

# 26

## FARMACOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

*Yolanda Hernández Gago, Beatriz Carmen Sánchez Lerma y Miguel Ángel Pérez Cruz*

---

<b>Artritis idiopática juvenil</b>	<b>531</b>	<b>Espondiloartropatías</b>	<b>542</b>
Formas clínicas	532	Tratamiento	542
Tratamiento farmacológico	534	<b>Vasculitis en la infancia</b>	<b>543</b>
<b>Lupus eritematoso sistémico</b>	<b>538</b>	Púrpura de Schönlein-Henoch	543
Tratamiento	538	Enfermedad de Kawasaki	544
<b>Dermatomiositis</b>	<b>538</b>	<b>Aspectos prácticos de la atención farmacéutica</b>	
Tratamiento	539	pediátrica	<b>545</b>
<b>Esclerodermia</b>	<b>539</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>548</b>
Tratamiento	539		

---

Las enfermedades reumáticas (ER) de la infancia, también llamadas “enfermedades del colágeno vascular”, constituyen un conjunto de trastornos que tienen como nexo común un proceso inflamatorio del tejido conjuntivo de diferentes órganos y sistemas y una patogenia autoinmune de base. Presentan una evolución crónica o recidivante, carecen de criterios diagnósticos precisos y en su mayoría son de etiología desconocida y sintomatología polimorfa.

Cada ER se manifiesta con unas características clínicas definidas; así, la artritis reumatoide se asocia a la artritis, la dermatomiositis a la inflamación de los músculos y la piel, la esclerodermia a la induración cutánea, etc. No obstante, cada enfermedad puede afectar a varios órganos y la superposición de los síntomas y signos hace en ocasiones difícil el diagnóstico (1, 2).

Las ER están en continuo cambio tanto en nomenclatura y concepto como en clasificación. En la tabla 1 se expone el espectro de ER más frecuentes en la edad pediátrica con incidencia relativa de las más relevantes. En cuanto a su incidencia, ocupa un lugar destacado la artritis

idiopática juvenil (AIJ), seguida del lupus eritematoso diseminado, la dermatomiositis, la esclerodermia, las espondiloartropatías y la vasculitis (2-4).

### ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Es un proceso inflamatorio que ocurre en menores de 16 años y se caracteriza por la presencia de artritis que afecta a una o más articulaciones. La sintomatología asociada incluye la existencia de dolor, calor, tumefacción e impotencia funcional y no es suficiente la artralgia. Antiguamente se hablaba de artritis crónica juvenil o artritis reumatoide juvenil, términos que además de no ser equivalentes excluían ciertas situaciones patológicas, por lo que actualmente se acepta que el término más correcto es el de AIJ, aplicable a cualquier artritis en niños o adolescentes que persiste durante más de 6 semanas y no tiene causa conocida (5).

Generalmente afecta más a las niñas y suele comenzar entre el primer y cuarto año de vida, aunque cada tipo de AIJ tiene preferencia por un grupo de edad y sexo diferente. Se ha descrito en todas las razas. La incidencia global es

ARTRITIS REUMÁTICAS DE LA INFANCIA	CONECTIVOPATÍAS	VASCULITIS (2%)
Artritis idiopática juvenil (75-80%)	Lupus eritematoso (5-10%)	Arteritis de Takayasu
Espondiloartropatías (3%):	Dermatomiositis (5%)	Arteritis temporal
Espondilitis anquilosante	Esclerodermia (3%)	Enfermedad de Kawasaki
Artritis reactivas (enfermedad de Reiter)	Síndrome de solapamiento	Poliarteritis nodosa clásica
Artritis asociadas a enfermedades inflamatorias intestinales	Enfermedad de Sjögren	Enfermedad de Schönlein-Henoch
Artritis psoriásica juvenil	Amiloidosis	Enfermedad de Churg-Strauss
<b>ARTRITIS ASOCIADAS A INFECCIÓN</b>	Enfermedad de Wegener	Enfermedad de Behçet
Fiebre reumática	Síndrome antifosfolípido	Poliangeítis microscópica
Artritis postestreptocócica		Vasculitis leucocitoclástica
Enfermedad de Lyme		

Tabla 1. *Enfermedades reumáticas adquiridas en la infancia*

aproximadamente de 10 casos nuevos diagnosticados/año/100.000 niños menores de 16 años y se estima que 1/1.000 niños en el mundo padece artritis crónica (6).

En relación con su etiología, como su nombre indica, se desconoce y se presume que también es multifactorial. Entre sus determinantes se encontrarían:

- Factores genéticos: la presencia de ciertos tipos de HLA se asocia a mayor agresividad de la enfermedad y peor evolución. Por otro lado, también hay polimorfismos que parecen relevantes, como los situados en genes reguladores del TNF  $\alpha$  o  $\beta$ .
- Factores ambientales: estudios epidemiológicos han demostrado cierto predominio estacional en la forma de inicio sistémico de la enfermedad, aspecto que podría implicar a agentes infecciosos en su etiología. Se discute el papel desencadenante de ciertos virus, como el parvovirus B19, la rubéola o el Epstein-Barr.
- Factores inmunológicos: la AIJ se asocia con ausencia de IgA y la de algunos factores del Complemento (C2 y C3). Esto último

se ha relacionado con una disminución del aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes, con aumento de su depósito en las paredes de los vasos y posterior reacción autoinmune.

Es difícil precisar si otras alteraciones inmunológicas presentes ocasionalmente en la AIJ son primarias o secundarias a la enfermedad. Entre ellas, el descenso de los linfocitos T citotóxicos y el bloqueo de la apoptosis en la membrana sinovial favorecen la cronificación inflamatoria.

#### Formas clínicas

En 1970 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) definió criterios para clasificar la artritis reumatoide juvenil, en tanto que la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) hizo lo propio para la artritis crónica juvenil. Finalmente, en 1994 la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR) estableció como nomenclatura única el término AIJ y una clasificación que fue validada posteriormente en la ciudad de Durban en 1997, por lo que se le conoce con este nombre.

La clasificación de Durban establece siete categorías dentro de la AIJ (5, 7, 8):

	AIJ DE INICIO SISTÉMICO	PAUCIARTICULAR	POLIARTICULAR
Porcentaje de pacientes	10-15	50	30-40
Sexo	Sin predominio	Predominio femenino	Predominio femenino
Edad	Cualquiera por debajo de los 16 años	Pico a los 2-3 años; raro en mayores de 10 años	Pico entre los 2-5 años y los 10-14 años
Articulaciones afectadas	Cualquiera, múltiples	Pocas y grandes; raramente en las caderas	Cualquiera, múltiples
Fiebre, rash, linfadenopatía y esplenomegalia	Sí	No	No
Uveítis	Rara	20%	Menos frecuente
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Ausentes	Títulos bajos comunes	Títulos bajos comunes en los más pequeños
Factor reumatoide	Raro	Ausente	10-20% en mayores de 10 años
Artritis destructiva	Más del 50%	Rara	Más del 50%

Tabla 2. *Características de los principales subtipos de AIJ (7)*

1. AIJ de inicio sistémico (enfermedad de Still).
2. AIJ de inicio oligo- o pauciarticular:
  - a. Forma persistente (afecta hasta a cuatro articulaciones).
  - b. Forma extendida (más de cuatro articulaciones).
3. AIJ de inicio poliarticular:
  - a. Con factor reumatoide positivo.
  - b. Con factor reumatoide negativo.
4. Artritis psoriásica.
5. Artritis-entesis.
6. Otras artritis:
  - a. Cumplen criterios para más de una categoría.
  - b. No cumplen criterios para ninguna categoría.

En la tabla 2 se reflejan las principales manifestaciones clínicas de las distintas categorías de AIJ.

La forma sistémica es la más grave y hasta un 25% de los pacientes evoluciona hacia AIJ po-

liarticular con limitación funcional. Dentro de las oligoarticulares, las de comienzo precoz cursan con moderada afectación articular, pero hasta un tercio de los pacientes desarrolla iridociclitis con posibilidad de daño ocular. En el caso de las de oligoarticulares tardías se ha visto que existe una clara relación con las espondiloartropatías, más que como una complicación, como el preludio de dichas patologías (5).

Las complicaciones más habituales son hipercalcemia, osteoporosis, afectaciones oculares (uveítis e iridociclitis) e infecciones. Algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de AIJ, como los corticoides e inmunosupresores, contribuyen a la inmunosupresión. En las formas graves, de larga evolución (10-12 años), hay riesgo de amiloidosis renal y hepática. La insuficiencia cardíaca puede aparecer en las formas sistémicas. Por último, el denominado "síndrome de activación del macrófago", caracterizado por la aparición brusca de datos analíticos que recuerdan a la coagulación intravascular diseminada, es una complicación muy grave que se ha descrito en algunos pacientes.

AINE	DOSIS (mg/kg/DÍA)	DOSIS MÁXIMA
<b>Salicilatos</b> Ácido acetilsalicílico	80-100 mg/kg/día en 3 o 4 dosis	5.200 mg
<b>Indolacéticos</b> Indometacina Tolmetín	1,5-3 mg/kg/día en 3 o 4 dosis 20-30 mg/kg/día en 4 dosis	200 mg 1.300 mg
<b>Arilpropiónicos</b> Ibuprofeno Naproxeno	30-40 mg/kg/día en 3 o 4 dosis 10-20 mg/kg/día en 2 dosis	2.400 mg 1.000 mg
<b>Arilacéticos</b> Diclofenaco	2-3 mg/kg/día en 3 o 4 dosis	150 mg

Tabla 3. AINE en la artritis idiopática juvenil

En cuanto al pronóstico, la AIJ rara vez resulta mortal, incluso en casos de grave afectación sistémica. Se calcula que fallecen alrededor del 2% de los enfermos, muchas veces a consecuencia de las complicaciones asociadas, como en la amiloidosis. En el curso de la enfermedad pueden registrarse exacerbaciones y remisiones o persistencia de los síntomas durante años. No siempre remite al llegar a la pubertad, por lo que algunos pacientes continúan presentando artritis activa en la edad adulta y otros sufren exacerbaciones después de años de aparente remisión completa (2).

#### Tratamiento farmacológico

El principal objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación articular para evitar la destrucción del cartílago y, en segundo lugar, prevenir las complicaciones, entre ellas las relacionadas con los efectos adversos de los fármacos. En la actualidad se recomiendan terapias agresivas de inicio, ya que el cartílago se deteriora precozmente una vez instaurada la inflamación, y luego pasar a un tratamiento de mantenimiento que permita la mejor calidad de vida posible. La fisioterapia evita deformidades o incapacidades funcionales pero no permite controlar el proceso inflamatorio, por lo que su papel se limita a la rehabilitación (9).

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la AIJ pueden dividirse en:

- Agentes de primera línea: antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Agentes de segunda línea:
  - Corticoides.
  - Inmunomoduladores (FAME).
  - Agentes biológicos.

**ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**  
Constituyen la medicación más clásica, si bien no retrasan ni previenen el daño articular. Se utilizan para disminuir el dolor y la inflamación, ya que reducen la síntesis de prostaglandinas a través de su acción inhibitoria de la enzima ciclooxigenasa (COX).

Los AINE más utilizados en la AIJ se muestran en la tabla 3. Desafortunadamente no hay manera de predecir qué AINE es el más adecuado para cada paciente. El ácido acetilsalicílico era tradicionalmente el de primera elección, pero hoy ha sido relegado por otros más seguros, en particular por su asociación con el síndrome de Reye. La indometacina resulta especialmente útil en el control de la fiebre y el naproxeno es muy utilizado en las espondiloartropatías.

En cuanto a sus efectos secundarios, quizás en el niño sean menos intensos que en el adulto pero su frecuencia resulta muy similar. Destacan: alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad, que suele manifestarse con elevación

FÁRMACO	DOSIS	DOSIS MÁXIMA
Metotrexato	10-15 mg/m <sup>2</sup> /semana v.o. o i.m.	15 mg/m <sup>2</sup> /semana v.o.
Corticoides: prednisona	0,25-0,35 mg/kg/día v.o.	Se recomienda no superar 0,5 mg/kg/día v.o. y menos de 6 meses
Sulfasalazina	30-50 mg/kg/día en 2 dosis	2.000 mg
Sulfato de hidroxiquina	3-5 mg/kg/día en 1 o 2 dosis	400 mg
Ciclofosfamida	10 mg/kg c/2 semanas i.v.	
Azatioprina	1 mg/kg/dosis en 1 dosis durante 6-8 semanas e incrementar 0,5 mg/kg c/4 semanas, con un máximo de 2,5 mg/kg/día	
Ciclosporina	2,5 mg/kg/día en 2 dosis; se puede incrementar 0,5-0,75 mg/día si no hay respuesta después de 8 semanas, con un máximo de 4 mg/kg/día	
D-penicilamina	3 mg/kg/día durante 3 meses (< 250 mg/día) seguido de 6 mg/kg/día durante 3 meses en 2 dosis/día (< 500 mg/día) hasta un máximo de 10 mg/kg/día (< 1-1,5 g/día) en 3 o 4 dosis	

Tabla 4. *Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)*

de las enzimas hepáticas, así como proteinuria tubular transitoria. Además, se necesitan datos de seguridad a largo plazo, ya que algunos efectos adversos potenciales, especialmente los de tipo cardiovascular, pueden no aparecer hasta la edad adulta (10).

Los AINE en monoterapia no suelen controlar el proceso inflamatorio, por lo que en estos casos los agentes de segunda línea (corticoides, inmunomoduladores y biológicos) deben emplearse lo antes posible. Además, existe el riesgo de que el daño articular crónico se instaure mientras se espera a que aparezcan los beneficios de los AINE, por lo que en ensayos clínicos en curso se están estudiando los riesgos y beneficios de usarlos concomitantemente o incluso antes de los AINE.

#### CORTICOIDES

Su empleo en niños se ve limitado por su toxicidad, por lo que siempre han de utilizarse a dosis mínimas (no más de 0,5 mg/kg/día v.o. de prednisona o su equivalente) y durante el menor tiempo posible (máximo 6 meses) (10). En la AIJ pauciarticular también son útiles en forma de inyecciones intraarticulares de metilprednisolona

o triamcinolona (11). Normalmente se emplean en la fase aguda de la enfermedad, particularmente en niños que no han respondido a los AINE. Una vez estabilizados los síntomas, hay que retirarlos progresivamente y sustituirlos por un fármaco de segunda línea más apropiado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, como el metotrexato o algún agente biológico.

#### FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME)

El metotrexato es el agente de segunda línea más recomendado. Se usa a dosis de 10-15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/semana; en este rango actúa más como antiinflamatorio que como inmunosupresor. La adición de ácido fólico sirve para evitar la aparición de efectos adversos. En todo caso, si hay evidencia de toxicidad significativa se debe disminuir la dosis o retirar el tratamiento. Su principal inconveniente es que tarda en ser efectivo (4-8 semanas), por lo que en muchos casos se prefieren los agentes biológicos por su mayor rapidez de acción (12).

Otros fármacos inmunomoduladores que han demostrado ser efectivos en la AIJ se muestran en la tabla 4.

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	DOSIS EN NIÑOS	DOSIS MÁXIMA
Anti-TNF	Etanercept	0,4 mg/kg s.c. 2 veces/semana	25 mg/dosis
	Adalimumab	Peso de 15-30 kg: 20 mg s.c. en semanas alternas Peso mayor o igual a 30 kg: 40 mg s.c. en semanas alternas	40 mg/dosis
	Infliximab	3-5 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 6 y luego c/8 semanas	
Bloqueo de células T	Abatacept	10 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 4 y después c/4 semanas	1.000 mg/dosis
Inhibidor de IL-1	Anakinra	1-2 mg/kg/día s.c.	100 mg/dosis
	Rilonacept	2,2-4,4 mg/kg/semana s.c.	
Inhibidor de IL-6	Tocilizumab	8 mg/kg c/2 semanas i.v.	
Anti-TNF e inhibidor de IL-6	Talidomida	2-5 mg/kg/día v.o.	
Anti-CD-20	Rituximab	750 mg/m <sup>2</sup> /15 días (2 dosis) o 375 mg/m <sup>2</sup> /7 días (4 dosis) i.v.	1.000 mg/dosis

Tabla 5. Agentes biológicos para el tratamiento de la AIJ

#### AGENTES BIOLÓGICOS

La aparición de fármacos que actúan sobre dianas biológicas (anti-TNF e inhibidores de citocinas IL-1 e IL-6) ha supuesto un gran cambio en el paradigma de tratamiento de la AIJ (13-15). Son altamente efectivos y en general presentan un inicio de acción más rápido que los inmunomoduladores clásicos, si bien se reservan para los casos más graves y refractarios a otros agentes de segunda línea. No obstante, algunos reumatólogos abogan por su uso antes del metotrexato, particularmente en casos graves de poliartritis, donde se requiere una acción rápida, así como en pacientes donde se prevea falta de respuesta al metotrexato o exista intolerancia al mismo.

Los agentes biológicos se han diseñado para inhibir citocinas implicadas en la patogénesis de la AIJ (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) o bien en la respuesta proinflamatoria mediada por los linfocitos T y B (tabla 5).

Los anti-TNF se emplean en pacientes con AIJ grave y refractaria al metotrexato u otros in-

munomoduladores. Suelen ser muy eficaces pero se han asociado con un incremento del riesgo de infecciones y neoplasias (linfomas). Esto motivó que la FDA realizara una revisión de seguridad, en la que se concluyó que la mayoría de las neoplasias ocurrió en pacientes que habían recibido anti-TNF en combinación con otros inmunosupresores (12). Todos los anti-TNF inducen inmunogenicidad (especialmente el infliximab) y son más eficaces en combinación con el metotrexato.

Dentro de los inhibidores de la IL-1, la anakinra ha demostrado especial beneficio en niños con AIJ de inicio sistémico refractaria a los anti-TNF. Otros agentes con el mismo mecanismo de acción (rilonacept y canakinumab) se encuentran en investigación (10). El tocilizumab (inhibidor de la IL-6) también parece efectivo en este tipo de artritis, si bien se requieren más datos sobre su eficacia y seguridad para recomendar su uso rutinario en pacientes resistentes a la terapia convencional. El rituximab se ha utilizado con éxito para casos graves y multirresistentes de artritis de inicio sis-

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	% DE PACIENTES
Astenia, pérdida de peso, retraso del crecimiento y fiebre	96%
Mucocutáneas: eritema malar, fotosensibilidad, máculas eritematosas, úlceras orales y nasales y alopecia, fenómeno de Raynaud	96%
Alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia y trombopenia	91%
Renales: hematuria, proteinuria y síndrome nefrótico	84%
Musculoesqueléticas: artralgia y rigidez articular, tenosinovitis y miositis	82%
Pulmonares: poliserositis, neumonitis, hemorragia e hipertensión pulmonar	67%
Digestivas: hepatoesplenomegalia, peritonitis aséptica, pancreatitis y vasculitis	58%
Neurológicas: alteraciones de la personalidad, convulsiones, accidentes cerebrovasculares y neuritis periférica	49%
Cardíacas: pericarditis, miocarditis, endocarditis de Lieman-Sack y enfermedad coronaria	38%
Oculares	27%

Tabla 6. *Manifestaciones clínicas del LES*

témico pero por el momento no se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos, tan sólo series de casos. El abatacept ha evidenciado eficacia y seguridad en niños que no habían respondido a otros FAME, incluido al menos un anti-TNF. Por último, la talidomida es un agente único por sus múltiples mecanismos de acción (anti-TNF, inhibe la IL-6 y también la angiogénesis) que ha demostrado eficacia en la artritis de inicio sistémico, pero su toxicidad y potencial teratógeno hacen que su uso sea muy limitado.

#### TERAPIAS COMBINADAS

Existe cada vez mayor consenso sobre el uso de combinaciones de fármacos antirreumáticos para los casos más graves de AIJ. El empleo conjunto de AINE y metotrexato se encuentra en estudio en pequeñas series de casos (10). En todo caso, la terapia precoz y agresiva con combinaciones de estos fármacos se perfila como la mejor esperanza para estos pacientes.

No hay que olvidar que algunas combinaciones pueden presentar problemas de seguridad, como anakinra y anti-TNF por el aumen-

to significativo del riesgo de infección. Por ello se requieren ensayos clínicos más grandes para identificar qué combinaciones son efectivas y seguras, así como para determinar las dosis y la duración de estos tratamientos.

#### INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS (IgIV)

A pesar de que en estudios preliminares se describieron como muy efectivas en la AIJ, los ensayos controlados han demostrado que su beneficio es muy limitado. Se piensa que esto puede tener relación con la naturaleza crónica de la enfermedad. Por otro lado, su alto coste y potencial toxicidad hacen que actualmente no se recomienden en el tratamiento de la AIJ (10).

#### TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Puede representar una alternativa terapéutica para niños con AIJ progresiva que no se controla a pesar de haber usado múltiples fármacos antirreumáticos. Sin embargo, no deja de ser una opción experimental y muy poco frecuente, dado que presenta una relación riesgo-beneficio mucho menos favorable que los agentes biológicos modernos (10).

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad diseminada, asociada a procesos inflamatorios crónicos y fenómenos inmunitarios, de etiología desconocida, caracterizada por la afectación de múltiples órganos y sistemas, con cierta selectividad a la lesión renal, que en muchos casos condiciona el pronóstico de la enfermedad. (1, 2, 16).

Afecta a niños de cualquier edad y su máxima aparición ocurre entre los 10 y los 14 años. La proporción entre mujer/varón es de 8/1, lo que sugiere la influencia de factores endocrinos (1).

Los síntomas precoces más frecuentes son fiebre, astenia, pérdida de peso y exantema. La aparición de artritis en las articulaciones pequeñas e insuficiencia renal debe alertar de la aparición de LES. El exantema facial en "alas de mariposa" aparece en las dos terceras partes de los individuos; también son muy características las alteraciones neuropsiquiátricas, hematológicas y pulmonares. La mayor parte de los pacientes presenta anticuerpos antinucleares (ANA) (1, 2, 16, 17). Las manifestaciones clínicas más comunes se detallan en la tabla 6.

### Tratamiento

Las medidas generales son reposo adecuado, cremas fotoprotectoras e inmunización reglamentaria, incluido el virus de la gripe.

En los pacientes con LES leve y sin afectación renal se recurre a los salicilatos y AINE para aliviar la artritis y otras molestias musculares. Los antipalúdicos, como la cloroquina y la hidrocloquina, se utilizan para aliviar las manifestaciones cutáneas y como adyuvante de corticoides en la afectación sistémica. En ocasiones es necesario asociar dosis bajas de corticoides (16, 17).

Los corticoides continúan siendo la terapia básica del tratamiento a las dosis apropiadas para controlar los síntomas y las posibles exacerbaciones de la enfermedad. Los pacientes con LES moderado requieren corticoides

orales a dosis altas, por lo que se suelen asociar al metotrexato oral semanal o a la azatioprina con objeto de disminuir la dosis del corticoide y, como consecuencia, sus efectos adversos en el niño; en pacientes con LES grave asociado a nefritis o afectación sistémica importante se recurre a pulsos intravenosos de metilprednisolona durante 3 días consecutivos (16, 17).

Se recurre a otros fármacos inmunosupresores cuando no se controlan los síntomas con dosis plenas de corticoides. Actualmente la administración de ciclofosfamida intravenosa ha supuesto mejores resultados a largo plazo en los pacientes que han desarrollado glomerulonefritis proliferativa difusa; no obstante, recientes estudios realizados demuestran que la administración de micofenolato de mofetilo podría ser una alternativa a la ciclofosfamida (16-19).

En pacientes en los que aparecen episodios recurrentes al suspender la ciclofosfamida no existe consenso sobre cómo abordar el tratamiento. Una opción es la asociación de ciclofosfamida con metotrexato intravenoso administrado mensualmente durante 1 año; otra alternativa es la administración de rituximab con o sin ciclofosfamida y corticoides (16, 17, 20) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en tabla 7) (16-21).

## DERMATOMIOSITIS

La dermatomiositis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que cursa con una miopatía no supurada del músculo estriado y lesiones cutáneas típicas.

Se manifiesta con una debilidad muscular de comienzo agudo o gradual que afecta a los músculos de las extremidades y se extiende incluso al cuello y a la cara, pudiendo afectar a la deglución. La afectación articular cursa con artritis o artralgias generalizadas. Las lesiones cutáneas son características y a menudo presentan un eritema heliotropo facial de color violáceo. Otros síntomas representativos son la

vasculitis mesentérica con necrosis, trastornos neurológicos y, en el 50% de los pacientes, calcificaciones de la piel, el tejido celular subcutáneo y las fascias intermusculares (1, 2, 22).

### Tratamiento

Su objetivo es controlar la inflamación muscular y prevenir las complicaciones, como contracturas y calcinosis.

No existen ensayos clínicos randomizados que evalúen el tratamiento de la dermatomiositis juvenil, por lo que las recomendaciones actuales se basan en estudios observacionales y en la experiencia clínica.

En todos los pacientes con dermatomiositis juvenil se recomienda el uso de glucocorticoides a dosis altas; si el paciente no responde a la prednisona oral se utilizan los pulsos de metilprednisolona (23, 24).

Al igual que en el LES, se recomienda asociar la prednisona con otro fármaco inmunosupresor para disminuir las dosis del corticoide y así los efectos adversos. Normalmente se asocia al metotrexato o a la ciclosporina.

En pacientes que no responden y en los que se ve comprometida su vida con ulceraciones crónicas del tracto gastrointestinal y de la piel y afectación respiratoria se recomienda usar altas dosis de corticoides junto con ciclofosfámido intravenosa (23)

Existen varios estudios observacionales que avalan el uso de IgIV en pacientes resistentes o dependientes de corticoides (23, 24).

Por otro lado, hay diversos estudios de series de casos donde se ha constatado la eficacia del micofenolato de mofetilo, el tacrolimus y agentes biológicos como el rituximab y el infliximab en pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria (23-26).

Se recomienda emplear como terapia adyuvante suplementos de calcio (1.000 mg/día) y vita-

mina D (400 unidades/día) para prevenir la osteoporosis.

No existe ningún tratamiento eficaz para tratar la calcinosis; se han realizado estudios de series de casos con probenecid, hidróxido de aluminio, alendronato y diltiazem con resultados contradictorios (23) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 23-26).

### ESCLERODERMIA

La esclerodermia es una enfermedad crónica multisistémica que cursa con alteraciones fibrosas, inflamatorias y degenerativas del tejido conjuntivo. Afecta clásicamente a la piel y al tejido subcutáneo produciendo esclerosis, que es lo que da nombre a la enfermedad; puede afectar a otros órganos, como corazón, pulmón, riñón, aparato digestivo y tejido sinovial.

La característica más destacada es la deposición de exceso de colágeno en los órganos afectados, que conlleva el desarrollo de fibrosis. El 70% de los pacientes presenta fenómeno de Raynaud.

Hay diferentes cuadros clínicos según la localización, la extensión y la intensidad de las lesiones; así, se puede distinguir la esclerodermia generalizada y la localizada, siendo esta última la variedad más frecuente en la población infantil (1, 2, 27, 28).

### Tratamiento

Incluye tres líneas de actuación: terapia no farmacológica, que conlleva: cuidado de la piel, rehabilitación precoz para evitar contracturas permanentes y evitar la exposición al frío y al sol y los traumatismos; terapia farmacológica con inmunomoduladores y fármacos antifibróticos; y terapia dirigida hacia las complicaciones específicas de los diferentes órganos afectados.

Los fármacos utilizados se adaptan a las necesidades individuales del paciente basándose en su sintomatología (27, 29).

CORTICOIDES		OTROS INMUNOSUPRESORES		VARIOS		INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA		TERAPIAS BIOLÓGICAS	
Lupus eritematoso sistémico	Lupus leve Prednisona oral 0,34- mg/kg/día Lupus moderado Prednisona oral 1-2 mg/kg/día Lupus grave Pulsos de metilprednisolona: 20-30 mg/kg hasta un máximo de 1 g en 3 días consecutivos	CFM: Oral: 1-2 mg/kg/día IV 500-1000 mg/m <sup>2</sup> /mes (6 meses seguido cada 3 meses hasta 30 meses) (17) Micofenolato de mofetilo oral: 942 mg/m <sup>2</sup> /dosis/día; en 2 dosis o bien: 17-22 mg/kg/día; en 2 dosis (18) MTX oral 10-20 mg/m <sup>2</sup> /semanal Azatioprina oral: 1-2 mg/kg/día	Antipalúdicos: hidroxicloroquina: dosis 3-5 mg/kg/día; dosis máxima 7 mg/kg/día o 400 mg/día Cloroquina: 3,5-4 mg/kg/día		Rituximab: 750 mg/m <sup>2</sup> /15 días (2 dosis); o bien 350-450 mg/m <sup>2</sup> (2 a 12 dosis) (19)				
Dermatomiositis	Prednisona oral 2 mg/kg/día; máxima 80 mg/día Pulsos de metilprednisolona: 30 mg/kg hasta un máximo de 1 g en 3 días consecutivos	MTX oral o SC: 15-20 mg/m <sup>2</sup> /semanal CSA oral: 3-5 mg/kg/día (en 1 o 2 dosis) CFM IV: 500-750 mg/m <sup>2</sup> /mes Micofenolato de mofetilo: 500 mg-1 g /12 h			Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> /7 días (4 dosis) (23) Infliximab: 3 mg/kg; la semana 0, 2, y 6 y luego cada 8 semanas D máxima 6 mg/kg (24)				
Esclerodermia	Prednisona: 0,2-0,4 mg/kg/día	MTX oral o SC: 10-15 mg/m <sup>2</sup> /semanal CSA oral: 2,5 mg/kg/día CFM: oral: 1-2 mg/kg/día O bien en pulsos IV de 500-750 mg/m <sup>2</sup> /mes	Tratamiento combinado de la esclerosis sistémica Nifedipino oral: 0,2-0,3 mg/kg/8 h. Dosis máxima de 10 mg/dosis Nicardipino oral: 20 mg/2,4 h hasta 20 mg/12 h Iloprost IV: niños 12-18 años: 30-120 ng/kg/hora administrados durante 6 h Sildenafil oral: 0,25-0,5 mg/kg/dosis (cada 4-8 h); dosis máxima: 2 mg/kg/4 h Bosentan: 10-20 kg: 31,25 mg/24 h (máx.: 31,25/12 h); 20-40 kg: 31,25 mg/12 h (máx.: 62,5/12 h); >40 kg: 62,5/12 h (máx.: 250/12 h) Captopril oral: lactantes: 0,15-0,3 mg/kg/dosis (1 a 4 dosis); niños: 0,3-0,5 mg/kg/dosis (2 a 4 dosis); máx.: 6 mg/kg/día Enalapril oral: inicio 0,1 mg/kg/día (en 1 o 2 dosis); máx.: 0,5 mg/kg/día						

Espondiloartropatías	<p>Para niños &gt; de 12 años</p> <p><b>Acetónido de triamcinolona:</b> intraarticular: 2,5-4,0 mg, repetir dosis si los síntomas reaparecen</p> <p><b>Hexacetonido de triamcinolona</b> intraarticular: articulaciones grandes: 10-20 mg; en pequeñas: 2-6 mg; se puede repetir cada 3-4 semanas</p>	<p>MTX: 10 mg/m<sup>2</sup>/semana; pudiendo aumentar hasta 15-20 mg/m<sup>2</sup></p>	<p>Sulfasalazina: 10 mg/kg/día; aumentar semanalmente</p> <p>10 mg/kg/día; dosis habitual: 30-50 mg/kg/día en 2 dosis; dosis máxima: 2 g/día</p>	<p>Etanercept: 0,4 mg/kg 2 veces por semana</p> <p>Adalimumab: 40 mg/2 semanas</p> <p>Infliximab: 3 mg/kg la semana 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas (30)</p>
Enfermedad de Kawasaki	<p>En la EK refractaria:</p> <p><b>Metilprednisolona:</b> 30 mg/kg administrada en 2 o 3 h durante 1 a 3 días</p>		<p>Ácido acetil salicílico</p> <p>En la fase aguda: 80-100 mg/kg/día en 4 dosis durante 2 semanas</p> <p>Luego 3-5 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas</p> <p>Dipiridamol: 3-5 mg/kg/día</p>	<p>Infliximab: 5 mg/kg</p> <p>2g/kg; si la fiebre persiste se administrará otra dosis de IgIV de 2 g/kg</p>

CFM: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina A; IV: intravenoso; MTX: metotrexato; SC: subcutáneo.

Tabla 7. *Dosificación de fármacos en las enfermedades reumáticas (excepto AIJ)*

El agente inmunomodulador más contrastado en la esclerodermia localizada es el metotrexato asociado a corticoides. En pacientes con esclerosis sistémica con enfermedad pulmonar intersticial se ha utilizado con buenos resultados la combinación de corticoides con ciclofosfamida.

Los agentes antifibróticos se usan de forma precoz asociados o no a inmunosupresores. El uso de penicilamina es muy controvertido, por lo que no se debe recomendar su empleo de forma rutinaria. Se han realizado estudios con interferón gamma, iloprost y anticitocinas (TGF- $\beta$ 1) pero con resultados discordantes (27-29).

En las manifestaciones vasculares, como el fenómeno de Raynaud, se administran fármacos vasodilatadores bloqueantes de los canales del calcio, como nifedipino y nicardipino. En pacientes con isquemia grave se recurre a los prostanoides intravenosos, como el iloprost.

La hipertensión pulmonar es una de las complicaciones que conlleva mayor mortalidad; en ella se han utilizado sildenafil, bosentán, sitaxentán (retirado del mercado debido a que se han producido casos de daño hepático agudo), prostanoides y sildenafil (27-29).

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captoprilo y enalaprilo) se usan en pacientes con función renal inestable, mientras que en las alteraciones gastrointestinales se emplean inhibidores de la bomba de protones (IBP) y procinéticos (27-29).

El tratamiento de las contracturas, poliartritis y miositis incluye el uso de corticoides y la terapia de la esclerosis en la piel se realiza con un régimen semanal de metotrexato combinado con dosis bajas de corticoides.

Como terapias experimentales se ha utilizado el micofenolato de mofetilo y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas en la

esclerodermia difusa con importante afectación pulmonar (29) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 27-29).

## ESPONDILOARTROPATÍAS

La espondiloartropatía juvenil comprende un grupo de enfermedades asociadas al antígeno HLA-B27 de inicio en niños menores de 16 años con las siguientes características comunes: artritis y entesitis periférica, asimétrica, con predominio en los miembros inferiores y afectación del esqueleto axial (columna lumbar y/o articulaciones sacroilíacas). Pueden aparecer formas extraarticulares con psoriasis, uveítis y síntomas digestivos.

La etiología se desconoce pero parecen involucrados varios factores, como los genéticos, agentes infecciosos y citocinas proinflamatorias (1, 2, 30).

### Tratamiento

La terapia farmacológica se debe combinar con la física y ocupacional, soporte nutricional y apoyo psicológico; en ocasiones hay que recurrir a la cirugía.

Los AINE forman parte del esquema terapéutico inicial y de las reagudizaciones de la enfermedad. Los más utilizados son el ibuprofeno en niños pequeños y el naproxeno o la indometacina en mayores (30).

En los pacientes con manifestaciones sistémicas que no responden al tratamiento de 3 a 6 meses con AINE se emplean corticoides o sulfasalazina.

En los pacientes con HLA-B que desarrollan sacroileítis es necesario asociar la sulfasalazina o el corticoide con otro agente inmunosupresor, como el metotrexato.

Las infiltraciones locales con hexacetónido de triamcinolona están avaladas en pacientes con afectación oligo- y monoarticular, tenosinovitis, bursitis y entesitis (30, 31).

<b>Vasculitis con predominio de los grandes vasos</b>	<b>Vasculitis con predominio de los vasos pequeños</b>
Arteritis de Takayasu	Enfermedad de Schönlein-Henoch
Arteritis temporal	Enfermedad de Churg-Strauss
<b>Vasculitis con predominio de los vasos medianos</b>	Poliangeítis microscópica
Enfermedad de Kawasaki	Angeítis leucocitoclástica cutánea
Poliarteritis nodosa de la infancia	Enfermedad de Wegener
Poliarteritis nodosa cutánea	Crioglobulinemia mixta esencial
<b>Otras vasculitis</b>	
Enfermedad de Behçet	
Vasculitis aisladas del SNC	
Síndrome de Cogan	
Secundarias a infecciones, tumores malignos o fármacos	

Tabla 8. *Clasificación de las vasculitis en los niños*

En los pacientes en los que persiste la sinovitis se ha de recurrir al anti-TNF, como etanercept, adalimumab o infliximab. También se han realizado estudios con leflunomida en pacientes con espondiloartropatías con buenos resultados (30-32) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 30-32).

### VASCULITIS EN LA INFANCIA

Se caracteriza por la inflamación y necrosis de la pared vascular. La sintomatología varía dependiendo del tipo y de los vasos implicados, la extensión de la inflamación y el consiguiente daño vascular y la isquemia distal en los órganos irrigados por estos vasos (2, 33, 34).

Existen varios sistemas de clasificación; el más completo es el que han realizado diversas organizaciones de reumatología pediátrica atendiendo al tipo de vasos implicados e incluye vasculitis que no se pueden encuadrar en función del tamaño de los vasos afectados (aparece la clasificación en la tabla 8) (33, 34).

La prevalencia de esta enfermedad es baja; se ha determinado una incidencia de 12-53 nuevos casos/año/100.000 niños menores de

17 años. De las diferentes formas de presentación de la vasculitis, la enfermedad de Kawasaki (EK) y la púrpura de Schönlein-Henoch son los síndromes más frecuentes en la infancia, por lo que se ven con más profundidad en este tema (33).

#### Púrpura de Schönlein-Henoch

La púrpura de Schönlein-Henoch es la vasculitis leucocitoclástica más común de la infancia mediada por IgA y asociada a los vasos de calibre pequeño. Hay un aumento de inmunocomplejos circulantes de IgA y depósitos de IgA en biopsias de piel y riñón.

La etiología se desconoce, aunque algunos casos se han asociado a infecciones o a fármacos como la penicilina, ampicilina, eritromicina y quinina.

Se caracteriza por la presencia en el 80-100% de los casos de una púrpura palpable violácea de tipo urticarial, preferentemente en los miembros inferiores y los glúteos. Son comunes la artritis o artralgias transitorias, el dolor abdominal y/o la hemorragia gastrointestinal y la nefritis (33, 35).

#### TRATAMIENTO

Cuando la sintomatología es moderada sin afectación renal no precisa tratamiento más que reposo, observación y seguimiento clínico.

No existen ensayos clínicos prospectivos y controlados sobre la utilización de corticoides; no obstante, se han obtenido buenos resultados con el uso de prednisona en pacientes con artritis y dolor abdominal.

En pacientes que desarrollan nefritis grave se han empleado pulsos de metilprednisolona intravenosa seguido de prednisona oral para mejorar la nefritis y prevenir el desarrollo de la enfermedad. Otros autores han asociado los corticoides a la ciclofosfamida y azatioprina con resultados similares (35, 36).

#### Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK), también llamada "síndrome ganglionar mucocutáneo", es una enfermedad multisistémica con vasculitis que afecta a los vasos de calibre mediano principalmente, propia de lactantes y niños (el 80% de los casos se da en menores de 5 años).

Las manifestaciones clínicas características de la EK son fiebre de más de 5 días de evolución junto con conjuntivitis bilateral no exudativa, lesiones orofaríngeas, eritema de manos y pies, exantema polimorfo y adenopatía cervical de  $\geq 1,5$  cm de diámetro. Las complicaciones más relevantes son las alteraciones en las arterias coronarias, que pueden conllevar aneurismas, infarto de miocardio y muerte súbita en niños no tratados (37, 38).

#### TRATAMIENTO

En la fase aguda de la enfermedad se debe administrar IgIV, preferiblemente en los 10 primeros días del desarrollo de la enfermedad, para disminuir las alteraciones de las arterias coronarias. Se asocia a ácido acetilsalicílico por su efecto antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, comenzando con dosis altas durante 2 semanas o hasta 48 horas después de que el paciente se encuentre afebril. Seguidamente se

disminuyen las dosis hasta que los marcadores de inflamación activa vuelvan a sus valores normales durante 6 a 8 semanas (37, 39).

La dosis de IgIV se puede repetir si la fiebre persiste. Desde la introducción de la terapia con IgIV se han disminuido las complicaciones cardiovasculares considerablemente, hecho menos evidente en pacientes que presentaban anomalías coronarias con carácter previo al tratamiento, produciendo un efecto antiinflamatorio generalizado y reduciendo la fiebre y los marcadores de inflamación activa. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud; puede estar relacionado con una regulación de la cascada de las citocinas (37, 39).

Se recomienda el tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico mientras se detecten anomalías en las arterias coronarias, con la adición o no de dipiridamol por su efecto vasodilatador. Hay autores que aconsejan realizar un tratamiento anticoagulante con heparina y warfarina en pacientes con aneurismas grandes o múltiples, sean obstructivos o no (37, 39).

En pacientes que desarrollen gripe o varicela se debe utilizar clopidogrel como alternativa al ácido acetilsalicílico para disminuir la probabilidad de riesgo de síndrome de Reye (39).

En la EK refractaria a IgIV y a dosis altas de salicilatos se han empleado dosis altas de metilprednisolona, aunque el uso de corticoides es muy controvertido y algunos autores llegan a contraindicarlo. Otra alternativa es la administración de fármacos anti-TNF o realizar plasmaféresis (37).

Entre los fármacos que actúan neutralizando el TNF se han realizado estudios con infliximab, etanercept o pentoxifilina debido a que pacientes con EK presentan niveles elevados de TNF. Según los estudios efectuados hasta el momento la alternativa más contrastada es la administración de infliximab (40) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 37-40).

Ciclosporina, ciclofosfamida, D-penicilamina y sulfasalazina	Control periódico de la función renal
Metotrexato, sulfasalazina y leflunomida	Control periódico de la función hepática
Ciclosporina, D-penicilamina y glucocorticoides	Control de la tensión arterial
Hidroxicloroquina y cloroquina	Realizar un examen oftalmológico
Agentes biológicos	Descartar enfermedad desmielinizante, serología VHB y VHC e insuficiencia cardíaca
Talidomida	Realizar un electromiograma
Metotrexato	Descartar la presencia de neumonitis
Glucocorticoides	Aparición de diabetes o dislipemia
Ciclofosfamida	Riesgo de cistitis hemorrágica

Tabla 9. *Controles específicos con agentes antirreumáticos*

### ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA PEDIÁTRICA

La información sobre el manejo de este amplio grupo de fármacos en la población pediátrica es escasa, de tal forma que las recomendaciones se basan en los consensos para pacientes adultos a tenor de que más del 40% de los fármacos prescritos en niños no tiene indicación en este grupo de pacientes (41). Así, teniendo en cuenta las particularidades de la población pediátrica (el continuo desarrollo y crecimiento, que determina diferencias fisiológicas importantes), es recomendable extremar las precauciones en el uso y seguimiento del tratamiento en los distintos grupos de edad pediátrica.

De forma general se aconseja realizar antes y durante el tratamiento hemograma y bioquímica completa al paciente, así como de forma periódica. Se debe descartar infección activa, citopenia, tumores y comorbilidades que puedan contraindicar el uso de estos fármacos (42).

No se recomienda la administración de vacunas con gérmenes atenuados o vivos junto con los agentes biológicos, metotrexato, leflunomida y corticoides (42-50).

De forma específica se han de hacer controles y establecer unas precauciones específicas pa-

ra cada fármaco (se detallan en la tabla 9) (42). Los efectos adversos más relevantes de los fármacos más utilizados en las ER se resumen en la tabla 10 (42, 50-55).

Respecto al tratamiento con glucocorticoides se debe realizar un seguimiento de los pacientes tratados para evitar retraso en el crecimiento y osteoporosis. Se recomienda que el paciente siga una dieta equilibrada, rica en fibra, baja en grasas, azúcares y sal y suplementada con calcio y vitamina D. En algunos casos extremos puede estar recomendado el empleo de hormona del crecimiento (42, 51). Algunos autores sugieren el uso de bifosfonatos orales, alendronato, aunque hay pocos datos sobre su eficacia y seguridad en pediatría (11, 21).

Para el metotrexato y otros fármacos hepatotóxicos se puede realizar una suspensión temporal si se produce un aumento leve y transitorio de las enzimas hepáticas; en caso de una hipertransaminasemia persistente hay que suspender el tratamiento (42).

No existe evidencia de que sea necesaria la suplementación con ácido fólico en la población pediátrica tratada con metotrexato pero hay regímenes que usan dosis de 2,5-5 mg/semana v.o. (56).

FÁRMACO	EFFECTOS ADVERSOS
Metotrexato	Estomatitis, alopecia, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad y toxicidad en la médula ósea
Corticoides	Hipertensión, dislipemia, diabetes, osteoporosis y glaucoma. Incremento de la toxicidad gastrointestinal al combinar con AINE
Sulfasalazina	Reacciones cutáneas, neutropenia, intolerancia gastrointestinal e hipersensibilidad
Sulfato de hidroxiquina	Toxicidad hematológica, hepática y ocular. Alteraciones intestinales y dermatológicas
Ciclofosfamida	Mielosupresión y cistitis hemorrágica
Azatioprina	Depresión medular, intolerancia gastrointestinal y hepatotoxicidad
Ciclosporina	Nefrototoxicidad, hiperuricemia, hiperpotasemia, hirsutismo e hipertrofia gingival
D-penicilamina	Reacciones de hipersensibilidad y discrasias sanguíneas
Leflunomida	Leucopenia, náuseas, diarrea y transaminasas altas
Talidomida	Somnolencia, fatiga, xerostomía, mareo, neuropatía y estreñimiento

Tabla 10. *Efectos adversos de los fármacos antirreumáticos*

Un 10-12% de los pacientes tratados con metotrexato puede desarrollar alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia), que se pueden paliar administrando la dosis por la noche, repartiéndolo en dos tomas con un intervalo de administración de 12 horas o utilizando la vía parenteral (56).

En el caso del grupo de los AINE es conveniente valorar las comorbilidades del paciente; así, en pacientes con riesgo gastrointestinal alto se debe evitar el uso de AINE, en caso de riesgo intermedio asociar un IBP y si el riesgo es bajo usar IBP en casos de dispepsia asociada a AINE (57, 58).

No existe bibliografía contrastada que evalúe la toxicidad cardiovascular de los AINE en pacientes pediátricos con dolor de origen musculoesquelético que presenten riesgo cardiovascular (57). Cuando existe un riesgo hepático o enfermedad hematológica se ha de emplear AINE a la dosis mínima necesaria y el menor tiempo posible, monitorizando las enzimas hepáticas y realizando hemogramas periódicos (58). Asimismo, se recomienda restringir los AINE en pacientes con riesgo de enfermedad renal (58).

En pacientes con LES se debe considerar la posible aparición de meningitis aséptica con el uso de AINE, en especial con el ibuprofeno (58).

En pacientes en tratamiento con ciclosporina o con otros fármacos considerados nefrotóxicos, en función de los valores de creatinina, se debe valorar reducir la dosis o incluso suspender el tratamiento. Hay que tener precaución con el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, como aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina, IECA, vancomicina, etc. (42).

Para evitar la posible toxicidad de la ciclofosfamida (cistitis hemorrágica) se recomienda limitar la duración del tratamiento, reducir la exposición de la acroleína sobre la vejiga administrando la dosis de ciclofosfamida por la mañana, forzar la diuresis y utilizar dosis intermitentes más que diarias. Además se puede administrar 300 mg/m<sup>2</sup> de mesna simultáneamente a la dosis de ciclofosfamida seguido de una dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> 4 horas después para inactivar la acroleína en pacientes con altas dosis de ciclofosfamida (2 g/m<sup>2</sup>) (59).

FÁRMACO	INDICACIÓN APROBADA	GRUPO DE EDAD	CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD
Abatacept (Orencia®)	ALJ poliarticular moderada-grave con respuesta inadecuada a otros FAME, incluido al menos un anti-TNF	Niños a partir de 6 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda su uso conjunto con anti-TNF, anakinra o rituximab</li> <li>- Infecciones graves, neoplasias y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Reactivación de la hepatitis B</li> <li>- No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas o antes de 3 meses tras la última dosis de abatacept</li> </ul>
Adalimumab (Humira®)	ALJ poliarticular en combinación con metotrexato cuando no ha habido respuesta adecuada a otros FAME En monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato no es posible	Adolescentes de 13-17 años (en febrero de 2011 se amplió a niños a partir de 4 años)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones graves, algunas con fatal desenlace. Atención a pacientes inmunodeprimidos</li> <li>- Reactivación del virus de la hepatitis B. En tal caso, interrumpir el tratamiento e iniciar terapia antiviral</li> <li>- Enfermedad desmielinizante. Precaución en enfermos neurológicos.</li> <li>- Riesgo de linfomas, leucemias y enfermedades malignas. Citopenias y discrasias sanguíneas. Monitorización hematológica periódica</li> <li>- Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Contraindicado en ICC moderada o grave (clases III y IV de la NYHA). Inmunogenicidad</li> <li>- No se recomienda la administración conjunta con anakinra o abatacept</li> </ul>
Anakinra (Kineret®)	Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos	No indicado en niños	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No indicado su uso concomitante con otros anti-TNF</li> <li>- Infecciones graves y neoplasias. No se recomienda en inmunodeprimidos</li> <li>- No administrar vacunas de microorganismos vivos concomitantemente</li> </ul>
Etanercept (Enbrel®)	Tratamiento de la ALJ poliarticular activa en pacientes no respondedores o con intolerancia al metotrexato	Niños a partir de 4 años y adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda el uso conjunto con anakinra o abatacept</li> <li>- Al igual que otros anti-TNF, se ha asociado con infecciones graves, neoplasias e inmunosupresión. Reactivación del virus de la hepatitis B y empeoramiento de la hepatitis C, discrasias sanguíneas, trastornos desmielinizantes del SNC e hipoglucemia en pacientes diabéticos</li> <li>- No debe usarse en el tratamiento de la hepatitis alcohólica ni de la granulomatosis de Wegener</li> </ul>
Infliximab (Remicade®)	Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos	No indicado en niños	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacciones asociadas a la infusión: fiebre, vómitos, cefalea e hipotensión. Shock anafiláctico e hipersensibilidad tardía, inmunogenicidad, procesos autoinmunes, infecciones graves, neoplasias e inmunosupresión</li> <li>- No se recomienda su combinación con anakinra o abatacept</li> </ul>
Tocilizumab (Roactemra®)	Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos	FDA: Indicado en niños a partir de 2 años ( abril 2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacciones anafilácticas, hemorragia gastrointestinal, bronquitis y gastroenteritis. Poca experiencia en niños.</li> <li>- No se recomienda su uso junto con otros biológicos</li> </ul>

Tabla 11. Agentes biológicos. Indicaciones y consideraciones de seguridad

Los fármacos anti-TNF $\alpha$  presentan de forma habitual reacciones en el punto de inyección durante las primeras semanas, con tendencia a desaparecer con el tiempo. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento pero, de necesitarlo, se pueden controlar los síntomas empleando analgésicos o corticoides tópicos.

Las reacciones en la infusión con agentes biológicos como el infliximab pueden darse hasta en un 20% de pacientes relacionado con una rápida velocidad de infusión (menos de 2 horas), aunque raramente hay que suspender el tratamiento. Si se presentan síntomas de urticaria, rash, fiebre y escalofríos se debe premedicar al paciente con antihistamínicos, paracetamol o corticoides (60).

La utilización de fármacos biológicos en niños viene a menudo marcada por el hecho de que no todos los agentes actualmente disponibles tienen indicación autorizada en esta población, lo que supone la necesidad de prestar especial atención a las condiciones de utilización y a la posible aparición de efectos indeseables. En la tabla 11 se muestran los principales agentes biológicos autorizados en nuestro país, junto con información relevante de seguridad (43-48).

En general se debe valorar suspender el tratamiento de cualquier fármaco en caso de eventos graves relacionados con el medicamento y valorar la suspensión temporal del tratamiento si hay infección o en el preoperatorio de cirugía mayor electiva (40).

## BIBLIOGRAFÍA

- Mateos M, Cruz M.** Enfermedades autoinmunes. Colagenosis. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina JA (eds.). *Manual de Pediatría*. Ergón: Madrid; 2003. p. 164-71.
- Green J.** Enfermedades reumáticas de la infancia. En: Behrman R, Kliegman R, Harbin A (eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría*. 15.ª ed. McGraw-Hill: Madrid; 1997. p. 823-65.
- Grupo Español de Reumatología Pediátrica.** Registro Nacional de Enfermedades Reumáticas Infantiles. *An Esp Pediatr*. 1996; 45: 346-50.
- López MD.** Enfermedades reumáticas en la infancia. ¿Cuándo deben sospecharse? Su valoración inicial. *Pediatr Integral*. 2009; XIII: 11-9.
- Blanco A, Solís P.** Artritis idiopática juvenil. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina JA (eds.). *Manual de Pediatría*. Ergón: Madrid; 2003. p. 172-6.
- Sociedad Española de Reumatología.** ¿Qué es la artritis crónica juvenil? [Monografía en internet]. Sociedad Española de Reumatología: Madrid. [Consultado el 16 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/03.pdf>.
- Lehman T.** Classification of juvenile arthritis. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- González Pascual E.** Concepto y clasificación de la artritis crónica juvenil (ACJ), ahora denominada "artritis idiopática infantil". En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado el 5 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- Inocencio J.** Tratamiento de la artritis crónica juvenil. Criterio de mejoría. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado el 5 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- Lehman T.** Systemic onset juvenile arthritis: treatment. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- Lehman T.** Pauciarticular onset juvenile arthritis. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- Lehman T.** Polyarticular onset juvenile arthritis: management. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- Hayward K, Wallace CA.** Recent developments in anti-rheumatic drugs in paediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: 216.
- McCann LJ, Woo P.** Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? *Acta Reumatol Port*. 2007; 32: 15-26.
- Hashkes PJ, Laxer RM.** Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671-84.

16. **Lehman T.** Systemic lupus erythematosus in children. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
17. **García Consuegra J.** Lupus eritematoso sistémico. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.*
18. **Lehman T, Onel K.** Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2000; 136: 243-7.
19. **Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A.** Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001; 28: 2103-8.
20. **French Pediatric-Onset SLE Study Group.** Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2006; 148: 623-7.
21. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric Dosage handbook. Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations. 16<sup>th</sup> ed. United States; 2009.
22. **Moreno P.** Dermatomiositis juvenil. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.*
23. **Hutchinsin C, Felman B.** Treatment and prognosis of juvenile dermatomyositis and polymyositis. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
24. **Wedderburn L, Rider L.** Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23: 665-78.
25. **Cooper M, Willingham D, Brown D, French A, Shih F, White A.** Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis & rheumatism.* 2007; 56: 3107-11.
26. **Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA.** Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology.* 2008; 47: 877-80.
27. **Athreya B.** Juvenile scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology.* 2002; 14: 553-61.
28. **Ibáñez M.** Esclerodermia sistémica de la infancia. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.*
29. **Zulian F.** Juvenile systemic sclerosis (sclerodermia). En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
30. **Rodríguez S, Gámir ML.** De la clínica al tratamiento: espondiloartritis en la infancia: formas de presentación, diagnóstico y tratamiento. *Reumatol Clin.* 2007; 3 Supl 2: S2-6.
31. **Lehman T.** Spondyloarthropathy in children. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
32. **Sulpice M, Deslandre C, Quartier P.** Efficacy and safety of TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2009; 76: 24-7.
33. **Cabral D, Morishita K.** Classification and incidence of childhood vasculitis. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
34. **González E.** Vasculitis en los niños. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.*
35. **López L.** Púrpura de Schönlein-Henoch. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.*
36. **Dedeoglu F, Kim S, Sundel R.** Management of Henoch-Schönlein purpura. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
37. **Delgado A.** Enfermedad de Kawasaki. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.*
38. **Sundel R.** Inicial treatment and prognosis of Kawasaki disease. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
39. **Rowley A, Shulman S.** Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8: 197-203.
40. **Sundel R.** Treatment of refractory Kawasaki disease. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.

41. **BSAPR** *Guidelines on prescribing for children and young people, 2007*. Disponible en: [http://www.bspar.org.uk/pages/clinical\\_guidelines.asp](http://www.bspar.org.uk/pages/clinical_guidelines.asp).
42. **Carmona Ortells L, Loza Santamaría E**. *Guía práctica para el manejo de las espondiloartritis (ESPO-GUIA 2009)*. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/Espoguia/EspoguiaESP.pdf>.
43. **Orencia®**. Ficha técnica. [Internet]. European Medicines Agency; Londres; 2010. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf).
44. **Humira®**. Ficha técnica. [Internet]. European Medicines Agency; Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
45. **Kineret®**. Ficha técnica. [Internet]. European Medicines Agency; Londres; 2010. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000363/WC500042310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf).
46. **Enbrel®**. Ficha técnica. [Internet]. European Medicines Agency; Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf).
47. **Remicade®**. Ficha técnica. [Internet]. European Medicines Agency; Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf).
48. **Roactemra®**. Ficha técnica. [Internet]. European Medicines Agency; Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf).
49. **Metotrexato-Wyeth®**. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
50. **Leflunomide-Winthrop®**. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
51. **Efectos secundarios del tratamiento farmacológico**. Información sobre enfermedades pediátricas reumáticas. Disponible en: <http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/information/Spagna/index.htm>.
52. **Dacortin®**. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
53. **Dolquine®**. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
54. **Imurel®**. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
55. **Sandimmun®**. Ficha técnica. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
56. **BSAPR**. *Guidelines on methotrexate use in paediatric rheumatology. 2007*. Disponible en: [http://www.bspar.org.uk/pages/clinical\\_guidelines.asp](http://www.bspar.org.uk/pages/clinical_guidelines.asp).
57. **Sánchez Gómez LM**. *Eficacia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes menores de 18 años con dolor de origen músculo-esquelético. Reumatología basada en la evidencia*. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/RevAINEsniños.pdf>.
58. **Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa Á, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al**. *Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología*. *Reumatol Clin*. 2009; 5: 3-12.
59. **Clowse MB, Stone JH**. *General toxicity of cyclophosphamide and chlorambucil in inflammatory diseases*. En: *UpToDate*, Furst DE, Romain PL (eds.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
60. **Martín Conde JA, Navarro González J, Callejón Callejón G**. *Inmunología y nefrología*. En: *Curso de formación continuada en farmacoterapia de la SEFH. Módulo I*. Arán: Madrid; 2006. p. 91-126.