



Sociedad Argentina de Pediatría
Dirección de Congresos y Eventos
Filial Córdoba



MESA REDONDA

¿QUÉ DEBO CONOCER DEL TRATAMIENTO DE
MI PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA?

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Dra. María T. Apaz
Clínica Universitaria Reina Fabiola
Universidad Católica de Córdoba
2017

Décadas atrás



Cambios



Artritis Idiopática Juvenil

- Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más comúnmente diagnosticada en niños y puede ser una importante causa de discapacidad
- ***Diagnóstico temprano, tratamiento precoz y el manejo multidisciplinario apropiado mejora los resultados a largo plazo***

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

- Representa el 50-60% respecto a las diferentes enfermedades reumáticas en pediatría
- La AIJ no constituye una entidad “única” sino un grupo heterogéneo de enfermedades o trastornos inflamatorios
- Caracterizada por: Crónica, Multisistémica, Descripta en todas las razas, Causa importante de discapacidad, Etiología desconocida

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Epidemiología

- **Incidencia**

5-18 casos nuevos/año cada 100.000 niños

Amplio rango (0.83 a 22.6) en diferentes estudios.

- **Prevalencia**

Francia (8-10/100.000 niños/año)

Noruega (148/100.000 niños/año)

AIJ CRITERIOS DE CLASIFICACION (ILAR, Edmonton 2001)

Artritis Sistémica

Oligoartritis

Persistente

Extendida

Poliartritis

FR positivo

FR negativo

Artritis Psoriásica

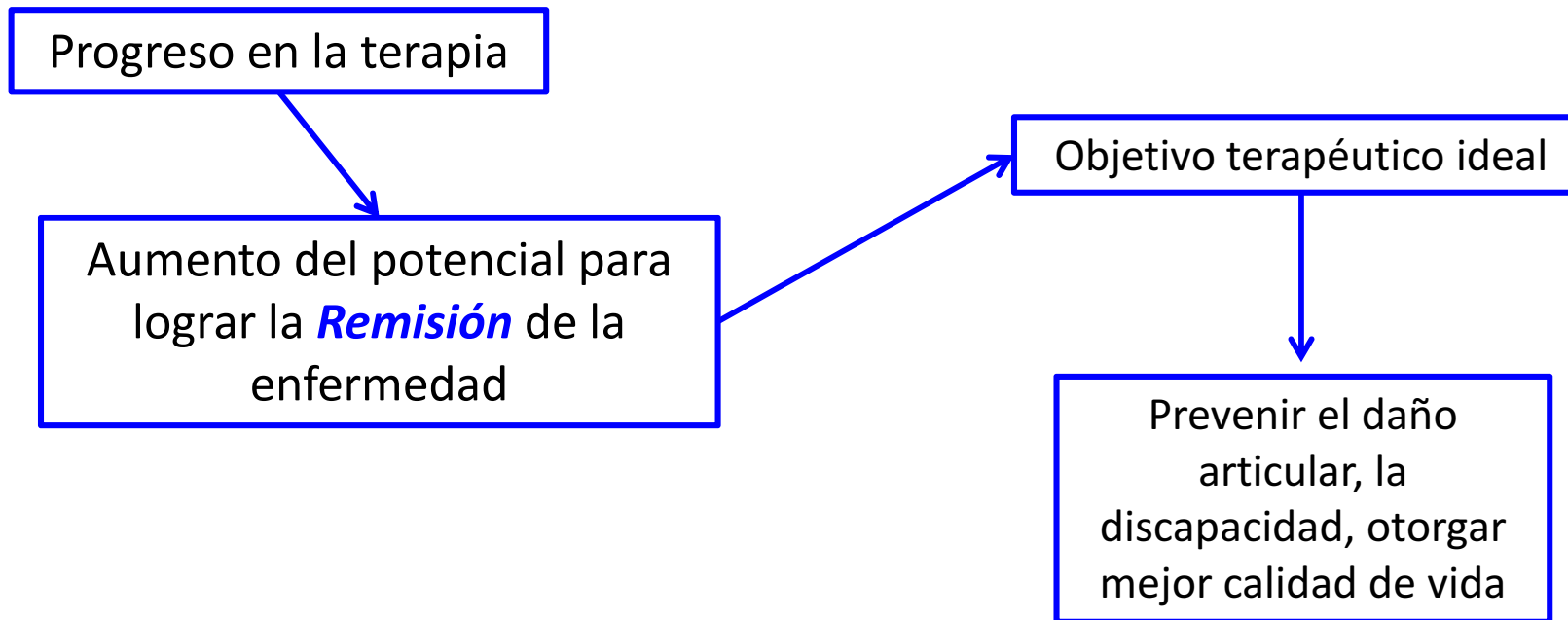
Artritis relacionada con
entesitis (ARE)

Artritis no diferenciada

TRATAMIENTO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis

A. Consolaro¹, G. Negro¹, S. Lanni¹, N. Solari¹, A. Martini^{1,2}, A. Ravelli^{1,2}



La incorporación de un abordaje **treat-to-target** en el manejo de los niños con AIJ puede mejorar los resultados

Abordaje de Tratamiento en AIJ

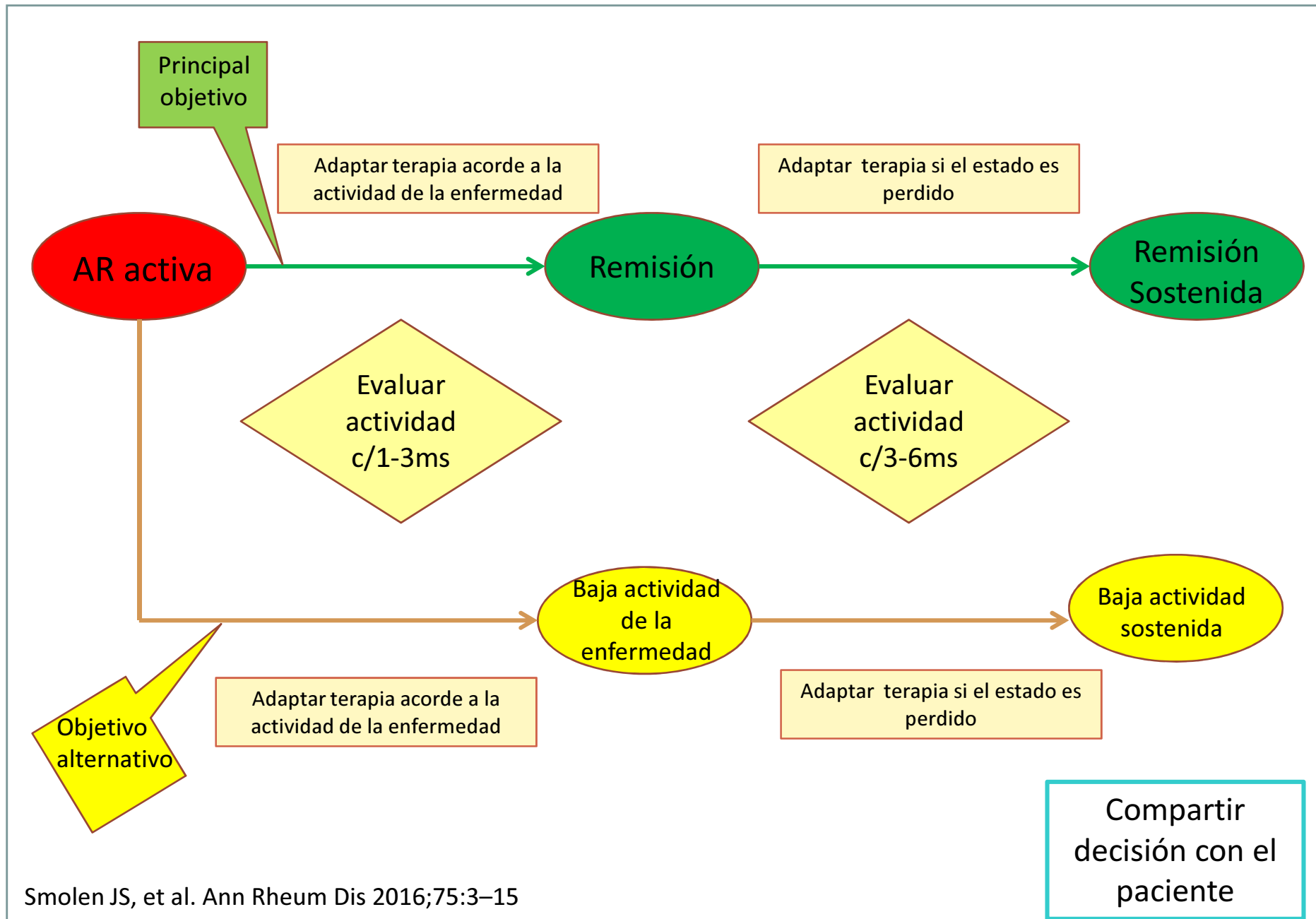
Estrategia «Treat to Target»

La estrategia «**treat to target**», o tratamiento de la AIJ con un objetivo que propone..?

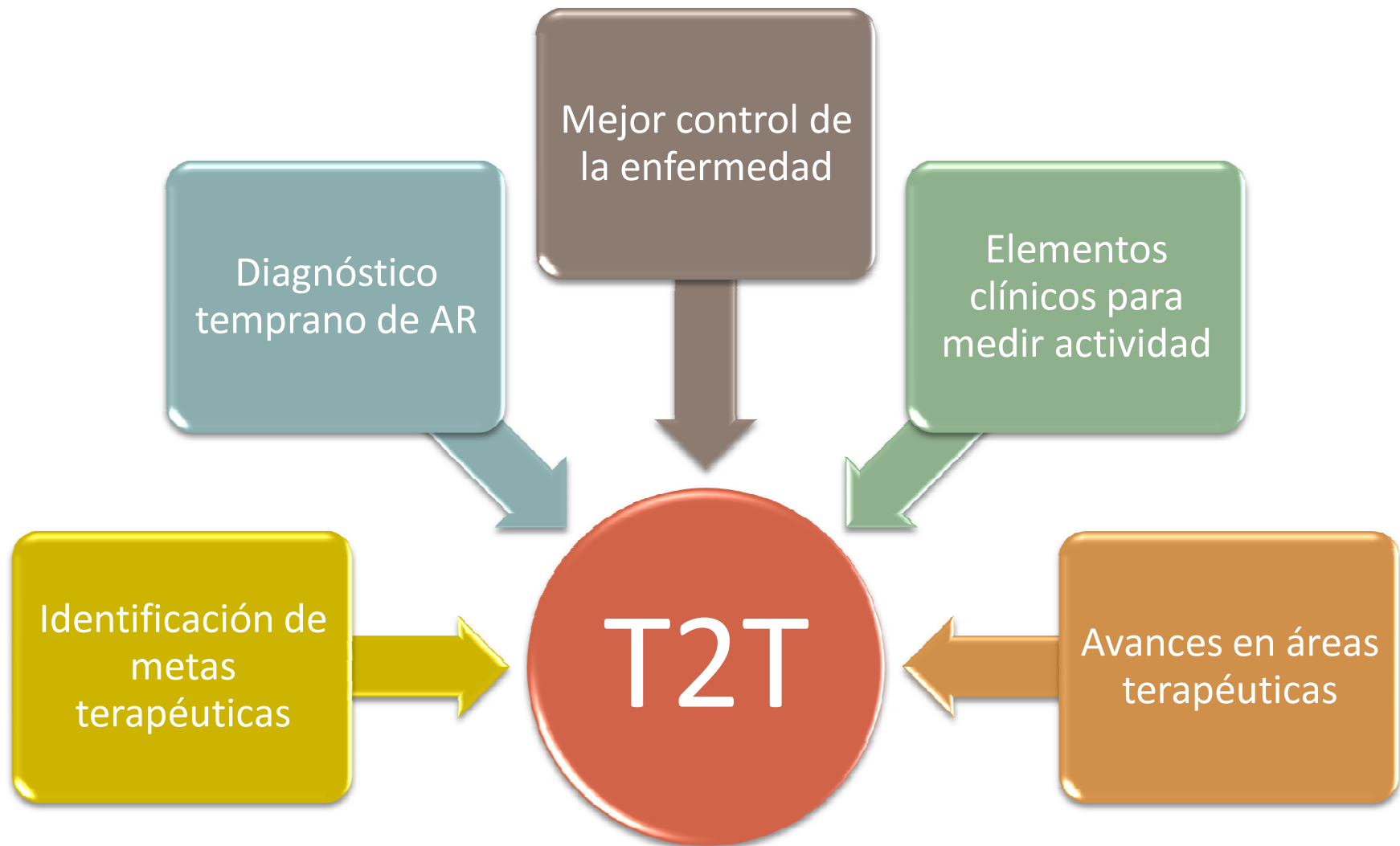
La meta terapéutica debería ser la **remisión clínica** o un estado de **bajo nivel de actividad** de la enfermedad

Cómo lograrlo...?

1. Los pacientes con AIJ deben ser diagnosticados de manera temprana
2. Midiendo y documentando la actividad de la enfermedad en cada visita
3. Implementación de estrategias terapéuticas dirigidas a alcanzar y mantener **estricto control de la enfermedad**



Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:3–15



Cardiel MH. Estrategia «treat to target» en la artritis reumatoide: beneficios reales, Reumatol Clin.2012

Instrumentos para evaluar la actividad de la enfermedad

- Criterios de Mejoría / Recaída
- Criterios de Remisión
- Criterios de «Flare», o incremento de actividad de la enfermedad
- Capacidad funcional : CHAQ
- Calidad de Vida relacionada con la salud: HRQL
- Medidas de actividad de la enfermedad: JADAS
- Índice de Daño : JADI

ACR Pediatric 30

Variables incluidas

- 1) N° de Articulaciones con artritis activa
- 2) N° de Articulaciones con limitación en el rango de movimiento (LOM)
- 3) Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el clínico (VAS)
- 4) Evaluación global del bienestar por los padres/paciente (VAS)
- 5) Capacidad Funcional (CHAQ) (Martini, Ruperto, 2001)
- 6) Valor de los reactante de fase aguda (VSG, PCR)

(Giannini et al., 1997)

Aceptados por FDA y EMA. Ensayos clínicos fase II/III en AIJ

ACR Pediátrico 30 (50 ó 70) Criterios de Mejoría

Mejoría se define :

$\geq 30\%$ (50 ó 70%) de mejoría sobre el basal en *3 de las variables*, con no más de 1 de las restantes con empeoramiento de más del $\geq 30\%$.

Niveles más altos de mejoría, ACR-Ped 50, 70, 90 y 100

ACR Pediátrico 30 (50 ó 70) Recaída

Definición

Cuando al menos 3 de las 6 variables de respuesta han empeorado en el 30% o mas, con una mejoría en solo una de las 6 variables del 30% o mas

Enfermedad Clínicamente Inactiva en AIJ (ACR)

Enfermedad Inactiva

- Ausencia de articulaciones activas
- Ausencia de fiebre, rash, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada (AIJs)
- Ausencia de Uveítis activa (SUN)
- Normal VSG o PCR
- Rigidez matinal de $\leq 15'$
- Evaluación global de actividad de la enfermedad por el médico, que indique “no enfermedad activa”

Criterios de Remisión en AIJ

Remisión clínica

Remisión clínica con medicación: Los criterios de enfermedad inactiva deben estar presentes por un mínimo de 6 meses continuos, mientras el paciente está con medicación.

Remisión clínica sin medicación: Los criterios para enfermedad inactiva deben estar presentes por un mínimo de 12 meses continuos sin medicación para artritis ó uveítis.

Development and Validation of a Preliminary Definition of Minimal Disease Activity in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis

Actividad Mínima de la Enfermedad (MDA)

Pacientes con oligoartritis:

- Evaluación Global del Clínico (PGA) < 2.5 cm
- N° articulaciones activas: 0

Pacientes con poliartritis:

- Evaluación Global del Clínico (PGA) < 3.5 cm
- Evaluación Global de los Padres (PGA) < 2.1 cm
- N° articulaciones con edema: < 1

Parent and Child Acceptable Symptom State in Juvenile Idiopathic Arthritis

GIOVANNI FILOCAMO, ALESSANDRO CONSOLARO, BENEDETTA SCHIAPPAPIETRA, NICOLINO RUPERTO, ANGELA PISTORIO, NICOLETTA SOLARI, SILVIA PEDERZOLI, SARA VERAZZA, ALBERTO MARTINI, and ANGELO RAVELLI

- ✓ Analiza si las intervenciones terapéuticas llevan a un estado aceptable de acuerdo a los padres y el niño
- ✓ Conduce al concepto de: JA-PSS y JA-CASS*

* Parent and Child Acceptable Symptom State in juvenile arthritis (JA-PASS and JA-CASS, respectively)

The JADAS: A Simple and Reliable Tool for the Measurement of Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis

Angelo Ravelli

Incluye las siguientes variables:

1. Evaluación global de actividad de la enfermedad por el clínico

VAS: 0-10

2. Evaluación global de actividad de la enfermedad por los padres

VAS: 0-10

3. N° articulaciones activas: JADAS: 71, 27, 10

4. Eritrosedimentación

Rango de Score: JADAS 71: 0-101, 27: 0-57, 10: 0-40

Calidad de Vida en Niños con Artritis Idiopática Juvenil

Instrumentos para su medición

Instrumentos "específicos de enfermedad":

CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)

- Evalúa discapacidad y disconformidad.
- Validado a diferentes idiomas y culturas.

Instrumentos "genéricos":

CHQ (Children Health Questionnaire), evalúa bienestar físico y psicosocial en niños.

Objetivos del Tratamiento en AIJ

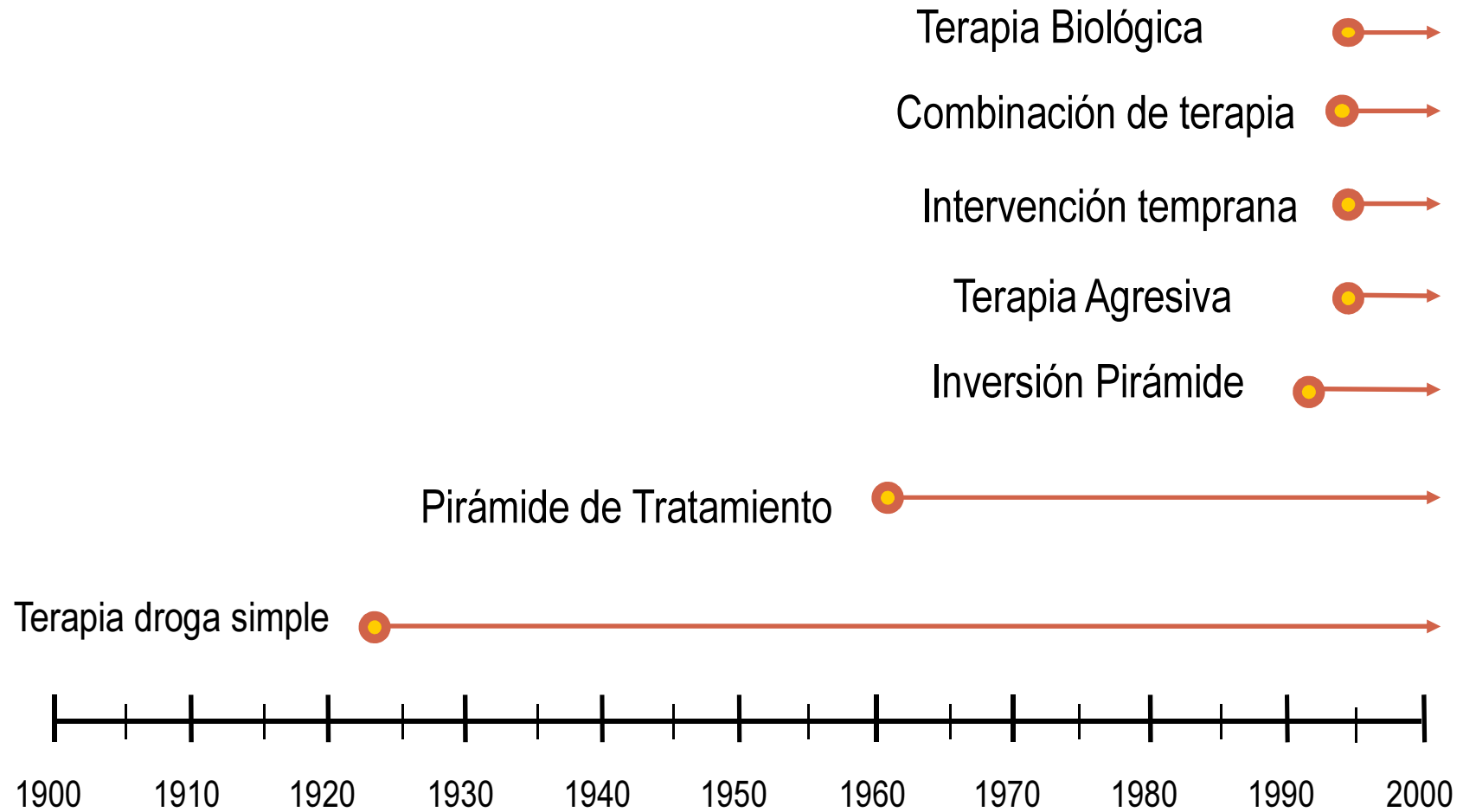
Corto plazo

- Control del dolor
- Control de la inflamación
- Conservar el rango de movimiento y la fuerza
- Preservar la función

Largo plazo

- Minimizar las complicaciones
- Minimizar los efectos secundarios de la medicación
- Facilitar la normal nutrición, crecimiento y el desarrollo físico y psicológico

Evolución del Tratamiento de AIJ



Avances en el Tratamiento de AIJ

- Introducción temprana del Metotrexate
- Uso de corticoides intraarticulares
- Disponibilidad de agentes biológicos

La remisión se ha convertido en un objetivo alcanzable para la mayoría de los pacientes, si no todos

Tratamiento de AIJ

- ✓ Drogas Antiinflamatorias no esteroideas (DAINES)
- ✓ DMARDS: Metotrexate, Leflunomide, Sulfasalazina
- ✓ Corticoides sistémicos e intra-articulares
- ✓ Agentes Biológicos
- ✓ Terapia Experimental

Terapia Experimental

- **Transplante de médula ósea autóloga**

Considerada en casos severos de AIJS

Alto riesgo de mortalidad (SAM)

Se ha reportado remisión sin drogas

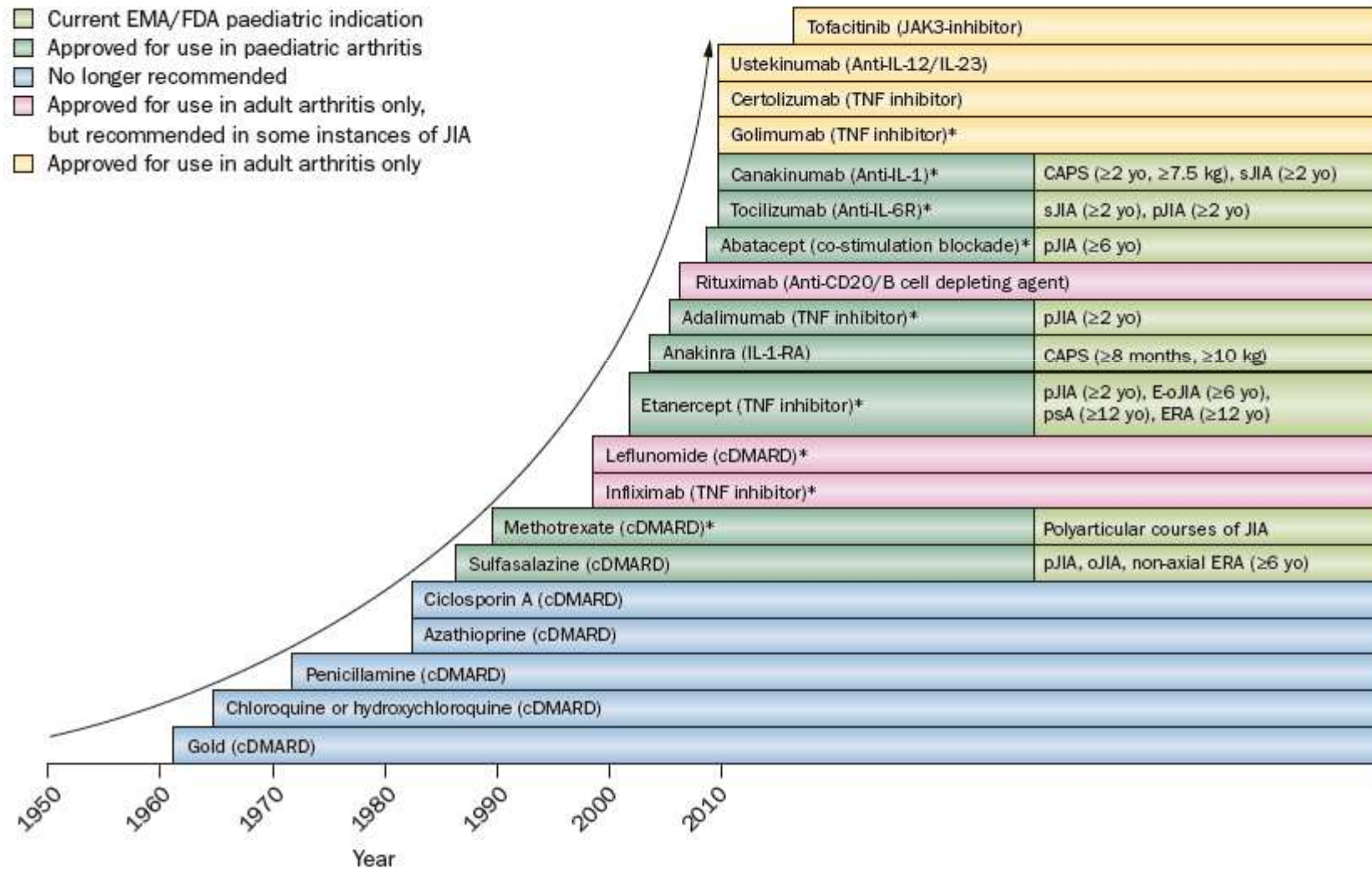
- *** Talidomida**

Agente antiinflamatorio

Desciende la producción de TNF alfa, IL-1, IL-6

Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target

Claas Hinze, Faekah Gohar and Dirk Foell



Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Principales usos	Dosis	FDA/EMA
Etanercept	Receptor soluble TNF α	AIJp ARE Oligoartritis extendida	FDA, 0.8mg/kg/sm EMA, 0.4mg/kg 2v/sms, Max 50mg	1999 FDA, $\geq 2a$ EMA, $>4a$
Infliximab	Ac anti-TNF, quimérico (humano- murino)	AIJp, ASN, Uveítis	6mg/kg. IV. 0,2 y 6 sms luego cada 8 sms	2006 Enf de Crohn, $\geq 6a$

2014 U.S. Food and Drug Administration

Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Princ. usos	Dosis	FDA/EMA
*Adalimumab	Ac anti-TNF humanizado	AIJp Uveítis	2-12 a: 24mg/m ² Max 20mg <4a Hasta 40mg: 4-12a 13-17 a: 40mg Sc, c/2sem.	2008 FDA, EMA a partir de los 2 años de edad
Golimumab	Ac anti-TNF	AIJp	30 mg/m ² . Sc/ mensual	EMA

2014 U.S. Food and Drug Administration

Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Principales usos	Dosis	FDA/EMA
Abatacept	Inhibidor Co-estimulación de CsT	AIJp refractaria a anti-TNF	10mg/kg, Max 1gm, IV, 0, 2sms, luego c/4sms	2008 FDA, >6años EMA, AIJ refractaria anti-TNF
Tocilizumab	Ac-anti-Receptor IL-6, humanizado	AIJs 2011 AIJp 2013	<20kg, 12mg/kg, >20kg, 8mg/kg IV, c/2sms	Aprobado, niños ≥ 2 años
Canakinumab	Ac-anti IL-1 humanizado	AIJs	4mg/kg, Max 100mg, sc, mensual	2013 FDA

2014 U.S. Food and Drug Administration

Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Principales usos	Dosis	FDA/EMA
Anakinra	Antagonista receptor IL-1	AIJs SAM	1-2 mg/kg, diarios, Max 100mg, sc	No
Rituximab	Anti-CD20	AIJp FR+, refractaria a Anti-TNF	2 dosis de 750 mg/m ² Max 1 gm, IV, c/2sm	No

The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort

Guzman J, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1854–1860.

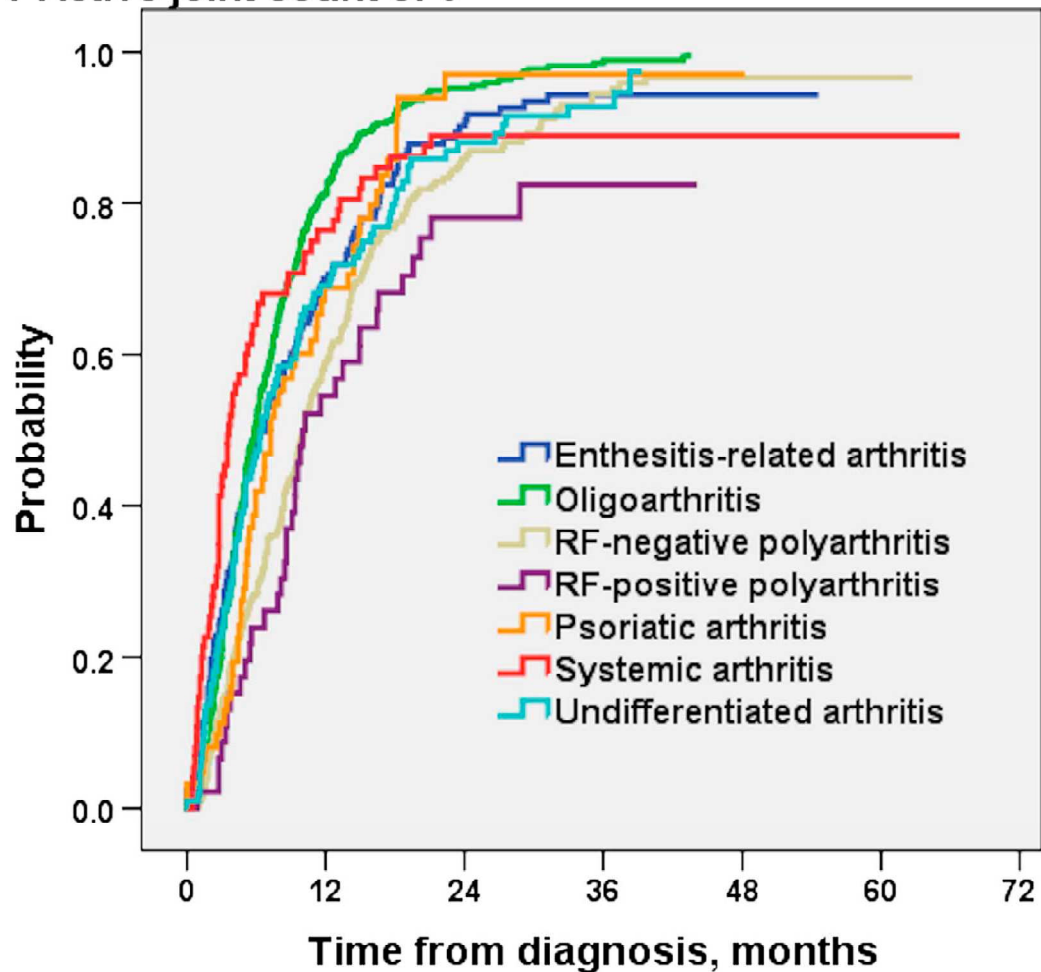
Objetivos: Describir los resultados clínicos en AIJ en una cohorte prospectiva con los tratamientos contemporáneos.

Objetivo específico :

1. Estimar la probabilidad de alcanzar un recuento articular de 0, enfermedad inactiva y remisión de la enfermedad dentro de los 5 años luego del diagnóstico
2. Describir los tratamiento usado en esta cohorte

*Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing Outcomes (ReACCh-Out)

A Active joint count of 0

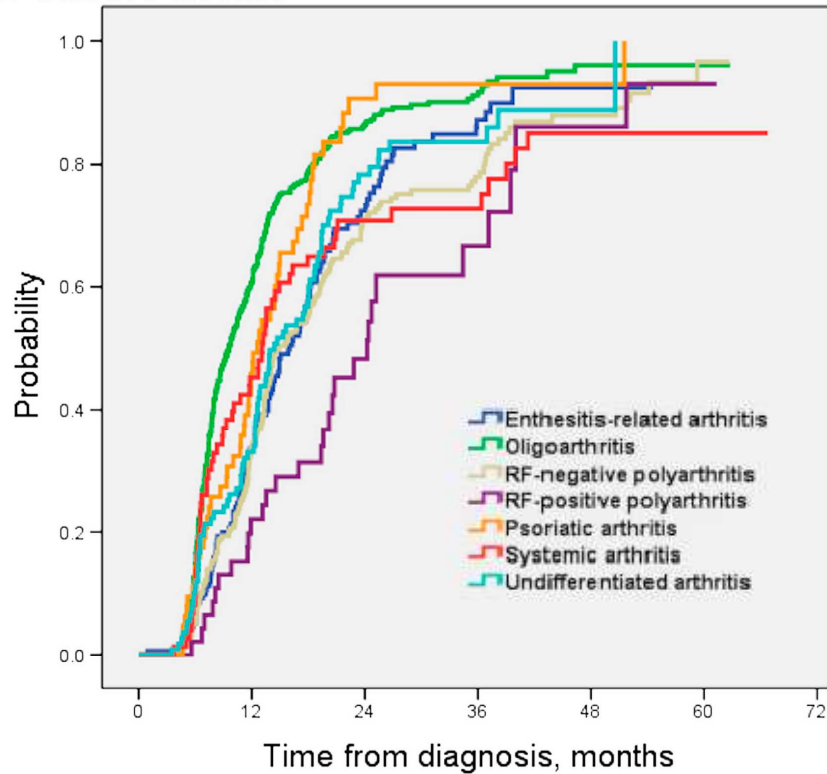


1007 ptes,

Recuento articular de 0, mediana de 7.0 (IQR 3.5-13.3) ms luego del diagnóstico.

Todas las categorías tuvieron >78% de probabilidad de alcanzar un recuento articular de 0, al menos una vez dentro de los 2 años del diagnóstico.

B Inactive disease

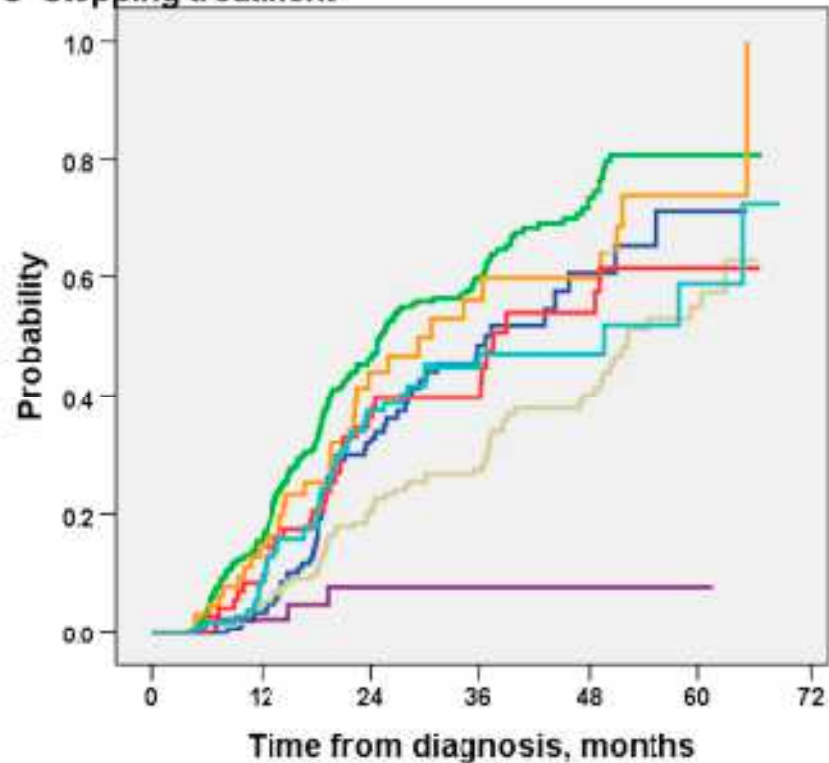


883 ptes, alcanzaron enfermedad inactiva mediana de 13.0 (IQR 7.7-21.7) ms luego del diagnóstico.

La probabilidad de alcanza enfermedad inactiva dentro de los 2 años fue del 48% para FR+ y 91% artritis Psoriásica.

11 no alcanzaron inactividad de la enfermedad por uveítis persistente

C Stopping treatment



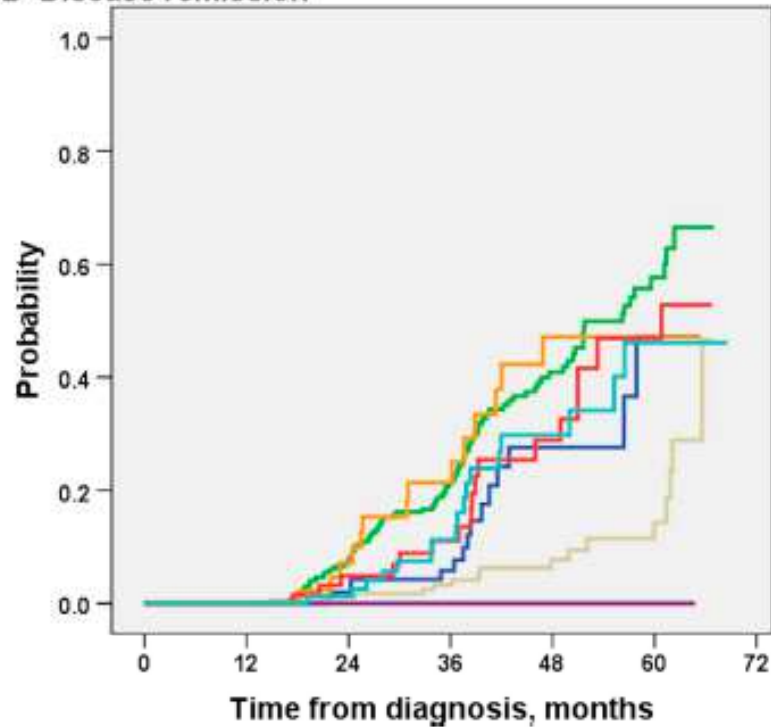
- Enthesitis-related arthritis
- Oligoarthritis
- RF-negative polyarthritis
- RF-positive polyarthritis
- Psoriatic arthritis
- Systemic arthritis
- Undifferentiated arthritis

478 ptes, con enfermedad inactiva se suspendió el tratamiento, mediana de 37.3 (IQR 18.7-65.3) ms luego del diag.

Fueron seguidos por una media de 16.6 (IQR 6.7-28.5) ms luego de la discontinuación.

La probabilidad de discontinuar toda la medicación al menos una vez dentro de los 5 años del diagnóstico fue del 8% para FR+ y 81% para oligoartritis.

D Disease remission



Durante el seguimiento 178 ptes, alcanzaron remisión, mediana de 16.6 ms luego de discontinuar el tratamiento. Dentro de los 5 años oligoarticular tuvieron más alta probabilidad de remisión (57%) y FR+ (0%).

- Enthesitis-related arthritis
- Oligoarthritis
- RF-negative polyarthritis
- RF-positive polyarthritis
- Psoriatic arthritis
- Systemic arthritis
- Undifferentiated arthritis

Resultados:

1104 niños, tiempo medio desde el diagnóstico al ingreso del estudio fue 0.3 (IQR 0-1.6) meses

- La probabilidad de alcanzar:

recuento articular de 0 fue en >78% dentro de los 2 años en todas las categorías.

enfermedad inactiva > 70% dentro de los 2 años en todas las categorías excepto en AIJ, FR+ (48%).

discontinuar el tratamiento al menos una vez dentro de los 5 años fue 67%

alcanzar remisión dentro de los 5 años, 46-57% en todas las categorías, excepto para AIJ poliarticular (0% FR+, 14% FR-)

- *Tratamiento inicial* incluyó: Mtx: (85.3%), Sulfasalazina (11.0%), Hclq (2.1%), Ciclosporina (0.8%). Etanercept (68.2%), IFX (14.0%) y Anakinra (11.6%) DAINES +IA para las formas oligoarticular, DMARDs poliartritis y Corticoides sistémicos AIJs.

Consideraciones antes de iniciar la terapia con agentes biológicos

- PPD y Rx de Tórax
- Precaución en pacientes con antecedente de infecciones frecuentes
- No utilizar ante la presencia de infección activa
- Discontinuar antes de cirugía
- Reiniciar Etanercept, 2 sms, Infliximab, 6 sms
- No indicar vacunas a virus vivos

Monitoreo

Recomendaciones ACR 2011

Examen hematológico

Control enzimas hepáticas

Creatinina sérica

Repetir aproximadamente cada 3/6 meses

Control para la detección de TBC (PPD y/o Quantiferon)

Antes del inicio

Repetir aproximadamente una vez al año

Test de Ac para VHB y VHC si hay riesgo

Riesgo de la Terapia con Biológicos

1. Desarrollo de Infecciones
2. Riesgo de Neoplasias
3. Desarrollo de Enfermedad Autoinmune

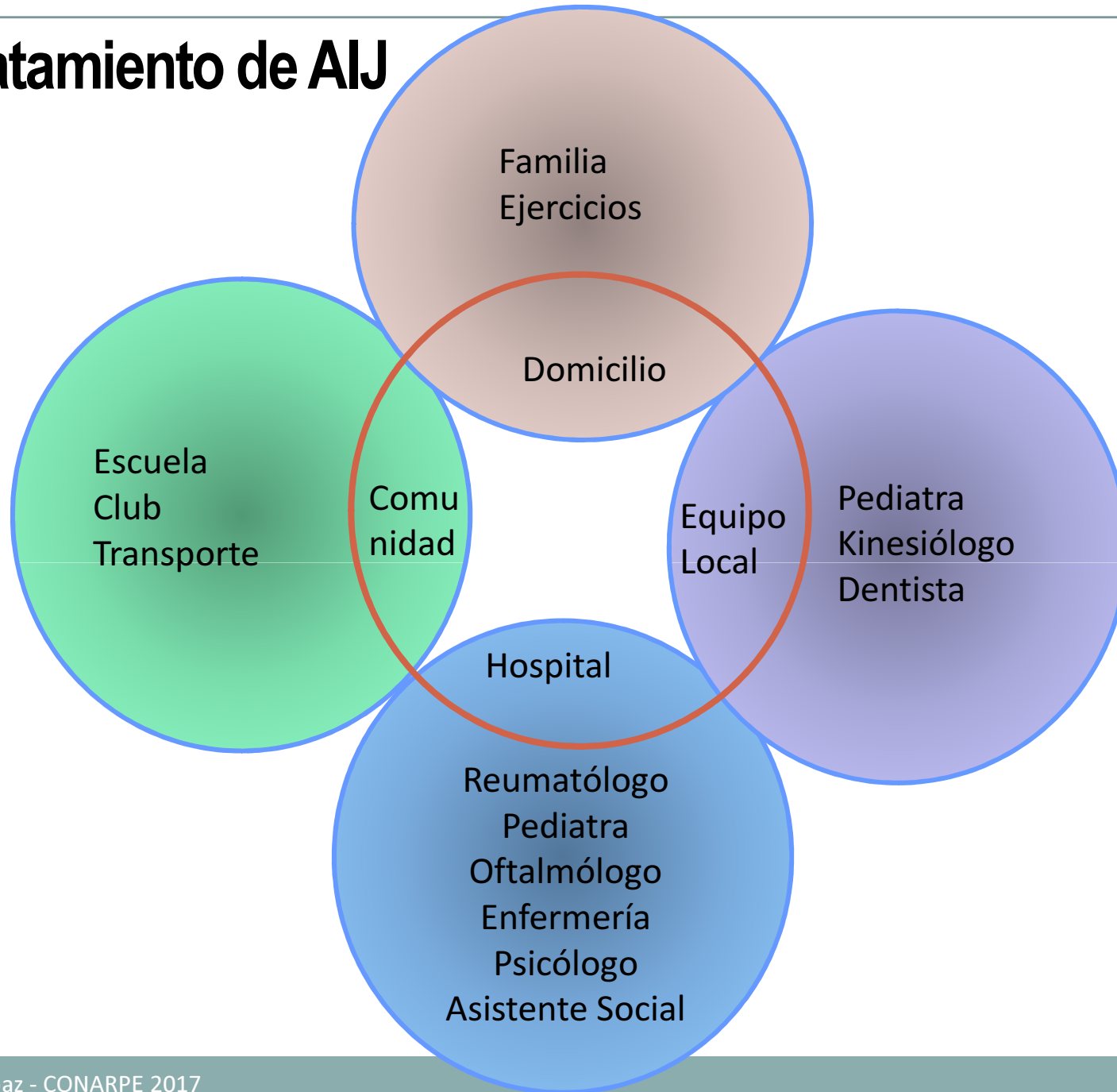
Conclusiones respecto al riesgo de Malignidad:

- ❖ El riesgo de malignidad para los niños diagnosticado con AIJ es de dos a cuatro veces mayor que la población general, independientemente del uso de Mtx ó Agentes Biológicos.
- ❖ El mayor riesgo de malignidad asociada con AIJ no es atribuible exclusivamente al tratamiento con agentes biológicos.
- ❖ Considerar el uso concomitante de otros agentes inmunosupresores.
- ❖ Por lo tanto una clara relación causal no puede ser establecida.
- ❖ El riesgo de malignidad en pacientes con LES de inicio en la niñez es probablemente mayor que la población general.

Diak P et al, Arthritis & Rheumatism; Vol. 62, No. 8, August 2010, pp 2517–2524

Mannion ML et al, Curr Opin Rheumatol 2014, 26:538–542

Tratamiento de AIJ



Conclusiones

Tratamiento farmacológico debe ser:

Individualizado

Dinámico

Oportuno

Tratamiento agresivo temprano

Controlar el proceso inflamatorio

Conducir a la remisión de la enfermedad



Muchas Gracias

Clínica Universitaria Reina Fabiola