

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Tratamiento Farmacológico de la **ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL**

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **IMSS-369-10**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIRECTOR GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de los profesionales de salud de las unidades médicas familiares, Hospitales y UMAE del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo la coordinación de la División de Excelencia Clínica. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por la institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil México; Secretaría de Salud, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

ISBN en trámite

M080 Artritis Reumatoide Juvenil GPC: Tratamiento Farmacológico de la Artritis idiopática juvenil

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Antonio Barrera Cruz	Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	División de Excelencia. Coordinador Médico
----------------------	-------------	--------------------------------------	--

Autores:

Carmen Araceli Arellano Valdez	Pediatra Reumatólogo		UMAE Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jal.
Antonio Barrera Cruz	Reumatólogo		División de Excelencia. Coordinador Médico
Adriana Ivonne Céspedes Cruz	Pediatra Reumatólogo		UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"
Silvia Sánchez Alonso	Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital General de Zona 20 "La Margarita" Puebla, Pue.
Sandra Araceli Sicsik Ayala	Reumatólogo		UMAE Hospital de Especialidades 71 134 Torreón Coahuila
Patricia Yañez Sánchez	Reumatólogo		UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI

Validación Interna:

Eunice Solís Vallejo	Pediatra Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"
Teresa Sánchez Catalán	Reumatólogo		UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI

Validación Externa:

Dra. Ana Guilaisne Benard Medina			Academia Mexicana de Pedraria
----------------------------------	--	--	-------------------------------

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	3
1. CLASIFICACIÓN	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN	8
3.3 PROPÓSITO.....	9
3.4 OBJETIVOS DE ESTA GUÍA.....	9
3.5 DEFINICIÓN	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	10
4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	11
4.1.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	11
4.1.1.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	11
4.2 ESTEROIDES SISTÉMICOS E INTRA-ARTICULARES	13
4.2.1 INDICACIÓN, EFICACIA Y SEGURIDAD.....	13
4.3 METOTREXATO, LEFLUNOMIDA, SULFASALAZINA Y CICLOSPORINA.....	15
4.3.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	15
4.4 ETANERCEPT + METOTREXATO.....	21
4.4.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	21
4.5 INFLIXIMAB + METOTREXATO.....	25
4.5.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	25
4.6 ADALIMUMAB + METOTREXATO	26
4.6.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	26
4.7 ABATACEPT	27
4.7.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	27
4.8 ANAKINRA.....	28
4.8.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	28
4.9 TOCILIZUMAB.....	30
4.9.1 EFICACIA Y SEGURIDAD	30
4.10 OTRAS TERAPIAS	31
4.10.1 TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE.....	31
4.11 TRATAMIENTO DE UVEÍTIS ASOCIADA A AIJ	32
4.11.1 EFICACIA DE ANTI-TNF EN EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA UVEÍTIS ANTERIOR EN AIJ	32
4.12 CRITERIOS DE REFERENCIA.....	33
4.12.1 TÉCNICO-MÉDICOS	33
4.12.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN	33
4.13 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO	35
4.13.1 SWITCH Y EFECTOS ADVERSOS	35
5. ANEXOS	38
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA	38
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	40
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	42
5.4 MEDICAMENTOS	46
CEFALEA, MAREO, RUBOR, NÁUSEA, DIARREA, DOLOR ABDOMINAL, DISPEPSIA, EXANTEMA, PRURITO, URTICARIA, FATIGA, INFECCIONES DE TRACTO RESPIRATORIO ALTO, DOLOR TORÁCICO	50
No se recomienda con ANAKINRA, VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS, NIÑOS <=17 AÑOS EXCEPTO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN QUE NO SE HA ESTUDIADO EN < 6 AÑOS.....	50
5.5 ALGORITMOS.....	52
ALGORITMO 1.TRATAMIENTO DE LA AIJ OLIGOARTICULAR.....	52
6. DEFINICIONES OPERATIVAS	55
7. BIBLIOGRAFÍA	57
8. AGRADECIMIENTOS.....	62
9. COMITÉ ACADÉMICO	63
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	64
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	65

1. CLASIFICACIÓN

Registro: IMSS-369-10	
PROFESIONALES DE LA SALUD que participa en la atención	Médico Pediatra, Pediatra-Reumatólogo, Reumatólogo, Médico Internista
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	Clave CIE 10 M080 Artritis Reumatoide Juvenil
CATEGORÍA DE GPC	Segundo y Tercer nivel Tratamiento Vigilancia Seguimiento
USUARIOS POTENCIALES	Médicos en formación, Médico familiar, Médico Pediatra, Pediatra-Reumatólogo, Reumatólogo, Médico Internista
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social. División de Excelencia Clínica. Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Unidades médicas: UMAE Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jal., UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza", UMAE Hospital de Especialidades 71 134 Torreón Coahuila, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI, Hospital General de Zona 20 "La Margarita" Puebla, Pue.
POBLACIÓN BLANCO	Niños y Niñas de 4-16 años con AIJ oligoartricular, poliarticular (factor reumatoide positivo/negativo) y sistémica. Se excluye AIJ relacionada a entesitis, psoriásica y artritis indiferenciada
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Unidades médicas: UMAE Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jal., UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza", UMAE Hospital de Especialidades 71 134 Torreón Coahuila, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI, Hospital General de Zona 20 "La Margarita" Puebla, Pue.
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Prueba de tuberculina (PPD), Radiografía simple PA de tórax, Biometría hemática completa, Velocidad de sedimentación globular, Química sanguínea (glucosa, creatinina, transaminasas, albúmina), Proteína C reactiva (PCR), Anticuerpos antinucleares y anti DNA, Panel de hepatitis B y C (en pacientes de alto riesgo) Fármacos: Antiinflamatorios no esteroideos, Metotrexato, Leflunomide, Sulfasalazina, Metilprednisolona, Ciclosporina, Esteroides intraarticulares, Infliximab, Etanercept, Adalimumab
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Referencia oportuna Tratamiento específico Mejorar la calidad de vida Limitar la progresión de la enfermedad, alcanzar la remisión de la enfermedad, disminuir la discapacidad Uso razonado de agentes anti-TNF
METODOLOGÍA	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 86 Guías seleccionadas: 2 del período 2005-2010 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas y meta-análisis: 3 Ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados: 31 Estudios analíticos prospectivos, retrospectivos y transversales: 28 Consensos: 5 Revisiones narrativas: 17 Validación del protocolo de búsqueda por División de Excelencia Clínica Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión externa : Academia Mexicana de Medicina
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _IMSS-369-10_ FECHA DE ACTUALIZACIÓN a partir del registro 2 a 3 años

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX

2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

En el tratamiento de la Artritis idiopática Juvenil (AIJ):

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad, en el corto y largo plazo, del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)?
2. ¿Cuál es la indicación y eficacia del uso de esteroides sistémicos e intraarticulares?
3. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Metotrexato (MTX)?
4. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de leflunomida?
5. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia combinada con FARME?
6. ¿Cuándo está indicado el uso de la terapia con anti-TNF?
7. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia combinada etanercept + MTX?
8. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia combinada infliximab + MTX?
9. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia combinada adalimumab + MTX +?
10. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de abatacept?
11. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de anakinra?
12. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de tocilizumab?
13. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico con mayor eficacia en el control de la uveítis asociada con AIJ?
14. ¿En qué momento se debe realizar cambio "switch" entre agentes anti-TNF α ?
15. ¿Cuáles son las contraindicaciones y precauciones de uso de agentes anti-TNF α ?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término amplio que describe un grupo clínicamente heterogéneo de artritis de etiología desconocida, que persiste por más de seis semanas y que comienza antes de los 16 años de edad. Involucra diferentes categorías de enfermedades, cada una de ellas con distintas formas de presentación, signos, síntomas clínicos y pronóstico (Oen K, 2002/Espada G, 2009). Actualmente el término artritis idiopática juvenil es adoptado en sustitución de artritis crónica juvenil o artritis reumatoide juvenil, los cuales se utilizaron con anterioridad en Europa y América del Norte, respectivamente (Ravelli A, 2007)

Diferentes sistemas de clasificación se han utilizado para identificar a los subgrupos clínicos, la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) ha propuesto la clasificación más reciente, la cual intenta describir “grupos más homogéneos” de niños con artritis crónica bajo la denominación de “artritis idiopática juvenil” (AIJ), con el objetivo de facilitar la investigación en inmunogenética, epidemiología, estudios de pronóstico y estudios clínicos. (Petty RE, 2004). Los siete subtipos principales de AIJ incluyen: oligoarticular (27 – 56%), poliarticular (> de 5 articulaciones afectadas) con factor reumatoide (FR) negativo (11 – 28%), poliarticular con FR positivo (2 – 7%), artritis sistémica (4 – 17%), artritis relacionada a entesitis (3 – 11%), artritis psoriásica (2- 11%) y artritis indiferenciada (11- 21%) (Haines KA, 2007/Ravelli A, 2007) (cuadro I)

La AIJ se ha descrito en todas las razas y áreas geográficas, existiendo una mayor predisposición en población con ascendencia europea (Saurenmann RK, 2007). Aunque se desconoce la prevalencia e incidencia real de la AIJ, diversos estudios clínicos estiman una incidencia de 10 a 20 casos nuevos por 100 000 niños por año (Oen, KG, 1996) y una prevalencia de 16 a 150 casos por 100 000 personas-año (Andersson G, 1987/Solau-Gervais E, 2010). La distribución de los subtipos de la enfermedad varían con relación a la etnia, los niños de origen europeo tiene una tendencia a desarrollar todos los tipos de AIJ, particularmente el subtipo oligoarticular y psoriásica, excepto el subtipo poliarticular-factor reumatoide positivo; en Asia predomina la artritis relacionada a entesitis mientras que en Norte América predomina el subtipo poliarticular-factor reumatoide positivo. (Saurenmann RK, 2007)

La causa de la AIJ permanece aún desconocida y los mecanismos patogénicos no han sido claramente esclarecidos, entre los elementos implicados se hallan factores genéticos, ambientales (infecciones virales o bacterianas, estrés psicológico, etc.), inmunológicos, concentraciones hormonales anormales y trauma físico, entre otros (Weiss JE, 2007). En los pacientes con AIJ se ha observado concentraciones séricas elevadas de citoquinas inflamatorias IL-1, IL-2, IL-6 y IL-2R, así como también niveles elevados en líquido sinovial de IL-1B, IL-6 y IL-2R, lo cual sugiere un perfil predominante Th1. Los niños con inicio sistémico tienen un perfil inflamatorio diferente, las concentraciones circulantes de

IL-1 e IL-6 están incrementadas en ellos y se correlacionan con la extensión del compromiso articular, la gravedad de la anemia y los trastornos del crecimiento. (Espada G, 2009/Frosch M, 2008).

3.2 JUSTIFICACIÓN

La AIJ constituye la enfermedad reumática crónica más común en la edad pediátrica y es una de las principales causas de discapacidad adquirida en este grupo etáreo. (Ruperto N, 1997). La edad de inicio es habitualmente entre el año y los 3 años de vida, siendo raro su inicio antes de los 6 meses de edad, con respecto al sexo, la enfermedad es dos veces más frecuente en niñas, mientras que en la forma sistémica, se observa una proporción similar entre hombre y mujer.

El abordaje terapéutico inicial del paciente con AIJ, debe ser oportuno, requiriendo de la participación de un equipo de salud transdisciplinario coordinado por el reumatólogo e idealmente integrado por el pediatra clínico, ortopedista, oftalmólogo, medicina de rehabilitación, terapeuta físico y ocupacional, psicólogo y trabajo social. (Espada G, 2009). La atención integral, oportuna y eficiente del paciente con AIJ, requiere identificar el subtipo de la enfermedad, reconocer los factores de mal pronóstico (cuadro II) (Spiegel L, 2000/McCann L, 2007), evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con medidas de desenlace clínicas y radiológicas objetivas, que contribuyan a la toma de decisiones razonadas sobre modificaciones en el plan de tratamiento. (Hashkes P, 2005/Ravelli A, 2007)

La artritis constituye uno de los síntomas cardinales de la enfermedad, pero no necesariamente es su manifestación inicial. Todas las articulaciones pueden afectarse; las grandes articulaciones comprometidas con mayor frecuencia son: rodilla, carpos, tobillos, mientras que las pequeñas articulaciones de manos y pies se afectan particularmente en la forma poliarticular (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales). Casi todos los niños con AIJ tienen dolor crónico y recurrente lo que reduce la actividad física y limita el desarrollo de actividades escolares, deportivas y sociales. La actividad inflamatoria articular persistente produce daño en el desarrollo muscular con retraso en el crecimiento, asimetría de las extremidades, micrognatia y erosiones con destrucción articular, las cuales alteran la apariencia física del paciente. La presencia de manifestaciones extraarticulares, principalmente fiebre, el rash y uveítis, son indicio de la naturaleza sistémica de esta enfermedad y en ocasiones constituyen la principal expresión de la enfermedad. (Espada G, 2009)

La AIJ es una enfermedad que a menudo se extiende en la edad adulta, la probabilidad de remisión estimada a diez años después de la presentación es de 37%, 47%, 23% y 6% para los pacientes con presentación AIJ de presentación sistémica, oligoarticular, poliarticular con factor reumatoide negativo y poliarticular con factor reumatoide positivo, respectivamente. La probabilidad de recaída varía entre 30 y 100% a los 15 años, mientras que la probabilidad de artroplastia varía entre 13 y 57% después de 15 años de enfermedad activa (Oen K, 2002).

3.3 PROPÓSITO

El presente documento describe las intervenciones farmacológicas más eficaces y seguras en el manejo de la artritis idiopática juvenil, con la finalidad de disminuir la variabilidad de la práctica clínica en el manejo de la enfermedad, reconocer la importancia de un tratamiento temprano y lograr un impacto positivo en su desenlace. La información descrita pretende apoyar al profesional de la salud en la toma oportuna de decisiones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica, que permitan lograr la remisión de la enfermedad, limitar la progresión y el daño estructural, maximizar la función y mejorar la calidad de vida y pronóstico.

La implementación de estas recomendaciones favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 OBJETIVOS DE ESTA GUÍA

1. Identificar las intervenciones farmacológicas que han demostrado mayor eficacia y seguridad en el control de la actividad de la artritis idiopática juvenil
2. Proporcionar recomendaciones que permitan limitar el dolor, maximizar la función, disminuir la progresión de la enfermedad y lograr la remisión de forma temprana
3. Limitar la variabilidad de la práctica clínica en el manejo de la AIJ
4. Mejorar la calidad de vida de los pacientes con AIJ

3.5 DEFINICIÓN

La artritis idiopática juvenil constituye un grupo heterogéneo de artritis crónica inflamatoria que inicia antes de los 16 años y representa la enfermedad reumática más común de la infancia, el curso de la enfermedad es amplio y depende del subtipo clínico.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4.1.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

4.1.1.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) son considerados como terapia de primera línea para reducir la inflamación y el dolor asociado en el tratamiento de la AIJ. No influyen en la progresión de la enfermedad y no previenen el daño articular (cuadro III).</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Guthrie B, 2007</i></p>
	<p>Ningún AINE ha demostrado una clara ventaja sobre otros, respecto al manejo de la artritis o fiebre asociada, particularmente en AIJ de inicio sistémico.</p>	<p>IV [E:Shekelle] <i>Guthrie B, 2007</i></p>
	<p>Los AINE proporcionan una mejoría significativa en cerca del 25 al 33% de los pacientes, particularmente en AIJ oligoarticular.</p>	<p>Ia [E:Shekelle] <i>Ruperto N, 2005</i></p>
	<p>Algunos niños experimentan mejoría en sus síntomas dentro de las primeras dos semanas de tratamiento, sin embargo, en algunos casos puede tardar hasta 12 semanas.</p>	<p>III/IV [E:Shekelle] <i>Lovel DJ, 1984</i> <i>Guthrie B, 2007</i></p>

E

En un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, se comparó la eficacia y seguridad de Meloxicam vs Naproxeno, a corto (3 meses) y largo plazo (12 meses), en 225 niños con AIJ poliarticular y oligoarticular. Se documentó una eficacia comparable de las intervenciones respecto al incremento en el ACR pediátrico 30, 50 y 70 ($p = 0.6$).

Ib
[E: Shekelle]
Ruperto N, 2005

E

La administración de Meloxicam y Naproxeno es segura. Los principales eventos adversos son leves e incluyen: exacerbación de artritis, alteraciones gastrointestinales (hemorragia) y alteraciones cutáneas, estos últimos fueron más comunes en el grupo que recibió naproxeno.

Ib
[E: Shekelle]
Ruperto N, 2005

E

En un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de no inferioridad, se evaluó la eficacia de Celecoxib (3 y 6 mg/kg/cada 12 hrs.) vs Naproxeno (7.5 mg/kg/cada 12 hrs.) durante 12 semanas en 242 niños con AIJ. No se documento diferencia significativa en términos del ACR 30 alcanzado entre los grupos de tratamiento.

Ib
[E:Shekelle]
Foeldvari I, 2009

E

La administración de celecoxib y naproxeno es generalmente bien tolerable en niños con AIJ. Los principales eventos adversos reportados incluyen: cefalea, pirexia, dolor abdominal, tos y náusea. Predominan en el grupo que recibe naproxeno los síntomas gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea).

Ib
[E:Shekelle]
Foeldvari I, 2009

R

El médico de primer contacto, debe prescribir AINE como tratamiento de primera elección para reducir la inflamación articular y el dolor asociado en el tratamiento de la AIJ (cuadro II).

B
Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, 2009

R

Ante la evidencia limitada de estudios que evalúen la eficacia de AINES tópicos en el tratamiento de la AIJ, no se recomienda el uso de esta vía de administración.

D
Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, 2009

R

Es importante vigilar los efectos adversos de los AINE, principalmente: gastrointestinales, pseudoporfiria (asociado a naproxen), cefalea y desorientación (asociada a indometacina) y alteraciones renales, particularmente necrosis papilar o alteraciones de la función tubular.

A
[E: Shekelle]
Ruperto N, 2005



No se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico durante la edad pediátrica debido a su asociación con el Síndrome de Reye.

Punto de Buena Práctica
Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, 2009



Debe prescribirse un solo AINE a la vez y utilizar en el largo plazo la dosis mínima efectiva. Considerar suspender los AINE 7 a 10 días antes de un procedimiento quirúrgico mayor.

Punto de Buena Práctica
Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, 2009



Los AINE pueden ser utilizados en forma conjunta con metotrexato.

Punto de Buena Práctica
Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, 2009

4.2 ESTEROIDES SISTÉMICOS E INTRA-ARTICULARES

4.2.1 INDICACIÓN, EFICACIA Y SEGURIDAD

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Las indicaciones de esteroides sistémicos incluyen manifestaciones sistémicas graves asociadas con AIJ de inicio sistémico, formas graves o refractarias de AIJ poliarticular y como terapia puente.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Beresford MW, 2009</i> <i>Guthrie B, 2007</i></p>
<p>E</p> <p>Un estudio aleatorizado, abierto, sugiere que la administración de metilprednisona IV, en dosis de 5mg/kg/día por 3 días, seguido de 2.5mg/kg/día, por 5 días y posteriormente 1mg/kg/d, vía oral versus inicio de prednisona oral (1 mg/kg/día) se asocia con mayor mejoría en los síntomas, una menor dosis acumulada y una disminución de requerimiento de la dosis oral a seis meses, en pacientes con artritis de inicio sistémico.</p>	<p>IIa [E: Shekelle] <i>Picco P, 1996</i></p>
<p>R</p> <p>Las principales indicaciones para el uso de esteroides sistémicos (20 a 30 mg/kg/día) son: fiebre, serositis y síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil de inicio sistémico o como terapia puente.</p>	<p>A [E: Shekelle] <i>Hashkes, 2005</i></p>

- E** En general los efectos adversos de los esteroides se relacionan mas con la dosis total administrada que con la duración de la terapia.
IV
[E: Shekelle]
Guthrie B, 2007
- R** Se recomienda vigilar dentro de los principales efectos secundarios y efectos adversos de los esteroides: incremento en el riesgo de infección, retraso en el crecimiento, diabetes, alteraciones en el estado de ánimo, psicosis aguda, pseudotumor cerebri (asociado con una reducción rápida), síndrome de Cushing, miopatía, necrosis avascular, complicaciones gastrointestinales e incluso artritis séptica, particularmente con el uso de inyecciones intraarticulares.
D
[E: Shekelle]
Guthrie B, 2007
- R** El retiro de los esteroides sistémicos debe ser gradual e individualizado en cada paciente
D
[E: Shekelle]
Guthrie B, 2007
- E** Una revisión sistemática concluye que la administración de inyecciones intra-articulares de esteroides en pacientes con AIJ oligoarticular es eficaz y segura. Estudios de imagen (radiografía simple y resonancia magnética) han demostrado una marcada disminución del volumen sinovial posterior a la inyección, sin efectos deletéreos en el cartílago.
Ia
[E: Shekelle]
Hashkes, 2005.
- E** Existe evidencia consistente con relación a la eficacia de la inyección intraarticular de esteroides, particularmente en pacientes con oligoartritis.
Ib
[E: Shekelle]
Zulian F, 2003
Zulian F, 2004
Eberhard B, 2004
- E** Diversos estudios han mostrado que hasta el 70% de los pacientes con AIJ subtipo oligoarticular, no tienen reactivación de la enfermedad en la articulación inyectada durante el primer año y hasta en el 40% de los casos a los dos años.
Ib
[E: Shekelle]
Zulian F, 2003
Zulian F, 2004
Eberhard B, 2004
Hashkes P, 2005
- E** La administración intraarticular de hexacetónido de triamcinolona versus acetónido de triamcinolona, ha demostrado ser más efectivo en el control de la inflamación a corto y largo plazo, debido a una mayor duración de su efecto, particularmente en articulaciones que soportan peso (rodilla).
Ib
[E: Shekelle]
Zulian F, 2003
Zulian F, 2004

R

Se recomienda la administración e de esteroides intraarticulares en el tratamiento de articulaciones inflamadas en pacientes con AIJ. Puede considerarse como un tratamiento de primera línea en el paciente con AIJ subtipo oligoarticular.

A
[E: Shekelle]
Zulian F, 2003
Wallen MM, 2006

R

Se recomienda vigilar dentro de los efectos secundarios de la administración de esteroides: atrofia subcutánea periarticular e hiperpigmentación en el sitio de inyección.

A
[E: Shekelle]
Hashkes P, 2005

4.3 METOTREXATO, LEFLUNOMIDA, SULFASALAZINA Y CICLOSPORINA

4.3.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>Estudios clínicos no controlados, sugieren que metotrexato (MTX) es ampliamente aceptado como FARME de primera elección en el tratamiento de AIJ. La administración de MTX versus placebo se ha asociado con un beneficio clínicamente significativo del 3 al 23%.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] <i>Takken T, 2001</i></p>
<p>E</p>	<p>Un ensayo clínico aleatorizado, placebo controlado, con seguimiento a corto plazo (seis meses), no encontró que la administración de metotrexato en dosis de 10 mg/m² sea superior a placebo en el tratamiento de AIJ. Es importante interpretar con cautela tales hallazgos, debido principalmente a limitaciones del estudio, tales como: tamaño de muestra, período de seguimiento y heterogeneidad en los grupos.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Bharadwaj A, 2003</i></p>
<p>E</p>	<p>Existe evidencia de que el metotrexato tiene un perfil de seguridad aceptable y es apropiado para su uso a largo plazo.</p>	<p>Ib/2b [E: Shekelle] <i>Bharadwaj A, 2003</i> <i>Visser K, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>Un ensayo clínico, aleatorizado, placebo controlado, multicéntrico con seguimiento de 6 meses, demostró que metotrexato en dosis de 10 mg/m² semanal versus metotrexato 5 mg/m² y placebo, es efectivo y seguro al producir una mayor ventaja terapéutica en el manejo de la AIJ resistente.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Giannini E, 1992</i></p>

E	<p>La administración de metotrexato oral en dosis de 15-20 mg/m² semanal es efectivo en el tratamiento de AIJ oligoarticular extendida, con mejoría significativa en 3 de 5 desenlaces (velocidad de sedimentación globular, evaluación global del paciente y evaluación global del médico ($p \leq 0.05$)).</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Woo P, 2000</i></p>
E	<p>La administración de MTX en dosis intermedia (15-20 mg/m² semanal) es efectiva en el tratamiento de AIJ.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Woo P, 2000</i></p>
E	<p>Metotrexato comienza a ser efectivo después de 6 a 12 semanas de iniciar su administración o después de incrementar la dosis.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Beresford MW, 2009</i></p>
E	<p>La tasa de respuesta ACR Pedi30 con la administración de MTX en dosis estándar (promedio 10 mg/m²/semana) es aproximadamente del 72%.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Ruperto N, 2004</i></p>
E	<p>En pacientes con AIJ de curso poliarticular que no responden a MTX en dosis estándar (10 mg/m²/semana), la administración parenteral de dosis intermedia de MTX (15 mg/m²/semana) durante seis meses produce mejoría clínica significativa y permite alcanzar la meseta de la eficacia de este fármaco, el incremento de MTX en dosis altas (> 30 mg/m²/semana) no se asocia con un beneficio terapéutico adicional.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Ruperto N, 2004</i></p>
E	<p>La administración parenteral de MTX en dosis de 15 mg/m²/semana en pacientes con AIJ que no responden a tratamiento con dosis estándar de MTX, se asocia con una tasa de respuesta ACR Pedi30, Pedi50 y Pedi70 de 63%, 58% y 45%, respectivamente .</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Ruperto N, 2004</i></p>
R	<p>En aquellos pacientes con AIJ que no responden a MTX en dosis estándar, se recomienda la administración parenteral de MTX en dosis de 15 mg/m²/semana. El MTX debe continuar al menos por 9 a 12 meses antes de considerar falla a tratamiento.</p>	<p>A [E: Shekelle] <i>Ruperto N, 2004</i></p>

- | | | |
|----------|--|---|
| E | El tratamiento con metotrexato en pacientes con AIJ, produce mejoría significativa en un amplio rango de los componentes de HRQOL (calidad de vida relacionada con la salud), especialmente en el dominio físico. | <p>IIb
 [E: Shekelle]
 <i>Céspedes-Cruz A, 2008</i></p> |
| E | Estudios no controlados sugieren que MTX puede tener efecto modificador de la enfermedad con disminución en la progresión de daño radiológico. | <p>Ia
 [E: Shekelle]
 <i>Hashkes PJ, 2005</i></p> |
| E | En pacientes con AIJ en remisión, el retiro de MTX a los 6 meses versus 12 meses, no reduce el índice de recaída. | <p>IIa
 [E: Shekelle]
 <i>Foell D, 2010</i></p> |
| E | No está claro cuando un paciente debe suspender MTX. La enfermedad puede exacerbarse hasta en el 60% de los pacientes que lo descontinúan. | <p>Ia
 [E: Shekelle]
 <i>Hashkes PJ, 2005</i></p> |
| E | La administración de MTX a largo plazo después de la inducción de la remisión, generalmente no mejora el estatus de remisión en pacientes con AIJ. | <p>IIb
 [E: Shekelle]
 <i>Foell D, 2004</i></p> |
| E | En un estudio retrospectivo se documentó que los pacientes con AIJ que alcanzan un ACR pedi70 a los 6 meses de iniciar MTX, muestran un mejor desenlace a largo plazo (5 años), particularmente mejoría sostenida en la cuenta de articulaciones activas, comparados con aquellos que alcanzaron un ACR pedi 30. | <p>III
 [E: Shekelle]
 <i>Bartoli M, 2010</i></p> |
| E | Los pacientes con AIJ que reciben MTX y alcanzan un ACR pedi 70 tienen una mayor frecuencia de enfermedad inactiva a los 5 años comparado con aquellos que alcanzan un ACR pedi 30. | <p>III
 [E: Shekelle]
 <i>Bartoli M, 2010</i></p> |
| E | El inicio temprano de MTX en el manejo de la AIJ, es un factor importante que incrementa la tasa de respuesta al tratamiento. | <p>III
 [E: Shekelle]
 <i>Albers H, 2009</i></p> |

R

La administración oral de metotrexato debe iniciar con una dosis de 10 a 15 mg a la semana, con incrementos de 5 mg. cada 2 a 4 semanas, hasta una dosis de 20 a 30 mg/semana. De acuerdo a la respuesta clínica y tolerabilidad, se debe considerar la administración parenteral ante respuesta clínica inadecuada e intolerancia.

B
[E: Shekelle]
Visser K, 2009

E

Los principales efectos secundarios del MTX son gastrointestinales, incluyendo náusea, vómito y anorexia. Otros menos comunes incluyen elevación transitoria de transaminasas y alteraciones hematológicas.

IV
[E: Shekelle]
Beresford MW, 2009

E

La suplementación de ácido fólico en los pacientes que reciben metotrexato, reduce los síntomas gastrointestinales y la toxicidad hepática asociada al medicamento sin reducir su eficacia.

Ia
[E: Shekelle]
Visser K, 2009

R

Se recomienda prescribir al menos 5 mg. de ácido fólico por semana a los pacientes que reciben metotrexato.

B
[E: Shekelle]
Visser K, 2009

R

Previo al inicio de la administración de metotrexato, se recomienda una evaluación clínica de factores de riesgo para toxicidad por metotrexato, determinación de aspartato y alanino aminotransferasa, biometría hemática, creatinina sérica, albúmina y radiografía de tórax (obtenida dentro de un año previo). Considerar serología para VIH, hepatitis B y C, glucosa en ayuno, perfil de lípidos y prueba de embarazo.

C
[E: Shekelle]
Visser K, 2009

R

Cuando se inicie metotrexato o se incremente la dosis, se recomienda determinar alanino aminotransferasa (ALT) con o sin aspartato aminotransferasa (AST), creatinina sérica y biometría hemática cada 1 a 1.5 meses hasta que se alcance la dosis estable y posteriormente cada 1 a 3 meses. En cada visita se deben investigar los efectos secundarios y los factores de riesgo de toxicidad.

C
[E: Shekelle]
Visser K, 2009

R

Se debe suspender metotrexato cuando se confirme incremento de ALT/AST por arriba de tres veces el límite superior normal. Se puede restituir el fármaco con la dosis mínima una vez que exista normalización de las transaminasas.

C
[E: Shekelle]
Visser K, 2009

- R** Ante la elevación persistente de ALT/AST por arriba de tres veces el límite superior normal, se recomienda ajustar la dosis metotrexato.
- C**
[E: Shekelle]
Visser K, 2009
- R** Se recomienda administrar metotrexato en ayuno, debido a una mejor biodisponibilidad.
- B**
[E: Shekelle]
Dupuis LL, 1995
- E** No existe diferencia en la eficacia entre la administración oral y parenteral de MTX a dosis de 10 mg/m²/semana. La administración parenteral es mejor tolerada.
- Ia**
[E: Shekelle]
Hashkes PJ, 2005
- R** Se debe considerar la administración de MTX por vía parenteral cuando se requiera una dosis mayor de 10-15 mg/m² para alcanzar una respuesta terapéutica suficiente en aquellos pacientes que no toleran la vía oral.
- B**
[E: Shekelle]
Tuková J, 2009
- E** Leflunomida es un fármaco bien tolerado y efectivo en el tratamiento de pacientes con AIJ de curso poliarticular, que tienen respuesta inadecuada o intolerancia al MTX.
- Ila**
[E: Shekelle]
Silverman E, 2005
- E** Los principales efectos secundarios con el uso de leflunomida incluyen dolor abdominal, náusea, alopecia, úlceras orales y rash cutáneo.
- Ila**
[E: Shekelle]
Silverman E, 2005
- E** En un ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico a 16 semanas y con extensión a 32 semanas, que comparó la eficacia y seguridad de MTX y leflunomida en el tratamiento de pacientes con AIJ poliarticular, se concluyó que la respuesta ACR Pedi 30 fue significativamente mayor con el MTX (89%) versus leflunomida (68%) (p=0.02). No se observó diferencia estadísticamente significativa en el ACR Pedi 50 y 70.
- Ila**
[E: Shekelle]
Silverman E, 2005

R	<p>La dosis de leflunomida se debe ajustar con base en el peso y la respuesta clínica: pacientes con peso < 20 kg recibirán 100 mg de leflunomida por un día seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg en días alternos; en aquellos con peso entre 20 y 40 kg recibirán leflunomida 100 mg por dos días seguido por una dosis de mantenimiento de 10 mg al día y en aquellos con peso > 40 kg recibirán leflunomida 100 mg durante tres días seguido de una dosis de mantenimiento de 20 mg al día.</p>	<p>B [E: Shekelle] <i>Silverman E, 2005</i></p>
E	<p>Existe evidencia de que sulfasalazina es superior al placebo en suprimir la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ de presentación oligo y poliarticular.</p>	<p>Ib/2b [E: Shekelle] <i>van Rossum MA, 1998</i> <i>van Rossum MA, 2007</i></p>
E	<p>Los efectos secundarios (rash cutáneo, síntomas gastrointestinales y leucopenia) constituyen la principal causa de retiro o suspensión de sulfasalazina ($p < 0.001$). En todos los casos, los efectos secundarios fueron transitorios y reversibles al suspender el fármaco.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>van Rossum MA, 1998</i></p>
R	<p>Se recomienda emplear sulfasalazina en dosis de 30 – 50 mg/kg/día, con un máximo de 2 gr/día.</p>	<p>A [E: Shekelle] <i>van Rossum MA, 1998</i></p>
E	<p>Diversos estudios controlados no han demostrado que hidroxicloroquina y D-penicilamina son significativamente efectivos en el tratamiento de la AIJ.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] <i>Hashkes PJ, 20005</i></p>
E	<p>No existen estudios controlados que evalúen la eficacia de ciclosporina A en el tratamiento de AIJ.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] <i>Hashkes PJ, 20005</i></p>
R	<p>El uso de ciclosporina se recomienda para el control de la fiebre, síndrome de activación del macrófago y reducción de la dosis de glucocorticoides más que para el control de la artritis en los pacientes con AIJ sistémica. Es importante destacar que se asocia con múltiples efectos adversos, principalmente renales.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] <i>Hashkes PJ, 2005</i></p>

4.4 ETANERCEPT + METOTREXATO

4.4.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La dosis de etanercept que muestra mayor seguridad y eficacia en el tratamiento de AIJ es de 0.4 mg/kg dos veces por semana o bien 0.8mg/kg una vez por semana con un máximo de 50mg subcutáneo (cuadro IV y VI).	<p>Ila [E: Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i> <i>Lovell D, 2006</i> <i>Horneff G, 2009</i></p>
R	La administración de etanercept en dosis de 0.8 mg/kg por semana es preferible respecto a la de 0.4 mg/kg semana, al permitir reducir el número de aplicaciones y el costo por el número de viales empleados.	<p>B [E: Shekelle] <i>Horneff G, 2009</i></p>
E	En un ensayo clínico abierto y de extensión a 4 años, en el que se incluyeron 58 pacientes con AIJ de curso poliarticular grave, se investigo la eficacia y seguridad de etanercept. De 32 pacientes que completaron el estudio el 78% alcanzaron un ACR Pedi70.	<p>Ila [E: Shekelle] <i>Lovell D, 2006</i></p>
E	En el estudio de Lovell D y cols, se observó que más del 80% de los pacientes que recibieron esteroides durante la fase de extensión, lograron discontinuar o disminuir la dosis prednisona a < de 5 mg/día durante el tratamiento con etanercept.	<p>Ila [E: Shekelle] <i>Lovell D, 2006</i> <i>Quartier P, 2003</i></p>
E	En un estudio de extensión a 8 años, en el que se evaluó la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con AIJ de curso poliarticular grave, se observó que 11 de 42 pacientes alcanzaron un ACR Pedi 70.	<p>B [E: Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i></p>
R	La tasa global de eventos adversos graves asociados con la administración de etanercept durante ocho años en pacientes con AIJ de curso poliarticular, fue de 0.12 por paciente-año, mientras que la tasa de infecciones médicas importantes fue de 0.03 paciente-año. No se reportaron casos de tuberculosis, infecciones oportunistas, neoplasias, enfermedades desmielinizantes y muerte.	<p>B [E: Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i></p>
R	Se debe interpretar con cautela los hallazgos del estudio de Lovell D y cols. particularmente por ser un estudio de extensión abierto, con pobre tamaño de muestra, importante proporción de pérdidas y en el que no se documento significancia estadística.	<p>B [E: Shekelle] <i>Lovell D, 2006</i></p>

E

En un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto de 13 meses de duración que incluyó 61 pacientes con AIJ, se observó que la administración etanercept (0.4mg/kg/semana), se asoció con un amplio espectro de efectos secundarios graves en el 20% de la población de estudio, incluyendo infecciones severas graves, exacerbación de uveítis, desordenes neurológicos y psiquiátricos, pancitopenia, neuropatía óptica retrobulbar, diarrea hemorrágica. Los efectos adversos desaparecen al suspender el medicamento.

Ila
[E: Shekelle]
Quartier P, 2003

R

Se debe interpretar con precaución los hallazgos del estudio de Quartier y cols. respecto a la tolerancia y efectos adversos de etanercept, debido a un pequeño tamaño de muestra en el estudio y ausencia de un grupo control

B
[E: Shekelle]
Quartier P, 2003

R

Se recomienda mantener una vigilancia estrecha de infecciones en pacientes con AIJ que reciben etanercept.

B
[E: Shekelle]
Lovell D, 2006

R

Se recomienda identificar los principales eventos adversos de etanercept entre los que se incluyen: reacción leve o moderada en el sitio de inyección (39%), infección respiratoria superior (34%), cefalea (20%) rinitis (16%), dolor abdominal (16%) vómito (14%) y faringitis (14%) náusea (12%) y rash (10%).

D
Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis

E

En un ensayo clínico, no aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase IV, se comparo la seguridad de metotrexato en monoterapia (n= 197), etanercept en monoterapia (n=103) y metotrexato + etanercept (n=294), encontrando que la tasa ajustada de eventos adversos fueron similares entre los tres grupos (4.6, 7.1 y 6.0, respectivamente) así como de las infecciones médicas importantes (1.3, 1.8 y 2.1, respectivamente).

Ila
[E: Shekelle]
Giannini E, 2009

R

Se recomienda el uso de etanercept + metotrexato en el tratamiento de pacientes con AIJ con enfermedad activa que no responden a tratamiento convencional. La combinación etanercept y MTX tiene un aceptable perfil de seguridad.

B
[E: Shekelle]
Giannini E, 2009

E

En un ensayo clínico, no aleatorizado, abierto, que comparó la eficacia y seguridad de etanercept + metotrexato (n = 504) versus etanercept en monoterapia (100) en pacientes con AIJ, se concluyó que después de 12 meses de tratamiento, la combinación de fármacos alcanza mejores resultados con relación a ACR Pedi 30/50/70 del 81%, 74%, 62% y de 70%, 63% y 45% en el grupo con monoterapia (p < 0.01 para ACR70).

Ila
[E: Shekelle]
Horneff G, 2009

E

Existe dos veces más probabilidad de alcanzar un ACR Pedi 70, con la combinación etanercept + metotrexato OR 2.1 (IC95%, 1.2 a 3.5).

Ila
[E: Shekelle]
Horneff G, 2009

E

En un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico (seguimiento promedio 2.5 años/paciente), se evaluó la seguridad y efectividad de etanercept, en distintos subtipos de AIJ, se observó que el 77% alcanzó ACR pedi30 en los primeros 3 meses de tratamiento, dicha respuesta fue menor en pacientes con AIJ de tipo sistémico.

Iib
[E: Shekelle]
Prince F, 2009

E

En un estudio clínico prospectivo, no aleatorizado, abierto en el que se incluyeron 24 pacientes con AIJ poliarticular grave con artritis activa refractaria por al menos un año, se observó que el tratamiento con etanercept 0.4mg/kg 2 veces por semana subcutáneo mostró una reducción significativa de la actividad de la enfermedad logrando un ACR Pedi 70 del 67% a los 12 meses.

Ila
[E: Shekelle]
Lahdenne P, 2003

E

La tasa de eventos adversos con el uso de etanercept es baja en AIJ (0.029/paciente/año) y ocurre durante los primeros 15 meses de tratamiento.

Iib
[E: Shekelle]
Prince F, 2009

R

Se recomienda el empleo de etanercept en AIJ. Es importante considerar que la eficacia a etanercept depende del subtipo a tratar.

B
[E: Shekelle]
Prince F, 2009
Kietz D, 2002

R

Etanercept ha sido aprobado por la FDA y la Agencia de Medicina Europea (EMA) para el tratamiento de AIJ poliarticular.

A
[E: Shekelle]
Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009

R

Etanercept está indicado en niños de 4 a 17 años con AIJ de curso poliarticular quienes tienen en los últimos 6 meses 5 o más articulaciones inflamadas y tres o más articulaciones limitadas en su movimiento, dolor, hipersensibilidad o ambos, y en aquellos que no responden a metotrexato, por al menos 3 meses o son intolerantes al mismo.

D

Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis

R

El Colegio Mexicano de Reumatología recomienda el uso de etanercept en pacientes con AIJ con falla a la terapéutica previa y ha tenido enfermedad activa en los últimos seis meses.

D

[E:Shekelle]

Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos, 2006

R

El tratamiento con etanercept deberá ser suspendido si el paciente experimenta eventos adversos considerados graves o si no responde al medicamento durante los 6 meses siguientes de iniciado el tratamiento.

D

Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis

R

Se recomienda evitar la vacunación con virus vivos en pacientes con AIJ que reciben tratamiento con etanercept. Los pacientes susceptibles de tratamiento deberán terminar su esquema de vacunación antes de iniciar la terapia con este medicamento.

D

*Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan
Yokota, 2010*

R

Está contraindicado el uso de etanercept en pacientes con septicemia o riesgo de septicemia, infecciones graves, tuberculosis activa, historia previa de hipersensibilidad a componentes de etanercept, historia previa de enfermedad desmielinizante, falla cardiaca congestiva y neoplasias.

D

[E:Shekelle]

Yokota S, 2010

4.5 INFLIXIMAB + METOTREXATO

4.5.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico de fase III, se comparó la seguridad y eficacia a 1 año de MTX + infliximab en dosis de 3 mg/kg (grupo 1) e infliximab + MTX en dosis de 6 mg/kg (grupo 2) en 122 pacientes con AIJ poliarticular resistente a tratamiento previo. Se concluyó que el perfil de seguridad de infliximab en dosis de 3 mg/kg es menor en comparación al de 6 mg/kg, ya que incrementa dos veces más la incidencia de reacciones post-infusión, aumenta la incidencia de anticuerpos a infliximab e incrementa la frecuencia en la formación de anticuerpos antinucleares y anti-DNA.</p>	<p>Ib [E:Shekelle] <i>Ruperto N, 2007</i></p>
	<p>No se documentó diferencia estadísticamente significativa con relación a la eficacia (proporción de respuesta ACR Pedi 30, 50 y 70) entre infliximab en dosis de 3 y 6 mg/kg al año de su administración en pacientes con AIJ poliarticular (cuadro V).</p>	<p>Ib [E:Shekelle] <i>Ruperto N, 2007</i></p>
	<p>Debido a las limitaciones metodológicas de un estudio de extensión abierto que evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo (4 años) entre infliximab en dosis de 3 y 6 mg/Kg cada 8 semanas + MTX en 78 pacientes con AIJ, se debe interpretar con cautela las tasas de respuesta (eficacia) reportadas en el estudio, ACR 30,50,70 y 90 de 44%, 40%, 33% y 24% respectivamente.</p>	<p>Ila [E:Shekelle] <i>Ruperto N, 2010</i></p>
	<p>Los hallazgos del estudio de Ruperto N y cols, se deben interpretar con cautela con base en una alta tasa de suspensión del fármaco y un pobre tamaño de muestra.</p>	<p>Ila [E:Shekelle] <i>Ruperto N, 2010</i></p>
	<p>Hasta 91% de los pacientes que recibieron infliximab a largo plazo (4 años) presentaron eventos adversos, 22% de ellos graves, siendo las más frecuentes artritis, infecciones y síndrome de infusión.</p>	<p>Ila [E:Shekelle] <i>Ruperto N, 2010</i></p>

E

Un estudio prospectivo abierto no aleatorizado documentó que infliximab se asocia con una reducción sostenida y significativa de la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ refractaria.

Ia
[E:Shekelle]
Lahdenne P, 2003

R

Se sugiere utilizar infliximab en dosis de 6 mg/kg en comparación a la dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas en el tratamiento de pacientes con AIJ refractaria. Es imprescindible vigilar los eventos adversos, debido a su bajo perfil de seguridad a largo plazo.

A/B
[E:Shekelle]
Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009
Ruperto N, 2010

R

La FDA no ha aprobado el uso de infliximab en el manejo de AIJ.

D
[E:Shekelle]
Sfikakis PP, 2010

4.6 ADALIMUMAB + METOTREXATO

4.6.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	<p>En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, estratificado, placebo controlado, multicéntrico y con una fase de extensión abierta se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab (24 mg/m² subcutáneo, dosis máxima de 40 mg) + MTX (grupo 1) versus adalimumab en monoterapia (grupo 2) en pacientes con AIJ poliarticular, observándose a las 16 semanas que el 94% de los pacientes del grupo 1 alcanzaron ACR Pedi 30 en comparación al 74 % de los pacientes del grupo 2.</p>	<p>Ib [E:Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i></p>
E	<p>En la fase doble ciego (semanas 16 – 48 del estudio) la recaída en los pacientes que no recibieron MTX ocurrió en el 43% de los que recibieron adalimumab y en el 71% de los que recibieron placebo (p=0.03), mientras que en el grupo que recibió MTX, la recaída ocurrió en el 37% de los que recibieron adalimumab y en el 65% de los que recibieron placebo (p=0.02).</p>	<p>Ib [E:Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i></p>

E	A las 48 semanas, el porcentaje de pacientes tratados con MTX y adalimumab alcanzaron un ACR Pedi 30, 50,70 y 90 significativamente mayor en comparación a los que recibieron placebo.	Ib [E:Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i>
E	Es importante destacar que el poder del estudio no fue adecuado para detectar diferencia significativa.	Ib [E:Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i>
E	La combinación de adalimumab con metotrexato es segura reportándose como eventos adversos más frecuentes infecciones y reacción en el sitio de aplicación.	Ib [E:Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i>
E	La presencia de anticuerpos contra adalimumab se observaron en 27/171 (16%) de los pacientes con AIJ, los cuales no se asociaron con mayor incidencia de eventos adversos o suspensión del fármaco.	Ib [E:Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i>
E	Adalimumab ha sido aprobado por la FDA y la Agencia de Medicina Europea (EMA) para el tratamiento de AIJ poliarticular.	A [E:Shekelle] <i>Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009</i>
R	La administración de adalimumab en monoterapia o en combinación con MTX, parece ser una opción eficaz en el tratamiento de niños con AIJ poliarticular.	A [E:Shekelle] <i>Lovell D, 2008</i>

4.7 ABATACEPT

4.7.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado fase III, doble ciego, placebo controlado sobre la eficacia y seguridad de abatacept (10mg/kg/cada 28 días vía intravenosa durante 6 meses) en 122 pacientes con AIJ refractarios a tratamiento con FARME o anti-TNF, mostraron que 20% de los pacientes que recibieron abatacept presentaron recaída en comparación al 53% de los pacientes que recibieron placebo (p=0.0003).	Ib [E:Shekelle] <i>Ruperto N, 2008</i>

E

La evidencia demuestra que al comparar abatacept + metotrexato versus placebo + metotrexato se presentó recaída en un 20% vs 53% ($p=0.0003$). La media en el tiempo de recaída fue de 6 meses en grupo placebo y no medible en el grupo de abatacept ($p=0.0002$).

Ib
[E:Shekelle]
Ruperto N, 2008

E

Durante la fase de seguimiento, no se observó diferencia significativa en la proporción de eventos adversos entre abatacept (62%) y placebo (55%) ($p=0.47$).

Ib
[E:Shekelle]
Ruperto N, 2008

R

El tratamiento con abatacept puede ser una alternativa razonable en niños con AIJ con falla a FARME e incluso a anti-TNF. Sin embargo, es necesario estudios prospectivos con seguimiento mayor a un año, para evaluar la eficacia de este fármaco con base en la respuesta ACR Pedi 30,50,70 y 90 y la presencia de erosiones óseas.

A
[E:Shekelle]
Ruperto N, 2008

4.8 ANAKINRA

4.8.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Anakinra es efectiva en una proporción de pacientes con AIJ de inicio sistémico.</p>	<p>IV [E:Shekelle] <i>Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009</i></p>
<p>E</p> <p>Los hallazgos de un estudio clínico que evaluó la eficacia y seguridad de anakinra (1-2mg/kg/día subcutánea) durante 6 meses en 20 pacientes con AIJ de presentación sistémica resistentes a tratamiento convencional, mostraron que la administración de anakinra disminuye la velocidad de sedimentación globular ($p < 0.0001$), proteína C reactiva ($p=0.0006$), cuenta de leucocitos ($p=0.004$) y se asocia a reducción en la dosis de esteroide.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Lequerré T, 2008</i></p>
<p>E</p> <p>La administración de anakinra durante 6 meses en 20 pacientes con AIJ de presentación sistémica se asocio con una respuesta ACR Pedi 30 de 50%.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Lequerré T, 2008</i></p>

E

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, cegado, placebo controlado y una fase de extensión abierta, en el que se incluyeron 86 pacientes con AIJ de curso poliarticular, se observó que la administración de anakinra (1 mg/kg/día subcutáneo (dosis máxima de 100 mg/día) es bien tolerada.

Ib
[E: Shekelle]
Ilowite N, 2009

E

Las limitaciones metodológicas del estudio de Ilowite y cols. (pobre tamaño de muestra) no permiten sustentar la eficacia de anakinra.

Ib
[E: Shekelle]
Ilowite N, 2009

E

Los principales eventos adversos del uso de anakinra en el tratamiento de AIJ incluyen reacción en el sitio de inyección (74%) infecciones de vías aéreas superiores (27%) y cefalea (22%).

Ib
[E: Shekelle]
Ilowite N, 2009

R

Anakinra debe ser considerado como una terapia biológica de segunda línea en el tratamiento de pacientes con AIJ de inicio sistémico. Puede contribuir a reducir dosis y efectos adversos de los esteroides.

A
[E: Shekelle]
Ilowite N, 2009

R

Ante la presencia de una infección grave, no se debe iniciar o continuar anakinra.

A/B
[E: Shekelle]
Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009

R

Anakinra es considerado menos efectivo con relación a los agentes biológicos anti-TNF.

B
[E: Shekelle]
Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009

✓/R

No existe evidencia científica suficiente que apoye el uso de Anakinra como terapia biológica de primera elección en AIJ.

Punto de Buena Práctica

4.9 TOCILIZUMAB

4.9.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	En un ensayo clínico se evaluó la eficacia y seguridad de anti-IL-6 en dosis escalonada (2, 4 y 8 mg/kg) en 11 pacientes con AIJ de presentación sistémica, observándose que la tasa de respuesta es mayor con dosis de 4 y 8 mg/kg, siendo seguro y bien tolerado.	IIa [E:Shekelle] Yokota S, 2005
E	En un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado se evaluó la eficacia de tocilizumab (8 mg/kg administrado cada 2 semanas) a las 6, 12 y 48 semanas (fase de extensión abierta) en 56 niños con AIJ sistémica refractaria a tratamiento convencional, documentándose a las 48 semanas un ACR Pedi 30,50 y 70 de 98%, 94% y 90% respectivamente.	Ib [E:Shekelle] Yokota S, 2008
E	Posterior a las seis semanas, los pacientes que no respondieron a tocilizumab fueron generalmente jóvenes con una corta duración de la enfermedad e inflamación grave.	Ib [E:Shekelle] Yokota S, 2008
E	En el estudio de Yokota S y cols., la administración de tocilizumab se asoció con eventos adversos leves, principalmente gastrointestinales, nasofaríngeos e infecciones del tracto respiratorio superior.	Ib [E:Shekelle] Yokota S, 2008
E	La administración de tocilizumab disminuye la concentración de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) así como una reducción en la dosis de esteroide empleada, limitando las complicaciones de los esteroides (retardo en crecimiento y osteoporosis).	Ib [E:Shekelle] Yokota S, 2008
E	Un estudio de fase II, documentó que el máximo beneficio clínico de tocilizumab se observa con dosis de 4 y 8 mg/kg /cada 2 semanas.	IIa [E:Shekelle] Woo P, 2005
E	La administración de tocilizumab (dosis 2 a 8 mg/kg) en pacientes caucásicos con AIJ sistémica es bien tolerada. La eficacia (respuesta ACR 30,50 y 70) es más limitada con la dosis de 2 mg/kg.	IIa [E:Shekelle] Woo P, 2005

E	Tocilizumab en dosis de 8 mg /Kg/cada 2 semanas vía intravenosa mejora los signos y síntomas en pacientes con AIJ sistémica y poliarticular refractarios a FARME y uno o más anti-TNF biológico.	Ib/IIa [E:Shekelle] <i>Yokota S, 2008</i> <i>Woo P, 2005</i>
E	Tocilizumab no ha sido comparado directamente con agentes anti-TNF. Puede ser empleado posterior a falla a uno o más agentes anti-TNF.	Ia/Ib [E:Shekelle] <i>Furst D, 2009</i>
✓/R	Es importante interpretar con cautela los hallazgos de los estudios previos, particularmente por el diseño del estudio, tamaño de muestra y período de seguimiento. La toma de decisión terapéutica para el uso de esta intervención requiere de estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo.	Punto de Buena Práctica

4.10 OTRAS TERAPIAS

4.10.1 TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	El trasplante autólogo de células madre puede inducir remisión sostenida por más de 5 años en pacientes con enfermedad autoinmune refractaria a tratamiento convencional.	Ib [E: Shekelle] <i>Farge D, 2010</i>
E	El trasplante autólogo de células tallo es una intervención de rescate que se considera opción de tratamiento en pacientes con AIJ que tienen enfermedad grave con actividad persistente, falla a tratamiento convencional incluyendo intolerancia y toxicidad.	IV [E: Shekelle] <i>Foster H, 2006</i>
E	La experiencia de la unidad o centro de trasplante es una variable independiente que se asocia a la mortalidad relacionada con el procedimiento (p=0.003).	Ib [E: Shekelle] <i>Farge D, 2010</i>
E	Existe evidencia de que el trasplante autólogo de células madre se asocia a un riesgo significativo de mortalidad, siendo necesario realizar una selección correcta del candidato y considerar el riesgo-beneficio del procedimiento.	IIa/III [E: Shekelle] <i>Brinkman D, 2007</i> <i>de Kleer IM, 2004</i>

R

El trasplante autólogo de células madre es una intervención de rescate en pacientes con enfermedad activa persistente y refractaria a tratamiento convencional.

D
[E: Shekelle]
Foster H, 2006

R

La referencia a una unidad de trasplante de un paciente candidato requiere de la evaluación crítica e integral de un equipo multidisciplinario de tercer nivel.

IV
[E: Shekelle]
Foster H, 2006

4.11 TRATAMIENTO DE UVEÍTIS ASOCIADA A AIJ

4.11.1 EFICACIA DE ANTI-TNF EN EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA UVEÍTIS ANTERIOR EN AIJ

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La uveítis crónica anterior es una manifestación extraarticular de AIJ que constituye una complicación grave de la enfermedad. La frecuencia de presentación varía de 2 al 34%, existiendo un riesgo mayor en el subtipo oligoarticular. La presentación bilateral ocurre en el 74% de los casos.	IV [E: Shekelle] <i>Cassidy J, 2006</i> <i>Rabinovich C, 2007</i>
E	En un estudio de seguimiento (6.9 años) se observó que los factores de riesgo independientes para uveítis son anticuerpos antinucleares positivos, edad menor a 6 años al momento del diagnóstico de la AIJ y el subtipo de la enfermedad.	IIb [E: Shekelle] <i>Saurenmann R, 2007</i>
E	Una gran proporción de pacientes con AIJ puede cursar con uveítis en forma asintomática.	IIb [E: Shekelle] <i>Saurenmann R, 2007</i>
E	Las principales complicaciones asociadas a uveítis en pacientes con AIJ incluyen catarata, sinequias y glaucoma.	IIb [E: Shekelle] <i>Saurenmann R, 2007</i>
E	Un metanálisis reportó que la incidencia acumulada de uveítis con AIJ es de 11.4% (IC. 95%, 9.9-13.2). La incidencia acumulada de la alteración de la agudeza visual fue de 9.2% (IC. 95% 4.7-15.8).	Ia [E: Shekelle] <i>Carvounis P, 2006</i>

R

Se recomienda la exploración oftalmológica intencionada con la colaboración estrecha del Oftalmólogo y el Reumatólogo Pediatra con la finalidad de tener un mejor desenlace visual del paciente con AIJ (cuadro VII).

B
[E: Shekelle]
Saurenmann R, 2007

E

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado que investigó la eficacia y seguridad de etanercept en el tratamiento de 12 pacientes con uveítis asociada a AIJ, no se documentó mejoría en la inflamación del segmento anterior entre los pacientes tratados con etanercept (n=7) versus placebo (n=5). Es importante reconocer las limitaciones de este estudio particularmente pobre tamaño de muestra y el efecto aditivo de otros inmunosupresores.

Ib
[E: Shekelle]
Smith J, 2005

E

Diversos estudios clínicos que evalúan la eficacia de infliximab y etanercept en el tratamiento de la uveítis crónica asociada con AIJ, muestra que infliximab es superior a etanercept al disminuir la inflamación ocular y reducir el número de exacerbaciones por año.

III
[E: Shekelle]
Saurenmann R, 2006
Galor A, 2006
Tynjälä P, 2007

E

Estudios clínicos abiertos y retrospectivos refieren que adalimumab disminuye la actividad de la uveítis, la respuesta clínica se observa dentro de las primeras 2 a 6 semanas de tratamiento e incluso permite reducir la dosis de esteroide sistémico.

I Ib/III
[E: Shekelle]
Vazquez-Cobian L, 2006
Biester S, 2007

R

Se recomienda interpretar con cautela la eficacia de infliximab y etanercept en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ, debido a limitaciones metodológicas de los estudios, particularmente, pobre tamaño de muestra, estudios no controlados, naturaleza retrospectiva y heterogeneidad en los desenlaces.

IV
[E: Shekelle]
Rabinovich C, 2007

4.12 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.12.1 TÉCNICO-MÉDICOS

4.12.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>Paciente menor de 16 años con dolor o inflamación articular por más de 6 semanas, sin respuesta a AINE.</p>	Punto de Buena Práctica

✓/R

El paciente con sospecha de AIJ que se envía por primera vez a Reumatología debe acudir con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide, biometría hemática completa y radiografía simple de articulaciones involucradas.}

Punto de Buena Práctica

✓/R

Paciente con sospecha clínica de uveítis no infecciosa (dolor, enrojecimiento ocular y/o disminución de la agudeza visual).

Punto de Buena Práctica

✓/R

Paciente con artritis que comienza o es precedida por la presencia de fiebre persistente sin causa aparente (infección, enfermedades linfoproliferativas) por más de dos semanas.

Punto de Buena Práctica

✓/R

Se enviara a Reumatología al paciente con diagnóstico establecido de AIJ, con una periodicidad de seis meses para evaluación clínica y radiológica. El paciente acudirá con resultados de biometría hemática, transaminasas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, glucosa, creatina y examen general de orina).

Punto de Buena Práctica

✓/R

Se enviará a Reumatología al paciente con AIJ que tiene enfermedad activa y falla a terapéutica previa (FARME).

Punto de Buena Práctica

✓/R

Se enviará a Reumatología al paciente con AIJ activa que se considere candidato a tratamiento combinado con FARME y terapia biológica.

Punto de Buena Práctica

✓/R

Pacientes con diagnóstico establecido de AIJ con tratamiento establecido y que presenten recaída, enviarlos con subespecialista (hospital de segundo o tercer nivel).

Punto de Buena Práctica

4.13 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

4.13.1 SWITCH Y EFECTOS ADVERSOS

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La sobrevida de etanercept (n= 105) versus infliximab (n=104) a 12 meses (83% versus 80%), a 24 meses (68% versus 68%), a 36 meses (64% versus 53%) y a 48 meses (61% versus 48%) de su administración en pacientes con AIJ es similar (p=0.194).	III [E: Shekelle] <i>Tynjälä P, 2009</i>
E	Las razones para discontinuar el uso del primer agente anti-TNF en pacientes con AIJ, incluyen: ineficacia (etanercept 28% versus infliximab 20%,p=0.445) y eventos adversos (7% versus 22%,p=0.002).	III [E: Shekelle] <i>Tynjälä P, 2009</i>
E	La sobrevida del tratamiento con el segundo agente anti-TNF a 12 meses con etanercept es de 60%, de 58% con infliximab y de 66% con adalimumab.	III [E: Shekelle] <i>Tynjälä P, 2009</i>
E	La tasa de sobrevida de un segundo anti-TNF alfa, disminuye a .68 y .60 al año y dos años, respectivamente.	IIb [E: Shekelle] <i>Gomez-Reino JJ 2006</i>
E	El sexo femenino y AIJ de presentación sistémica son factores de riesgo para discontinuar el uso de agentes anti-TNF.	III [E: Shekelle] <i>Tynjälä P, 2009</i>
R	La falla a un primer anti-TNF alfa, no excluye la posibilidad de utilizar un segundo anti-TNF.	B [E: Shekelle] <i>Conti F 2007</i>
R	Se puede considerar el switch a otro agente anti-TNF en pacientes con AIJ de presentación o curso no sistémico que fallan a un primer agente anti-TNF.	C [E: Shekelle] <i>Tynjälä P, 2009</i>
✓/R	La decisión para suspender o realizar un cambio (switch) de un anti-TNF α se establecerá con base en la evaluación clínica y radiográfica de un experto, que evaluará el perfil riesgo/beneficio y considerara las preferencias del paciente.	Punto de Buena Práctica

E

Los agentes anti-TNF α , no sólo controlan la inflamación en pacientes con AIJ poliarticular refractaria, también contribuyen a la restauración de la velocidad de crecimiento y de la densidad ósea.

III
[E: Shekelle]
Tynjälä P, 2006

E

El empleo de agentes anti-TNF en pacientes con AIJ generalmente es bien tolerada, habitualmente tienen un adecuado perfil riesgo beneficio.

IIb
[E: Shekelle]
Gerloni V, 2008

R

En los pacientes con AIJ que emplean agentes anti-TNF se recomienda detección y vigilancia estrecha de los eventos adversos con el objetivo de limitarlos. Es importante considerar que la comorbilidad, la actividad persistente de la enfermedad y el uso de inmunosupresores incrementa el riesgo de reacciones adversas.

B
[E: Shekelle]
Gerloni V, 2008

E

Existe un incremento en la susceptibilidad a tuberculosis o reactivación de tuberculosis latente con el empleo de agentes anti-TNF. Las manifestaciones de tuberculosis activa pueden ser atípicas (presentación miliar o extrapulmonar).

III
[E: Shekelle]
Furst D, 2010

E

El riesgo de tuberculosis se incrementa con el uso de esteroides. Se ha reportado una mayor proporción de casos de reactivación de tuberculosis con el empleo de infliximab y adalimumab en comparación con etanercept.

III
[E: Shekelle]
Furst D, 2010

R

Se recomienda la suspensión de tratamiento con agentes biológicos (etanercept, infliximab y adalimumab) en pacientes con AIJ que presentan: falla terapéutica, enfermedad maligna, desarrollo de eventos adversos graves, inmunodeficiencias, embarazo (suspensión temporal), infección grave (suspensión temporal) y procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal).

D
[E: Shekelle]
Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos, 2006

R	<p>El uso de agentes biológicos está contraindicado durante embarazo o lactancia, infección activa, alto riesgo de infección (úlceras crónicas de las piernas, historia de tuberculosis, artritis séptica en los 12 meses previos, infección de una articulación artificial [protésica] en los 12 meses previos, infección pulmonar recurrente o persistente y utilización de catéter urinario), vacunas con virus de la polio vivos en contactos familiares, inmunodeficiencias, insuficiencia cardíaca congestiva grado 3 o 4 (New York Association), historia de lupus generalizado o esclerosis múltiple y neoplasias (cuadro VIII).</p>	<p>D [E:Shekelle] <i>Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos, 2006</i></p>
R	<p>No se recomienda la aplicación de vacunas con virus vivos atenuados en pacientes con AIJ, particularmente cuando se administra prednisona en dosis ≥ 2 mg/kg/día.</p>	<p>D [E:Shekelle] <i>Silva C, 2009</i></p>
R	<p>La aplicación de vacunas con virus vivos atenuados (BGC, Sabin, Rotavirus, fiebre amarilla, herpes zoster, influenza) no se recomiendan en pacientes con AIJ manejados con agentes anti-TNF.</p>	<p>D [E:Shekelle] <i>Furst D, 2010</i></p>
R	<p>Se recomienda la aplicación de la vacuna contra Neumococo, Meningococo y <i>Haemofilus Influenza B</i> en pacientes con AIJ previo a la terapia inmunosupresora.</p>	<p>D [E:Shekelle] <i>Silva C, 2009</i></p>
R	<p>La vacuna contra varicela está indicada antes del inicio de la terapia con inmunosupresores o 3 meses después de la suspensión de los mismos.</p>	<p>D [E:Shekelle] <i>Silva C, 2009</i></p>
R	<p>Las vacunas contra Rubéola, Parotiditis y Sarampión aunque es una vacuna de virus vivos atenuados pueden ser aplicada previo al tratamiento en pacientes con AIJ.</p>	<p>D [E:Shekelle] <i>Silva C, 2009</i></p>
R	<p>En caso de exposición al virus de Varicela, Sarampión y hepatitis B está indicado el uso de Inmunoglobulina Humana hiperinmune específica, como profilaxis en niños con AIJ e inmunosupresión.</p>	<p>D [E:Shekelle] <i>Silva C, 2009</i></p>

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 5 años.
Documentos enfocados a tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos sin una metodología de medicina basada en evidencia.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema: Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Arthritis, Juvenile Rheumatoid. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, drug effects, drug therapy, prevention and control y se limitó a la población menor de 16 años. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 11 resultados, de los cuales se utilizaron 5 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

("Arthritis, Juvenile Rheumatoid/classification"[Mesh] OR "Arthritis, Juvenile Rheumatoid/drug therapy"[Mesh] OR "Arthritis, Juvenile Rheumatoid/prevention and control"[Mesh] OR "Arthritis, Juvenile Rheumatoid/therapy"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND "2005/07/02"[PDat] : "2010/06/30"[PDat])

Algoritmo de búsqueda

1. Arthritis, Juvenile Rheumatoid [Mesh]
2. Classification [Subheading]
3. Prevention and control [Subheading]
4. Therapy [Subheading]
5. #3 OR #4 OR #5
8. #1 And #5
9. 2005[PDAT]: 2010[PDAT]
10. #8 and # 9
11. Humans [MeSH]
12. #10 and #11
13. English [lang]
14. Spanish [lang]
15. #12 OR # 13
16. #12 AND # 15
17. Clinical Trial[ptyp]
18. Meta-Analysis[ptyp]
19. Practice Guideline[ptyp]
20. Randomized Controlled Trial[ptyp]
21. Comparative Study[ptyp])
22. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
23. #16 AND #18
24. infant"[MeSH Terms]
25. child"[MeSH Terms]
26. adolescent"[MeSH Terms])
- 27 #24 OR #25 OR #26
28. #23 AND #27
29. # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4) AND #9 AND #11AND (#13 OR #14) AND (#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21) AND (#24 OR #25 OR #26)

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 40 documentos, de los cuales se utilizaron 8 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	6	0
2	TripDatabase	32	2
3	NICE	0	0
4	National Library Guidelines	4	2
5	AHRQ	5	0
6	SIGN	0	0
Totales		47	2

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de desorden de ansiedad. Se obtuvieron 7 RS, 3 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

**ESCALA DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN UTILIZADA EN LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL, 2010 IMSS**

Categorías de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II ó recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II ó III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

**CLINICAL GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF JUVENILE
IDIOPATHIC ARTRITIS. AUSTRALIA, 2009**

Grados de recomendación
<ul style="list-style-type: none"> • A Excelente evidencia: El conjunto de la evidencias puede ser confiable para llevar a la practica
<ul style="list-style-type: none"> • B Buena evidencia: El conjunto de la evidencia puede ser confiable para llevar a la practica en muchas situaciones
<ul style="list-style-type: none"> • C Alguna evidencia: el conjunto de la evidencia provee algún soporte de recomendaciones pero deberán tomarse precauciones para su aplicación
<ul style="list-style-type: none"> • D Evidencia débil. El conjunto de la evidencia es débil y las recomendaciones para su aplicación deben ser cuidadas
<p>La calificación global de cada recomendación se basa en un resumen de la evaluación de cada uno de los componentes del acervo aprobado en que se basa cada recomendación, como el volumen y consistencia de la evidencia</p>

Fuente: Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis National Health and Medical Research Council 2009

**UPDATED CONSENSUS STATEMENT ON BIOLOGICAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES,
2009**

Sistema de clasificación de la evidencia

Evidencia categoría A: Basada en al menos un ensayo controlado aleatorizado o un meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. También incluye revisiones si estas contienen referencias de categoría A
Evidencia categoría B: Basado en la evidencia de al menos un estudio controlado sin aleatorización o al menos otro estudio de tipo experimental, o en recomendaciones extrapoladas de ensayos clínicos controlados o de meta-análisis.
Evidencia categoría C: Basado en estudios descriptivos no experimentales tales como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles que se han extrapolado de estudios aleatorizados y controlados y estudios controlados no aleatorizados u otros estudios experimentales.
Evidencia categoría D: Basada en informes de comités de expertos u opiniones o experiencias de autoridades respetadas o recomendaciones tanto o por extrapolación de ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis, ensayos controlados no aleatorizados, estudios experimentales o estudios descriptivos no experimentales. También incluye todos los resúmenes.

Fuente: Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. Ann Rheum Dis 2010;69:2-29

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (ILAR)

	Frecuencia*	Edad de Inicio	Proporción por sexo
Artritis sistémica	4-17%	Durante toda la infancia	F=M
Oligoartritis	27-52%	Infancia temprana: pico de 2 a 4 años	F>>>M
Poliartritis con factor reumatoide positivo	2-7%	Final de la infancia o adolescencia	F>>M
Poliartritis con actor reumatoide negativo	11-28%	Distribución bifásica: un pico temprano 2 a 4 años y uno tardío de 6 a 12 años	F>>M
Artritis relacionada a entesitis	3-11%	Final de la infancia o adolescencia	M>F
Artritis psoriásica	2-11%	Distribución bifásica, un pico temprano de 2 a 4 años y uno tardío de 9 a 11 años	F>M
Artritis indiferenciada	11-21%		

* las frecuencias se refieren a la proporción de los subtipos de AIJ

The International League Associations for Rheumatology (ILAR)

Fuente: Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. Lancet 2007; 369:767-78

CUADRO II. INDICADORES DE POBRE PRONÓSTICO EN AIJ

AIJ de presentación sistémica con enfermedad activa a los 6 meses (fiebre, requerimiento de esteroides, trombocitosis)
AIJ de curso poliarticular
AIJ oligoarticular extendida
Sexo femenino
Factor reumatoide positivo
Anticuerpos antinucleares
Rigidez matutina persistente
Tenosinovitis
Nódulos subcutáneos
Velocidad de sedimentación globular elevada
Involucro temprano de articulaciones pequeñas de manos y pies con erosiones
Involucro de cadera
Linfadenopatía generalizada

Fuente: McCann L, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom?. Acta Reum Port. 2007;32:15-26

CUADRO III. DOSIS PEDIÁTRICAS RECOMENDADAS DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE's) EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Fármacos (sin orden de preferencia)	Dosis
Celecoxib	2-4mg/kg/ dos veces al día
Diclofenac	1mg/kg/ dos veces al día
Ibuprofeno	10mg/kg/ 3 a 4 veces al día
Indometacina	0.5-1.0mg/kg 2 a 3 veces al día
Meloxicam	0.15-0.30/kg una vez al día
Naproxen	5-7.5mg/kg dos veces al día
Piroxicam	0.2-0.4mg/kg una vez al día

Los AINE's son medicamentos valiosos cuando se utiliza adecuadamente en pacientes cuidadosamente seleccionados. Los efectos secundarios son bien conocidos e incluyen trastornos gastrointestinales, erupciones, cambios de humor y trastornos del sueño. No hay diferencias significativas en los perfiles de seguridad reportados con AINES's diferentes.

Fuente: Clinical Guideline for the diagnosis and Management of juvenile idiopathic arthritis . August 2009

CUADRO IV. TERAPIAS BIOLÓGICAS RECIENTEMENTE ESTUDIADAS EN AIJ Y SU MODO DE ACCIÓN.

Medicamento	Acción
Etanercept	Factor de necrosis tumoral soluble (TNF) , proteína de fusión p75 que se une a su receptor e inactiva a TNF α
Infliximab	Es un anticuerpo quimérico Humano/murino que se une a TNF- α y a su precursor de membrana neutralizando su acción
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 humanizada que se une a TNF α
Abatacept	Proteína de fusión completamente humana, del dominio extracelular de linfocitos T citotóxicos asociado al antígeno CTLA-4 y vinculado a la modificación del FC de inmunoglobulina G1 humana. Actúa como un inhibidor de la señal coestimuladora por la unión competitiva a CD80 o CD 86, el que inhibe selectivamente la activación de células T
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal contra el receptor de Interleucina 6 (IL6) humanizado
Anakinra	Es un antagonista de del receptor de IL-1 (IL-1 RA)

Fuente: Beresford MW, Baildam EM. New Advances in the management of juvenile idiopathic Arthritis-2: The Era of Biologicals. Arch. Dis. Child. Pract. Ed. 2009;94;151-156

CUADRO V. CRITERIOS DE RESPUESTA EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

➤	Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico (escala visual análoga de 10cm)
➤	Evaluación del bienestar general por el paciente o sus padres (escala visual análoga de 10cm)
➤	Capacidad Funcional (Evaluación por el cuestionario de Salud CHAQ)
➤	Número de articulaciones con artritis activa
➤	Número de articulaciones con rango de movimiento limitado
➤	Títulos de velocidad de sedimentación eritrocitaria

Fuente: Beresford MW, Baildam EM. New Advances in the management of juvenile idiopathic Arthritis-1: Non-biological therapy. Arch. Dis. Child. Pract Ed 2009;94:144-150

CUADRO VI. TERAPIA BIOLÓGICA EN USO O EN DESARROLLO PARA SU EMPLEO EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Fármaco	Blanco específico	Aprobadas por la FDA para AIJ	Administración	Opciones de dosis
Etanercept (Enbrel)	TNF α	Forma poliarticular en mayores de 2 años	Inyección subcutánea	0.8mg/kg/ una vez a la semana, máximo 50mg/dose
Infliximab (remicade)	TNF α	No	Infusión intravenosa	6 a 10mg/kg/dosis en las semanas 0,2 y 6, luego cada 4 a 8 semanas
Adalimumab (Humira)	TNF α	Forma poliarticular en mayores de 4 años	Inyección subcutánea	24mg/m ² cada semana máximo 40mg/dosis
Anakinra (Kineret)	IL-1	No	Inyección subcutánea	1 a 2mg/kg/día máximo 100mg/dosis
Abatacept (orencia)	Linfocito T citotóxico asociado al antígeno 4	Forma poliarticular en mayores de 6 años	Infusión intravenosa	10mg/kg en las semanas 0,2 y 4 luego cada 4 semanas máximo 1,000mg/ dosis
Tocilizumab	IL-6	No	Infusión intravenosa	8 a 12 mg/ kgcada 2 semanas

FDA. Food and Drug Administration (Administración de alimentos y fármacos EU)

Fuente: Hayward K, Wallace C A. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis research & Therapy 2009; 11:216

Cuadro VII. Frecuencia de exploración Oftalmológica en pacientes con AIJ

Tipo	ANA	Edad de inicio	Duración de la enfermedad	Categoría de riesgo	Frecuencia de exploración oftalmológica mensual
Oligoartritis o poliartrosis	+	≤ 6	< 4	Alta	3
	+	≤ 6	> 4	Moderada	6
	+	≤ 6	> 7	Baja	12
	+	>6	≤ 4	Moderada	6
	+	>6	> 4	Baja	12
	-	≤ 6	≤ 4	Moderada	6
	-	≤ 6	> 4	Baja	12
	-	> 6	NA	Baja	12
Enfermedad sistémica (fiebre o rash)	NA	NA	NA	Baja	12
ANA= anticuerpos antinucleares, NA= No aplicable					
Las recomendaciones del seguimiento siguen de la infancia a la adolescencia.					

Fuente: Cassidy J. Ophthalmologic Examinations in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. Pediatrics 2006; 117:1843-1845

Cuadro VIII. Recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para la detección de tuberculosis en candidatos a tratamiento con agentes biológicos (etanercept, infliximab y adalimumab)

<p>Antes de iniciar cualquier agente biológico, se deberán practicar los siguientes estudios:</p> <p>Radiografía de tórax</p> <p>Hallazgos sugerentes de tuberculosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Complejo de Gohn o granuloma calcificado Derrame pleural o paquipleuritis Imágenes anormales apicales Cualquier patrón o imagen neumónica pulmonar Bronquiectasias, bulas o calcificación Imagen o patrón intersticial Nódulo único o nódulos múltiples Fibrosis <p>Prueba con el derivado proteico purificado (PPD)</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilizar 5 UI Leer el resultado a las 48 y 72 horas Calificar el resultado como positivo si el diámetro de la induración es ≥ 5 mm.
--

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clín 2006;2:78-89

5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
3417	Diclofenaco sódico	1mg/kg/ dos veces al día	CÁPSULA O GRAGEA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	6 meses	Náusea, vómito, irritación gástrica, diarrea, dermatitis, depresión, cefalea, vértigo, dificultad urinaria, hematuria,	Con ácido acetyl salicílico, otros AINE, anticoagulantes se incrementa los efectos adversos. Puede elevar el efecto tóxico del metotrexato litio y digoxina. Inhibe el efecto de los diuréticos e incrementa su efecto ahorrador de potasio. Altera los requerimientos de insulina e hipoglucemiantes orales.	Hipersensibilidad a diclofenaco, lactancia, pacientes con trastornos de la coagulación, asma, úlcera péptica, insuficiencia hepática y renal, hemorragia gastrointestinal, enfermedad cardiovascular.
3419	Naproxeno	5-7.5mg/kg dos veces al día	SUSPENSIÓN ORAL Cada 5 ml contienen: Naproxeno 125 mg. Envase con 100 ml.	6 meses	Náusea, irritación gástrica, diarrea, vértigo, cefalalgia, hipersensibilidad cruzada con aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides	Compite con los anticoagulantes orales, sulfonilureas y anticonvulsivantes por las proteínas plasmáticas. Aumenta la acción de insulinas e hipoglucemiantes y los antiácidos disminuyen su absorción	Hipersensibilidad al naproxeno, hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, insuficiencia renal y hepática, lactancia
3407	Naproxeno	5-7.5mg/kg dos veces al día	TABLETAS Cada tableta contiene: Naproxeno Envase con 30	6 meses	Náusea, irritación gástrica, diarrea, vértigo, cefalalgia, hipersensibilidad cruzada con aspirina y otros antiinflamatorios	Compite con los anticoagulantes orales, sulfonilureas y anticonvulsivantes por las proteínas plasmáticas. Aumenta la acción de insulinas e	Hipersensibilidad al naproxeno, hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, insuficiencia renal y hepática, lactancia

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

			tabletas.		no esteroides	hipoglucemiantes y los antiácidos disminuyen su absorción	
3415	Piroxicam	0.2-0.4mg/kg una vez al día	CÁPSULAS O TABLETAS Cada cápsula o tableta contiene: Piroxicam Envase con 20 cápsulas o tabletas.	6 meses	Náusea, vómito, diarrea, erupción cutánea, edema de extremidades, leucopenia, sangrado gastrointestinal, hematuria, trombocitopenia, anemia aplástica	Aumenta el efecto de los anticoagulantes. Interactúa con otros depresores de la médula ósea, hepatotóxicos y nefrotóxicos aumentando efectos adversos	Hipersensibilidad al fármaco o a otros antiinflamatorios no esteroides, insuficiencia renal severa, depresión de médula ósea, desórdenes de la coagulación, úlcera gástrica y pacientes mayores de 65 años
3412	Indometacina	0.5-1.0mg/kg 2 a 3 veces al día	SUPOSITORIO Cada supositorio contiene: Indometacina Envase con 6 ó 15 supositorios.	6 meses	Náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, cefalea, vértigo, reacciones de hipersensibilidad, hemorragia gastrointestinal	Incrementa la toxicidad del litio, reduce los efectos de furosemida e incrementa el efecto de anticoagulantes e hipoglucemiantes	Hipersensibilidad a AINEs, lactancia, hemorragia gastrointestinal, epilepsia, Parkinson, trastornos psiquiátricos, asma bronquial, niños menores de 14 años y padecimientos anorrectales
3413	Indometacina	0.5-1.0mg/kg 2 a 3 veces al día	CÁPSULAS Cada cápsula contiene: Indometacina Envase con 30 cápsulas.	6 meses	Náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, cefalea, vértigo, reacciones de hipersensibilidad, hemorragia gastrointestinal	Incrementa la toxicidad del litio, reduce los efectos de furosemida e incrementa el efecto de anticoagulantes e hipoglucemiantes	Hipersensibilidad a AINEs, lactancia, hemorragia gastrointestinal, epilepsia, Parkinson, trastornos psiquiátricos, asma bronquial, niños menores de 14 años y padecimientos anorrectales
3420	Meloxicam	0.15-0.30/kg una vez al día	TABLETAS Cada tableta contiene: Meloxicam Envase con 7 ó 14 tabletas	2 meses	Reacción de hipersensibilidad, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y flatulencia. Puede producir sangrado por erosión, ulceración y perforación en la mucosa gastrointestinal.	Disminuye el efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA y beta bloqueadores. Con colestiramina disminuye su absorción. Con otros AINEs aumentan efectos adversos. Puede aumentar los efectos de los anticoagulantes y metotrexato. Con diuréticos puede producir insuficiencia renal aguda	Hipersensibilidad al meloxicam y al ácido acetilsalicílico. Pacientes con irritación gastrointestinal, úlcera péptica,

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

	Celecoxib	2-4mg/kg/ dos veces al día		2 meses			
1759	Metotrexato	7.5 a 15 mg una vez por semana	<p>TABLETAS</p> <p>Cada tableta contiene: Metotrexato sódico equivalente a</p> <p>Envase con 50 tabletas.</p>	1 año	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y renal, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad	La sobredosificación requiere de folinato de calcio intravenoso. Los salicilatos, sulfas, fenitoína, fenilbutazona y tetraciclinas aumentan su toxicidad. El ácido fólico disminuye su efecto	Hipersensibilidad, desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencia, nefropatía y alveolitis pulmonar
1760	Metotrexato	7.5 a 15 mg una vez por semana	<p>SOLUCION INYECTABLE</p> <p>Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Metotrexato sódico equivalente a</p> <p>Envase con un frasco ampula .</p>	1 año	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y renal, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad	La sobredosificación requiere de folinato de calcio intravenoso. Los salicilatos, sulfas, fenitoína, fenilbutazona y tetraciclinas aumentan su toxicidad. El ácido fólico disminuye su efecto	Hipersensibilidad, desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencia, nefropatía y alveolitis pulmonar
4235	Ciclosporina A	Adultos y niños: 15 mg/kg 4 a 12 horas antes del trasplante y durante una a dos semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg/día.	<p>SOLUCIÓN ORAL</p> <p>Cada ml contiene: Ciclosporina</p> <p>Envase con 50 ml y pipeta dosificadora</p>	6 meses	Temblor, cefaleas, hipertensión, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, candidiasis bucal, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, acné, sinusitis	Con aminoglucósidos, anfotericina B, cotrimoxazol, los AINE porque aumentan la nefrotoxicidad. Con azatioprina, corticoesteroides, ciclofosfamida y verapamil aumentan la inmunosupresión. Con carbamacepina, isoniacida, fenobarbital, fenitoína y rifampicina disminuyen el efecto inmunosupresor. Con	Puede causar nefrotoxicidad. Hay que diferenciar entre el rechazo del trasplante y nefrotoxicidad por ciclosporina. Deben monitorizarse todas las áreas en las que se conoce efectos adversos

4243	Ciclosporina A	Adultos y niños: 15 mg/kg 4 a 12 horas antes del trasplante y durante una a dos semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg/día.	SOLUCIÓN ORAL Cada ml contiene: Ciclosporina en microemulsión Envase con 50 ml y pipeta dosificadora	6 meses	Temblor, cefaleas, hipertensión, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, candidiasis bucal, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, acné, sinusitis	ketoconazol, amfotericina B, diltiazem, eritromicina, imipenem-cilastatina, metoclopramida, prednisona, aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina
4240	Ciclosporina A	Adultos y niños: 15 mg/kg 4 a 12 horas antes del trasplante y durante una a dos semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg/día.	CÁPSULAS GELATINA BLANDA Cada cápsula contiene: Ciclosporina o ciclosporina en microemulsión Envase con 50 cápsulas.	6 meses	Temblor, cefaleas, hipertensión, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, candidiasis bucal, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, acné, sinusitis	
4303	Ciclosporina A	Adultos y niños: 15 mg/kg 4 a 12 horas antes del trasplante y durante una a dos semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg/día.	CÁPSULAS GELATINA BLANDA Cada cápsula contiene: Ciclosporina o ciclosporina en microemulsión Envase con 50 cápsulas.	6 meses	Temblor, cefaleas, hipertensión, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, candidiasis bucal, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, acné, sinusitis	

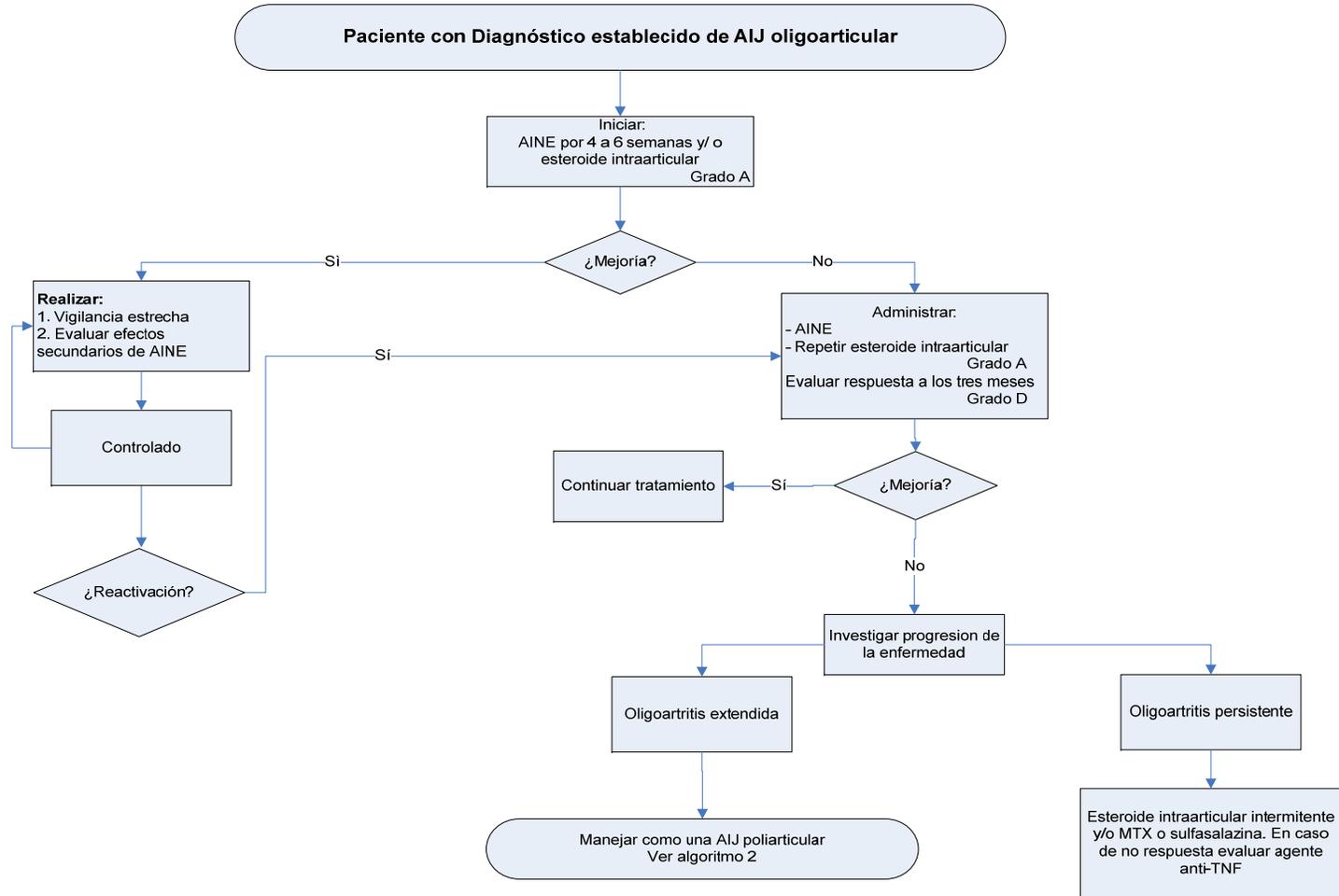
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

4504	Sulfasalazina	Niños mayores de 2 años: Inicar con 40 a 60 mg/Kg/día divididos de 3 a 6 dosis, continuar con 30 mg/Kg diarios en 4 dosis	TABLETAS CON CAPA ENTÉRICA Cada tableta contiene: Sulfasalazina Envase con 60 tabletas.	6 meses	Náusea, vómito, diarrea, agranulocitosis, anemia aplásica, cefalea, hepato y nefrotoxicidad, eritema multiforme, dermatitis, hipersensibilidad	Con ácido fólico disminuye la absorción del fármaco, aumenta el efecto de los anticoagulantes orales, disminuye la eficacia y aumenta el riesgo de hemorragia con los anticonceptivos hormonales e incrementa el efecto hipoglucemiante con hipoglucemiantes orales	Porfiria. obstrucción intestinal y urinaria, pacientes alérgicos a salicilatos Útese con precaución y en dosis reducidas en disfunción hepática o renal, alergia grave o asma bronquial
4510	Etanercept	Subcutánea. Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: Adultos: 25 mg dos veces por semana. Niños: 0.4 mg / kg de peso corporal, hasta 25 mg dos veces por semana, separada cada dosis por 3 ó 4 días. 100 mg por semana.	Solución inyectable. Cada frasco con liofilizado contiene: Etanercept 25.0 mg. Envase con 4 frascos ampula, 4 jeringas con 1 ml de diluyente y 8 almohadillas o 4 jeringas prellenadas con 0.5 ml.	1 año	Reacción en el sitio de la inyección, cefalea, infección respiratoria alta, infección no respiratoria, mareos, tos, astenia, dolor abdominal, rash cutáneo bronquitis, cistitis; hemorragia, hematoma, fiebre; prurito; formación de autoanticuerpos	tasa superior de infecciones graves en concomitancia con: anakinra. Incremento de la incidencia de reacciones adversas graves en concomitancia con: abatacept. Disminución del recuento medio de glóbulos blancos en concomitancia con: sulfasalazina	Hipersensibilidad al fármaco o a cualquier otro componente de la fórmula. Sepsis
4508	Infliximab	Intravenosa (infusión, durante 2 horas). Espondilitis anquilosante y Artritis psoriásica: 5 mg / kg, seguida de 5 mg/Kg a las 2 y 6 semanas, y después cada 8 semanas. Administrar diluido en	Solución inyectable. El frasco ampula con liofilizado contiene: Infliximab 100 mg. Envase con un frasco ampula con liofilizado e instructivo.	1 año	Cefalea, mareo, rubor, náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, exantema, prurito, urticaria, fatiga, infecciones de tracto respiratorio alto, dolor torácico infección viral;	No se recomienda con anakinra, vacunas de microorganismos vivos, niños <=17 años excepto en la enfermedad de Crohn que no se ha estudiado en < 6 años.	Hipersensibilidad al fármaco, a proteínas murinas o a cualquiera de sus excipientes. Sepsis.

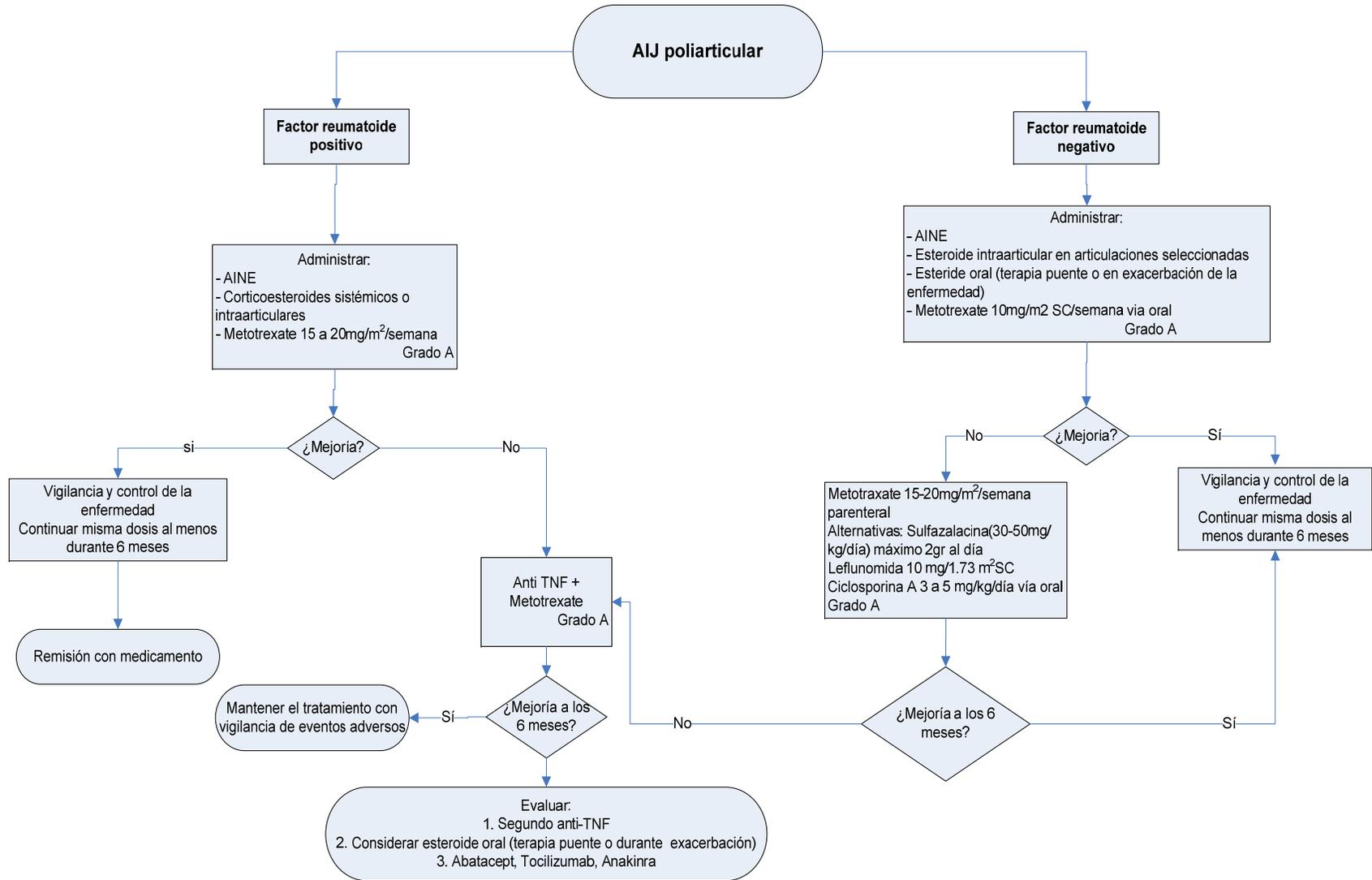
		soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.			reacción similar a enf. de suero; disnea, sinusitis; hiperhidrosis, sequedad cutánea; reacciones relacionadas con la perfusión, fiebre; elevación transaminasas hepáticas.		
4512	Adalimumab	Subcutánea. Adultos: Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante 40 mg cada 15 días.	Solución inyectable . Cada frasco ampula o jeringa prellenada con 0.8 ml contienen: Adalimumab 40.0 mg. Envase con una jeringa prellenada o un frasco ampula y jeringa.	1 año	Dolor en el sitio de la inyección, anemia, hiperlipidemia, cefalea, mareos, infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, náusea, diarrea, dolor de garganta, rash, prurito, infecciones del tracto urinario, herpes simple, síndrome gripal, dolor abdominal Infecciones del tracto urinario, herpéticas víricas, gripe, candidiasis; parestesias; tos, diarrea, estomatitis, ulceración bucal; prurito; dolor musculoesquelético; reacción en el lugar de iny., fatiga, pirexia; aumento de las enzimas hepáticas.	No recomendado con: vacunas vivas, anakinra o abatacept. Puede producir anticuerpos autoinmunes.	Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas; insuf. cardiaca moderada a grave.

5.5 ALGORITMOS

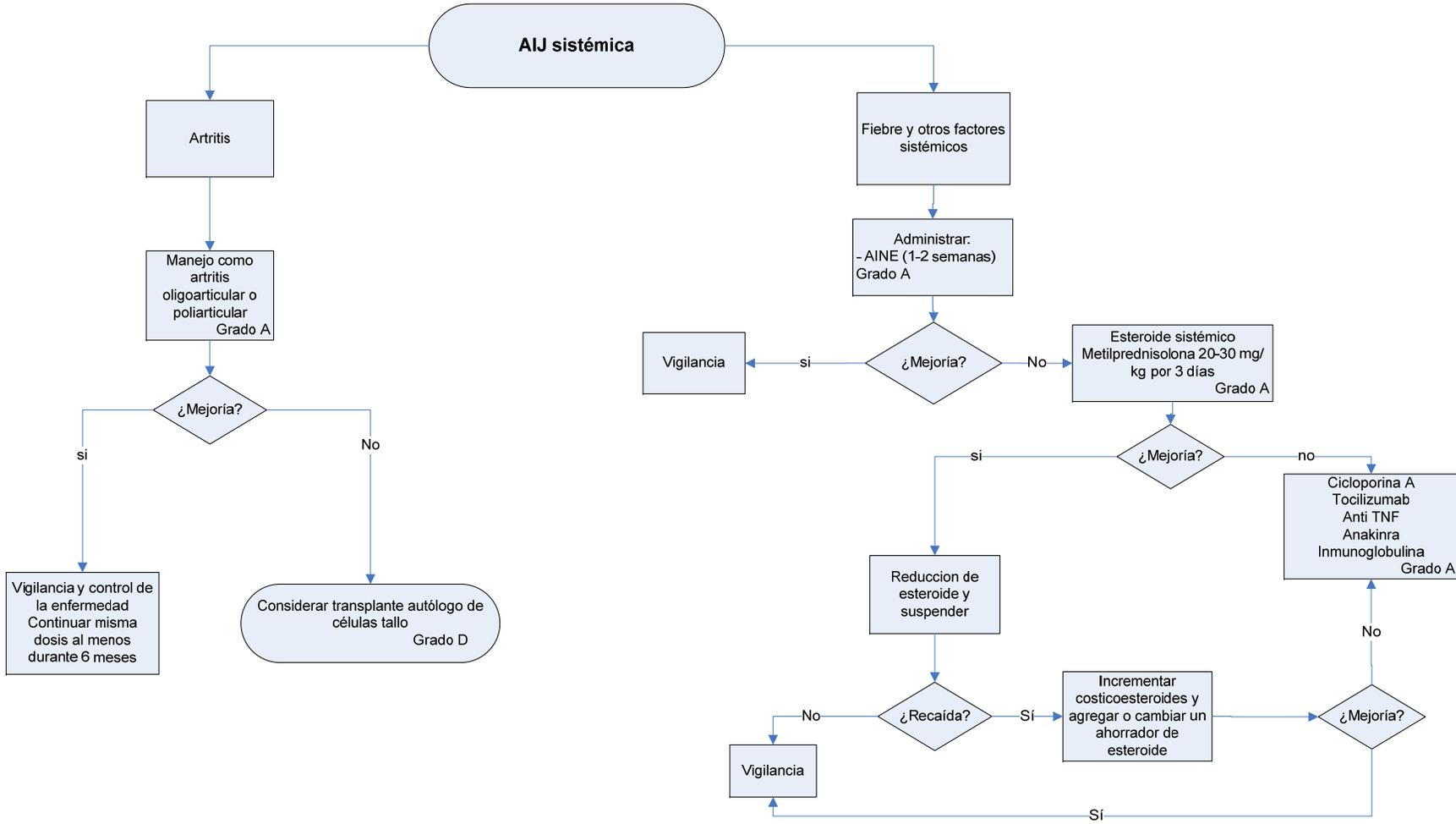
ALGORITMO 1. TRATAMIENTO DE LA AIJ OLIGOARTICULAR



ALGORITMO 2. TRATAMIENTO DE LA AIJ POLIARTICULAR



ALGORITMO 3. TRATAMIENTO DE LA AIJ SISTÉMICA



6. DEFINICIONES OPERATIVAS

ACR20: mejoría en el 20% de cada uno de los parámetros de medición de la enfermedad (Mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física)

ACR50: mejoría en el 50% de cada uno de los parámetros de medición de la enfermedad (Mejoría igual o superior al 50% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física)

ACR70: mejoría en el 70% de cada uno de los parámetros de medición de la enfermedad (Mejoría igual o superior al 70% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física)

Actividad: evidencia clínica y bioquímica de actividad inflamatoria de la enfermedad

Artralgia: dolor articular sin evidencia de inflamación en la articulación

Artritis Reumatoide Temprana: enfermedad inflamatoria poliarticular definida como Artritis Reumatoide y con tiempo de evolución menor a doce meses

Artritis sistémica: artritis precedida o no por fiebre cotidiana al menos 3 días acompañada por erupción cutánea evanescente, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y serositis (obligatorio excluir enfermedades malignas o infecciosas, la artritis puede no estar presente en las etapas tempranas)

Artrodesis: fusión quirúrgica de una articulación con la finalidad de estabilizar o alinear

Artroplastia: reconstrucción, por modificación natural o reemplazo artificial de una enfermedad, daño o anquilosis de articulación

Artritis: es la inflamación articular que se manifiesta como rigidez articular, aumento de volumen articular, calor y aumento de temperatura local y limitación de la función de la articulación afectada.

CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire): instrumento amplio para medir la discapacidad funcional en los niños.

Disminución del espacio articular: es una de las medidas de lesión radiográfica más importantes en AR. La disminución del espacio articular indica pérdida del cartílago articular. En la AR esta pérdida suele ser simétrica. Cuando existe pérdida total del espacio se denomina anquilosis

Dolor persistente: persistencia del dolor por una duración mayor a lo normal, después de un estímulo doloroso

Dolor generalizado: es el dolor que se percibe de forma bilateral y por arriba y debajo de la cintura

Educación del paciente: cualquier combinación de experiencias de aprendizaje diseñadas para facilitar la adaptación voluntaria de comportamientos propicios para la salud.

Enfermedad activa: > 5 articulaciones inflamadas y \geq articulaciones con reducción de la movilidad más dolor o hipersensibilidad.

Entesitis: proceso inflamatorio de la inserción tendinosa.

Esteroides: grupo extenso de compuestos químicos liposolubles con una diversa actividad fisiológica muy amplia entre ellos su capacidad antiinflamatoria.

Falla terapéutica: Insuficiencia para alcanzar una mejoría \geq 30% en 3 de los 6 parámetros del conjunto de medidas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología en los primeros seis meses

FARME (Fármacos modificadores de la enfermedad): fármacos que actúan sobre la progresión de las enfermedades reumáticas

Oligoartritis: Artritis de 4 o menos articulaciones en los primeros 6 meses

Poliartritis: Artritis de 5 o más articulaciones en los primeros 6 meses

Remisión clínica con medicamento: Paciente con 6 meses continuos de enfermedad inactiva tomando medicamentos

Remisión clínica sin medicamento: Paciente con 12 meses continuos de enfermedad inactiva sin empleo de medicamentos antirreumáticos

Terapia Puente: Modalidad de manejo médico que disminuye las manifestaciones clínicas de la enfermedad en tanto los FARMEs inician su efecto terapéutico

Ventana de Oportunidad: período de tiempo clave para el inicio de terapia específica antes de que inicie el daño estructural permanente

Tratamiento apropiado con metotrexato: Tratamiento con metotrexato en dosis de 20 mg/m²/semana, por vía parenteral durante 3 meses o más, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Albers H, Wessels A, van der Straaten R, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:46-51
2. Andersson Gare B, Fasth A, Andersson J, et al. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis: a population survey. *Ann Rheum Dis* 1987;46:277-281
3. Bartoli M, Taró M, Magni-Manzoni S, et al. The magnitude of early response to methotrexate therapy predict long terms outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:370-374
4. Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--1: non-biological therapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009;94:144-150
5. Bharadwaj A, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis: randomized, placebo controlled study. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003;11:30-34
6. Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:2410-2421
7. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al. Ophthalmologic examinations in children with juvenile Rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117: 1843-1845
8. Carvounis P, Herman D, Cha S, et al. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244:281-290
9. Céspedes-Cruz A, Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:309-314
10. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis National Health and Medical Research Council 2009
11. Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin* 2006;2:78-89
12. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, et al. Switching tumour necrosis factor α antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1393-1397
13. de Kleer IM, Brinkman DM, Ferster A, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis* 2004 ;63:1318-1326
14. Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, et al. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol*; 1995;22:1570-1573
15. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004 ;31:2507-2512
16. Espada G. Juvenile Idiopathic Arthritis Part 2: Prognosis and Current Therapeutic Approach. *Arch Argent Pediatr* 2009; 106: 536-541

17. Espada G. Juvenil idiopathic arthritis. Part 1: Diagnosis, pathogenesis and clinical manifestations. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):441-486
18. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95:284-292
19. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in Juvenile Idiopathic Arthritis in remission. *JAMA* 2010; 303:1266-1273
20. Foell D, Frasch M, Schulze A, et al. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis* 2004;63:206-208
21. Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009 ;36:174-182
22. Foster H, Davidson J, Baildam E, et al. Autologous haematopoietic stem cell rescue (AHSCR) for severe rheumatic disease in children: guidance for BSPAR members--executive summary. *Rheumatology* 2006;45:1570-1571
23. Frosch M and Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis—from pathophysiology to treatment. *Rheumatology* 2008;47:121–125
24. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2-29
25. Galor A, Pérez V, Hammel J. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006; 113:2317-2323
26. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008 ;67:1145-1152
27. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1043–1049
28. Giannini E, Ilowite N, Lovell D, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794-2804
29. Gomez-Reino JJ, Carmona Loreto and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonist in patients with chronic arthritis: an observational study of 448 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R29 (doi:10.1186/ar 1881)
30. Guthrie B, Rouster-Stevens KA, Reynolds SL. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:38-46
31. Guidance On the Use of Etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. National Institute For Clinical Excellence: March 2002
32. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:205-211
33. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-1684
34. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:216

35. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:519-525
36. Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of one weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2009;48:916-919 (ensayo)
37. Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009;28:129-137
38. Kietz D, Pepmueller P, Moore T. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:171-173
39. McCann L, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom?. *Acta Reum Port.* 2007;32:15-26
40. Lahdenne P, Vâhâsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment in children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247
41. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-308
42. Lovell DJ, Giannini EH, Brewer EJ. Time course of response to nonsteroidal antiinflammatory drugs in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:1433-1437
43. Lovell D, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359:810-820
44. Lovell D J, Reiff A, Jones O Y. Long-Term Safety and Efficacy of etanercept in children with polyarticular course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1987-1994
45. Lovell D J, Reiff A, Ilowite N, et al. Safety and Efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-1504
46. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002 ;29:1989-1999
47. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:575-591
48. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392
49. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:24-27
50. Prince F, Twilt M, Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis : the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-641
51. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-1101
52. Rabinovich C. Use of tumour Necrosis factor inhibitors in uveitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:482-486
53. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-778

54. Ruperto N, Levinson JE, Ravelli A, et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status. *J Rheumatol* 1997;24:945-951
55. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005;52:563-572
56. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191-2201
57. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-3106
58. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718-722
59. Ruperto N, Lovell D, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-391
60. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrel P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007;56:1974-84
61. Saurenmann R, Levin A, Feldman B. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. A long-term follow up study. *Arthritis Rheum* 2007;56: 647-657
62. Saurenmann R, Levin A, Feldman B, et al. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with ant-TNF α agents. *J Pediatr* 2006; 149:833-836
63. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:180-210
64. Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 3:18:593-59
65. Silva CA, Terreri MA, Barbosa CM, et al Immunization consensus for children and adolescents with rheumatic diseases. *Bras J Rheumatol* 2009;49(5):562-589
66. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of Leflunomide in patients with polyarticular-course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:554-562
67. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655-1666
68. Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine* 2010;77:47-49
69. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2402-2409
70. Takken T, van der Net JJ, Heldeners PPJM. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003129. DOI: 10.1002/14651858.CD003129
71. Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo, et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1044-1049
72. Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:552-557

73. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:548-550
74. Tuková J, Chláde K, Nemcová D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp J Rheumatol* 2009;27:1047-1053
75. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998;41:808-816
76. Van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1518-1524
77. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-1093
78. Wallen MM, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD002824. DOI: 10.1002/14651858.CD002824.pub2
79. Weiss JE, Ilowite N. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:441-470
80. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57
81. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1281-1288
82. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006
83. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:818-825
84. Yokota S, Mori M, Imagawa T, et al. Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2010;20:107-113
85. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology* 2004;43:1288-1291
86. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2003;42:1254-1259

8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica Clínicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Jesús Villalobos López

Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidenta
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	Secretario Técnico
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Gabriel Ricardo Manuell Lee Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albalfull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Rafael A. L. Santana Mondragón Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
Dr. James Gómez Montes Director General de los Servicios de Salud y Director General del Instituto de Salud en el Estado de Chiapas	Titular 2011-2012
Dr. José Armando Ahued Ortega Secretario de Salud del Gobierno del Distrito Federal	Titular 2011-2012
Dr. José Jesús Bernardo Campillo García Secretario de Salud Pública y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Sonora	Titular 2011-2012
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Fraustro Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente