides: > 250 mg o 10-30 mg/kg (máximo 1 g), habitualmente durante 3-5 días por vía intravenosa, previo al inicio de dosis altas o muy altas.

Los principales efectos adversos cuando se emplean a dosis altas son: incremento del apetito acompañado de ganancia ponderal, alteraciones cutáneas (acné, estrías, hipertrichosis) y alteracio-

nes del sistema nervioso central (euforia, alteraciones del comportamiento, insomnio). La administración prolongada puede dar lugar a: alteraciones musculoesqueléticas (retraso del crecimiento, osteoporosis, necrosis avascular, miopatías); cardiovasculares (hipertensión arterial); endocrino-metabólicas (hábito cushingoide, hiperglucemia, hiperlipemia); oculares (catarata, glaucoma); gastrointestinales (esteatosis hepática, pancreatitis); y un aumento del riesgo de infecciones. Para minimizar estos efectos adversos, se debe usar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible (evitar dosis > 0,2 mg/kg o > 7,5 mg diarios de forma continuada), preferiblemente en dosis única por la mañana. En aquellos pacientes que precisen una administración prolongada, se debe considerar administración conjunta de suplementos de calcio y vitamina D, recomendar una dieta baja en sodio y no interrumpir el tratamiento de forma brusca por la posible supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal.

Gracias al desarrollo de los FAME, especialmente los biológicos, el uso de dosis sistémicas elevadas durante periodos prolongados ha disminuido significativamente en los últimos años. Sin embargo, sigue siendo frecuente la administración local de corticoides mediante aplicación tópica cutánea, colirios oftalmológicos o mediante infiltraciones intra o periarticulares. La duración clínica del efecto de los corticoides infiltrados es inversa a la solubilidad de estos. Los preparados menos solubles (acetónido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona) son moléculas de mayor tamaño y con mayor facilidad para formar agregados y cristales; la duración de la acción local es mayor y con menos efectos sistémicos, aunque pueden producir un daño tisular local leve, como atrofia de la grasa subcutánea o despigmentación. Por ello, se suele recomendar la utilización de estos para infiltraciones intraarticulares, mientras que para las infiltraciones de partes blandas se prefieren preparados más solubles, como betametasona⁽³⁾.

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

En este grupo de FAMEs podemos distinguir entre sintéticos convenciona-

les, que incluye a fármacos tradicionales como: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloquina (Tabla III), y sintéticos dirigidos, que incluye a nuevas moléculas diseñadas para inhibir selectivamente dianas terapéuticas específicas, como los inhibidores de proteínas JAK y el apremilast.

Metotrexato

El metotrexato es, con diferencia, el FAME más usado debido a su probada efectividad, excelente perfil de seguridad y bajo coste.

El metotrexato se utiliza principalmente para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, aunque también es útil en otras enfermedades como: uveítis, dermatomiositis juvenil (DMJ) o lupus eritematoso sistémico (LES). También se utiliza para inhibir la formación de anticuerpos neutralizantes frente a terapias biológicas, permitiendo prolongar su efectividad.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa, una enzima crítica en el metabolismo del folato, impidiendo la síntesis de purinas y pirimidinas, y bloqueando el ciclo de división celular. Sin embargo, este efecto citotóxico aparece cuando se emplea a dosis altas (p. ej., enfermedades oncológicas), diferente del efecto antiinflamatorio que se consigue si se emplea a dosis bajas y en pauta semanal. Este efecto resulta de la formación intracelular de poliglutamatos de MTX, que provoca la liberación de AMPc al exterior celular, donde se transforma en adenosina. La adenosina se une a los receptores de adenosina 2A linfocitarios (ADORA2A), favoreciendo la síntesis de pKA que, a su vez, bloquea la formación de NF-κB, impidiendo con ello la síntesis de citoquinas proinflamatorias⁽⁴⁾.

La dosis de inicio es de 10-15 mg/m² una vez a la semana, que puede incrementarse progresivamente hasta una dosis máxima de 25 mg/semana, pudiendo administrarse por vía oral o subcutánea. Se recomienda esta última forma de administración cuando se emplea una dosis mayor de 15 mg/semana (menor biodisponibilidad en la forma oral), aparecen efectos adversos gastrointestinales o cuando la eficacia es insuficiente. Cuando se indica para el

tratamiento de AIJ poliarticular o uveítis, se emplean desde el inicio dosis de 15 mg/m²/semana y por vía subcutánea.

Los principales efectos adversos son gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas/vómitos, anorexia) y conductuales (conducta de anticipación con aparición de dolor abdominal, síntomas digestivos o nerviosismo significativo previos a su administración)⁽⁵⁾. También es relativamente habitual la elevación asintomática de transaminasas en controles analíticos, debiendo actuarse de la siguiente forma: 1) si las enzimas hepáticas se encuentran entre 1-2 veces en el límite superior de lo normal, solo se realizarán controles analíticos con mayor frecuencia hasta su normalización; 2) si las enzimas hepáticas superan en 2 veces el límite superior de lo normal, se recomienda disminuir la dosis o suspender temporalmente el metotrexato y 3) si las enzimas hepáticas se mantienen > 3 veces del límite superior de lo normal después de una disminución en la dosis del metotrexato, se recomienda suspender el tratamiento. La aparición de efectos adversos mucocutáneos (aftas orales, alopecia) o hematológicos (citopenias) es mucho menos frecuente, al igual que el posible aumento del riesgo de infecciones.

Para prevenir la aparición de dispepsia, náuseas o vómitos, se asocia ácido fólico o folínico por vía oral, a dosis de 5 y 7,5 mg respectivamente, separado, al menos, un día de la administración del metotrexato⁽⁶⁾.

Leflunomida

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas, por lo que inhibe la proliferación y activación de linfocitos T. Se utiliza para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil cuando existe intolerancia o contraindicación para el uso de metotrexato, especialmente en adolescentes⁽⁷⁾.

Sulfasalazina

La sulfasalazina es una molécula que resulta de la combinación de ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina (antibiótico). Su acción antiinflamatoria está relacionada con la disminución del crecimiento bacteriano (disminuye la presentación de antígenos), una inhibición parcial de la función de linfocitos T y B y la reducción de leucotrienos, prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias.

Tabla III. Fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos e inmunosupresores

Fármaco	Dosificación	Presentaciones	Efectos adversos
Metotrexato	– 10-15 mg/m ² /semana VO o SC – (máx. 25 mg/semana)	– Comp. 2,5 mg; – Jer. precarg./plumas de 7,5 a 30 mg	– Digestivos (dispepsia, náuseas, vómitos) – Conductuales, hipertransaminemia y Citopenias – Teratogenicidad
Leflunomida	– < 20 kg: 10 mg cada 48 h VO – 20-40 kg: 10 mg cada 24 h VO – >40 kg: 20 mg cada 24 h VO	– Comp. 10 y 20 mg	– Digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) – Alopecia y úlceras orales – Citopenias e hipertransaminemia – Teratogenicidad
Sulfasalazina	– 30-50 mg/kg/día en 2 dosis VO – (máx. 3 g/día)	– Comp. 500 mg	– Digestivas (náuseas, vómitos, diarrea) – Exantemas y citopenias – Tiñe la orina de color anaranjado
Hidroxiclороquina	– 5 mg/kg/día VO – (máx. 400 mg/día)	– Comp. 200 y 400 mg	– Digestivos (náuseas, anorexia), miopatía – Retinopatía
Azatioprina	– 2-3 mg/kg/día VO – (máx. 150 mg/día)	– Comp. 50, 75 y 100 mg	– Digestivos, hepatotoxicidad y citopenias – Neoplasias hematológicas y cutáneas
Micofenolato mofetilo*	– 600 mg/m ² /12 h VO – 1,25 m ² : 750 mg/12 h – 1,5 m ² : 1 g/12 h – (máx. 3 g al día)	– Caps. 250 y 500 mg; susp. 1 g/5 ml	– Digestivos, citopenias y hepatotoxicidad – Neoplasias hematológicas – Teratogenicidad
Ciclofosfamida	– 0,5-1 g/m ² IV cada 4 sem (6 m) – 0,5 g IV cada 2 sem (3 m) – 1-2 mg/kg VO	– Vial de 500, 1.000 y 2.000 mg; – Comp. 50 mg	– Citopenias, digestivos y cistitis hemorrágica – Toxicidad gonadal, teratogenicidad y alopecia – Neoplasia vesical, hematológica y cérvix
Ciclosporina A	– 2,5-5 mg/kg/día en 2 dosis VO – 3-6 mg/kg/día en 2 dosis IV – 1 gota cada 12 horas (colirio)	– Comp. y caps. 25, 50 y 100 mg, sol. 100 mg/ml; vial 50 y 250 mg; colirio 1 mg/ml	– Nefrotoxicidad e hipertensión arterial – Hirsutismo e hipertrofia gingival – Temblor y parestesias – Alteraciones iónicas
Tacrólimus	– 0,05-0,15 mg/kg/día en 2 dosis VO – 2 aplicaciones al día (tópico)	– Comp./caps. de 0,5, 1, 2, 3 y 5 mg; sol. iny. 5 mg; pomada 0,03 y 0,1%	– Nefrotoxicidad e hipertensión arterial – Hirsutismo e hipertrofia gingival – Temblor y parestesias – Alteraciones iónicas

VO: por vía oral; IV: por vía intravenosa; comp.: comprimidos; susp.: suspensión; sol.: solución; iny.: inyectable; caps.: cápsula; jer. precarg.: Jeringa precargada.

Se utiliza para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil tipo artritis relacionada con entesitis y espondiloartritis juveniles⁽⁸⁾.

Hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina es un antimalárico con una acción inmunomoduladora. Entre sus mecanismos de acción destaca: el efecto antiinflamatorio sobre la pared vascular, la inhibición de la función de monocitos y macrófagos y la inhibición de las fosfolipasas A2 y C.

Su principal indicación es el LES, debiendo asociarse desde su diagnóstico. No solo se ha demostrado útil para el control de la actividad inflamatoria, sino que también disminuye la aparición de

trombosis (con o sin anticuerpos anti-fosfolípidos), aterosclerosis y síndrome metabólico, infecciones e incluso neoplasias. También se ha empleado para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la DMJ, en el síndrome de Sjögren y en el síndrome antifosfolípido.

Los efectos adversos son menos frecuentes que para otros antipalúdicos, como la cloroquina, siendo necesaria la realización de controles oftalmológicos periódicos por la posibilidad aparición de toxicidad retiniana⁽⁹⁾.

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

En este grupo de fármacos destacan los inhibidores de proteínas Janus quina-

sas (JAK), una familia de proteínas cuya función es la transmisión intracelular de señales de activación inducidas por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas. Se diferencian de los FAMES sintéticos convencionales en que se han desarrollado con un conocimiento claro de su mecanismo de acción y su diana terapéutica, y de los fármacos biológicos, en que son moléculas de pequeño tamaño y con la capacidad de bloquear de forma simultánea varias citoquinas proinflamatorias.

Se administran por vía oral, con un perfil de seguridad en adultos similar al de los fármacos biológicos, aunque con mayor riesgo de herpes zóster y de eventos trombóticos. Recientemente

se ha aprobado el uso de tofacitinib en artritis idiopática juvenil poliarticular y psoriásica en niños mayores de 2 años (10-20 kg: 3,2 mg cada 12 horas; 20-40 kg: 4 mg cada 12 horas; > 40 kg: 5 mg cada 12 horas). Existen varios ensayos clínicos en marcha con baricitinib y upadacitinib en AIJ con resultados prometedores. Baricitinib también se ha empleado con éxito en algunas enfermedades autoinflamatorias como el síndrome CANDLE y la DMJ.

Otro FAME sintético dirigido es el apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, utilizado en el tratamiento de artritis psoriásica en adultos, pero todavía sin indicación en Pediatría.

Inmunosupresores clásicos

Este grupo de fármacos se caracteriza por tener una acción lenta, basada en la inhibición de la división celular o la citotoxicidad. Incluye a: azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida y anticalcineurínicos (Tabla III)^(9,10).

Azatioprina

La azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas y, en consecuencia, la proliferación de linfocitos T y B. Se emplea fundamentalmente en el LES, sobre todo, cuando existe afectación renal y tras la inducción con ciclofosfamida, aunque también se emplea en vasculitis asociada a ANCA, miopatías inflamatorias o en la enfermedad de Behcet.

Se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa antes de iniciar el tratamiento, ajustando la dosis en consecuencia, para evitar la aparición de toxicidad.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un profármaco del ácido micofenólico que inhibe la producción de monofosfato de guanosina, una purina requerida para la síntesis de ADN y ARN. De este modo, inhibe la proliferación de linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas.

Se emplea en el tratamiento del LES, miopatías inflamatorias, esclerodermia localizada y esclerosis sistémica, y en algunas vasculitis (asociada a ANCA, aislada del sistema nervioso central).

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante que forma puentes de unión entre 2 cadenas de ADN e impide su replicación, afectando especialmente a las células que más rápidamente proliferan.

Debido a su toxicidad potencial, en Reumatología se emplea para el tratamiento de las manifestaciones más graves y/o con riesgo vital que pueden aparecer en el LES (afectación renal y del sistema nervioso central), vasculitis asociada a ANCA o la esclerosis sistémica.

Anticalcineurínicos

La ciclosporina A y el tacrólimus inhiben a la calcineurina, enzima responsable de la activación y la transcripción de IL-2, responsable de la estimulación del crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T.

Ambos se emplean en algunos casos de conectivopatías (LES, DMJ), uveítis y enfermedad de Behcet. La ciclosporina A se utiliza en el tratamiento del síndrome de activación macrofágica que aparece en la AIJ sistémica.

Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

Las terapias biológicas constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por emplear organismos vivos (células, bacterias, virus, levaduras) en su producción. Han supuesto un gran avance para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, al ser diseñadas de forma específica y selectiva para neutralizar la acción de mediadores y/o receptores celulares o solubles implicados en su patogenia y para las que, en muchos casos, no se disponía de alternativas terapéuticas realmente efectivas.

Aunque a corto y medio plazo los efectos adversos son bien conocidos y aceptables, los efectos adversos a largo plazo todavía son desconocidos. Por otra parte, debido al proceso complejo de producción y a su empleo en enfermedades crónicas, los fármacos biológicos suponen un elevado gasto para los servicios públicos. Todo ello hace preciso que su prescripción esté debidamente justificada y sea necesario definir las indicaciones y los criterios de retirada

en caso de ausencia de respuesta o una respuesta insuficiente.

Los principales fármacos biológicos utilizados en Reumatología quedan recogidos en la tabla IV, divididos según su mecanismo de acción.

Con la expiración de la patente, han aparecido durante los últimos años fármacos biosimilares de algunas de las terapias biológicas. A pesar de que no son totalmente intercambiables con los fármacos originales, por poder presentar alguna variación en la molécula activa, en la práctica se utilizan para las mismas indicaciones.

La respuesta clínica se consigue habitualmente durante los 3-4 primeros meses de tratamiento, por lo que debe reconsiderarse la continuación del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido en ese tiempo.

Para discontinuar el tratamiento de fármacos biológicos, debe haberse logrado la remisión clínica o un estado de mínima actividad de la enfermedad de forma estable durante, al menos, 6 meses (normalmente 12-24 meses). Aunque no existe un procedimiento estándar para su retirada, lo habitual es prolongar el intervalo de administración o disminuir la dosis progresivamente a lo largo de 6-12 meses antes de su suspensión definitiva.

Los principales efectos adversos de este grupo de fármacos son:

- Reacciones locales (dolor, prurito, eritema) en aquellos que se administran por vía subcutánea (especialmente anakinra), e infusionales en aquellos que se administran por vía intravenosa (especialmente infliximab y rituximab).
- Incremento de la susceptibilidad para infecciones graves, incluyendo tuberculosis (especialmente los antagonistas del TNF tipo anticuerpo monoclonal), sepsis bacterianas e infecciones oportunistas, como herpes zóster (otras infecciones oportunistas son raras en niños).
- Reactivación del virus de la hepatitis B en portadores crónicos.
- Incremento del riesgo de neoplasias y procesos linfoproliferativos. Aunque datos actuales no confirman un aumento de la incidencia de neoplasias en relación con antagonistas del TNF, sí se han descrito casos de linfoma hepatoesplénico de células T en niños con enfermedad inflamatoria

Tabla IV. Principales fármacos biológicos utilizados en Reumatología

Mecanismo de acción	Fármaco	Dosis y vía de administración	Indicaciones
Antagonistas del TNF- α	Infliximab	– 5-10 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y después cada 4-8 semanas vía IV	– AIJ poliarticular*, uveítis* – Enfermedades autoinflamatorias*
	Etanercept	– 0,4 mg/kg 2 veces a la semana o 0,8 mg/kg/semana vía SC	– AIJ poliarticular y oligoarticular extendida (> 2 años) – AIJ psoriásica y ArE (> 12 años)
	Adalimumab	– 4-12 años: 24 mg/m ² /15 días vía SC – >12 años: 40 mg/15 días vía SC	– AIJ poliarticular (> 2 años) – ArE (> 6 años) – Uveítis (> 2 años)
	Golimumab	– 50 mg cada 4 semanas SC	– AIJ poliarticular > 40 kg
	Certolizumab pegol	– Dosis de carga (0, 2 y 4 semanas, SC): 50 mg (10-20 kg), 100 mg (20-40 kg), 200 mg (>40 kg) – Dosis de mantenimiento: 50 mg cada 4 semanas SC (10-20 kg), 50 mg SC (20-40 kg) cada 2 semanas, 100 mg SC cada 2 semanas (>40 kg)	– AIJ poliarticular*
Bloqueo de la coestimulación de linfocitos T	Abatacept	– 10 mg/kg (máximo 1 g) IV a las 0, 2 y 4 semanas y después cada 4 semanas – 50 mg (10-25 kg), 87,5 mg (25-50), 125 mg (>50kg) SC cada semana.	– AIJ poliarticular (> 6 años) – Uveítis*, LES*
Anti-IL6	Tocilizumab	– AIJ sistémica: • <30 kg: 12 mg/kg IV cada 2 semanas o 162 mg SC cada 2 semanas • 30 kg: 8 mg/kg IV cada 2 semanas o 162 mg SC cada semana – AIJ poliarticular: • <30 kg: 10 mg/kg IV cada 4 semanas o 162 mg SC cada 3 semanas • >30 kg: 8 mg/kg IV cada 4 semanas o 162 mg SC cada 2 semanas	– AIJ sistémica, poliarticular y oligoarticular extendida – Uveítis* – Esclerodermia*
Anti-IL1	Anakinra	– 1-2 mg/kg/día SC	AIJ sistémica, CAPS (> 8 meses)
	Canakinumab	– AIJ sistémica: 4 mg/kg cada 4 semanas SC – CAPS: cada 8 semanas SC: • Adultos, adolescentes y niños \geq de 4 años de edad: 150 mg (> 40 kg), 2 mg/kg (15-40 kg), 4 mg/kg (7,5-15 kg); • Niños desde 2 a 4 años de edad: 4 mg/kg – FMF, DMK, TRAPS: 150 mg (> 40 kg) o 2 mg/kg (7,5-40 kg) cada 4 semanas SC	AIJ sistémica, CAPS, FMF, DMK, TRAPS (> 2 años)
Anti-IL17A	Secukinumab	– 75 mg (< 50 kg) o 150 mg (> 50 kg) SC cada semana (1 mes) y después cada 4 semanas	ArE*, APs*
Anti-IL12/23	Ustekinumab	– 0,75 mg/kg IV cada 12 semanas	Psoriasis, ArE*, APS*
Anti-CD20	Rituximab	– 500-750 mg/m ² (máx. 1 g) IV a las 0 y 2 semanas o 375 mg/m ² IV 4 dosis semanales	LES*, vasculitis*
Anti-BLyS	Belimumab	– 10 mg/kg IV cada 4 semanas – 200 mg SC cada semana*	LES

IL: interleuquina; CD: cluster of differentiation; IV: por vía intravenosa; SC: por vía subcutánea; AIJ: artritis idiopática juvenil; ArE: artritis relacionada con entesitis; CAPS: síndrome periódico asociado a criopirina; FMF: fiebre mediterránea familiar; DMK: déficit mevalonatoquinasa; TRAPS: síndrome periódico asociado al TNF- α ; LES: lupus eritematoso sistémico; *Uso fuera de ficha técnica en Pediatría.

intestinal tratados con anticuerpos monoclonales dirigidos frente al TNF- α en combinación con otros inmunosupresores.

• Alteraciones neurológicas: se han descrito casos de enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, neuritis óptica, síndrome de Guillain Barré).

Aunque se desconoce si existe realmente una relación causal, se recomienda precaución cuando existen antecedentes de estas enfermedades desmielinizantes.

Tabla V. Monitorización de tratamientos en Reumatología

Fármaco	Control basal	Controles periódicos	Otras recomendaciones
AINE	– Hemograma, perfil hepático y renal antes o poco después de iniciar tratamientos largos	– Repetir 2 veces al año si uso diario crónico – Repetir una vez al año si uso habitual (3-4 veces/semana)	– Discontinuar en semana 24-32 de embarazo – Lactancia es posible
Metotrexato	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir un mes después del inicio cada 1-2 meses después de incrementos de dosis	– Evitar consumo de alcohol – Interrumpir 3 meses antes de concepción***
Leflunomida	– Serología VHB y VHC* – Mantoux/IGRA	– Repetir cada 3-4 meses si controles previos normales y dosis estable	– Evitar lactancia
Sulfasalazina	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir una vez al mes los 3 primeros meses y después cada 3-6 meses	– Compatible con embarazo – Lactancia es posible salvo RNPT e hiperbilirrubinemia
Hidroxicloroquina	– Hemograma, perfil hepático y renal – Examen oftalmológico	– Repetir analítica cada 3-6 meses – Examen oftalmológico a los 5 años y después cada año	– Compatible con embarazo y lactancia
Azatioprina	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir cada 1-2 semanas hasta ajuste dosis, después cada 12 semanas	– Azatioprina puede usarse durante embarazo (≤ 2 mg/kg) y lactancia
Micofenolato	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir a las 2 semanas y después cada 6-8 semanas	– Interrumpir micofenolato 6 semanas antes de concepción y evitar lactancia
Ciclofosfamida	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir a las 2 semanas de administración IV – Repetir cada 4 semanas si administración VO – Análisis de orina cada 3-6 meses	– Ajustar dosis de siguientes pulsos IV según resultados de analítica – Si hematuria: urología, citología y/o cistoscopia – Evitar embarazo y lactancia
Ciclosporina A	– Hemograma, iones, perfil hepático y renal	– Repetir cada 4 semanas los 6 primeros meses, después cada 2-3 meses	– Control de las cifras de TA – Pueden usarse durante embarazo y lactancia****
Tacrólimus			
FAME biológico	– Hemograma, perfil hepático y renal – Serología VHB y VHC* – Mantoux/IGRA**	– Repetir analítica cada 3-6 meses	– Pueden determinarse anticuerpos neutralizantes frente a algunos fármacos en caso de pérdida de efectividad – Etanercept y certolizumab pueden usarse durante el embarazo. El resto de FAME biológicos deben discontinuarse antes de gestación. – Etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab son compatibles con lactancia. No existen datos para otros FAME biológicos

*La serología de VHC no se realiza en niños si no hay contacto de riesgo conocido ni elevación de transaminasas;

**No es necesario repetir mantoux/IGRA salvo que haya contacto con tuberculosis durante el seguimiento;

*** Para leflunomida, debe hacerse lavado previo con colestiramina; ****Se debe controlar TA materna. Puede aumentar el riesgo de infección por citomegalovirus IV: por vía intravenosa; VO: por vía oral; RNPT: prematuros; TA: tensión arterial.

- Alteraciones hematológicas: se han descrito citopenias, especialmente leucopenia, y de forma excepcional pancitopenia. La neutropenia es más frecuente con el uso de tocilizumab, aunque suele ser de carácter leve. En el caso de rituximab y debido a su mecanismo de acción,

se puede producir hipogammaglobulinemia.

- Inmunogenicidad: se ha descrito la inducción de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anticardiolipina) y de anticuerpos frente a los propios fármacos biológicos, especialmente antagonistas del

TNF. Estos últimos pueden determinar la aparición de reacciones infusionales y la pérdida de la eficacia terapéutica.

Para las terapias biológicas que se administran por vía subcutánea, se recomienda sacar la medicación de la nevera

media hora antes de su administración y variar el lugar de la inyección para evitar reacciones cutáneas. La primera dosis debe administrarse de forma supervisada en el hospital y debe instruirse en el manejo al paciente y/o sus padres. La administración de terapias biológicas por vía intravenosa debe realizarse en el hospital de día médico bajo supervisión del equipo de enfermería^(11,12).

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria debe colaborar en la actualización del calendario vacunal que se realiza al inicio del tratamiento con FAME o inmunosupresores, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica⁽¹³⁾. Además, puede participar en la monitorización de los tratamientos, con la realización de analíticas de sangre periódicas (Tabla V) y la detección precoz de los efectos adversos que acompañan con relativa frecuencia al uso de este grupo de fármacos⁽¹⁴⁾. En algunos casos, puede ser consultado acerca de la interacción de estas medicaciones con embarazo y lactancia, por lo que se aportan recomendaciones actuales en tabla V^(15,16).

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo según el autor.

- 1.*** Barrio Nogal L, Sala Icardo L, Sharruf AM, Peña Montelongo SI, Clemente Garulo D, López-Robledillo JC. Farmacopedia. Reumatología Pediátrica. Madrid: Anarr Nuevo Siglo; 2020.

2. Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr.* 2019; 71: 82-99.
3. Fernández Berrizbeitia O, Humayor Yáñez FJ. AINE y glucocorticoides. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Ergon ed. Majadahonda (Madrid); 2019. p. 259-66.
4. Malaviya AN, Sharma A, Agarwal D, Kapoor S, Garg S, Sawhney S. Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms. *Int J Rheum Dis.* 2010; 13: 288-93.
5. Barral Mena E, García Cardaba LM, Canet Tarres A, Enriquez Merayo E, Cruz Utrilla A, de Inocencio Arocena J. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Adverse effects and associated factors. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92: 124-31.
- 6.*** Calvo I, Anton J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84: 177 e1-8.
7. Ayaz NA, Karadag SG, Cakmak F, Cakan M, Tanatar A, Sonmez HE. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2019; 39: 1615-9.
8. Granados Bautista IP, Losado Pinedo B. FAME no biológicos. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2019. p. 267-70.
9. Novoa Medina FJ, Angulo Moreno MT. Inmunomoduladores e inmunosupresores clásicos. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2019. p. 271-5.
10. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs.* 2021; 23: 331-47.
11. Enriquez Merayo E, Arocena JI. FAME biológicos. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2019. p. 277-83.
12. Mehta J, Beukelman T. Biologic Agents in the Treatment of Childhood-Onset Rheumatic Disease. *J Pediatr.* 2017; 189: 31-9.
13. Núñez E, Marisol Camacho M, Grupo de trabajo SERPE. "Prevención y tratamiento de infecciones en Reumatología Pediátrica". Vacunación en niños con enfermedades reumáticas (información para pediatras de Atención Primaria). 2018.
14. Higgins GC. Complications of Treatments for Pediatric Rheumatic Diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 827-54.
- 15.*** Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.
16. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13: 470-5.

Bibliografía recomendada

– Barrio Nogal L, Sala Icardo L, Sharruf AM, Peña Montelongo SI, Clemente Garulo D, López-Robledillo JC. Farmacopedia. Reumatología pediátrica. Madrid: Anarr Nuevo Siglo; 2020.

Libro de consulta que recoge de forma resumida los tratamientos más comúnmente utilizados en Reumatología Pediátrica, haciendo referencia fundamentalmente a sus indicaciones (presentes o no en ficha técnica), posología, monitorización y efectos secundarios relevantes, facilitando así el manejo de las enfermedades reumáticas en la práctica clínica.

– Calvo I, Anton J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84: 177e1-8.

Artículo en español que recoge de forma clara las recomendaciones para el uso de metotrexato en niños con artritis idiopática juvenil.

– Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.

Artículo en inglés que recoge las recomendaciones para embarazo y lactancia de los fármacos utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Caso clínico

Niña de 2 años y 6 meses que presenta, durante los 2 últimos meses, una alteración de la marcha que aparece, sobre todo, al levantarse por la mañana y después de la siesta. Los padres no han presenciado ningún traumatismo que lo justifique ni ha presentado fiebre ni otras manifestaciones clínicas. Sin antecedente previo de infecciones respiratorias digestivas o genitourinarias.

Segunda hija de padres sanos, embarazo y parto normales. Bronquiolitis a los 3 meses. Calendario de vacunas al día. Sin antecedentes familiares de psoriasis, espondiloartritis, enfermedad celiaca ni alteraciones tiroideas.

En la exploración física destaca una tumefacción de rodilla izquierda, con limitación a la flexión completa, sin aparente dolor. Sin otras articulaciones afectadas. Sin entesitis ni dactilitis. Columna y marcha normal. Exploración general sin alteraciones.

Se dispone de las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica de sangre: hemograma: leucocitos: 9.520 (N 2.690, L 5.710); Hb: 13,3 g/dl; VCM: 83 fl; HCM: 28,3 pg; plaquetas: 453.000. VSG: 28 mm; PCR: 0,9 mg/dl. Bioquímica: normal, incluyendo perfil hepático

y renal. Hormonas tiroideas: normales. Serología VHB y VHC negativos. Inmunología: anticuerpos antinucleares positivos 1/640, factor reumatoide negativo, anticuerpos antipeptido citrulinado negativo. Inmunoglobulinas y complemento normales. HLA B27 negativo.

- Analítica de orina: sin alteraciones.
- Radiografía de rodilla izquierda: sin lesiones óseas.
- Ecografía de rodilla izquierda: derrame articular con hipertrofia sinovial.
- Estudio del líquido sinovial: células en líquido sinovial: hematíes 400/mm³; leucocitos: 11.260 (polimorfonucleares 48%, mononucleares 52%). Bioquímica líquido sinovial: proteínas: 7,2 g/dl; glucosa: 59 mg/dl. No se observan microorganismos. Cultivo negativo.

Se diagnostica de una artritis idiopática juvenil oligoarticular, mejorando el cuadro articular tras la realización de una artrocentesis e infiltración de rodilla izquierda. Se solicita valoración por Oftalmología, detectándose una uveítis anterior en ambos ojos, que se mantiene en las siguientes revisiones a pesar del tratamiento tópico con corticoides.

Algoritmo de uso de metotrexato en Reumatología Pediátrica

Indicación de tratamiento con metotrexato:

- Actividad inflamatoria persistente o progresiva
- Fármaco ahorrador de esteroides
- Inhibidor de la formación de anticuerpos en las terapias biológicas

Control previo al inicio del tratamiento:

- Analítica de sangre con: hemograma, perfil hepático y renal y serología VHB y VHC
- Mantoux/IGRA

Actualización del calendario vacunal

Elección de dosis y vía de administración:

- Iniciar a 10-15 mg/m²/semana
- Valorar vía de administración según enfermedad y preferencias del paciente

Monitorización del tratamiento:

- Analítica de sangre con: hemograma, perfil hepático y renal a las 4 semanas
- Comprobar tolerancia, adherencia y respuesta terapéutica

Modificaciones de tratamiento:

- Aumentar 2,5-5 mg cada 2-6 semanas hasta dosis máxima de 25 mg
- Cambiar a administración subcutánea si > 15 mg/semana, ineficacia o intolerancia digestiva para la administración oral

Monitorización del tratamiento:

- Analítica de sangre con: hemograma, perfil hepático y renal cada 1-2 meses después de aumento de dosis
- Analítica de sangre cada 3-4 meses si dosis estable
- Comprobar: tolerancia, adherencia y respuesta terapéutica



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Fármacos más habituales en Reumatología Pediátrica

41. Respecto a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), señale la respuesta VERDADERA:
- Celecoxib es el único inhibidor selectivo de la COX-1 aprobado por la FDA para su uso en artritis idiopática juvenil.
 - La indometacina es el AINE mejor tolerado.
 - El naproxeno es el AINE con mayor toxicidad cardiovascular.
 - Todos los AINE, excepto el ácido acetilsalicílico, inhiben la COX de forma reversible.
 - Deben asociarse siempre con un inhibidor de la bomba de protones para prevenir la aparición de efectos adversos gastrointestinales.
42. Respecto a los corticoides, señale la respuesta VERDADERA:
- El efecto que ejercen a través de mecanismos genómicos aparece en segundos o minutos tras su administración.
 - Su acción mediante mecanismos no genómicos aparece cuando se administran a dosis bajas.
 - La hidrocortisona es el corticoide de mayor potencia antiinflamatoria.
 - Se deben evitar dosis $>0,2$ mg/kg o $>7,5$ mg diarios de forma continuada.
 - El uso de dosis sistémicas elevadas durante periodos prolongados sigue siendo el tratamiento de elección para el tratamiento de las enfermedades reumáticas.
43. ¿Cuál de las siguientes NO es una característica de los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales?
- Moléculas de pequeño tamaño.
 - Efecto terapéutico basado en el bloqueo selectivo de citoquinas proinflamatorias.
 - Inicio de acción lento.
 - Necesidad de controles analíticos periódicos.
 - Aparición de efectos adversos con relativa frecuencia.
44. ¿Cuál de las siguientes NO es un fármaco modificador de la enfermedad biológico?
- Adalimumab.
 - Anakinra.
 - Baricitinib.
 - Rituximab.
 - Secukinumab.
45. ¿CUÁL de los siguientes fármacos modificadores de la enfermedad pueden administrarse durante la lactancia?
- Metotrexato.
 - Leflunomida.
 - Hidroxiclороquina.
 - Micofenolato mofetilo.
 - Ciclofosfamida.
46. ¿Cuál sería el CORTICOIDE que emplearíamos para la realización de la infiltración intraarticular de la rodilla izquierda?
- Betametasona.
 - Dexametasona.
 - Acetonido o hexacetonido de triamcinolona.
 - Metilprednisolona.
 - Hidrocortisona.
47. ¿Cuál sería el TRATAMIENTO inicial de elección para el tratamiento de la uveítis anterior crónica?
- Adalimumab 20 mg cada 15 días por vía subcutánea.
 - Metotrexato a dosis de 10 mg/m²/semana por vía oral.
 - Metotrexato a dosis de 15 mg/m²/semana por vía subcutánea.
 - Infliximab 6 mg/kg por vía intravenosa.
 - Tocilizumab 10 mg/kg por vía intravenosa.
48. Durante uno de los controles analíticos durante el tratamiento de fondo de la uveítis, se detecta una elevación asintomática de transaminasas 3 veces por encima de los valores normales ¿Qué ACTITUD debería adoptarse para en este caso?
- Suspender el tratamiento definitivamente.
 - Realizar controles analíticos con mayor frecuencia hasta su normalización.
 - Suspender el tratamiento temporalmente.
 - Disminuir la dosis del tratamiento.
 - b, c y d son correctas.

Caso clínico