

Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica



EDITORES

Juan Carlos López Robledillo
María Luz Gámir Gámir

Manual SER

de diagnóstico y tratamiento en

Reumatología Pediátrica

El objetivo principal de este manual de Reumatología Pediátrica es proporcionar a los profesionales interesados en las enfermedades reumáticas de niños y adolescentes información actualizada de utilidad para facilitar en la práctica cotidiana su diagnóstico y tratamiento adecuados. Para este fin han colaborado profesionales de la mayoría de las Unidades de Reumatología Pediátrica existentes en España que trabajan de forma coordinada con oftalmólogos, traumatólogos, rehabilitadores y fisioterapeutas, trabajadores sociales, psicólogos, etc. En este sentido es de destacar también el papel cada vez más relevante que juega el personal de enfermería, como se puede comprobar en la sección correspondiente de este libro.

Hemos pretendido hacer un manual eminentemente práctico, sin renunciar a presentar una obra de prestigio y referencia que aborda, desde una perspectiva global y plenamente actualizada, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades reumáticas pediátricas.

El manual consta de un total de 53 capítulos que se agrupan en 15 secciones para abordar de forma sucinta pero suficiente la patología inflamatoria articular y ocular, la sistémica autoinmune, vasculitis y síndromes autoinflamatorios. Así mismo, se abordan los diferentes síndromes de dolor músculo-esquelético tan frecuentes en nuestras consultas, la osteoporosis como comorbilidad potencial y relevante en las enfermedades inflamatorias crónicas en la edad pediátrica y las entidades simuladoras de patología reumática que han de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial para realizar con prontitud el diagnóstico adecuado evitando errores.



**Disponible formato electrónico
en el Portal del Socio de la SER**

Manual SER **de diagnóstico y tratamiento en** **Reumatología Pediátrica**

EDITORES

Juan Carlos López Robledillo
María Luz Gámir Gámir

COORDINADORES

Jordi Antón López
M^a Sagrario Bustabad Reyes
Inmaculada Calvo Penadés
María Luz Gámir Gámir
Jenaro Graña Gil
Juan Carlos López Robledillo
Marta Medrano San Ildefonso
Indalecio Monteagudo Sáez



**Disponible formato electrónico
en el Portal del Socio de la SER**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2019 Sociedad Española de Reumatología

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-17194-99-4

Depósito Legal: M-16806-2019



Editores

Juan Carlos López Robledillo

Servicio de Reumatología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

María Luz Gámir Gámir

Consultora de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Coordinadores

Jordi Antón López

Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

M^a Sagrario Bustabad Reyes

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Inmaculada Calvo Penadés

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

María Luz Gámir Gámir

Consultora de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Jenaro Graña Gil

Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

Juan Carlos López Robledillo

Servicio de Reumatología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Marta Medrano San Ildefonso

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Indalecio Monteagudo Sáez

Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.



Autores

**Rosa María Alcobendas Rueda**

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Esther Aleo Luján

Instituto del Niño y del Adolescente. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Carmen Almuiña Simón

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

María del Pilar Alonso Fernández

Enfermera supervisora. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Javier Alonso Hernández

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Guillermo Álvarez Calatayud

Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

María Teresa Angulo Moreno

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Juan José Bethencourt Baute

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

M^a Ángeles Blázquez Cañamero

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Alina-Lucica Boteanu

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Enrique Calvo Aranda

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

Cristina Calvo Rey

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Joan Calzada Hernández

Unidad de Reumatología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Marisol Camacho Lovillo

Servicio de Inmunología, Reumatología e Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Daniel Clemente Garulo

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

Paz Collado Ramos

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid.

Jaime de Inocencio Arocena

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Universidad Complutense de Madrid.

Gisela Díaz-Cordovés Rego

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Rafael Díaz-Delgado Peñas

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid.

Eugenia Enríquez Merayo

Servicio de Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra. Madrid.

Pilar Espiño Lorenzo

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

Lorena Expósito Pérez

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Olaia Fernández Berrizbeitia

Servicio de Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Basurto. OSI Bilbao-Basurto. Vizcaya.

Eduardo Fernández Ulloa

Enfermero. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Sebastian Galas

Unidad de Terapias Funcionales. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Rocío Galindo Zavala

Sección de Reumatología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Patricia García Casado

Enfermera. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Paloma García de la Peña Lefebvre

Servicio de Reumatología. Grupo HM Hospitales. Madrid.

Carlos García Porrúa

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. Colaborador Docente de la Universidad de Santiago de Compostela.

Andrea García Valle

Servicio de Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia.

María Isabel González Fernández

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

David González Pérez

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Carlos Antonio Guillén Astete

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Francisco Javier Humayor Yáñez

Servicio de Pediatría. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Basurto. OSI Bilbao-Basurto. Vizcaya.

Estibaliz Iglesias Jiménez

Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Emilio José Inarejos Clemente

Servicio de Radiología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona

Leticia León Mateos

Doctora en Psicología. Psicóloga sanitaria. Investigadora en IDISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Profesora en Facultad de Educación y Salud. Universidad Camilo José Cela. Madrid.

Ana Llorca Cardeñosa

Servicio de Oftalmología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Mireia López Corbeto

Sección de Reumatología Pediátrica. UGC Reumatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Agustín López López

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Berta López Montesinos

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Miguel Ángel López Pino

Servicio de Radiología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

María López Sousa

Servicio de Pediatría. Unidad de Reumatología
Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela.

Begoña Losada Pinedo

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo.

Sergio Machín García

Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario
Insular Materno Infantil de Canarias. Las Palmas
de Gran Canaria.

Raquel Martín Domenech

Unidad de Reumatología. Hospital General Universitario
de Elda. Elda, Alicante.

José Ángel Martín Gil

Especialista en Psicología de la Salud. Consultor
en Psicología Sanitaria. Madrid.

Andrea Martín Nalda

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias
de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona.

Sergio Martínez Álvarez

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Pablo Mesa del Castillo Bermejo

Reumatología Infantil. Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia.

Íñigo Monzón Tobalina

Unidad de Terapias Funcionales. Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid.

Estefanía Moreno Ruzafa

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital
Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Clara Moriano Morales

Servicio de Reumatología. Complejo Asistencial
Universitario de León. León.

Manoel Muñoz Fontán

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial
Universitario de León. León.

Sara Murias Loza

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital
Universitario La Paz. Madrid.

Juan Carlos Nieto González

Servicio de Reumatología. Hospital General
Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Francisco Javier Nóvoa Medina

Sección de Reumatología. Complejo Hospitalario
Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria.

Esmeralda Núñez Cuadros

Unidad de Reumatología Pediátrica. U.G.C. Pediatría.
Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional
Universitario de Málaga.

Laura Nuño Nuño

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario
La Paz. Madrid.

Natalia Palmou Fontana

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla. Santander.

Isabel Pastora Granados Bautista

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio
de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario
de Toledo. Toledo.

M^a Enriqueta Peiró Callizo

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla. Santander.

Maria Pina i Jover

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario
de Elda. Elda, Alicante.

Alejandro Prada Ojeda

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario
de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid.

Sheila Recuero Díaz

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Agustín Remesal Camba

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital
Universitario La Paz. Madrid.

Silvia Rodríguez Rubio

Servicio de Reumatología. Grupo HM Hospitales. Madrid.

Rosa Roldán Molina

Unidad de Reumatología Pediátrica. UGC de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Almudena Román Pascual

Servicio de Reumatología. Hospital General de Villalba. Collado Villalba, Madrid. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid.

Beatriz Ruiz Sáez

Unidad de Reumatología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Luis Sala Icardo

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid.

Judith Sánchez Manubens

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.

Palmira Santín Riba

Enfermera. Servicio de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Belén Serrano Benavente

Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Walter Alberto Sifuentes Giraldo

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.

Alejandro Souto Vilas

Servicio de Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

Martina Steiner

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.

Alfredo Tagarro García

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.

Esther Toledano Martínez

Unidad de Gestión Clínica de Reumatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

M^a Dolores Toledo Coello

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz.

Vicenç Torrente Segarra

Servei de Reumatologia. Hospital Comarcal Alt Penedès. Vilafranca del Penedès, Barcelona. Unitat de Reumatologia Pediàtrica-Servei de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Ana Isabel Turrión Nieves

Servicio de Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.

Isabel Valls Ferrán

Servicio de Oftalmología Infantil. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Blanca Varas De Dios

Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid.

Carmen Vargas Lebrón

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Tomás Ramón Vázquez Rodríguez

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

Nuria Vegas Revenga

Unidad de Reumatología. Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya.

Raúl Veroz González

Servicio de Reumatología. Hospital de Mérida. Mérida, Badajoz.

Andrea Zacarías Crovato

Servicio de Reumatología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.



Introducción



El objetivo principal de este manual de Reumatología Pediátrica es proporcionar a los profesionales interesados en las enfermedades reumáticas de niños y adolescentes información actualizada de utilidad para facilitar en la práctica cotidiana su diagnóstico y tratamiento adecuados. Para este fin han colaborado profesionales de la mayoría de las Unidades de Reumatología Pediátrica existentes en España que trabajan de forma coordinada con oftalmólogos, traumatólogos, rehabilitadores y fisioterapeutas, trabajadores sociales, psicólogos, etc. En este sentido es de destacar también el papel cada vez más relevante que juega el personal de enfermería, como se puede comprobar en la sección correspondiente de este libro.

El manual consta de un total de 53 capítulos que se agrupan en 15 secciones para abordar de forma sucinta pero suficiente la patología inflamatoria articular y ocular, la sistémica autoinmune, vasculitis y síndromes autoinflamatorios. Así mismo, se abordan los diferentes síndromes de dolor músculo-esquelético tan frecuentes en nuestras consultas, la osteoporosis como comorbilidad potencial y relevante en las enfermedades inflamatorias crónicas en la edad pediátrica y las entidades simuladoras de patología reumática que han de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial para realizar con prontitud el diagnóstico adecuado evitando errores.

Los reumatólogos pediátricos intervienen con frecuencia en el manejo de la patología infecciosa y la relacionada con la infección junto a otros especialistas, por lo que su conocimiento resulta necesario. La vacunación y profilaxis de infecciones en niños y adolescentes con enfermedades reumáticas forma parte de la práctica habitual en todas las Unidades de Reumatología Pediátrica y

para ello hemos contado con expertos que han elaborado, consensuado y actualizado recomendaciones de mucho valor para padres y profesionales de atención primaria.

Los editores han tenido en cuenta la importancia de la imagen en Reumatología Pediátrica, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento adecuado de las diferentes entidades. Se ha contado para ello con la colaboración de radiólogos expertos en radiología convencional, TC y resonancia magnética, así como de reumatólogos acreditados internacionalmente en ecografía músculo-esquelética, técnica cada vez más utilizada en la práctica habitual en la propia consulta del reumatólogo pediátrico.

Se abordan con detalle y claridad las diferentes estrategias terapéuticas ya sean farmacológicas, ortopédicas, de terapia física y psíquica o social, que necesariamente han de combinarse en la práctica habitual de forma estrecha (*tight control*) y que han de evaluarse y monitorizarse con las mejores herramientas disponibles.

En este manual se recogen también aspectos prácticos para realizar de forma estandarizada el seguimiento de nuestros pacientes y de esta manera realizar un tratamiento orientado al cumplimiento de objetivos concretos previamente establecidos (*treat to target*).

Por último, los editores queremos poner en valor las consultas de transición a la edad adulta de adolescentes con enfermedades reumáticas como estrategia de continuidad asistencial para garantizar la adherencia y capacitación progresiva, que permitan la integración adecuada de nuestros pacientes a las Unidades de Reumatología de adultos.

Dr. Juan Carlos López Robledillo
Dra. María Luz Gámir Gámir



Prólogo



El *Manual SER de Reumatología Pediátrica* está fundamentalmente dirigido a especialistas con una formación específica en el diagnóstico y tratamiento del amplio espectro de enfermedades reumatológicas de inicio y/o presentación en el niño y adolescente, con el objetivo de proporcionar un continuo aprendizaje y actualización en este ámbito de la especialidad.

Hemos pretendido hacer un manual eminentemente práctico, sin renunciar a presentar una obra de prestigio y referencia que aborda, desde una perspectiva global y plenamente actualizada, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades reumáticas pediátricas. El carácter multisistémico de muchas de estas patologías hace necesaria la colaboración de varias especialidades que contribuyen al desarrollo de las Unidades de Reumatología Pediátrica.

En este manual se presentan los avances y consensos que se han ido produciendo en los últimos años, tanto en criterios de clasificación, biomarcadores y factores pronósticos, instrumentos de medida, nuevos fármacos biológicos así como estrategias terapéuticas.

Respecto a las artritis inflamatorias crónicas, se ha publicado recientemente por la organización europea *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) una nueva propuesta de clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ) basada en la evidencia, distinguiendo las formas de artritis crónicas típicas de la edad pediátrica de aquellas que representan en la infancia una forma homóloga en el adulto. La AIJ sistémica ya es considerada una enfermedad autoinflamatoria poligénica. El reconocimiento precoz del síndrome de activación macrofágica en la AIJ sistémica sigue siendo un reto diagnóstico por su alta mortalidad. La uveítis asociada a la AIJ precisa un control oftalmológico periódico en función de los factores de riesgo. Para poder realizar la evaluación continuada de las formas clínicas

disponemos de una serie de herramientas de medida validadas y estandarizadas por grupos de colaboración internacional.

El proyecto SHARE surgió de la necesidad de homogeneizar la asistencia de pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas, incluyendo los criterios de derivación urgente a un centro especializado. Las enfermedades autoinmunes, de difícil reconocimiento, se han beneficiado de las recomendaciones de la iniciativa SHARE para su diagnóstico y tratamiento. Los nuevos criterios de clasificación PRES/ACR/EULAR están mejorando el abordaje de los síndromes esclerodermiformes pediátricos. El esquema de clasificación de EULAR/PRINTO/PRES es el más utilizado en las vasculitis primarias pediátricas. El registro internacional EUROFEVER y los nuevos criterios EUROFEVER/PRINTO han mejorado el reconocimiento de los síndromes autoinflamatorios y sus mutaciones genéticas.

El pronóstico de las enfermedades reumatológicas en la infancia ha cambiado drásticamente en los últimos años gracias a los avances en el mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos, la monitorización estrecha de la evolución de la enfermedad, donde juega un papel esencial la ecografía musculoesquelética, y la aparición de nuevos fármacos biológicos contra dianas específicas con los que poder realizar estrategias terapéuticas con objetivos establecidos (*treat to target*). Todo ello es posible debido a la existencia de "Unidades de Reumatología Pediátrica" dirigidas por un "equipo multidisciplinar" formado por reumatólogo pediátrico, enfermería especializada y con la colaboración de especialistas involucrados en el manejo de enfermedades inflamatorias-autoinmunes-autoinflamatorias y sus comorbilidades.

Estas unidades deben cumplir con los objetivos y evaluación de las competencias necesarias para facilitar el proceso de "transición" del niño y adolescente con

enfermedad reumática a la consulta de reumatología de adultos.

Los editores queremos transmitir nuestro agradecimiento a todos los autores y coordinadores por su inestimable trabajo. Especial mención al Grupo de trabajo de enfermedades reumáticas de niños y adolescentes de la Sociedad Española de Reumatología ERNA-SER por su ayuda al proyecto. Así mismo, agradecer la colaboración del Comité de Publicaciones de la Sociedad (D.^a Rocío Bravo y D. Raúl Frutos) y el constante apoyo de la Editorial Ergon (D.^a Mayte Revuelta y D. Javier Picabea).

Por último, los Editores queremos recordar la Monografía SER de 2007 dedicada a Reumatología pediátrica (Director: Juan Carlos López Robledillo), lo que aumenta nuestro agradecimiento a la Junta directiva de la SER, por dar continuidad al Manual de Reumatología Pediátrica.

El Manual está dedicado a nuestros pacientes y sus familias.

Dra. María Luz Gámir Gámir

Dr. Juan Carlos López Robledillo

Índice

SECCIÓN 1. ARTRITIS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Coordinadora: M^a Sagrario Bustabad Reyes

- 1 Concepto. Clasificación de la artritis idiopática juvenil 3
Juan José Bethencourt Baute, Lorena Expósito Pérez
- 2 Reclasificación actual de la AIJ 7
Juan José Bethencourt Baute, Sergio Machín García
- 3 Artritis idiopática juvenil sistémica 11
Alina Lucica Boteanu, M^a Ángeles Blázquez Cañamero
- 4 Artritis idiopática juvenil oligoarticular 19
Olaia Fernández Berrizbeitia, Francisco Javier Humayor Yáñez
- 5 Artritis idiopática juvenil poliarticular 25
Rosa Roldán Molina, Beatriz Ruiz Sáez
- 6 Evaluación y seguimiento de la AIJ 35
Agustín Remesal Camba, Sara Murias Loza

SECCIÓN 2. ESPONDILOARTROPATÍAS JUVENILES

Coordinador: Indalecio Monteagudo Sáez

- 7 Espondiloartritis juvenil: Definición, concepto y clasificación 57
Luis Sala Icardo, Alejandro Prada Ojeda
- 8 Espondiloartritis juvenil: Artritis relacionada con entesitis 61
Walter Alberto Sifuentes Giraldo, Juan Carlos Nieto González
- 9 Artritis psoriásica juvenil 73
Enrique Calvo Aranda, Belén Serrano Benavente
- 10 Artropatía en la enfermedad inflamatoria intestinal 79
Nuria Vegas Revenga, Guillermo Álvarez Calatayud

SECCIÓN 3. PATOLOGÍA INFLAMATORIA OCULAR

Coordinadora: María Luz Gámir Gámir

- 11 Uveítis anterior crónica asociada a artritis idiopática juvenil 87
Joan Calzada Hernández, Ana Llorca Cardeñosa
- 12 Patología ocular en otras enfermedades inmunes pediátricas 95
Pablo Mesa del Castillo Bermejo, Isabel Valls Ferrán

SECCIÓN 4. ENFERMEDADES SISTÉMICAS AUTOINMUNES

Coordinadora: María Luz Gámir Gámir

13	Lupus eritematoso sistémico	107
	<i>Alina-Lucica Boteanu, Berta López Montesinos</i>	
14	Síndrome antifosfolipídico pediátrico	117
	<i>Marisol Camacho Lovillo, M^a Ángeles Blázquez Cañamero</i>	
15	Miopatías inflamatorias	123
	<i>Laura Nuño Nuño, Estíbaliz Iglesias Jiménez</i>	
16	Esclerodermia y síndromes esclerodermiformes	131
	<i>Paloma García de la Peña Lefebvre, Silvia Rodríguez Rubio</i>	
17	Raynaud, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedades indiferenciadas	141
	<i>Raquel Martín Domenech, María Pina i Jover</i>	
18	Evaluación y seguimiento: pruebas complementarias e índices de actividad y daño	147
	<i>Vicenç Torrente Segarra, M^a Enriqueta Peiró Callizo</i>	

SECCIÓN 5. VASCULITIS SISTÉMICAS

Coordinador: Jenaro Graña Gil

19	Concepto y clasificación de las vasculitis pediátricas	159
	<i>Carlos García Porrúa, Carmen Almuña Simón</i>	
20	Vasculitis de grandes vasos: Arteritis de Takayasu	165
	<i>Natalia Palmou Fontana, David González Pérez</i>	
21	Vasculitis de vasos medianos: Enfermedad de Kawasaki y panarteritis nodosa	169
	<i>Paz Collado Ramos, Natalia Palmau Fontana</i>	
22	Vasculitis de pequeño vaso (granulomatosas y no granulomatosas)	175
	<i>Pilar Espiño Lorenzo, Tomás Ramón Vázquez Rodríguez</i>	
23	Otras vasculitis: Enfermedad de Behçet	183
	<i>Alejandro Souto Vilas, María López Sousa</i>	

SECCIÓN 6. SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

Coordinadora: Marta Medrano San Ildefonso

24	Síndrome de activación macrofágica: Concepto y clasificación	191
	<i>Estefanía Moreno Ruzafa, Andrea Martín-Nalda</i>	
25	Síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil sistémica	197
	<i>Almudena Román Pascual, Jaime de Inocencio Arocena</i>	

SECCIÓN 7. SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Coordinador: Jordi Antón López

26	Síndromes autoinflamatorios	203
	<i>Daniel Clemente Garulo, Alina-Lucica Boteanu</i>	
27	Manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinflamatorias	211
	<i>Daniel Clemente Garulo, Marisol Camacho Lovillo</i>	
28	Tratamiento de los síndromes autoinflamatorios	221
	<i>Carmen Vargas Lebrón, Esmeralda Núñez Cuadros</i>	

SECCIÓN 8. INFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS Y RELACIONADAS

Coordinador: Juan Carlos López Robledillo

- 29 Artritis séptica 231
Esmeralda Núñez Cuadros, M^a Dolores Toledo Coello
- 30 Osteomielitis aguda 239
Rosa María Alcobendas Rueda, Cristina Calvo Rey
- 31 Piomiositis 243
Clara Moriano Morales, Manoel Muñoz Fontán
- 32 Artritis reactivas y relacionadas con la infección 249
Martina Steiner, Alfredo Tagarro García

SECCIÓN 9. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Coordinadora: María Luz Gámir Gámir

- 33 AINE y glucocorticoides 259
Olaia Fernández Berrizbeitia, Francisco Javier Humayor Yáñez
- 34 FAME no biológicos 267
Isabel Pastora Granados Bautista, Begoña Losada Pinedo
- 35 Inmunomoduladores e inmunosupresores clásicos 271
Francisco Javier Nóvoa Medina, María Teresa Angulo Moreno
- 36 FAME biológicos 277
Eugenia Enríquez Merayo, Jaime de Inocencio Arocena
- 37 Otros tratamientos: inmunoglobulinas, plasmaféresis, trasplante de progenitores hematopoyéticos y de células mesenquimales 285
Esther Toledano Martínez, Esther Aleo Luján
- 38 Terapia intraarticular y de partes blandas 293
Blanca Varas De Dios, Agustín López López
- 39 Fármacos moduladores de la formación y resorción ósea: Calcio, vitamina D y bifosfonatos 299
Carlos Antonio Guillén Astete, Sheila Recuero Díaz

SECCIÓN 10. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Coordinador: Juan Carlos López Robledillo

- 40 Tratamiento físico y rehabilitador 307
Íñigo Monzón Tobalina, Sebastian Galas
- 41 Tratamiento ortopédico y quirúrgico 313
Sergio Martínez Álvarez, Javier Alonso Hernández
- 42 Tratamiento psicológico y social 319
Leticia León Mateos, José Ángel Martín Gil

SECCIÓN 11. VACUNACIÓN Y PROFILAXIS DE INFECCIONES

Coordinador: Juan Carlos López Robledillo

- 43 Vacunación y quimioprofilaxis en enfermedades reumáticas 327
Gisela Díaz-Cordovés Rego, Daniel Clemente Garulo

SECCIÓN 12. IMAGENOLÓGIA EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Coordinador: Juan Carlos López Robledillo

- 44** Radiología convencional y tomografía computarizada 339
Emilio José Inarejos Clemente, Miguel Ángel López Pino
- 45** Ecografía músculo-esquelética 349
Juan Carlos Nieto González, Paz Collado Ramos
- 46** Resonancia magnética 357
Miguel Ángel López Pino, Emilio José Inarejos Clemente

SECCIÓN 13. TRANSICIÓN A LA EDAD ADULTA DE NIÑOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Coordinadora: Inmaculada Calvo Penadés

- 47** Transición a la edad adulta de niños con enfermedades reumáticas.....367
María Isabel González Fernández, Judith Sánchez Manubens
- 48** Modelos de transición.....377
Andrea Zacarías Crovato, Gisela Díaz-Cordovés Rego

SECCIÓN 14. ENFERMERÍA Y REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Coordinadora: María Luz Gámir Gámir

- 49** Enfermería en Reumatología Pediátrica. Aspectos generales 389
María del Pilar Alonso Fernández, Eduardo Fernández Ulloa
- 50** Enfermería en Reumatología Pediátrica. Aspectos prácticos 395
Palmira Santín Riba, Patricia García Casado

SECCIÓN 15. MISCELÁNEA

Coordinador: Juan Carlos López Robledillo

- 51** Fragilidad ósea.....405
Rocío Galindo Zavala, Mireia López Corbeto
- 52** Dolor musculoesquelético. Dolor crónico y síndromes de sensibilización central. Osteocondrosis.....413
Andrea García Valle, Raúl Veroz González
- 53** Enfermedades simuladoras de patología reumática en la infancia.....423
Rafael Díaz-Delgado Peñas, Ana Isabel Turrión Nieves
- Índice alfabético 431

Sección 1

Artritis inflamatorias crónicas

Coordinadora: **M^a Sagrario Bustabad Reyes**

- 1** Concepto. Clasificación de la artritis idiopática juvenil
Juan José Bethencourt Baute, Lorena Expósito Pérez
- 2** Reclasificación actual de la AIJ
Juan José Bethencourt Baute, Sergio Machín García
- 3** Artritis idiopática juvenil sistémica
Alina Lucica Boteanu, M^a Ángeles Blázquez Cañamero
- 4** Artritis idiopática juvenil oligoarticular
Olaia Fernández Berrizbeitia, Francisco Javier Humayor Yáñez
- 5** Artritis idiopática juvenil poliarticular
Rosa Roldán Molina, Beatriz Ruiz Sáez
- 6** Evaluación y seguimiento de la AIJ
Agustín Remesal Camba, Sara Murias Loza

Concepto. Clasificación de la artritis idiopática juvenil

Juan José Bethencourt Baute, Lorena Expósito Pérez

CONCEPTO

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más frecuente en la infancia, así como una causa importante de morbilidad e incapacidad a corto y largo plazo. El concepto de AIJ no hace referencia a una única enfermedad, sino que engloba un grupo heterogéneo de artritis crónicas de causa desconocida que aparecen antes de los 16 años y que persisten durante más de 6 semanas, una vez excluidas otras causas conocidas de artritis, como las infecciones, traumatismos, neoplasias u otras enfermedades inflamatorias.

Estas enfermedades inflamatorias idiopáticas comparten una expresión clínica común, la artritis, asociada a un componente sistémico en diferentes grados de expresión. Estos dos componentes básicos junto con la afectación de otros órganos con la presentación de diferentes síntomas como el exantema, uveítis o serositis, nos permiten identificar distintas formas de expresión clínica lo que ayuda a al diagnóstico y clasificación en las diferentes "categorías" de AIJ.

Algunas de estas enfermedades inflamatorias cursan con unas manifestaciones clínicas bastante específicas desde los primeros síntomas, lo que les confiere una identidad bien definida desde su presentación, como la AIJ sistémica o la poliarticular factor reumatoide (FR) positiva, permitiendo su clasificación con facilidad desde su comienzo. En ocasiones, las manifestaciones clínicas al inicio son más inespecíficas, por lo que precisaran un seguimiento del paciente para ir asociando datos clínicos y biológicos suficientes para poder identificar la forma clínica.

CLASIFICACIÓN

Durante décadas se han utilizado las denominaciones propuestas en Estados Unidos por el *American College of Rheumatology* (ACR), artritis reumatoide juvenil, y la propuesta Europea de la *European League Against Rheumatism* (EULAR), artritis crónica juvenil. Difierían no solo en

la terminología sino en la clasificación, lo que dificultaba la homogeneidad de resultados de los estudios realizados en esta enfermedad. Ambas definen los subtipos en función de las características clínicas durante los seis primeros meses de evolución, se diferencian entre ellas en la inclusión de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica en la propuesta europea y no en la de ACR, así como en la denominación de artritis reumatoide juvenil a la forma poliarticular FR positivo por parte de EULAR (Tabla 1.1).

El término AIJ fue propuesto por la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) en 1995 y sustituyendo a las denominaciones utilizadas, siendo esta la propuesta que se utiliza actualmente en la gran mayoría de los estudios. El término AIJ supuso un cambio de nomenclatura y en la definición de la enfermedad, no debiendo utilizarse los términos previos como sinónimos de AIJ al haberse empleados en ellos unos criterios de clasificación diferentes.

La propuesta de clasificación disponible en la actualidad es la consecuencia final de un proceso que se inició en Santiago de Chile en 1994, en el que cada paso se apoyaba en el anterior, corrigiendo errores o deficiencias que los autores detectaban en su aplicación clínica, revisándolos en Durban en 1997 y finalmente en Edmonton en 2001, con el objetivo de delimitar categorías de AIJ relativamente homogéneas y mutuamente excluyentes (Tabla 1.2).

Los criterios para el diagnóstico de la enfermedad, engloban a todas las artritis que se inicien antes de los 16 años de edad y que persistan durante al menos seis semanas, considerándose este periodo de tiempo suficiente para realizar un diagnóstico diferencial, un diagnóstico precoz de la enfermedad y la exclusión de otras causas conocidas de artritis (Tabla 1.3), siendo esto de gran importancia en la práctica clínica diaria, ya que no todo paciente juvenil con artritis, puede diagnosticarse de AIJ. De esta forma se distinguen siete categorías de AIJ, según el número de articulaciones afectadas y la presen-

TABLA 1.1. Criterios de diagnóstico y clasificación de ACR, EULAR e ILAR.

	Artritis reumatoide juvenil (ACR)	Artritis crónica juvenil (EULAR)	Artritis idiopática juvenil (ILAR)
Edad de inicio	Menos de 16 años	Menos de 16 años	Menos de 16 años
Duración de la enfermedad	Más de 6 semanas	Más de 3 meses	Más de 6 semanas
Presencia de artritis*	Sí	Sí	Sí
Subtipos tras 6 meses de evolución	- Oligoarticular (< 5 articulaciones) - Poliarticular (> 4 articulaciones) - Sistémica	- Oligoarticular (< 5 articulaciones) - Poliarticular FR negativo (> 4 articulaciones) - Poliarticular FR positivo - Sistémica - Espondilitis anquilosante - Artritis psoriásica	- Oligoarticular (< 5 articulaciones) – Persistente – Extendida - Poliarticular FR negativa - Poliarticular FR positiva - Sistémica - ARE - Artritis psoriásica - Otras artritis
Exclusión de otras enfermedades	Sí	Sí	Sí

*Tumefacción o presencia de dos o más de los siguientes signos: limitación funcional de la movilidad, dolor y aumento del calor.
 FR: Factor reumatoide; ARE: artritis relacionada con entesitis; ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; ILAR: International League of Associations for Rheumatology

TABLA 1.2. Comparación entre las clasificaciones de Santiago, Durban y Edmonton.

Santiago	Durban	Edmonton
Sistémico - Definido - Probable	Sistémico	Sistémico
Oligoartritis	Oligoartritis - Persistente - Extendida	Oligoartritis - Persistente - Extendida
Oligoartritis extendida		
Poliartritis FR negativo	Poliartritis FR negativo	Poliartritis FR negativo
Poliartritis FR positivo	Poliartritis FR positivo	Poliartritis FR positivo
Artritis psoriásica	Artritis psoriásica	Artritis psoriásica
Artritis relacionada con entesitis	Artritis relacionada con entesitis	Artritis relacionada con entesitis
	Otras artritis	Artritis indiferenciadas

FR: factor reumatoide

cia o no de manifestaciones extraarticulares durante los primeros seis meses de evolución de la enfermedad. Cada categoría de AIJ intenta representar a grupos homogéneos de pacientes que comparten etiopatogenia, manifestaciones clínicas, respuesta a los tratamientos, curso evolutivo y pronóstico, especificándose los siguientes términos: definición de la forma clínica, enumeración de los descriptores, exclusiones específicas y genéricas y definición de los términos utilizados en los criterios.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA AIJ DE ILAR

La ILAR establece diferentes subtipos de AIJ según la forma de presentación de la enfermedad y unos criterios de exclusión e inclusión bien definidos.

Para establecer el diagnóstico de AIJ serán necesarias seis semanas de evolución y la clasificación de la forma clínica se realizará a los seis meses de evolución de la enfermedad, sobre la base de los criterios definidos.

Para incrementar la congruencia entre los criterios de inclusión y los de exclusión, se identifican las exclusiones con las letras de la (a) a la (e):

- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar en primer grado.
- Artritis en un paciente varón, HLA-B27 positivo, en el que se inicie la artritis a partir de los 6 años de edad.
- Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda en el paciente, e historia familiar de una de estas patologías.
- Presencia de FR positivo en al menos dos determinaciones con tres meses de intervalo.
- Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

Categorías de AIJ

Sistémica

Definición. Artritis en una o más articulaciones con o precedida por fiebre de al menos dos semanas de duración, al menos tres días consecutivos, y que se acompaña de uno o más de los siguientes factores:

- Erupción eritematosa evanescente, no fija.
- Adenopatías generalizadas.
- Hepatomegalia o esplenomegalia.
- Serositis.

Exclusiones: (a), (b), (c) y (d).

Oligoartritis

Definición. Artritis que afecta entre una y cuatro articulaciones, durante los seis primeros meses de enfermedad. Se reconocen dos subcategorías:

- Oligoartritis persistente: afecta a no más de cuatro articulaciones durante el curso de la enfermedad.
- Oligoartritis extendida: afecta a un total de más de cuatro articulaciones, después de los seis meses de evolución de la enfermedad.

Exclusiones: (a), (b), (c), (d) y (e).

Poliartritis factor reumatoide negativo

Definición. Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad; la prueba de FR es negativa.

Exclusiones: (a), (b), (c), (d) y (e).

Poliartritis factor reumatoide positivo

Definición. Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad; con FR positivo durante los primeros seis meses de evolución de la enfermedad, determinado durante al menos dos ocasiones con tres meses de intervalo.

Exclusiones: (a), (b), (c) y (e).

TABLA 1.3. Exclusiones en el diagnóstico de artritis idiopática juvenil.

Artritis infecciosa

- Bacterianas (tuberculosis, *Brucella*)
- Víricas
- Micóticas
- Enfermedad de Lyme

Artritis reactivas

- Salmonella*
- Yersinia enterocolitica*
- Chlamydia*
- Campylobacter*
- Fiebre reumática y artritis postestreptocócica

Enfermedades hematológicas

- Leucemia
- Linfoma
- Hemofilia
- Drepanocitosis

Enfermedades neoplásicas

- Histiocitosis
- Neuroblastoma

Enfermedades del tejido conectivo

- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatomiositis
- Esclerodermia y síndromes asociados
- Enfermedad mixta del tejido conectivo
- Enfermedad de Sjögren
- Panarteritis nodosa (PAN)
- Enfermedad de Kawasaki
- Granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener)
- Enfermedad de Behçet

Trastornos osteoarticulares no inflamatorios

- Epifisiolisis
- Osteocondrosis
- Distrofia simpático refleja
- Traumatismos

Enfermedades metabólicas

- Mucopolisacaridosis
- Artropatía diabética

Otras

- Sarcoidosis
- Síndromes de fiebre periódica
- Enfermedad de Castelman
- Urticaria vasculitis

Artritis psoriásica

Definición. Artritis y psoriasis o artritis y, al menos, dos de los siguientes factores:

1. Dactilitis
2. Piqueteado ungueal u onicólisis.
3. Psoriasis en un familiar en primer grado (no se precisa confirmación por un dermatólogo).

Exclusiones: (b), (c), (d) y (e).

Artritis relacionada con entesitis (ARE)

Definición. Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con, al menos, dos de los siguientes factores:

1. Presencia o historia de dolor en sacroilíaca y/o dolor lumbosacro inflamatorio.
2. Presencia del antígeno HLA-B27.
3. Comienzo de la artritis en un varón de más de seis años de edad.
4. Uveítis anterior aguda (sintomática).
5. Historia familiar, en primer grado, de espondilitis anquilosante, ARE, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

Exclusiones: (a), (d) y (e).

Artritis indiferenciadas

Definición. Artritis que no cumplen criterios para ninguna categoría o que los cumplen para dos o más de ellas.

Sin embargo, a pesar de que esta clasificación sigue siendo el referente para los estudios internacionales, continúa siendo revisada, debido a limitaciones a la hora de clasificar ciertos pacientes y la presencia de categorías peor caracterizadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum.* 1977; 20(2 Suppl): 195-9.
- Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1566-9.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1437-9.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998; 25: 1991-4.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2011; 377: 2138-49.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2007; 369: 767-78.

Reclasificación actual de la AIJ

Juan José Bethencourt Baute, Sergio Machín García

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un diagnóstico de exclusión que engloba todas las formas de artritis crónicas de origen desconocido que comienzan antes de los 16 años de edad, persistiendo más de seis semanas. La clasificación más reciente es la propuesta por la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) basada en la opinión de expertos en reumatología pediátrica, con seis categorías mutuamente excluyentes, definidas por características clínicas y de laboratorio: artritis sistémica, oligoartritis persistente o extendida, poliartritis factor reumatoide (FR) positivo, poliartritis FR negativo, artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica, más una séptima categoría, las artritis indiferenciadas, que incluye a esos pacientes que no reúnen criterios o que cumplen criterios de más de una categoría.

La clasificación ILAR de AIJ ha supuesto un paso muy importante para homogeneizar los distintos grupos y entidades, lo que mejoró el tratamiento, diagnóstico y favoreció la realización de estudios y ensayos clínicos.

¿POR QUÉ PLANTEARNOS UNA NUEVA CLASIFICACIÓN?

Cada vez existe más evidencia de que mientras algunas categorías aparecen de forma más o menos homogénea y presente en la edad pediátrica y la adulta, otras son heterogéneas y deberían ser mejor definidas. Así, la AIJ sistémica tiene su equivalente en el adulto en la enfermedad de Still del adulto. La poliartritis FR positivo representa en la infancia a la artritis reumatoide (AR) FR positivo en el adulto y la artritis relacionada con entesitis es una forma de espondiloartritis indiferenciada.

La AIJ sistémica es una entidad que engloba pacientes con un fenotipo autoinflamatorio (fiebre, rash, adenopatías, inflamación sistémica, etc.), pero que puede presentarse con artritis o sin ella, algo que no queda

reflejado en la clasificación ILAR, pero que claramente se comportan como una misma entidad y distinta expresión clínica.

La poliartritis FR negativo es una entidad heterogénea, donde se incluyen un importante número de artritis con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, en pacientes que debutan a edad temprana, afectación asimétrica y alta incidencia de iridociclitis similares a las formas oligoarticulares, compartiendo además similitudes en su expresión genómica. Estos paciente de inicio precoz y ANA positivos, son la categoría más homogénea y de expresión exclusiva en la edad pediátrica.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica también se puede diferenciar dos grupos con claras diferencias clínicas, por un lado pacientes con predominio de entesitis, similar a la artritis psoriásica en adulto y a formas de espondiloartritis, y otro grupo con pacientes con psoriasis, pero de presentación clínica idéntica a las oligoartritis ANA positivos de presentación precoz.

Por todo lo expuesto, la tendencia es a homogeneizar los más posible los criterios de clasificación para enfermedades que vemos en adultos y en la infancia para su aplicación en ensayos clínicos, investigación y en práctica clínica.

NUEVA PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DE LA AIJ

Desde la última revisión de los criterios en Edmonton (2001), tanto en Europa como en EE.UU. hay grupos críticos con la clasificación ILAR, y plantean la posibilidad de reconsiderar los mismos, modificando principalmente una serie de axiomas:

- Número de articulaciones afectas no influye en los nuevos subgrupos.
- La presencia de psoriasis no representa un factor discriminatorio para establecer entidades.

TABLA 2.1. Criterios de clasificación de ILAR y propuesta PRINTO.

	ILAR	PRINTO
Edad de inicio	Menos de 16 años	- Menos de 18 años ≤ 6 años en ANA positivo de inicio temprano
Duración de la enfermedad	Más de 6 semanas	Más de 6 semanas
Presencia de artritis*	Sí	No
Subtipos tras 6 meses de evolución	- Oligoarticular (< 5 articulaciones) - Persistente - Extendida - Poliarticular FR negativo - Poliarticular FR positivo - Sistémica - ARE - Artritis psoriásica - Otras artritis	- Sistémica - FR positivo - Relacionada a entesitis/espondilitis - ANA positivo de inicio temprano (≤ 6 años) - Otras - Sin clasificar
Exclusión de otras enfermedades	Sí	Sí

*Tumefacción o presencia de dos o más de los siguientes signos: limitación funcional de la movilidad, dolor y aumento del calor.
FR: factor reumatoide; ARE: artritis relacionada con entesitis; ANA: anticuerpos antinucleares.

- Ausencia de criterios de exclusión, ya que estos son la principal razón del gran número de artritis indiferenciadas en la clasificación ILAR.

Recientemente se ha publicado la propuesta de nuevos criterios, respaldados por PRINTO, con los objetivos de revisar los actuales criterios de clasificación de la ILAR con una aproximación basada en la evidencia, usando características clínicas y datos de laboratorio de rutina, y distinguir la formas de artritis crónicas que típicamente se ven en la edad pediátrica de aquellas que representan en la infancia una enfermedad homóloga en el adulto.

El primer cambio importante está en la **definición general de AIJ**: grupo de enfermedades inflamatorias de inicio antes de los 18 años y que persisten al menos 6 semanas, debiendo cumplir uno de los criterios de las categorías propuestas, tras excluir otras causas conocidas (Tabla 2.1).

Se proponen los siguientes subgrupos:

- A. AIJ sistémica.** Fiebre de origen desconocido (excluyendo infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o enfermedades monogénicas autoinflamatorias) diaria, fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ una vez al día y que baja $\leq 37^{\circ}\text{C}$ entre los picos, al menos 3 días consecutivos y recurrente durante al menos 2 semanas acompañada de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 criterios menores. Criterios mayores: 1) *rash* eritematoso evanescente y 2) artritis. Criterios menores: 1) adenopatías generalizadas y/o hepatomegalia y/o esplenomegalia, 2) serositis, 3) artralgiyas durante al

menos 2 semanas (en ausencia de artritis) y 4) leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$ con neutrofilia.

- B. AIJ FR positivo.** Artritis de 6 o más semanas y 2 test positivos para el FR separados al menos 3 meses o al menos un test positivo para anticuerpos antipéptido citrulinado.
- C. AIJ relacionada a entesitis/espondilitis.** Artritis periférica y entesitis, o artritis o entesitis más dolor lumbar inflamatorio ≥ 3 meses y sacroilitis en pruebas de imagen, o artritis o entesitis junto a 2 de los siguientes: 1) dolor sacroilíaco, 2) dolor lumbar inflamatorio, 3) presencia de HLA-B27, 4) uveítis anterior aguda (sintomática), y 5) historia de espondiloartritis en familiar en primer grado.
- D. AIJ ANA positivo de inicio temprano.** Artritis de ≥ 6 semanas de duración, e inicio a edad temprana (≤ 6 años de edad), y la presencia de 2 determinaciones, por inmunofluorescencia, de ANA a títulos $\geq 1/160$, separados al menos 3 meses. Exclusiones: AIJ sistémica, AIJ poliarticular FR positivo y AIJ relacionada con entesitis/espondilitis.
- E. Otras AIJ.** Artritis de ≥ 6 semanas de evolución y que no reúne criterios para las categoría A-D.
- F. AIJ sin clasificar.** Artritis de ≥ 6 semanas de evolución que reúne criterios de más de una categoría A-D. En la definición de la **AIJ sistémica** se consideró el equivalente a la enfermedad de Still del adulto, utilizando los criterios de Yamaguchi modificados, con la principal diferencia, que no es preciso la existencia de artritis para

su diagnóstico, y el punto de corte de la leucocitosis es de 15.000/mm³ en vez de 10.000/mm³.

La **AIJ poliarticular FR positivo** se considera el equivalente a la AR FR positivo apoyados en la similitud del fenotipo clínico, la progresión de la enfermedad, es la única categoría de AIJ donde se ha objetivado la presencia de anticuerpos antipéptido citrulinado y presentan la misma asociación con genes del sistema HLA. Debido a la alta especificidad, los anticuerpos antipéptido citrulinado se incluyeron en los nuevos criterios.

La **AIJ relacionada a entesitis/espondilitis** se considera una espondiloartritis indiferenciada. Para su definición se han incluido criterios de imagen radiológica y de resonancia magnética, similares a los utilizados en el adulto. La definición de lumbalgia inflamatoria es la del grupo ASAS.

La **AIJ ANA positivo de inicio temprano** es una nueva categoría propuesta basándose en la identificación de un grupo de artritis que presenta unas características claramente definidas (iridociclitis crónica, predominio femenino, asociación ANA y HLA característicos) y de aparición exclusiva en la edad pediátrica. La edad de inicio de la enfermedad se basa en estudios de Barnes y cols., que estudiaron la expresión génica en AIJ poliarticulares y oligoarticulares y encontraron que pacientes con edad de inicio temprano (≤ 6 años) se caracterizaban por una firma de células B independiente del número de articulaciones afectas. Debido a la presencia de ANA positivos en población sana u otras enfermedades, se ha propuesto un punto de corte para el título de los ANA y su positividad en dos ocasiones junto a los criterios de exclusión.

Esta posible clasificación no es definitiva, y los grupos de **otras AIJ** y **AIJ sin clasificar**, son categorías provisionales, que están pendientes de estudios prospectivos, para encontrar similitudes clínicas, inmunológicas, epidemiológicas y genéticas que engloben a pacientes y poder distinguir algún subgrupo más homogéneo de AIJ.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, Griffin TA, Luyrink LK, Colbert RA, et al. Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 3249-58.
- Belot A. New classification for juvenile idiopathic arthritis: Is the Tower of Babel falling? *Joint Bone Spine.* 2018; 85: 139-41.
- Bryan AR, Rabinovich CE. Enthesitis-related arthritis: time to re-define? *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16: 466.
- Eng SW, Duong TT, Rosenberg AM, Morris Q, Yeung RS; REACCH OUT and BBOP Research Consortia. The biologic basis of clinical heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3463-75.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019; 46: 190-7.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1437-9.
- Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 7-17.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
- Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Mag-nani A, et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 267-75.
- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 784-8.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Alina Lucica Boteanu, M^a Ángeles Blázquez Cañamero

INTRODUCCIÓN

Dentro de la artritis idiopática juvenil (AIJ), la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) presenta una serie de características clínicas y patogénicas diferentes al resto de categorías. Es considerada una enfermedad autoinflamatoria poligénica, debido a la participación del sistema inmune innato y los expertos la consideran el inicio en la edad pediátrica de la enfermedad de Still del adulto. El cuadro clínico está dominado por las manifestaciones sistémicas y existe un mayor riesgo de síndrome de activación macrófagica (SAM) a diferencia de otros subtipos de AIJ.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJs es la categoría menos frecuente representando el 10-20% del total, llegando a alcanzar prevalencias más elevadas en Asia. La incidencia en Europa es del 0,3-0,8 por cada 100.000 niños. Existe un pico de presentación entre los 1 y 5 años, aunque se puede manifestar durante el primer año de vida y en la adolescencia. A diferencia de otros subtipos de AIJ, no existen diferencias de sexo.

ETIOPATOGENIA

La etiología no es bien conocida, pero en la última década se ha considerado una enfermedad autoinflamatoria poligénica, debido a la participación del sistema inmune innato con una activación anómala de monocitos, macrófagos y neutrófilos, producción de citokinas proinflamatorias, ausencia de autoanticuerpos y células T autoreactivas y escasa asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II. Estudios genéticos han descrito polimorfismos en los genes que codifican para la IL-6, la superfamilia de la IL-1, el TNF α y el factor de inhibición del macrófago. Ombrello y cols. establecieron una asociación con el HLA DRB1*11.

La AIJs comparte características clínicas con las enfermedades autoinflamatorias como fiebre prolongada, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, retraso del crecimiento o elevación de reactantes de fase

aguda, debido a la producción de citokinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6, IL-18 y proteínas S100.

En el trabajo publicado por Pascual y cols. en 2001, se demostró el papel de IL-1 β al observar que el suero de pacientes con AIJs inducía la transcripción de genes relacionados con la inmunidad innata, en células mononucleares de sangre periférica de sujetos sanos, aumentando la producción de IL-1 β . Contradictoriamente, no suelen encontrarse niveles elevados de IL-1 β en el suero de los pacientes. En el mismo trabajo, nueve pacientes fueron tratados bloqueando IL-1 con anakinra experimentando una respuesta satisfactoria. La IL-6 se encuentra elevada en sangre periférica y líquido sinovial en pacientes con AIJs, estando implicada en la activación de las células endoteliales y migración de células mononucleares durante los brotes, favoreciendo la producción de reactantes de fase aguda, desarrollo de trombocitosis, anemia microcítica, retraso del crecimiento y osteopenia. El bloqueo de IL-6 mejora los síntomas sistémicos y articulares y, al igual que el bloqueo de IL-1, se ha convertido en un pilar del tratamiento de la AIJs. Las proteínas S100 (o proteínas MRP, *myeloid related proteins*) son una familia de proteínas que se expresan en granulocitos, monocitos y macrófagos durante la activación del sistema inmune innato con efectos proinflamatorios. La proteína S100A8 se une al receptor TLR4, induciendo la expresión de TNF α . Las MRP se han propuesto como marcador de actividad y respuesta terapéutica en la AIJs y se ha sugerido la utilización de las proteínas MRP8/14 como herramienta diagnóstica en el estudio de la fiebre de origen desconocido, al haberse encontrado concentraciones séricas significativamente mayores en pacientes con AIJs respecto a pacientes sanos, infecciones y enfermedades linfoproliferativas. La IL-18 es miembro de la familia de la IL-1, regula la respuesta de los macrófagos y permite la migración, degranulación y liberación de citokinas de los neutrófilos. En los pacientes con AIJs los niveles séricos de IL-18 se encuentran significativamente elevados respecto a la AIJ oligo y poliarticular y los

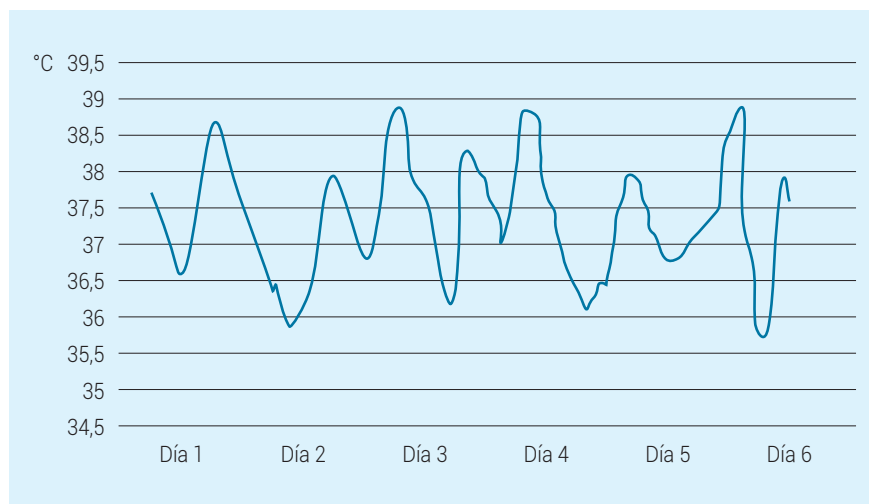


FIGURA 3.1. Patrón febril típico.

últimos estudios sugieren que puede predecir el desarrollo de SAM. La IL-37 es miembro de la superfamilia IL-1, con efecto antiinflamatorio en diferentes enfermedades como la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide, el lupus o la enfermedad de Still. Trabajos recientes han relacionado su expresión en células mononucleares en sangre periférica de pacientes con AIJs con la actividad de la enfermedad y la producción de citokinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre, artritis y *rash* evanescente constituyen la tríada clásica de presentación de la AIJs, siendo imprescindible realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo dada la poca especificidad de estos síntomas. El curso clínico es variable diferenciándose tres patrones: monocíclico, policíclico y crónico o persistente.

Características clínicas

Fiebre

Los pacientes suelen presentar fiebre elevada de hasta 39-40°, con uno o dos picos diarios de 2-3 días de duración, siendo típica la presentación vespertina y a primera hora de la mañana. Durante los picos, existe una marcada afectación del estado general con irritabilidad y postración que mejoran cuando la temperatura desciende a valores normales. No suele responder al tratamiento antitérmico y suele ser un motivo de ingreso frecuente para su estudio (Fig. 3.1).

Manifestaciones cutáneas

En más del 80% de los pacientes, la fiebre se acompaña de un exantema asalmonado, macular o maculopapular, evanescente y migratorio, siendo excepcionalmente

urticariforme sobre todo en pacientes de mayor edad. Las máculas suelen medir menos de 5 mm de diámetro y generalmente se encuentran rodeadas de un halo claro, mientras que las lesiones más grandes suelen presentar un centro claro. Las lesiones duran unas pocas horas sin dejar hiperpigmentación. En pacientes con enfermedad establecida el *rash* puede hacerse permanente en algunas zonas como la cara interna de los muslos. Además de la fiebre, el estrés y el calor pueden favorecer su aparición. Suele localizarse en el tronco, cuello y raíz de miembros pero puede afectar a palmas, plantas y cara y suele ser más intenso en las zonas de presión (fenómeno de Koebner) como las flexuras (Fig. 3.2).

Manifestaciones musculoesqueléticas

La mayoría de los pacientes desarrollan artritis en los primeros tres meses desde la aparición de la fiebre, pero un porcentaje de pacientes van a tardar años en desarrollar la artritis y excepcionalmente algunos niños no llegarán a presentarla. La afectación puede ser oligoarticular (≤ 4 articulaciones) o poliarticular, siendo las muñecas, caderas y rodillas las articulaciones más frecuentemente afectas. Hasta un tercio, presentarán afectación cervical, temporomandibular o de las pequeñas articulaciones (metacarpofalángicas e interfalángicas) de manos y pies. Si la actividad no se controla, el curso suele ser erosivo, pudiendo aparecer lesiones estructurales en los dos primeros años de evolución. Otras manifestaciones son la tenosinovitis, siendo frecuente en pacientes de curso poliarticular con afectación de tendones extensores y flexores de la mano y extensores del pie, las mialgias (muy dolorosas durante los brotes) y los quistes sinoviales. Se han descrito casos de miositis.

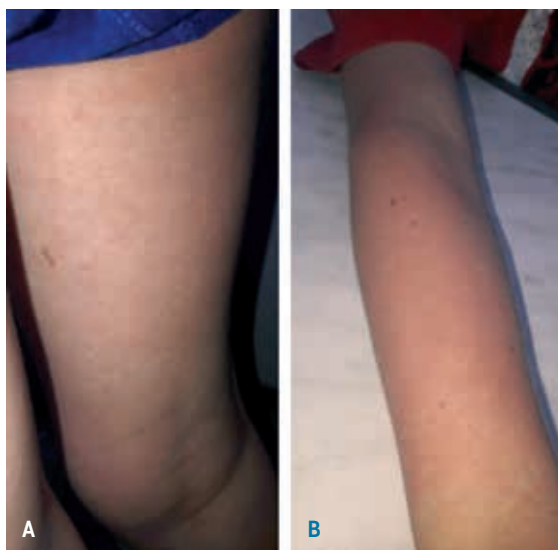


FIGURA 3.2. Rash típico asalmonado sobre (A) muslo y (B) antebrazo.

Adenopatías y megalias

Hasta un 25% presentan adenopatías generalizadas, de predominio en región cervical anterior, axilas e ingles, suelen ser de tamaño significativo, no dolorosas y móviles. Las adenopatías mesentéricas pueden producir dolor abdominal. La hepatoesplenomegalia es menos frecuente, sobre todo la hepatomegalia y no suele ser dolorosa.

Serositis

La pericarditis es la más frecuente, pudiendo cursar asintomática o producir disnea o dolor precordial que aumenta con el decúbito supino e irradiarse a espalda, hombros o cuello. Raramente llega a producir taponamiento cardíaco. Suele acompañar a los síntomas sistémicos y ser recurrente en el paciente que la presenta. La pleuritis no es infrecuente pero raramente sintomática. La peritonitis es infrecuente y suele producir dolor abdominal agudo.

Odinofagia

Menos frecuente que en la enfermedad de Still del adulto, pero en algunos niños y adolescentes es un síntoma habitual que suele preceder a los brotes.

Otras manifestaciones poco frecuentes

Se han reportado casos de miocarditis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, proteinosis pulmonar alveolar, meningitis aséptica y perforación septo nasal.

TABLA 3.1. Criterios de clasificación del síndrome de activación macrofágica (SAM) en artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs).

Paciente con **fiebre** con diagnóstico o sospecha de AIJs cumple criterios de SAM si **ferritina > 684 ng/ml** y al menos **2 de los siguientes**:

1. Plaquetas < 181.000 μ l
2. AST > 48 U/L
3. Triglicéridos > 156 mg/dl
4. Fibrinógeno $\leq$ 360 mg/dl

Complicaciones

Síndrome de activación macrofágica

Es la complicación más grave a corto plazo que puede amenazar la vida de los pacientes con AIJs, con unas tasas de mortalidad que oscilan entre el 10-30% según las series. Aparece en el 10-15% de los pacientes con AIJs y se estima que la mitad presenta un SAM subclínico, siendo considerado como una manifestación más de la enfermedad. No es una complicación exclusiva de la AIJs, también puede producirse en pacientes con infecciones, neoplasias y otras enfermedades como el LES. Entre los desencadenantes se encuentran las infecciones, fármacos (incluyendo fármacos biológicos y antiinflamatorios) o la actividad no controlada de la enfermedad. Las principales características clínicas del SAM incluyen la fiebre elevada persistente, el desarrollo de adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, síntomas neurológicos y manifestaciones hemorrágicas. A nivel de laboratorio se caracteriza por hiperferritinemia, pancitopenia, elevación de transaminasas y LDH, elevación de triglicéridos, tendencia a la hiponatremia, descenso de VSG manteniendo cifras elevadas de PCR y consumo de fibrinógeno. Ravelli y cols. recientemente han desarrollado los criterios de clasificación del SAM asociado a AIJs, para ayudar al clínico a diferenciarlo de otros cuadros como la actividad propia de la AIJs o un proceso infeccioso (Tabla 3.1). Se recomienda consultar la sección 6 dedicada al SAM en este manual para profundizar en su diagnóstico y manejo.

Amiloidosis secundaria

Es una complicación grave a largo plazo, cada vez más infrecuente desde la introducción de los fármacos biológicos. El riñón y el tracto gastrointestinal son los órganos más afectados. Su aparición debe sospecharse en pacientes con actividad mal controlada, elevación persistente de reactantes de fase aguda y proteína sérica amiloide (SAA), hepatomegalia, proteinuria o deterioro de función renal. En diagnóstico se realiza generalmente a través de la biopsia de la grasa rectal u órgano afecto si es posible y la tinción con rojo Congo.

TABLA 3.2. Artritis idiopática juvenil sistémica según la clasificación ILAR 2001

- **Artritis** de una o más articulaciones.
- **Fiebre** diaria durante al menos 2 semanas, objetivada 3 días **con uno o más de los siguientes**:
 1. Exantema eritematoso evanescente
 2. Adenopatías
 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia
 4. Serositis

Criterios de exclusión:

- a. Psoriasis o antecedentes de psoriasis en el paciente o en un familiar de 1^{er} grado.
- b. Artritis en un paciente varón, HLA-B27 positivo que debuta a > 6 años.
- c. Alguno de: EA en el paciente, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Sd. Reiter, uveítis anterior aguda o antecedente de familiar de 1^{er} grado con alguna de las enfermedades mencionadas.
- d. FR positivo en al menos 2 determinaciones con 3 meses de intervalo.

TABLA 3.3. Nueva propuesta de los criterios de clasificación de la AIJ sistémica.

Fiebre sin causa conocida (tras excluir infecciones, neoplasia, enfermedad autoinmune o enfermedad autoinflamatoria monogénica), diaria, objetivada > 3 días consecutivos que reaparece durante > 2 semanas **y 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores**

Criterios mayores:

1. Exantema eritematoso evanescente
2. Artritis

Criterios menores:

1. Adenopatías generalizadas o hepatomegalia o esplenomegalia
2. Artralgias > 2 semanas en ausencia de artritis
3. Serositis
4. Leucocitosis ($\geq 15.000/\text{mm}^3$) con neutrofilia

Pruebas de laboratorio

No existen marcadores específicos. Como parte del fenómeno inflamatorio sistémico es frecuente la anemia microcítica o normocítica, la trombocitosis (puede llegar ser muy marcada) y la leucocitosis con neutrofilia. Es característica la elevación de reactantes de fase aguda, siendo de utilidad la monitorización de la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación para valorar la actividad y respuesta terapéutica. En los pacientes con AIJs es recomendable monitorizar desde el diagnóstico la ferritina para realizar un diagnóstico precoz de SAM en caso de desarrollo. Otros marcadores que pueden reflejar actividad son el fibrinógeno y el D-dímero. En los periodos de actividad también podemos encontrar elevación policlonal de inmunoglobulinas y de productos del complemento. En la mayoría de los pacientes los autoanticuerpos son negativos. En un 4-6% podemos encontrar anticuerpos antinucleares positivos. El líquido sinovial es inflamatorio pudiendo encontrar líquidos pseudosépticos con cultivos estériles.

Imagen

En las fases iniciales la radiología simple no es útil, encontrando únicamente aumento de partes blandas y osteopenia yuxtaarticular, siendo más valiosa la ecografía o la resonancia magnética para la valoración de sinovitis, tenosinovitis, miositis o edema óseo, tanto en fases iniciales como durante el seguimiento y la monitorización del tratamiento. En fases más avanzadas, en la radiología

simple observaremos pérdida de espacio articular, erosiones o anquilosis de predominio en caderas, muñecas, hombros y columna cervical.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**Diagnóstico**

El diagnóstico de AIJs es un diagnóstico de exclusión. Dado que no existe una manifestación clínica o prueba diagnóstica para esta categoría de AIJ, se utiliza habitualmente para el diagnóstico un conjunto de criterios clínicos y analíticos.

En 1993, en el congreso ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) de Barcelona se decidió realizar una clasificación común (ACR y EULAR) que incluye la AIJs como una categoría de la artritis idiopática juvenil. Se tomaron en cuenta criterios de exclusión y descriptores. Dicha clasificación ha sufrido varias revisiones (Santiago 1995, Durban 1997, y la usada hasta la fecha, la de Edmonton 2001) (Tabla 3.2). Recientemente se ha realizado una revisión de los criterios y categorías de AIJ, intentando crear grupos más homogéneos de pacientes. En 2018 se publicaron los criterios provisionales de una nueva clasificación que actualmente se encuentra en fase de validación prospectiva (Tabla 3.3)

Se debe sospechar una AIJs en niños que presentan la triada clásica: **fiebre en picos** de origen desconocido, sin causa infecciosa o tumoral, que asocian **exantema** asalmonado, no pruriginoso, sobre todo durante los episodios de fiebre y **artralgias inflamatorias o artritis**. En la nueva propuesta de criterios de clasificación se ha incluido como criterio menor la presencia de artralgias de 2 semanas de duración o más, aún en ausencia de artritis, siendo

TABLA 3.4. Diagnóstico diferencial AIJs.

Niños < 5 años	Infecciones virales	VEB, hepatitis B, otras infecciones virales, fiebre reumática, tuberculosis, <i>Bartonella</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , brucelosis, <i>Mycoplasma</i> , etc.
	Infecciones bacterianas	
	Neoplasias	Leucemia, linfoma, neuroblastoma, etc.
	Sarcoidosis de inicio precoz (Sd. Blau)	
	Enfermedades autoinflamatorias	PFAPA, HIDS, TRAPS, CINCA, etc.
	Enfermedades autoinmunes	LESj, DMj, Sd. Kawasaki, etc.
Niños > 5 años	Todas las enfermedades arriba mencionadas	
	Artritis postestreptocócica	
	Síndrome de Castelman	
	Enfermedad inflamatoria intestinal	
	Poliarteritis nodosa	

bien conocido que un porcentaje importante de pacientes pueden no presentar artritis en fases iniciales igual que ocurre en los pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de AIJs se ve en muchas ocasiones dificultado por la inespecificidad de los síntomas. La fiebre es un síntoma muy frecuente en niños y al inicio de la enfermedad puede no tener el patrón característico durante semanas. En ausencia de otros datos específicos de AIJs se requiere un diagnóstico diferencial exhaustivo para excluir otras enfermedades que pueden cursar con fiebre, exantema y artralgias, sobre todo con infecciones virales, neoplasias u otras enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias (Tabla 3.4). La ausencia del patrón característico de la fiebre, el dolor óseo nocturno, el exantema permanente, que no cambia con la fiebre o deja lesiones residuales, las adenopatías o hepatoesplenomegalia de consistencia aumentada, la presencia de autoanticuerpos, deben hacernos dudar del diagnóstico de AIJs. Ante la sospecha de otra enfermedad se deben realizar las pruebas diagnósticas necesarias, según la sospecha, para llegar al diagnóstico de certeza: pruebas de imagen (Rx, ecografía, etc.), biopsia de médula ósea, biopsia de adenopatías u otros órganos afectados, estudio de autoinmunidad o estudio genético, etc. El perfil analítico también es inespecífico y en muchas ocasiones no aporta datos relevantes para el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

El abordaje de la AIJs ha cambiado desde la aparición de los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos, el aumento de número de ensayos clínicos dirigidos a la población pediátrica con AIJs y

la elaboración de guías y recomendaciones de manejo realizadas por expertos de varias sociedades científicas (ACR, CARRA, etc.).

El objetivo del tratamiento es un control rápido de los síntomas inflamatorios y prevenir los brotes y disminuir la morbilidad y mortalidad (retraso en el desarrollo, daño articular, impotencia funcional, etc.) y la aparición de complicaciones graves (SAM, amiloidosis, etc.).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE usados en monoterapia no aportan beneficios en el tratamiento de la AIJs. Se pueden usar durante el periodo de diagnóstico, como tratamiento sintomático de la fiebre y el dolor musculoesquelético. Sin embargo, una vez realizado el diagnóstico o si el paciente no presenta mejoría en 2 semanas o presenta síntomas sistémicos graves se recomienda iniciar glucocorticoides.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) se administran como tratamiento de primera línea en la AIJs, dependiendo la dosis y la vía de administración de la gravedad de los síntomas o de la aparición de SAM, que ocasionalmente se puede asociar a un brote de la enfermedad. Un niño con AIJs puede requerir tratamiento con GC tanto al debut de los síntomas como a lo largo de la evolución.

Los **pulsos de metilprednisolona (MP)** (30 mg/kg/día hasta un máximo de 1 gramo/día) administrados durante 3 días consecutivos se recomiendan en brotes graves, pericarditis clínicamente relevante o datos de SAM.

Dosis altas de **prednisona (PDN)** oral (1-2 mg/kg/día en 1 o más dosis, máximo. 60 mg/día) se recomiendan después de haber recibido pulsos de MP o como tratamiento de inicio en caso de brotes de menor gravedad.

Disminuir la dosis de PDN hasta suspender o hasta llegar a una dosis mínima es uno de los objetivos del tratamiento, dados los efectos secundarios a largo plazo. En el caso de persistencia de la clínica a pesar del tratamiento con PDN se recomienda iniciar un FAME.

Las **infiltraciones intraarticulares** se pueden añadir al tratamiento en cualquier momento, sobre todo en caso de afectación monoarticular.

FAME no biológicos

Metotrexato (MTX)

La mayoría de los pacientes con otras categorías de AIJ se benefician del tratamiento con MTX. La situación es distinta en el caso de los pacientes con AIJs. En series de casos y en un estudio controlado con placebo realizado por P. Woo y cols., en 2000, se ha observado una escasa respuesta de la afectación articular a dicho fármaco sin mejoría de la clínica sistémica. Otro estudio con anti-IL-6 (tocilizumab) ± metotrexato no ha encontrado diferencia significativa entre el uso del MTX añadido al tocilizumab y el uso del tratamiento biológico en monoterapia. Por esa razón su uso se ha limitado en los últimos años, empleándose en casos de afectación articular leve, con afectación oligoarticular y sin clínica sistémica, en fases tardías de la evolución cuando predomina la artritis que es refractaria a otros fármacos y en terapia combinada.

Ciclosporina (CsA)

Fármaco usado con buenos resultados en el tratamiento del SAM secundario a AIJs, que sin embargo no ha mostrado la misma eficacia en el tratamiento de la AIJs sin SAM. En un estudio fase IV postcomercialización publicado por N. Ruperto, en 2006, que incluía 329 pacientes de los cuales la mitad estaban diagnosticados de AIJs (54%), de curso poliarticular, se observó que el motivo de suspensión de CsA fue la falta de respuesta en el 61% de los pacientes y solo el 10% habían suspendido el tratamiento por remisión mientras que entre los pacientes que seguían tomando CsA en el momento de la visita (n= 76), un 5% estaban en remisión y el 63% con actividad moderada-grave.

FAME biológicos

En el momento actual existen 2 dianas terapéuticas (IL-1 e IL-6) con fármacos aprobados para el uso en AIJs (canakinumab y tocilizumab). Estos fármacos junto con los GC representan los pilares del tratamiento, consiguiendo en muchos casos la inactividad o mínima actividad clínica y la disminución de dosis de GC.

Anti-IL-1 (canakinumab, anakinra, rilonacept)

Varios estudios no controlados, series de casos y un ensayo controlado con *anakinra* (anti-IL-1RA) han

demostrado que es un fármaco eficaz para el tratamiento de la AIJs. Se observa una mejoría rápida sobre todo de las manifestaciones sistémicas (fiebre, *rash*, adenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia) y reactantes de fase aguda en un 50-90% de los pacientes. Se administra vía subcutánea (sc.) a dosis de 1-2 mg/kg/día, pudiendo aumentarla hasta 5 mg/kg/día en caso de respuesta inadecuada o en niños de < 10 kg. La artritis parece tener una peor respuesta por lo cual es un fármaco que en la práctica clínica habitual se utiliza sobre todo para el control de las manifestaciones sistémicas.

El canakinumab (anti-IL-1β), 4 mg/kg/mes sc, ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la AIJs en pacientes mayores de 2 años. Ha mostrado la eficacia en dos ensayos clínicos controlados con placebo (RCT) (N. Ruperto 2012) que incluyeron 190 pacientes. Los pacientes presentaban manifestaciones sistémicas (fiebre) en el momento de su inclusión en el estudio. Un 73% de los pacientes tratados con canakinumab han adquirido una respuesta ACR50 y el 31% una enfermedad inactiva.

El *rilonacept* es otro fármaco anti-IL-1, disponible en EE.UU., que ha mostrado su eficacia en un ensayo clínico controlado con placebo y varios estudios observacionales.

Anti-IL-6 receptor (tocilizumab)

Varios ensayos RCT, inicialmente con tocilizumab intravenoso (8 mg/kg/2 semanas en niños > 30 kg y 12 mg/kg/2 semanas en niños < 30 kg) y recientemente con tocilizumab sc. además de varios estudios observacionales y registros nacionales han mostrado la eficacia del tocilizumab en la AIJs. Los pacientes incluidos en los estudios tenían más tiempo de evolución y un mayor número de articulaciones activas comparado con los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con canakinumab. La presencia de manifestaciones sistémicas (fiebre, etc.) no ha sido un requisito obligatorio para la inclusión. Se ha obtenido una respuesta ACR70 de 80-94%. Las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y la respuesta a anti-IL-1 hace pensar que tocilizumab es un tratamiento adecuado para el control de las manifestaciones articulares además de las sistémicas en la AIJs.

Otros fármacos biológicos

Los fármacos *anti-TNF* no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos ni en la práctica clínica habitual para el control de las manifestaciones sistémicas y tampoco una eficacia similar a la observada en las otras categorías de AIJ para la artritis. Su uso queda restringido a pacientes refractarios a anti-IL-1 o anti-IL-6.

Se han descrito casos anecdóticos y pequeñas series de pacientes con AIJs tratados con *rituximab* o *abatacept*, pero la evidencia es escasa.

Tofacitinib oral (inhibidor JAK-3), actualmente se encuentra en fase de estudio.

Otros tratamientos

Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). Experiencia de uso limitada. En varios casos clínicos y pequeñas series de casos se ha observado una mejoría de la clínica sistémica, sin eficacia sobre la artritis.

Actitud terapéutica

En el momento actual existen varias actitudes terapéuticas en caso de debut de la enfermedad o brote. Algunos expertos consideran que el tratamiento biológico está indicado en caso de no obtener una respuesta adecuada al tratamiento con GC, realizando una escalada progresiva mientras que otros autores apoyan el inicio precoz del tratamiento biológico al debut (anti-IL-1 o posiblemente anti-IL-6), con o sin GC en el caso de la anti-IL-1, considerando que existe una ventana de oportunidad para conseguir la remisión e impedir la evolución hacia un curso persistente. Esta respuesta se ha observado en varios estudios en los que los niños con AIJs han recibido tratamiento con anti-IL-1 (anakinra) como tratamiento de primera línea en fases precoces de la enfermedad, obteniendo inactividad o una respuesta ACR90 en el 60-85% de los casos (Nigrovic y cols. 2011, Vastert y cols. 2014). Sin embargo, son necesarios más estudios, con un mayor número de pacientes, para detectar el porcentaje de pacientes con AIJs de curso monocíclico. Según la respuesta al tratamiento con anti-IL-1 se han identificado 2 grupos de pacientes: buena respuesta y control rápido de la clínica en los pacientes con manifestaciones sistémicas y otro grupo que presenta una respuesta intermedia, que son pacientes con AIJs de mayor tiempo de evolución, mayor número de articulaciones afectadas y menos manifestaciones sistémicas.

El tratamiento se tiene que administrar tras una exhaustiva valoración del paciente, en función de su perfil clínico y analítico. También se recomienda evaluar el grado de actividad (EVA actividad del médico, número de articulaciones, índices compuestos clínicos y analíticos, etc.) para determinar la gravedad de los síntomas.

Los pacientes con clínica sistémica van a presentar escasa respuesta a FAME no biológicos (MTX, CsA) o anti-TNF. Se recomienda iniciar GC $\pm$ tratamiento biológico con anti-IL-1 o anti-IL-6 según la gravedad de las manifestaciones y el perfil clínico. En caso de iniciar el tratamiento biológico en fases precoces de la enfermedad, si se obtiene remisión clínica, los expertos sugieren que la actitud correcta sería suspender dicho tratamiento en 6 meses-1 año para evitar la exposición innecesaria a un fármaco inmunosupresor, teniendo en cuenta que

algunos pacientes pueden tener un curso monocíclico de la enfermedad. Los pacientes con manifestaciones articulares y escasa clínica sistémica se pueden beneficiar de dosis bajas/intermedias de GC orales, infiltraciones intraarticulares, tratamiento biológico $\pm$ MTX. La administración de fármacos anti-IL-6 (tocilizumab) en los pacientes con AIJs de curso poliarticular ha llevado a la mejoría importante del pronóstico. El tratamiento con anti-TNF se puede considerar en pacientes con fallo a otros biológicos (anti-IL-6, anti-IL-1) $\pm$ MTX que presentan artritis persistente sin síntomas sistémicos. En el *registro Biker* se ha observado una tasa de respuesta de la actividad de la AIJs a los tratamientos administrados: etanercept/tocilizumab/anti-IL-1 variable, con una actividad de la enfermedad mínima de 35%, 61% y 68%, respectivamente.

MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La medición de forma regular de la actividad con herramientas validadas y adaptadas para la AIJs es importante para la monitorización del curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En los últimos años, en los ensayos clínicos se ha usado la respuesta ACR modificada para AIJs para determinar la respuesta al tratamiento. Se han añadido a los ítems habituales otros dos marcadores: la resolución de la fiebre en la semana anterior a la visita y la reducción de la terapia con GC de al menos un 10% con respecto a la vista basal, (en los pacientes que reciben dicha medicación). Sin embargo, este índice no permite medir la actividad de la enfermedad en un único momento de tiempo. Últimamente se han publicado también los criterios ACR preliminares de enfermedad inactiva, que consisten en: ausencia articulaciones activas, ausencia de fiebre, *rash*, serositis, esplenomegalia, adenopatías generalizadas, ausencia de uveítis activa, VSG o PCR en límites normales o en caso de elevación, no atribuible a la AIJs, EVA del médico actividad cero y rigidez matutina < 15 min.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo índice (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) para medir el grado de enfermedad en los niños con AIJ oligoarticular o poliarticular que establece unos puntos de corte para enfermedad leve, moderada y grave y se está validando su adaptación para los pacientes con AIJs. En el año 2018 E. Limenis y cols. han publicado una nueva propuesta de herramienta (ítems clínicos y analíticos) para medir la actividad de los pacientes con AIJs, propuesta que actualmente se encuentra también en fase de validación prospectiva. Los 9 ítems incluidos son: EVA del médico de la actividad de la enfermedad (10 mm), número de articulaciones afectadas, presencia de *rash* cutáneo típico objetivado por el médico o referido por los padres en las últimas 2 semanas, número de días con fiebre atribuibles a la AIJs en las últimas 2 semanas, EVA

de los padres de la actividad de la enfermedad (10 mm), EVA paciente de la actividad de la enfermedad (10 mm), PCR, VSG y hemoglobina.

Otras medidas usadas son las de Woo y cols. (rango de 0-8) que puntúan con 1 punto la presencia de fiebre, *rash* típico, adenopatías cervicales, adenopatías axilares, adenopatías inguinales, hepatomegalia, esplenomegalia y serositis, o la medida propuesta por Vojinovic y cols. (rango 0-10) con 1 punto para la presencia de fiebre, *rash* típico, adenopatías, hepato o esplenomegalia, serositis, VSG > 20 mm/h, PCR > 10 mg/L, recuento de leucocitos > 12x10⁹/L, hemoglobina < 11g/dL, plaquetas > 400x10⁹/L.

CURSO DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

Los pacientes con AIJs pueden tener un curso monofásico (un único episodio), polifásico (brotes alternando con periodos de remisión) o persistente (síntomas persistentes). En un estudio sobre los predictores del curso de la enfermedad publicado recientemente se ha observado un curso monofásico en 42% de los pacientes, polifásico en 6,7% y persistente en 51% de los pacientes. Tras la introducción de la terapia biológica en el manejo de estos pacientes ha mejorado el curso natural de la enfermedad.

Los factores que se han asociado con la persistencia de los síntomas han sido: afectación poliarticular al debut de la enfermedad, datos de actividad persistente a los 3 y 6 meses (artritis, VSG) y la necesidad de terapia con GC. A lo largo de la evolución los pacientes pueden tener un curso predominantemente sistémico, predominantemente articular o de inicio sistémico y curso poliarticular. En un porcentaje de los pacientes la artritis puede ser destructiva y deformante. Los factores que más frecuentemente se asocian con destrucción articular son la presencia de poliartitis, trombocitosis, fiebre persistente, necesidad de GC en los primeros 6 meses y la edad de debut antes de los 18 meses. Otro factor de mal pronóstico a largo plazo es la afectación de cadera. La mortalidad ha disminuido en los últimos años debido a la mejoría del arsenal terapéutico, pasando de un 2-4% en estudios previos a 0,5-0,6% actualmente. Las complicaciones más graves, potencialmente mortales, son el SAM y la amiloidosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Benedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (editores). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. p. 205-16.

- Feng M, Kang M, He F, Xiao Z, Liu Z, Yao H, et al. Plasma interleukin-37 is increased and inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *J Transl Med*. 2018; 16: 277.
- Hersh AQ, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015; 64: 113-24.
- Horneff G, Schulz AC, Klotzsche J, Hospach A, Minden K, Foeldvari I, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 256.
- Lee JJY, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 691-709.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019; 46: 190-7.
- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7: 416-26.
- Pardeo M, Bracaglia C, Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: new insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31: 505-16.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 481-9.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al; PRINTO; PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2396-406.
- Ruperto N, Roth J, Vastert S, et al. Treatment of juvenile idiopathic arthritis. En: Martini A, Hachulla E (editores). *EULAR Textbook on paediatric rheumatology*. BMJ; 2018. p. 71-2.
- Swart JF, de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur J Immunol*. 2016; 46: 2068-77.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014; 41: 759-67.

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Olaia Fernández Berrizbeitia, Francisco Javier Humayor Yáñez

DEFINICIÓN

La artritis idiopática juvenil oligoarticular (AIJo) se define como la artritis de origen desconocido que se inicia antes de los 16 años y que persiste más de 6 semanas, y que va a afectar a 4 articulaciones como máximo.

Hay dos tipos de AIJo, persistente y extendida. La forma AIJo persistente es cuando a lo largo de la evolución de la enfermedad se afectan un máximo de 4 articulaciones. Si después de 6 meses de evolución se afectan 5 o más articulaciones se denomina AIJo extendida (35-50% de los niños con AIJo). Así mismo, no debe presentar ninguno de los siguientes criterios de exclusión que propone la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR) (Tabla 4.1):

- Psoriasis o psoriasis en un familiar de 1^{er} grado.
- Artritis en un paciente varón con HLA-B27 positivo que debuta antes de los 6 años.
- Presencia en el paciente o en un familiar de 1^{er} grado de: espondiloartritis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda.
- Presencia de factor reumatoide (FR) IgM positivo en 2 determinaciones separadas por, al menos, 3 meses.
- Presencia de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs).

Desde 2015 y bajo la dirección de la *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) se ha creado un grupo de expertos para reevaluar los criterios de clasificación de los diferentes tipos de AIJ. Martini y cols. han publicado los resultados de los dos primeros pasos del consenso que, en caso de llevarse a cabo, cambiará la forma de clasificar las diferentes entidades clínicas que componen el grupo de AIJ (ver capítulo de "Reclasificación actual de la AIJ"). Se reconocerá la forma AIJ de inicio precoz ANA positivo como una entidad exclusivamente pediátrica ya que no tiene similitudes con ninguna de las formas de los adultos.

Los criterios de inclusión propuestos para este tipo de AIJ de inicio precoz ANA positivo serían:

- Artritis de ≥ 6 semanas de evolución.
- Inicio precoz (≤ 6 años).
- Presencia de 2 determinaciones positivas de ANA con un título $\geq 1/160$ separados por al menos 3 meses.

Dentro de los criterios de inclusión desaparecen el número de articulaciones afectadas y la presencia o no de psoriasis o sus antecedentes.

Y los criterios de exclusión serían: AIJ sistémica, artritis con FR positivo y AIJ relacionada con entesitis/espondilitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La forma oligoarticular es la más frecuentes de todas las formas clínicas en las que se clasifica la AIJ. Supone entre el 50-60% de todas las formas. Es variable de unos países a otros y entre diferentes orígenes étnicos. En varios estudios realizados en Norte América se encuentra que entre los descendientes europeos supone el 58%, mientras que entre los de origen oriental o descendientes de indígenas americanos solo es del 28-30%.

La edad de inicio habitual es entre 1 y 3 años. A partir de los 5 años es menos frecuente y muy raro a partir de los 10 años, por lo que si comienza en esta edad hay que plantearse la posibilidad de otros diagnósticos.

En Europa hay un predominio en niñas 5:1 respecto a los niños. Cuando se acompaña de uveítis, este índice sube a 5-7:1. En las publicaciones americanas establecen una relación 3:1. Hay diferencias raciales, de forma que los de origen oriental o africano tienen más incidencia en chicos y mucha menor asociación con uveítis.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La incidencia cambia mucho de unos países a otros. A nivel mundial varía entre 1-10/100.000 niños/año. En España la incidencia es de 3-4/100.000 niños/año. En

TABLA 4.1. Criterios de clasificación y exclusión de AIJ oligoarticular (ILAR).

Grupo AIJ	% AIJ	Características	Criterios exclusión
AIJ oligoarticular	27-60	Artritis en 1-4 articulaciones los primeros 6 meses	• Psoriasis o familiar 1^{er} grado afecto • Artritis con HLA B27+ en varón > 6 años
• Persistente	40	≤ 4 articulaciones en toda la evolución	• Espondililitis anquilosante, artritis-entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda; o familiar 1^{er} grado afecto
• Extendida	20	> 4 tras los primeros 6 meses	• FR + en 2 determinaciones separadas por 3 meses • AIJ sistémica

Europa varía entre 3-10/100.000 niños/año. Los países nórdicos son los que tienen una incidencia mayor, cercana a 10/100.000/año.

En los países occidentales, la prevalencia varía entre 60-80 y 400/100.000. En los países europeos, de etnia caucásica, presentan mayor prevalencia de AIJ y es más frecuente la forma oligoarticular. En las personas de etnias orientales, latinoamericanas o africanas tienen menor prevalencia de AIJ, pero mayor de otras conectivopatías como lupus eritematoso sistémico o dermatomiositis.

En un metaanálisis sobre incidencia y prevalencia publicado por Thierry y cols., encuentran una incidencia media de AIJo de 3,7/100.000 y una prevalencia de 11/100.000 en Europa.

GENÉTICA

En la AIJo es muy raro encontrar casos con incidencia familiar. Cuando estos se producen suelen ser de forma e inicio similar. La AIJo parece ser una enfermedad multigénica. Se han encontrado diversas variables genéticas en los pacientes con AIJ pero no se ha podido determinar una transmisión concreta.

Dentro de los genes del sistema HLA el más comúnmente encontrado es el *HLA A2*. Entre los alelos de clase II la asociación más consistente ha sido con el haplotipo DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04 que codifica DR8 y DQ4, siendo DR8 el que está asociado a la AIJ. Los alelos DR8, DR5, DR6, DPB1*0201 y ciertos alelos DQ son más frecuentes en niños con AIJo.

Aparte del sistema HLA, se ha encontrado relación de la AIJo con variantes y polimorfismos de los genes que regulan las interleuquinas. Una es la variante del gen de la IL-1 β (IL-1A2). Este gen también se relaciona con la presencia de uveítis.

Los factores de riesgo para la aparición de uveítis son: el sexo femenino, la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), la presencia de HLA-DR5 y el HLA-DR1, el inicio de la artritis en una edad temprana (dos años de edad o menos) y durante los primeros años de evolución de la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la AIJo es desconocida. La teoría más aceptada es la de la existencia de una base genética, todavía no definida, que determina una respuesta inmunitaria anómala a ciertos estímulos exógenos. Los desencadenantes de la enfermedad pueden ser infecciones víricas, bacterianas, agentes físicos o situaciones de estrés. El hecho del inicio en edades tan tempranas ha hecho sospechar que las infecciones víricas sean el agente desencadenante principal, pero no se ha llegado a determinar. Entre los virus que más se han relacionado están el Epstein-Barr, varicela y parvovirus B19.

La secuencia más probable sería la siguiente: una base genética sobre la que actúa un agente externo; que pone en marcha la activación del sistema inmune adaptativo con producción de autoanticuerpos, complemento y linfocitos T (CD4); de tal forma que provoca la amplificación de la respuesta inmune aumentando la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α) frente a las antiinflamatorias; proliferación de sinoviocitos con destrucción celular y alteración del cartilago articular. En el líquido articular se encuentra aumento de linfocitos Th17 que son proinflamatorios y se da una disminución de los linfocitos T reguladores.

CLÍNICA

La AIJo afecta a niños menores de 6 años, especialmente a niñas, con máxima incidencia en el segundo y tercer año de vida. Se denomina forma AIJo persistente cuando en los 6 primeros meses de la enfermedad se produce artritis en un máximo de 4 articulaciones. Si después de 6 meses de evolución se afectan 5 o más articulaciones se denomina AIJo extendida.

La artritis suele debutar con cojera de predominio matutino, con rigidez y tumefacción articular, siendo frecuente que los niños ni se quejen de dolor ni se observe enrojecimiento. Generalmente, afecta a articulaciones grandes, más frecuente en rodillas (Fig. 4.1) seguida de tobillos, aunque a veces también puede afectar las muñecas y los codos, rara vez las caderas. El inicio suele ser



FIGURA 4.1.
Monoartritis
de rodilla..

monoarticular, típicamente la rodilla. El curso de la artritis suele ser intermitente, se alternan periodos de actividad con remisión, aunque en algunos casos la actividad es persistente.

Estos niños no tienen síntomas sistémicos y, a excepción de la uveítis crónica, las manifestaciones extraarticulares son inusuales.

Las complicaciones más significativas son la diferencia en la longitud de las piernas, talla baja y uveítis. Durante la actividad de la enfermedad las anomalías en el crecimiento pueden ser generalizadas o limitadas a una extremidad o articulación. Estas anomalías son frecuentes en la rodilla, donde se observa sobrecrecimiento óseo de la pierna afecta y engrosamiento respecto a la contralateral, así como atrofia periarticular.

La incidencia de la uveítis varía en función de las series, pero ocurre aproximadamente en el 20-45% de estos niños. Suele ser anterior crónica y es asintomática, por lo que es primordial seguir los protocolos establecidos (ver capítulo de Uveítis). La artritis suele preceder al desarrollo de uveítis y el riesgo de aparición es mayor en los primeros años de evolución de la enfermedad. Los niños con AIJo y ANA positivo suelen tener con mayor frecuencia un debut de la enfermedad antes de los 2 años, sexo femenino, presencia de HLA-DR5 y HLA-DR1 y afectación ocular.

No existen pruebas diagnósticas de laboratorio para la AIJo. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) son normales o discretamente

elevadas. Los niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas suelen ser normales, y la presencia de anomalías marcadas en estos parámetros debería sugerir un diagnóstico distinto de AIJo.

Los ANA están frecuentemente presentes a títulos bajos o moderados (1:160-1:640) en el 65% de estos niños, particularmente en niñas y en aquellos con iridociclitis/uveítis. El resto de autoanticuerpos, incluido el ADN de doble cadena y los antígenos nucleares extraíbles, rara vez son detectables.

El FR es negativo y los anticuerpos que reaccionan con péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) IgA en muy pocas ocasiones se han demostrado en niños con oligoartritis.

En algunos trabajos se describen anticuerpos anti-cardiolipina en hasta el 46% de los niños con oligoartritis; sin embargo, generalmente son transitorios y sin repercusión clínica. El análisis rutinario del líquido sinovial no distingue un tipo de AIJ de otro. Ante una artritis se debe realizar artrocentesis para el estudio del líquido sinovial, alivio del dolor y recuperación de la movilidad. El líquido es moderadamente inflamatorio, con recuento celular entre 5.000 a 20.000 células/mm³, con predominio de leucocitos polimorfonucleares..

En cuanto a las pruebas de imagen, los cambios radiográficos en la oligoartritis son similares a los observados en otros tipos de artritis, aunque menos frecuentes y menos graves. La radiología simple puede mostrar aumento de partes blandas y sobrecrecimiento óseo, el cual es común, especialmente en la rodilla; aparece en más del 20% de los niños al inicio de la enfermedad y es más frecuente durante el curso de la enfermedad. También puede ocurrir una maduración precoz, particularmente en la muñeca.

La ecografía Doppler musculoesquelética de alta resolución aporta una evaluación más objetiva de los procesos peri e intraarticulares. Es más sensible que la exploración clínica para detectar derrame articular, hipertrofia sinovial, incluso sinovitis subclínica e hipereemia. Se utiliza además para monitorizar la respuesta al tratamiento y no requiere sedación. Es útil de guía para artrocentesis e infiltraciones y puede detectar cambios tempranos en el grosor del cartílago, por lo que se considera una herramienta adecuada para el diagnóstico y seguimiento de la AIJ.

En los casos en los que la ecografía no es concluyente o se requiere estudio de una articulación poco accesible, se utiliza la resonancia magnética con gadolinio, que nos puede confirmar la presencia de sinovitis, aumento del líquido intraarticular y la presencia de edema de la médula ósea. Su principal utilidad consiste en diferenciar otras causas de tumefacción de las articulaciones, particular-

TABLA 4.2. Diagnóstico diferencial de monoartritis.

Aguda	Crónica
• Traumatismo • Causa infecciosa – Artritis séptica – Artritis reactiva • Enfermedad reumática • Malignidad – Leucemia – Neuroblastoma • Hemofilia	• Artritis idiopática juvenil – AIJ oligoarticular – AIJ artritis-entesis – AIJ artritis-psoriasis • Sinovitis vellonodular • Sarcoidosis, síndrome de Blau • Tuberculosis • Hemofilia • Pseudoartrosis • Síndromes autoinflamatorios

mente en niños con monoartritis. Su utilización en niños menores de 5 años suele requerir sedación.

Son características de mal pronóstico la afectación de cadera, columna cervical, muñeca o tobillo, la elevación marcada o prolongada de VSG o PCR o la evidencia radiográfica de daño articular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico según los criterios ILAR se hará en aquellos niños que antes de los 16 años debuten con una artritis que afecte hasta 4 articulaciones en los primeros 6 meses desde el comienzo tras descartar otras causas. Los criterios de exclusión se exponen en la tabla 4.1.

Es esencial que ante un niño con artritis o artralgiás inflamatorias sea remitido a un equipo especializado en reumatología pediátrica para llegar al diagnóstico e instaurar un tratamiento precoz. Una vez se tenga la sospecha de AIJ, un examen con lámpara de hendidura realizado por un oftalmólogo experimentado es fundamental para excluir la posibilidad de uveítis asintomática, tan pronto como sea posible después del diagnóstico de oligoartritis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la AIJo incluye otras causas de monoartritis-oligoartritis y los otros subtipos de AIJ, particularmente AIJ poliarticular, psoriásica y la asociada a entesitis. Se precisa diferenciar las causas más frecuentes, como traumatismos, y las más graves, como infecciones o neoplasias. La AIJo no suele presentar fiebre, erupciones, síntomas constitucionales ni manifestaciones sistémicas, a excepción de la uveítis. Si el niño presenta clínica sistémica, debe realizarse una investigación completa para excluir malignidad, infección u otras enfermedades.

En un niño con monoartritis de reciente aparición (< 72 horas), el diagnóstico diferencial incluye trauma-

tismo (esguince), artritis séptica, hemartros (hemofilia, hemangioma o malformación arteriovenosa intraarticular) y malignidad (Tabla 4.2). Si una articulación es extremadamente dolorosa y eritematosa o si el niño tiene fiebre, siempre se indica la aspiración inmediata de la articulación para excluir la artritis séptica u osteomielitis. La artritis séptica se presenta con dolor e impotencia funcional, fiebre, deterioro del estado general con leucocitosis, desviación izquierda y elevación de reactantes de fase aguda; en el estudio del líquido sinovial nos encontraremos con > 50.000 leucocitos/mm³, con predominio de polimorfonucleares, glucosa baja y cultivos positivos; los hemocultivos pueden ser positivos en torno al 50% de los casos y es interesante añadir el estudio de *Kingella kingae* que en adultos no suele verse.

La artritis de cadera u hombro es extremadamente rara al inicio o durante el curso de AIJo. Ante la afectación de cadera en un niño muy pequeño, en primer lugar debe considerarse un proceso séptico o sinovitis transitoria. En los niños con sinovitis transitoria de la cadera, el dolor puede ser intenso, pero el proceso es autolimitado y dura una o pocas semanas. En el niño mayor, la osteonecrosis de la cabeza femoral (enfermedad de Legg-Calvé-Perthes) es una consideración diagnóstica. En la adolescencia la epífisis de cabeza femoral deslizada inicialmente puede simular una AIJ. En niños mayores, la artritis asociada a entesitis puede manifestarse con afectación de una o ambas caderas.

Si la monoartritis es de larga duración, es muy poco probable que sea por traumatismo, malignidad e infección, excepto que se trate de una infección tuberculosa. La biopsia sinovial por artroscopia es útil en niños con monoartritis crónica en quienes se sospeche una enfermedad granulomatosa-TBC, y el cultivo y examen microscópico del tejido sinovial pueden ser más eficientes que el cultivo del líquido en este caso. Además, se aconseja realizar una PPD o QuantiferON.

La artritis es una de las manifestaciones tardías más comunes de la enfermedad de Lyme, por lo que interesa concretar en la historia antecedentes relacionados con aspectos rurales, picaduras de garrapata, etc., y pedir serologías de *Borrelia*. Tiene preferencia por articulaciones grandes, sobre todo la rodilla, pero casi cualquier articulación puede verse afectada. El diagnóstico se basa en pruebas serológicas.

La inflamación episódica de una sola articulación grande también puede ser causada por una sinovitis vellonodular pigmentada aunque es muy poco frecuente. Es más común en varones con líquido sinovial hemorrágico con microesferas de lípidos birrefringentes y células espumosas. La resonancia magnética sirve para orientar el diagnóstico, ya que permite identificar hemosiderina intraarticular, derrame articular e hiperplasia sinovial sin evidencia de destrucción articular importante.

Las enfermedades neoplásicas pueden presentarse con dolor musculoesquelético, pero son una causa infrecuente de dolor monoarticular en la infancia. Tanto la leucemia linfocítica aguda que puede expresarse con metástasis óseas, como el neuroblastoma con rarefacción metafisaria, pueden presentarse con dolor articular en el mismo grupo de edad que la AIJo. En general, estos niños tienen un dolor más severo, dolor periarticular y afectación general llamativa. Debe sospecharse en niños con anemia, elevación marcada de VSG, de LDH y de la uricemia. En algunos niños directamente se observan células neoplásicas en el frotis periférico.

En un niño con reactantes elevados, anemia y desarrollo ponderal bajo con oligoartritis deberíamos descartar una enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Un tercio de los niños con EII desarrollan artritis, y la artritis puede preceder a la aparición de síntomas gastrointestinales de meses a años.

En caso de artritis reactiva, esta generalmente se resuelve en cuestión de semanas. Se describen casos de oligoartritis en contexto de VIH. Otras causas de derrame sinovial doloroso: anomalía estructural interna (menisco discoide u osteocondritis disecante o dislocación rotuliana recurrente). La afectación recurrente se ha descrito en la enfermedad celíaca asintomática. Raras causas de monartritis crónica, como tuberculosis, sarcoidosis, hemangioma intraarticular o malformación arteriovenosa, lipomatosis arborescente o condromatosis sinovial, también deben considerarse y algunas de estas pueden presentarse como pseudoartrosis. Las diversas formas de osteólisis idiopática pueden simular la artritis de un número limitado de articulaciones (por ejemplo, muñecas) al inicio. Algunas enfermedades autoinflamatorias, como el déficit de mevalonato kinasa, puede expresarse mediante artritis crónica.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento consiste en lograr la remisión total sin secuelas.

El tratamiento suele ser escalonado. En ausencia de factores de mal pronóstico y ante afectación articular leve de la enfermedad (una articulación activa, VSG o PCR normal, evaluación global del médico < 3/10, evaluación global de los padres < 2/10), el tratamiento consiste en realizar artrocentesis e infiltración intraarticular de corticosteroides y añadir antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Algunas guías recomiendan iniciar el tratamiento con AINE por un período de 6-8 semanas. Otras guías recomiendan el uso de AINE durante el estudio de la artritis y su mantenimiento mientras la infiltración intraarticular u otro tratamiento de fondo hace efecto. Los corticoides sistémicos pueden ayudar a controlar la actividad inflamatoria, aunque se intenta un uso a baja dosis y el menor tiempo posible por sus efectos secundarios.

Para las infiltraciones intraarticulares, se usa preferiblemente hexacetónido de triamcinolona, 1-1,5 mg/kg con un máximo de 40 mg en articulaciones grandes como la rodilla, la cadera y el hombro; 0,5 mg/kg en codo y tobillo con un máximo de 20 mg y un máximo de 10 mg en muñeca y pequeñas articulaciones. Hay trabajos en los que han destacado la efectividad de los corticosteroides intraarticulares para prevenir la desigualdad en la longitud de las extremidades, especialmente en la rodilla. La inyección intraarticular de glucocorticoides debería mejorar la artritis durante al menos cuatro meses. Durante este tiempo, el fisioterapeuta puede recomendar estiramientos pasivos y activos para mantener el rango de movimiento.

Se recomienda introducir un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) sintético, generalmente metotrexato (MTX), ante persistencia de la actividad de la enfermedad que no responde al tratamiento inicial, necesidad de infiltraciones repetidas o actividad moderada con factores de mal pronóstico. El MTX se usa a dosis de 0,30 a 0,65 mg/kg/semana o 10-15 mg/m²/semana y suplemento de 5 mg de ácido fólico a las 24 horas. Está disponible por vía oral y si no es efectivo o presenta intolerancia gástrica se usa la vía subcutánea, que se ha visto tiene un 15% mayor biodisponibilidad que por vía oral. Múltiples estudios han demostrado su eficacia ante la actividad y la progresión radiológica. La sulfasalazina y la leflunomida (10 mg/día en niños de 20-40 kg y 20 mg/día en niños > 40 kg) son FAME alternativos disponibles en caso de contraindicaciones o intolerancia al metotrexato.

En caso de que la actividad persista a pesar del tratamiento con FAME sintético durante 3 meses, está indicado el paso a tratamiento biológico anti-TNF como primera línea (adalimumab o etanercept). En caso de fallo

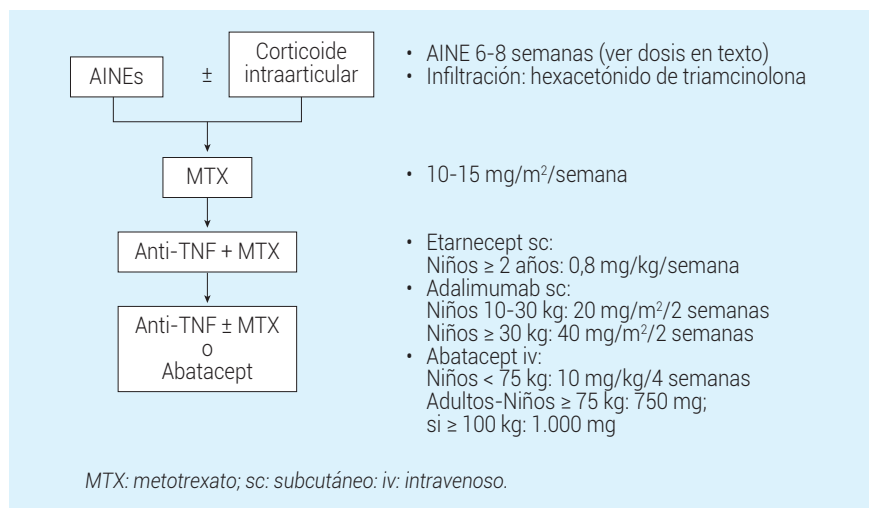


FIGURA 4.2. Algoritmo terapéutico de AIJ oligoarticular.

de alguno de ellos, está aceptado el cambio a otro anti-TNF o a abatacept (Fig. 4.2).

Algunos autores proponen disminuir el FAME una vez logrado el control de la enfermedad con el biológico; por otro lado, hay evidencia de que mantenerlo disminuye el riesgo de aparición de anticuerpos contra el fármaco, pero no hay una norma establecida. Los FAME sintéticos y biológicos se ajustan a la necesidad de cada paciente y su manejo ante datos de remisión se podrá ver en el capítulo de "FAME biológicos". Infliximab y adalimumab se usan además para tratar la uveítis en estos niños cuando el tratamiento tópico y los FAME fallan.

La terapia física y rehabilitadora son indispensables, y el manejo quirúrgico de la oligoartritis rara vez es necesario.

PRONÓSTICO

El curso de la AIJo es variable y el pronóstico en niños con oligoartritis ha mejorado considerablemente en los últimos 15 años. En los niños con AIJo persistente la enfermedad puede entrar en remisión; en algunos trabajos se acerca incluso al 50% el número de niños que a los 10 años están sin tratamiento, aunque pueden aparecer brotes de la enfermedad algunos años después. En la AIJo extendida es menos frecuente la remisión. La uveítis sigue siendo un problema preocupante, pero con los protocolos que se siguen actualmente es menos frecuente ver complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnal C. Concepto, aproximación epidemiológica y caracterización de la artritis idiopática juvenil. En: López Roble-

dillo JC (editor). Monografía SER. Reumatología Pediátrica. Panamericana; 2006.

- Blazina Š, Markelj G, Avramović MZ, Toplak N, Avčin T. Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide. Paediatr Drugs. 2016; 18: 397-412.
- De Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Prot Diagn Ter Pediatr. 2014; 1: 1-8.
- Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017; 29: 523-9.
- Martini A, Ravelli A, Avčin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019; 46: 190-7.
- Marzetti V, Breda L, Miulli E, Filippetti F, Mancini C, Chiarelli F, et al. Clinical characteristics of juvenile idiopathic arthritis in an area of central Italy: a population-based study. Ann Ig. 2017; 29: 281-92.
- Petty Ross E, Lindsley CB. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editores). Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016. p. 229-37.
- Puche M, López Montesinos B, Calvo Penadés I. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. Prot Diagn Ter Pediatr. 2014; 1: 9-19.
- Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. Neuroimmunomodulation. 2015; 22: 112-118
- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine. 2014; 8: 112-7.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Rosa Roldán Molina, Beatriz Ruiz Sáez

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio poliarticular, según la clasificación de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), se define como la presencia de artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad, con factor reumatoide (FR) negativo (poliartritis FR negativa), o (poliartritis FR positiva) en presencia de dos o más determinaciones de FR (IgM) positivas con al menos tres meses de separación entre ellas. De acuerdo con los mismos criterios de clasificación ILAR, se excluyen de esta categoría aquellos pacientes con: a) psoriasis o historia de psoriasis en familiares de primer grado; b) artritis en un varón HLA-B27 + que comienza con la enfermedad después de los seis años de edad; c) antecedentes de: espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en familiar de primer grado; y d) pacientes diagnosticados de AIJ sistémica (Tabla 5.1).

Representa del 20% al 30% de todos los casos de AIJ (el 10% correspondería a la forma FR positiva y el 20% a la FR negativa).

INMUNOPATOGENIA

Toda discusión sobre epidemiología y patogenia se complica por el hecho de que la AIJ es una enfermedad muy heterogénea y fenotípicamente muy diferenciada, lo que sugiere distintos mecanismos fisiopatológicos implicados en las distintas formas de presentarse la enfermedad. En la categoría que nos ocupa va a predominar la alteración de la inmunidad adaptativa, tanto celular como humoral, dando lugar a una respuesta autoinmune mediada por células T.

Al igual que en la mayoría de los trastornos autoinmunes, la AIJ es una enfermedad de etiología desconocida y origen multifactorial, resultado de la interacción entre factores genéticos, mecanismos inmunes y exposiciones

ambientales que contribuyen al desencadenamiento de la enfermedad.

Predisposición genética

Numerosos estudios han descrito asociaciones entre AIJ y diversos alelos de HLA de clase I y II reforzando la hipótesis de la existencia de una alteración en la inmunidad adaptativa, así las diferentes formas clínicas presentan diferentes patrones de herencia no mendeliana. Los antígenos de clase II, HLA-DR1 y DR4, han sido relacionados con las formas poliarticulares, específicamente el HLA DRB1 *08 con las formas poliarticulares FR negativo y el DRB1 *0401 con formas poliarticulares FR positivas, que presentan una enfermedad similar a la artritis reumatoide (AR) del adulto (Tabla 5.2).

Hipótesis de epítipo compartido HLA-DR1/DR4: la única forma de AIJ en la que puede sostenerse la hipótesis del epítipo compartido, es en niños mayores con enfermedad poliarticular que tienen FR (IgM) positivo. Estos pacientes tienen el equivalente infantil de la AR en adultos; representan menos del 10% de todos los pacientes con AIJ y presentan peor pronóstico articular.

Otros genes, no relacionados con HLA, que confieren riesgo para el desarrollo de la enfermedad (PTPN22, STAT4 y PTPN2), son la mayoría reguladores de la producción de citoquinas.

Factores ambientales

Entre los factores ambientales que pueden actuar como desencadenantes de la enfermedad, se han descrito infecciones virales (gripe A, rubéola, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr) y bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*, estreptococo del grupo A); por mimetismo molecular o incrementando la inmunogenicidad frente a autoantígenos (daño en los tejidos articulares y activando las células presentadoras de antígenos). Otros factores ambientales son: estrés psicológico, traumatismos, alteraciones hormonales, tabaquismo materno, vacunaciones... que

TABLA 5.1. Criterios de clasificación de la artritis idiopática juvenil. Edmonton 2001.

Criterios de clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ)		
Artritis de inicio antes de los 16 años		
De más de 6 semanas de duración		
De causa desconocida (requiere excluir otras causas de artritis)		
Categorías de AIJ		
	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
AIJ poliarticular FR positivo	- Artritis ≥ 5 articulaciones en los primeros 6 meses - FR de tipo IgM positivo en 2 o más ocasiones separadas al menos 3 meses durante los primeros 6 meses de enfermedad	- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o familiar de primer grado - Artritis de inicio a partir de los 6 años en varón - HLA-B27 positivo - EA, ARE, SI con EII, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda en el paciente o en familiar de primer grado - AIJ sistémica en paciente
AIJ poliarticular FR negativo	- Artritis en ≥ 5 articulaciones en los primeros 6 meses - FR negativo	- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o familiar de primer grado - Artritis de inicio a partir de los 6 años en varón - HLA-B27 positivo - EA, ARE, SI con EII, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda en el paciente o en familiar de primer grado - FR de tipo IgM positivo en 2 ocasiones separadas 3 meses - AIJ sistémica en paciente

AIJ: artritis idiopática juvenil; EA: espondilitis anquilosante; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ARE: artritis relacionada con entesitis; FR: factor reumatoide; HLA: antígeno leucocitario humano; SI: sacroilitis.
 Adaptado de: Petty RE, et al. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.

TABLA 5.2. Diferencias etiopatogénicas en AIJ.

	AIJ sistémica	AIJ oligoarticular/poliarticular	AIJ artritis-entesitis/ psoriásica
Inmunidad	Innata	Adaptativa	Adaptativa
Principal célula patogénica implicada	Fagocitos	Linfocitos T CD4 +	Linfocitos T CD8 +
Mecanismo	Activación anómala fagocitos	- Desequilibrio entre células Th1/ Th17 y células T reguladoras - Fallo tolerancia a autoantígenos	Activación CD8
Mediadores	IL-1, IL-6, IL-18, proteínas S100	Interferón γ, IL-17	TNF-α
Asociación genética	- No asociación con genes HLA - Asociación con polimorfismo en genes IL-6 y del factor de inhibición del macrófago	Asociación con genes HLA (HLA-A2: oligoarticulares, HLA-DRB1: poliarticulares con FR negativo, HLA-DR4: poliarticulares con FR positivo)	- Asociación con genes HLA (HLA-B27) - Asociación con polimorfismo en gen del receptor IL-23

AIJ: artritis idiopática juvenil; IL: interleucina; Interferón γ : interferón gamma; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; FR: factor reumatoide; HLA: antígeno leucocitario humano.
 Tomada de: Urbaneja E, Solís P. *Pediatr Integral.* 2017; XXI: 170-82

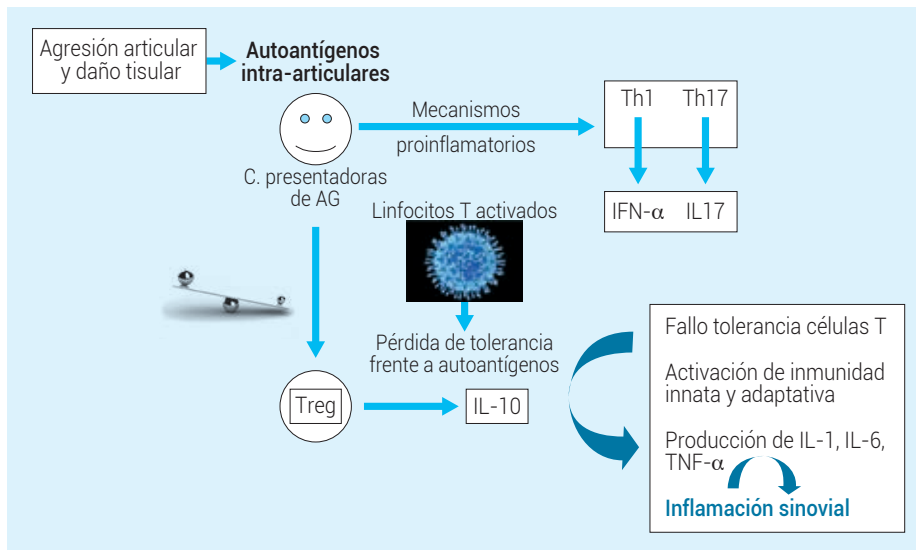


FIGURA 5.1. Fisiopatología de la AIJ poliarticular FR3. (Adaptada de: Modesto C, Gámir ML. *Artritis idiopática juvenil*. 1ª ed. Marge Médica Books; 2011).

inducirían igualmente una alteración de los mecanismos de regulación inmunitaria en un paciente genéticamente predispuesto.

Mecanismos inmunes

La alteración de los mecanismos de regulación inmunitaria del sistema inmune adaptativo está dirigida frente a autoantígenos (moléculas propias de las estructuras intraarticulares y/o periarticulares como agregados y sus productos de degradación, fibrina y metaloproteinasas expuestos tras un daño tisular local) por linfocitos T activados, que finalmente llevará a la inflamación sinovial (Fig. 5.1). La inflamación sinovial será el resultado de la pérdida de tolerancia frente a autoantígenos y al desequilibrio entre los mecanismos proinflamatorios (IFN-alfa e IL-17 a través de células Th1 y Th17 activadas) y antiinflamatorios o reguladores (IL-10 por células Treg). La activación de la respuesta inmune adaptativa también determina la activación de la respuesta inmunitaria innata, involucrando a macrófagos, neutrófilos y sinoviocitos, que contribuyen a la inflamación sinovial mediante la producción de otras citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa) y así se perpetúa la respuesta inflamatoria. La presencia de autoanticuerpos (ANA, FR), inmunoglobulinas, activación del complemento e inmunocomplejos circulantes corrobora la participación de la inmunidad humoral.

Señalar que en este contexto, se produce un aumento de las alarminas o moléculas DAMP (*Damage Associated Molecular Patterns*), como las proteínas S100 y las proteínas de choque térmico HSP (*heat shock proteins*), útiles como biomarcadores, al ser un reflejo del proceso inflamatorio.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen discrepancias entre los distintos estudios epidemiológicos, encontrándose resultados muy variables respecto a la incidencia y prevalencia; probablemente las diferencias genéticas poblacionales y factores ambientales de las distintas zonas geográficas contribuyan a esta variabilidad. La AIJ poliarticular FR negativa es la segunda categoría en frecuencia en nuestro medio precedida por la forma oligoarticular.

Más frecuente en el sexo femenino y con una distribución bimodal en la edad de inicio: el primer pico entre los 2 y 5 años, y el segundo entre 10 y 14 años de edad. Esta distribución por edades sugiere que esta categoría de AIJ podría incluir dos enfermedades distintas según la edad de inicio.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la AIJ poliarticular es variada, según patrones basados en la edad de inicio (niños < o > 10 años y adolescentes) y en la presencia o no de FR.

AIJ poliarticular FR negativo

Es la forma más frecuente en la edad infantil (niñas < 10 años), representando el 80-90% de la AIJ poliarticulares. Su presentación no es homogénea, de manera que engloba distintos subgrupos con diferentes características:

- Aproximadamente un 20% de pacientes son niñas entre 2 y 6 años, con un inicio agudo de síntomas generales inespecíficos (astenia, anorexia, febrícula, adenopatías o hepatoesplenomegalia) y poliartritis

simétrica que afecta a pequeñas y grandes articulaciones (con signos inflamatorios activos: tumefacción, aumento de temperatura, derrame, hipertrofia sinovial, limitación y dolor a la palpación o la movilización), son niñas que expresan irritabilidad, adoptando posturas de defensa articular y evitan caminar. Con elevación de reactantes de fase aguda y anticuerpos antinucleares (ANA) negativos. Es un tipo de inicio que recuerda a la artritis sistémica.

- b. En torno a otro 20% de los casos son niñas entre 2 y 4 años que inicia una poliartritis asimétrica de inicio intermitente/aditivo que afecta entre 5 y 8 articulaciones de distribución asimétrica y predominio en miembros inferiores con frecuentes secuelas en forma de dismetría y deformidades en valgo. Más del 50% de estas niñas presentan ANA positivos y mayor riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica (5-10%). Se asocia al HLA-DRB1*0801. Este tipo de inicio recuerda a una oligoartritis extendida.
- c. Casi la mitad de los casos son niños entre 6-9 años, que presentan una poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones de curso progresivo y lento. Con VSG elevada y ANA negativos (Fig. 5.2).
- d. Finalmente, un grupo de pacientes presentan lo que se denomina "sinovitis seca", caracterizada por la aparición de forma progresiva de contracturas articulares en flexión con rigidez y limitación a la movilidad articular sin apreciarse una clara tumefacción articular ni derrame. Son casos muchas veces de difícil diagnóstico al no apreciarse inflamación clínica, con normalidad en los reactantes de fase aguda y habitualmente pobre respuesta al tratamiento, ocasionando lesión articular estructural significativa.

AIJ poliarticular FR positivo

Característicamente comienza en la adolescencia con preferencia del sexo femenino (niñas > 10 años). La enfermedad cursa como una poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones de manos y pies, pudiendo afectar también a grandes articulaciones (rodillas, tobillos, caderas), columna cervical y articulaciones temporomandibulares, tendencia a producir rigidez matutina y nódulos reumatoides en el 30% de los pacientes en las superficies de extensión de codos, siendo este hallazgo excepcional en otras formas de AIJ. Las manifestaciones extraarticulares como insuficiencia aortica o neumonitis intersticial, son raras. Además de la presencia de FR (IgM) que debe confirmarse en dos determinaciones separadas por tres meses, también son habituales los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA).

El pronóstico articular es peor que en otras categorías por el desarrollo de erosiones óseas y deformidades



FIGURA 5.2. AIJ poliarticular FR negativo.

articulares (dedos fusiformes, contracturas en flexión, desviación radial de metacarpofalángicas, subluxación del carpo). La afectación de caderas empeorará el pronóstico. Se asocia al HLA-DR4 como sucede en adultos con AR.

DIAGNÓSTICO

No existen marcadores biológicos o de imagen específicos de la enfermedad, que confirmen el diagnóstico de AIJ. Se trata, por tanto, de un diagnóstico clínico (artritis en más de cinco articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad) y de **exclusión** tras descartar mediante la historia clínica y los hallazgos de exploraciones complementarias otras causas de artritis en la infancia (infecciones, neoplasias, traumatismos y otras enfermedades inflamatorias).

Pruebas de laboratorio

No existe un marcador de laboratorio que sea diagnóstico de AIJ, podemos encontrar elevación de VSG, anemia (hemoglobina < 11 g/dl), patrón inflamatorio, leucocitos y plaquetas normales o ligeramente elevadas y elevación de otros reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina) que se correlacionan con

TABLA 5.3. Recomendaciones, nivel de evidencia, grado de recomendación y grado de acuerdo, para la AIJ en relación con la ecografía y la resonancia magnética.

Número	Recomendaciones artritis idiopáticas juveniles	NE; GR; GA
11	La ecografía y la resonancia magnética (proliferación sinovial y derrame articular) pueden utilizarse como complemento a la evaluación clínica en el diagnóstico de AIJ en niños	NE 2a; GR B; GA 100%
12	La ecografía es la técnica idónea para realizar infiltraciones guiadas por imagen en la AIJ	NE 2a; GR B; GA 100%

AIJ: artritis idiopática juvenil; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; NE: nivel de evidencia.

Adaptada de: Uson J, et al. *Reumatol Clin.* 2018; 14: 27-35.

la actividad de la enfermedad. Los ANA positivos (patrón homogéneo) se relacionan con un mayor riesgo de uveítis, aparecen en el 25% de las formas poliarticulares FR negativo, pero no se correlacionan con una mayor agresividad de la artritis.

El FR es el principal marcador inmunológico, para clasificar al paciente, ya diagnosticado, en una categoría determinada. El HLA clase II, HLA DR4 (DRB1*0401) tiene una fuerte asociación con la AIJ poliarticular FR positivo, el HLA-DP3 y HLA DRB1 *08 se asocia a la AIJ poliarticular FR negativo.

El análisis del líquido articular muestra un patrón inflamatorio con cultivo negativo.

Pruebas de imagen

La **radiografía simple** permite descartar otras causas ortopédicas o tumorales y valorar secuelas en los casos más evolucionados (disminución del espacio articular, erosiones).

La ecografía (ECO) y la resonancia magnética (RM) son técnicas de gran utilidad en la práctica clínica diaria, tanto en el proceso diagnóstico como en el manejo terapéutico, pero siempre como complemento de la evaluación clínica.

La **ECO articular** se puede considerar la mejor técnica de imagen por su inocuidad, fácil realización y bajo coste, es capaz de detectar la presencia de sinovitis (hipertrofia sinovial, derrame articular), tenosinovitis y lesiones quísticas articulares o periarticulares. También permite la realización guiada de técnicas como artrocentesis y/o infiltraciones. La **RM** es la mejor técnica para valorar articulaciones (temporomandibulares, caderas, sacroiliacas). Ambas técnicas tienen mayor sensibilidad en la detección de sinovitis y daño estructural que la radiografía simple.

Recientemente, EULAR-PreS y el Grupo de Trabajo de Ecografía de la Sociedad Española de Reumatología (SER) han publicado las primeras recomendaciones sobre el uso de pruebas de imagen (ECO y RM) para el manejo de AIJ en la práctica clínica, basadas en la mejor evidencia disponible hasta la actualidad (Tabla 5.3).

Respecto al diagnóstico, no existen actualmente hallazgos de ECO ni de RM específicos que permitan establecer un diagnóstico definitivo de AIJ, pero junto a la historia clínica y el resto de pruebas complementarias, permitirán mejorar el diagnóstico precoz de la AIJ. A diferencia de la RM, la ECO permite la exploración de múltiples articulaciones, conocer mejor la extensión de la AIJ y ayudar a la clasificación precoz de los niños en sus diferentes categorías.

Respecto a su valor en el pronóstico y la monitorización de la respuesta terapéutica, la investigación es escasa en la AIJ. Ambas técnicas (ECO y RNM) son útiles para controlar la actividad de la enfermedad y para detectar inflamación subclínica en pacientes que aparentemente están clínicamente inactivos. No obstante, los datos de los estudios realizados hasta el momento en niños con AIJ en remisión clínica, no permiten definir posibles actuaciones terapéuticas, basadas únicamente en los cambios identificados con estas técnicas de imagen.

Recientes estudios han evidenciado que pacientes con inflamación subclínica detectada por ECO tienen más probabilidades de desarrollar actividad y progresión de la enfermedad, dentro de los primeros 6 meses de seguimiento. Aun así, los autores se planean que estos hallazgos deben ser incluidos junto a otros posibles biomarcadores en la evaluación global de los niños con AIJ en remisión, pudiendo tener implicaciones en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se trata de un diagnóstico de *exclusión*, mediante la historia clínica y los hallazgos de exploraciones complementarias de otras causas de artritis en la infancia (Tabla 5.4).

COMPLICACIONES Y MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Algunas complicaciones específicas de la AIJ poliarticular son derivadas de la propia artritis y otras son manifestaciones clínicas extraarticulares asociadas a esta categoría de AIJ, empeorando su pronóstico.

TABLA 5.4. Diagnóstico de exclusión en la AIJ poliarticular.

Artritis infecciosa
- Bacterianas (tuberculosis, <i>Brucella</i>, <i>Gonococo</i>, <i>Meningococo</i>, estafilococo, bacilos gram negativos, endocarditis) - Virales (Parvovirus B19, enterovirus, adenovirus, VEB, CMV, rubéola, VHB, VIH, varicela-zoster) - Micóticas - Enfermedad de Lyme
Artritis reactivas
<i>Salmonella</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Chlamydia</i> <i>Campylobacter</i> - Fiebre reumática y artritis postestreptocócica
Enfermedades hematológicas
- Leucemia - Linfoma - Hemofilia - Drepanocitosis
Enfermedades neoplásicas
- Histiocitosis - Neuroblastoma
Enfermedades del tejido conectivo
- Lupus eritematoso sistémico - Dermatomiositis - Esclerodermia y síndromes asociados - Enfermedad mixta del tejido conectivo - Enfermedad de Sjögren - Panarteritis nodosa - Enfermedad de Kawasaki - Granulomatosis de Wegener - Enfermedad Behçet
Trastornos osteoarticulares no inflamatorios
- Epifisiolisis/displasia epifisaria/paquidermodactilia/paquidermoperiostosis - Osteocondrosis - Distrofia simpático refleja - Traumatismos
Enfermedades metabólicas
- Mucopolisacaridosis - Artropatía diabética
Otras
- Sarcoidosis - Síndromes autoinflamatorios/enfermedad inflamatoria intestinal - Enfermedad de Castellman - Urticaria vasculitis

- Alteraciones del crecimiento:** la talla baja es el resultado de múltiples factores; la actividad, duración y gravedad de la enfermedad; problemas nutricionales; alteración del eje GH-somatomedinas y el tratamiento prolongado con corticoides. Otras alteraciones del crecimiento localizado se presentan en articulaciones con inflamación persistente provocando dismetrías en la longitud de extremidades, deformidades en valgo o asimetrías fáciles (micrognatia) en afectación de articulaciones temporomandibulares.
- Osteopenia y/o osteoporosis:** relacionada con la propia actividad de la enfermedad por acción de citocinas proinflamatorias, la inmovilización y el uso de corticoides. El control del proceso inflamatorio podría frenar su desarrollo.
- Nódulos reumatoideos:** aparecen en un 5-10% de los pacientes y se asocian a la positividad del FR.
- Manifestaciones oculares:** la uveítis anterior crónica asintomática se presenta en un 5-10% de los pacientes, asociada a la presencia de ANA y ausencia de FR. Se han establecido protocolos de seguimiento, para el *screening* de uveítis en pacientes con AIJ, con el fin de evitar complicaciones por diagnósticos tardíos (sinequias, queratopatía en banda, cataratas o aumento de la presión intraocular) que empeoraran el pronóstico y la agudeza visual. La frecuencia de revisiones oftalmológicas se harán en función del grado de riesgo de uveítis: según la categoría de AIJ, la edad de inicio, el tiempo de evolución y la presencia de ANA positivos, de acuerdo con las pautas establecidas en el "Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a AIJ" del Grupo de la Reunión Nacional de uveítis asociada a AIJ (ver capítulo 11).

EVOLUCIÓN

Los niños con inicio temprano de AIJ poliarticular, independientemente de la presencia o ausencia de (FR), tienen una baja probabilidad de desarrollar una remisión espontánea de la enfermedad.

Es prioritario realizar una evaluación adecuada pretratamiento, del nivel de actividad de la enfermedad (cuantificación de inflamación articular y su repercusión sistémica) y de la existencia de cualquier condición relacionada con un mal pronóstico. Después, valorar respuesta al tratamiento y finalmente determinar de forma objetiva la inactividad/remisión de la enfermedad.

Existen diferentes **instrumentos de medida** (ACR 30/50/70/90, criterios de remisión de Wallace, JADAS 10; 27; 71) que permiten valorar cambios en la actividad de la enfermedad y se aplican para evaluar y monitorizar evolución (ver capítulo 6).

JADAS-10; JADAS-27; JADAS-71

Evaluación global del paciente o padres	0-10
Evaluación global del médico	0-10
Número de articulaciones activas	0-10; 0-27; 0-71
VSG normalizada	

JADAS-27	Oligoartritis	Poliartritis
Remisión	<1	
Mínima actividad	1-2	1-3,8
Sintomatología aceptable	2-3	3,8-4,3
Enfermedad activa	> 3	> 4,3

Consolaro A, et al. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 658-66.

FIGURA 5.3. Definición de enfermedad inactiva, remisión clínica, mínima actividad y estado de síntomas aceptables según el *Juvenile Arthritis Score* (JADAS).

El **Juvenile Arthritis Disease Activity (JADAS)** considera: enfermedad inactiva, mínima actividad de la enfermedad, estado de síntomas aceptables y enfermedad activa. En la figura 5.3 se recogen las puntuaciones JADAS para cumplir las definiciones de las situaciones anteriores.

Según las **Recomendaciones de tratamiento de AIJ de ACR**, se debe valorar antes del inicio de la terapia, lo que se define como **baja actividad de la enfermedad** para AIJ poliarticular, cuando cumple los siguientes criterios: un máximo de cuatro articulaciones activas, marcadores inflamatorios normales, evaluación de la actividad global de la enfermedad por un médico menos de 4 (escala 0 a 10), y evaluación global del paciente/padres del bienestar general menos de 2 (escala de 0 a 10); y **alta actividad de la enfermedad**, como el cumplimiento de al menos tres de los siguientes criterios: un mínimo de ocho articulaciones activas, marcadores inflamatorios superiores a dos veces el límite superior de lo normal, evaluación de la actividad global de la enfermedad por un médico de al menos 7 (escala de 0 a 10), y una evaluación general del bienestar del paciente/padres de al menos 5 (escala de 0 a 10). La **actividad moderada** se define por no cumplir criterios de baja o alta actividad de la enfermedad.

Finalmente, se aplican los criterios de remisión de Wallace para valorar respuesta al tratamiento y la remisión de la enfermedad (Fig. 5.4).

Los **biomarcadores** que habitualmente se utilizan para medir actividad de la enfermedad, predecir el curso evolutivo, la respuesta a tratamiento y el riesgo de recaí-

Criterios de remisión de Wallace

No clínica sistémica (fiebre, adenopatías, rash, ...)
Evaluación global del paciente o padres = 0
No uveítis activa
No articulaciones activas
VSG y PCR normales
Rigidez matutina menor de 15 minutos
Remisión con medicación (6 meses con tratamiento)
Remisión sin medicación (12 meses sin tratamiento)

Wallace CA, et al. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2290-4.

FIGURA 5.4. Inactividad y remisión clínica en AIJ (Wallace, 2004).

das, son las proteínas S100A8/14 (MRP8/14) y S100A12 secretadas por neutrófilos y monocitos/macrófagos activados, su determinación puede ayudar a decidir que pacientes en remisión clínica podrían suspender o reducir tratamiento con menos riesgo de recaída (niveles elevados de MRP8/14 podrían predecir brote en pacientes con AIJ).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la AIJ ha mejorado en los últimos años, debido a los múltiples progresos en este campo: unidades especializadas en el manejo de estos pacientes y derivación precoz por atención primaria, uso racional de corticoides, inicio precoz de tratamiento sistémico y generalización de fármacos biológicos. No obstante, varía mucho en función del subtipo de la enfermedad y, en general, hasta un 40-50% de niños y adolescentes presentaran secuelas en la edad adulta o precisarán continuar con tratamiento.

Indicadores de mal pronóstico: número de articulaciones activas al inicio de la enfermedad, patrón de afectación articular simétrico, afectación de cadera y/o columna cervical, presencia de FR o positividad para (ACPA), actividad inflamatoria persistente o cambios radiológicos de daño articular en etapas tempranas de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Recomendaciones 'treat to target' de AIJ

Se convocó un Grupo de Trabajo de reumatólogos pediátricos para alcanzar un consenso sobre recomen-

daciones destinadas a definir una estrategia de "tratamiento hacia el objetivo" para AIJ, basado en la revisión sistemática de la literatura. Este grupo está convencido de que su aplicación en la práctica clínica mejorará significativamente los resultados de respuesta terapéutica de los pacientes.

Principios generales 'treat to target'

- a. Los objetivos y la estrategia terapéutica deben estar basados en decisiones compartidas entre los padres/paciente y el equipo de atención médica.
- b. La AIJ es un grupo heterogéneo de enfermedades que requiere distintos enfoques de tratamiento.
- c. El objetivo terapéutico es controlar los signos y síntomas inflamatorios para evitar daño estructural articular; y evitar comorbilidad y toxicidad de fármacos (precaución especial con glucocorticoides sistémicos que pueden tener un impacto devastador en la edad pediátrica); optimización del crecimiento lineal, desarrollo puberal, funcionalidad, calidad de vida y participación social del paciente.
- d. La ausencia de inflamación es esencial para lograr estas metas.
- e. Evitar el uso de corticoides sistémicos a largo plazo, para mantener el objetivo terapéutico. Indicaría que la terapia seleccionada no es suficiente para el control de la enfermedad.
- f. Mantener el objetivo terapéutico 'to target', mediante la evaluación regular de la actividad de la enfermedad y la adaptación de la terapia.

Recomendaciones 'treat to target'

1. El objetivo terapéutico principal de la AIJ es la remisión clínica (RC), lo que significa la ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria de la enfermedad, incluyendo manifestaciones extraarticulares. En línea con los criterios de Wallace o JADAS. Respecto a los biomarcadores que reflejan inflamación subclínica y los estudios de imagen (RM o ECO) que muestren sinovitis subclínica en pacientes en RC, comentar que actualmente no hay un papel establecido para la definición de remisión por imagen. Aunque se puede reconsiderar en una futura actualización de las recomendaciones.
2. La mínima actividad de la enfermedad (MAE) puede ser una alternativa como objetivo, en pacientes con enfermedad de larga data. Cualquier otro estado de mayor actividad, no sería aceptable y su presencia debería impulsar la adaptación terapéutica.
3. Para definir el objetivo terapéutico, las decisiones terapéuticas deben estar basadas en las características individuales de cada paciente (categoría de AIJ, gra-

vedad de la artritis, articulaciones afectadas columna cervical o cadera y la presencia de manifestaciones extraarticulares o comorbilidades) y *acordado con los padres/paciente*. La toma de decisiones terapéuticas debe guiarse por las recomendaciones de tratamiento para AIJ emitidas por ACR 2011, adaptadas al fenotipo de AIJ, nivel de actividad de la enfermedad y la presencia de características de mal pronóstico.

4. La actividad de la enfermedad debe ser evaluada y documentada regularmente utilizando un instrumento validado. Los criterios JADAS tienen como objetivo cuantificar el nivel absoluto de actividad de la enfermedad, proporcionando un número en una escala y son adecuados para guiar una estrategia de tratamiento en AIJ.
5. La frecuencia de las evaluaciones depende de la categoría de AIJ, nivel de actividad articular y presencia de manifestaciones extraarticulares.
6. Debe alcanzarse al menos un 50% de mejora en la actividad de la enfermedad en los primeros 3 meses y el objetivo terapéutico en 6 meses.
7. El tratamiento debe ajustarse hasta que se alcance el objetivo (mejorara el pronóstico), junto con las intervenciones no farmacológicas (fisioterapia y terapia ocupacional, salud ósea, manejo del dolor y apoyo psicológico).
8. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, este debe ser sostenido y monitorizado de forma continua para asegurarlo. El mantenimiento del objetivo terapéutico no necesariamente implica mantenimiento del tratamiento. La decisión de interrumpir o espaciar/disminuir dosis gradualmente, después de alcanzar la RC, debe basarse en la evidencia disponible. La tasa de recaída después de su retirada es sustancial, desafortunadamente. Hoy en día, no hay datos suficientes basados en la evidencia de ensayos clínicos o guías terapéuticas que apoyen esta elección, existiendo una gran variabilidad en las preferencias. No se dispone de un solo marcador fiable (biomarcador o de imagen) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir una exacerbación de la enfermedad después de la interrupción del tratamiento.

Por todo lo expuesto, el tratamiento va a precisar un enfoque multidisciplinar en unidades especializadas, con el objetivo terapéutico de alcanzar la RC (ausencia de inflamación), prevenir el daño articular, evitar secuelas físicas-psicológicas, asegurar un crecimiento adecuado manteniendo la calidad de vida. Es fundamental, por tanto, no demorar su inicio y aprovechar la "ventana terapéutica" al comienzo de la enfermedad, que podría ser decisivo en la evolución a largo plazo.

Las recomendaciones de tratamiento para AIJ publicadas por el *American College of Rheumatology* 2011 (ACR), son guía de referencia y están definidas en función del grado de actividad, los factores de mal pronóstico (apartado 8) y el nivel de evidencia científica disponible. Establecen un algoritmo terapéutico para cada subtipo de pacientes y en el caso de los pacientes con poliartitis, se resume en los siguientes puntos:

1. El papel atribuido a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como terapia inicial de pacientes con AIJ poliarticular ha quedado relegado a un segundo plano al no modificar la evolución de la enfermedad.
2. En la baja/moderada actividad de la enfermedad: inicio precoz de fármaco modificador de la enfermedad (FAME), en el momento del diagnóstico, metotrexato (MTX) es el FAME tradicional de elección, combinado con AINE y/o infiltraciones intraarticulares de corticoides. La dosis de inicio de MTX es 10 a 15 mg/m² SC/semana; el mayor inconveniente es su lenta respuesta, de 4 a 8 semanas. En este intervalo se pueden utilizar terapias puente (AINE, infiltración con corticoides de las articulaciones que más interfieran con las actividades diarias o corticoides orales a dosis bajas [$\leq 0,2$ mg/kg/día]), con el fin de mejorar el dolor o la rigidez matutina de las primeras semanas. Asociar ácido fólico para minimizar toxicidad. La leflunomida es una alternativa al MTX, aunque en la práctica su uso queda reservado a los casos de intolerancia a MTX.
3. En la moderada/alta actividad: tras tres meses de tratamiento con MTX (si no se consigue RC), se recomienda iniciar terapia biológica, generalmente con un antagonista del TNF-alfa (anti-TNF α), etanercept (0,8 mg/kg/semana) o adalimumab (24 mg/m² cada 2 semanas), ambos por vía subcutánea (sc). Si la respuesta es insuficiente, se puede cambiar a otro anti-TNF, o modificar diana terapéutica con abatacept (10 mg/kg en las semanas 0,2 y 4 y posteriormente cada 4 semanas por vía intravenosa [iv] o sc).

Aunque tocilizumab no está incluido en las recomendaciones de la ACR, se trata de un anticuerpo contra el receptor de IL-6 y está aprobado para el tratamiento de la AIJ poliarticular de moderada a grave en niños de más de dos años (< 30 kg: 10 mg/kg o > 30 kg: 8 mg/kg iv cada cuatro semanas) o sc, como alternativa terapéutica.

En casos refractarios (actividad persistente de la enfermedad después de cuatro meses de tratamiento con un anti-TNF α y MTX), especialmente, en adolescentes FR positivo, se puede considerar el uso de rituximab aprobado para el tratamiento de la AR en adultos, existen casos anecdóticos de su uso con éxito en subtipos de AIJ, pero hasta la fecha no hay datos suficientes con respecto a su eficacia en pacientes con AIJ.

Se recomienda la monitorización del tratamiento. No deben administrarse vacunas vivas durante el tratamiento y se recomienda que los pacientes sean vacunados según calendario de vacunación antes de iniciar la terapia biológica.

Finalmente, en la actualidad, después del estudio "fase 1" para tofacitinib, se encuentra en marcha el estudio "fase 3", sobre "Eficacia, seguridad y tolerabilidad del tofacitinib para el tratamiento de AIJ poliarticular en niños y adolescentes".

Fisioterapia: debe adaptarse a la actividad inflamatoria presentada por el paciente en cada momento y al grado de desarrollo del niño (ver indicaciones en el capítulo correspondiente del manual).

Los padres deben recibir información adecuada sobre la enfermedad y los tratamientos indicados, y las asociaciones de pacientes y sociedades científicas deben servir de apoyo familiar.

BIBLIOGRAFÍA

- Anink J, Van Suijlekom-Smit LW, Otten MH, Prince FH, van Rossum MA, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 200.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 465-82.
- Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, et al. EULAR-PReS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1946-57.
- De Lucia O, Ravagnani V, Pregnotato F, Hila A, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1426-31.
- Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther*. 2016; 3: 187-207.
- Grom AA. Juvenile idiopathic arthritis: Epidemiology and immunopathogenesis. TePas E, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponible en: www.uptodate.com [Updated; Mar 12, 2018].
- Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensible review. *J Autoimmun*. 2015; 64: 113-24.
- Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs. systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011; 10: 482-9.
- Modesto C, Gámir ML. Artritis idiopática juvenil. 1ª ed. Marge Médica Books; 2011.

- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
- Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 819-28.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369: 767-78.
- Uson J, Loza E, Möller I, Acebes C, Andreu JL, Batlle E, et al. Recomendaciones para el uso de la ecografía y la resonancia magnética en pacientes con espondiloartritis, incluyendo la artritis psoriásica y pacientes con artritis idiopática juvenil. *Reumatol Clin.* 2018; 14: 27-35.

Evaluación y seguimiento de la AIJ

Agustín Remesal Camba, Sara Murias Loza

ASPECTOS GENERALES DEL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad crónica que, en líneas generales, alterna períodos de inactividad, con o sin tratamiento, con brotes de actividad inflamatoria. No obstante, el curso clínico es variable. Aunque tras la aparición de los fármacos biológicos el pronóstico ha mejorado de forma muy importante, los pacientes con AIJ precisan de seguimiento médico especializado para monitorizar el tratamiento y la actividad clínica.

Los pacientes con AIJ deben tener un seguimiento estrecho y periódico con los siguientes objetivos:

1. Medir los parámetros de actividad y daño.
2. Monitorizar la eficacia y seguridad de los fármacos empleados en su tratamiento.
3. Asegurar el adecuado desarrollo del paciente en todas las esferas de su vida.
4. Detectar de forma precoz las complicaciones asociadas y/o comorbilidades.

De forma ideal el seguimiento se debe llevar a cabo en Unidades de Reumatología Pediátrica que dispongan de un equipo multidisciplinar. Este estaría compuesto por diferentes especialistas entre los que destacan:

- Reumatólogos pediátricos.
- Oftalmólogos con experiencia en niños y en particular en el campo de la uveítis.
- Traumatólogos infantiles sobre todo para aquellos casos que precisan recambio quirúrgico de una articulación (excepcional en los últimos años gracias a los nuevos tratamientos).
- Cirujanos maxilofaciales dado que en la AIJ puede estar implicada la articulación temporo-mandibular. Dicha articulación puede presentar también artritis y suele diagnosticarse tarde, ocasionando secuelas que pueden precisar intervenciones o férulas.
- Dermatólogos pediátricos ya que algunas formas de artritis pueden tener además implicación cutánea como la psoriásica.

- Enfermería pediátrica que permita desarrollar una adecuada educación sobre la enfermedad y sobre la forma de aplicar los tratamientos, en particular aquellos de administración subcutánea en domicilio.
- Rehabilitación.
- Psicología infantil.

Una adecuada disponibilidad y coordinación de todas estas especialidades permitirá una mayor calidad asistencial en el niño con AIJ y, por lo tanto, un mejor pronóstico de la enfermedad.

Las visitas al centro hospitalario serán regulares y la periodicidad se establecerá según una serie de factores relacionados con la enfermedad entre los que destacan:

- Grado de actividad de la enfermedad.
- Presencia de factores de mal pronóstico.
- Tipo de tratamientos recibidos y su duración.
- Presencia de complicaciones o comorbilidades intercurrentes.

Debe intentarse por parte de la Unidad de Reumatología Pediátrica que atiende a estos niños que estas visitas periódicas se puedan realizar de forma flexible en cuanto al día de la revisión para interferir lo menos posible en sus actividades familiares, académicas y deportivas.

En cada visita programada se determinará el peso y la talla y se realizará una exploración física y articular completa. En función de la evolución, intervalo entre visitas y el tratamiento se solicitará una analítica de primer nivel y se determinará la actividad, la valoración funcional, el daño y la calidad de vida relacionada con la salud del paciente.

A continuación se resumen algunos aspectos relevantes del seguimiento de estos pacientes.

Controles analíticos

En general, cuando la enfermedad está inactiva con medicación, se realiza control analítico cada 3-4 meses en aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico para monitorizar la función hepática y renal. En cambio, en las fases iniciales del tratamiento, se realizarán controles

más frecuentes en función del fármaco que se haya indicado y de la situación de actividad de la enfermedad. La analítica de control incluye las determinaciones siguientes: hemograma, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), ferritina en el caso de las AIJ sistémicas), bioquímica que incluya función renal, hepática, proteínas totales y perfil lipídico. Las proteínas S100 se pueden solicitar como biomarcadores séricos en casos especiales (pacientes activos), pero no se realizan de rutina en la mayoría de los centros. Con cierta frecuencia los niños en tratamiento con metotrexato (MTX) presentan hipertransaminasemia discreta que se corrige con la reducción del fármaco.

Estudios microbiológicos

- Serologías de virus hepatotropos (VHB y VHC): previo al inicio de los tratamientos con glucocorticoides a dosis altas, FAME o terapia biológica.
- Despistaje de enfermedad tuberculosa o prueba de la tuberculina (utilizando PPD, derivado proteico purificado) o ensayo de liberación de interferón gamma para la tuberculosis (IGRA) utilizando las pruebas QuantiFERON o T-SPOT, previo al inicio de tratamiento biológico. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) no recomiendan la realización de la prueba de la tuberculina en dos etapas (*booster*) en el estudio de contactos pediátricos.

Pruebas de imagen

- Ecografía músculo-esquelética. Es una prueba inocua y debe estar siempre disponible en una consulta de Reumatología Pediátrica especializada. Se realizará según criterio clínico, especialmente cuando pueda modificar o ser útil en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, la ecografía debe hacerse teniendo siempre en cuenta que diversos trabajos han mostrado que las alteraciones ecográficas son frecuentes en pacientes en remisión clínica y que estas no predicen la recaída precoz.
- Resonancia magnética músculo-esquelética. Es una prueba más cara que la ecografía y con menor disponibilidad, además precisa sedación en los más pequeños. Se realizará únicamente si se estima necesario y está particularmente indicada en la detección precoz de edema óseo en columna cervical y articulaciones sacroilíacas.
- Otras pruebas de imagen como la ecografía abdominal, ecocardiograma, TAC pulmonar o gammagrafía ósea pueden tener su papel en función del paciente y del tipo de AIJ.
- Valoración de masa ósea: existen varias técnicas de imagen cuantitativas disponibles para realizarla. La

densitometría ósea (DEXA) es la técnica con mayores datos en la literatura, por lo que en principio se recomienda como técnica de elección. Puede ser recomendable la realización de una DEXA basal, si se va a iniciar terapia con glucocorticoides. Posteriormente se debe individualizar la indicación.

Controles oftalmológicos

La periodicidad de los controles oftalmológicos en pacientes con AIJ sin antecedentes de uveítis depende de la forma clínica, de la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), de la edad al inicio de la enfermedad y de los años de evolución (ver Capítulo 11). Las niñas menores de 6 años con ANA positivos y menos de 4 años de evolución son las más susceptibles. La uveítis de los pacientes con AIJ tiene la peculiaridad de ser la mayoría de las veces asintomática y de ahí la enorme importancia de llevar a cabo un cribado sistemático mediante examen oftalmológico con lámpara de hendidura en estos pacientes. Un diagnóstico precoz de la uveítis permite un tratamiento temprano y mejora el pronóstico de estos pacientes. Por otra parte, debemos recordar que, aunque no es la norma, en ocasiones la uveítis precede a la artritis. Es por ello que en aquellos pacientes que hayan desarrollado uveítis debe hacerse una adecuada exploración del aparato locomotor para despistaje de artritis.

No se debe olvidar que en los pacientes que presentan o han presentado uveítis la periodicidad de los controles (semanales, mensuales o trimestrales) se realizará de acuerdo con las indicaciones del servicio de oftalmología, ya que las recomendaciones expuestas en el Capítulo 11 solo se aplican a aquellos pacientes con AIJ que no han presentado nunca uveítis.

Dieta y suplementos

Los pacientes con AIJ no precisan seguir ninguna dieta especial, ya que no hay evidencia científica acerca de posibles beneficios mediante modificaciones en la alimentación. Por otro lado, sí son necesarias las siguientes intervenciones:

- **Suplementos de ácido fólico (en pacientes en tratamiento con MTX):** el MTX ejerce antagonismo con el folato, por lo que es necesario tomar un suplemento semanal de ácido fólico.
- **Suplementos de calcio y vitamina D:** los niños que reciban glucocorticoides de forma prolongada deben tomar diariamente un suplemento de calcio y vitamina D para disminuir el riesgo de osteoporosis.

Vacunaciones

Los niños que reciban tratamiento con corticoides, fármacos inmunomoduladores y/o agentes biológicos no

deben recibir vacunas de microorganismos vivos atenuados. En cambio, todas las demás están recomendadas, incluyendo la vacuna frente a la gripe cada temporada.

Actividad física

No es necesario limitar la actividad física más allá de la propia que el niño tolere. En situación de artritis activa no hay motivo para recomendar el reposo articular, ya que el propio paciente lo demanda; y en periodos de remisión, se debe fomentar la práctica de actividad deportiva, beneficiosa para cualquier niño. Los pacientes que han presentado artritis activa durante periodos de tiempo más o menos prolongados pueden haber desarrollado hipotrofia muscular en las extremidades afectadas, que suele corregirse al poco tiempo de retomar una actividad física normal. La práctica de deporte acelera la recuperación de masa muscular, y ayuda a controlar el peso en pacientes en tratamiento con corticoides.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO: APLICACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE ACTIVIDAD, DAÑO Y CALIDAD DE VIDA

La evaluación sistematizada de la actividad en la AIJ es imprescindible para poder cuantificar la inflamación articular y su repercusión sistémica, lo que nos permite detectar grados subclínicos de inflamación que, de otra forma, podrían pasar desapercibidos en la exploración física. Se recomienda realizar un seguimiento frecuente y una valoración periódica y sistemática de un conjunto de parámetros para poder determinar, sobre datos objetivos, si se ha conseguido el objetivo terapéutico de inactividad y/o remisión de la enfermedad. Una artritis persistentemente activa se asocia con peor pronóstico. Para realizar la evaluación continuada (actividad, daño estructural y funcionalidad) en un paciente diagnosticado de AIJ, disponemos de una serie de herramientas de medida validadas y estandarizadas por grupos de colaboración internacional. Dada la naturaleza de la enfermedad, no existe una única medida capaz de identificar y estandarizar el grado de actividad clínica para valorar la evolución de las distintas formas clínicas o la respuesta al tratamiento. Por ello se han desarrollado varias escalas de medición de actividad, que incluyen la valoración combinada de diferentes parámetros clínicos, funcionales y de laboratorio considerados importantes para este fin.

Parámetros de actividad de la enfermedad

1. Presencia de manifestaciones sistémicas. El examen físico general es siempre importante al abordar una artritis pediátrica, principalmente buscando exante-

mas y/o visceromegalias. También se debe investigar presencia de fiebre, adenopatías, serositis, astenia o irritabilidad que puedan ser atribuibles a la enfermedad.

2. Presencia de artritis. La exploración del aparato locomotor se inicia observando la actitud espontánea que adopta el paciente, valorando las posturas antiálgicas. La artritis se explora buscando la presencia de tumefacción (teniendo en cuenta que las articulaciones profundas como cadera, hombro y sacroilíacas no la manifiestan), limitación y dolor. Se define la artritis como la tumefacción y/o limitación dolorosa de la movilidad articular, mientras que artroalgia es el dolor articular sin presencia de limitación. El rubor de la piel no es propio de artritis, sino de inflamación de los tejidos blandos periarticulares (frecuente en urticaria y púrpura de Schönlein-Henoch). Es importante evaluar específicamente la marcha del paciente para detectar una posible cojera, así como identificar posibles asimetrías musculares o disimetrías óseas.
3. Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico (EVAc). Se utiliza para ello una escala visual analógica, que consiste en una línea horizontal de 10 cm en cuyos extremos figuran el valor cero ("enfermedad inactiva") y el valor diez ("actividad máxima").
4. Evaluación global de la enfermedad realizada por el paciente o su familia (EVAp). Se utiliza una EVA de 10 cm con las características descritas en el punto anterior.
5. Uveítis activa (exploración oftalmológica con lámpara de hendidura): presencia de células inflamatorias en cámara anterior.
6. Reactantes de fase aguda: VSG, PCR, fibrinógeno, ferritina, etc.

Cuestionario de valoración de la actividad de la Artritis Juvenil (JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)

Es una herramienta publicada en 2009 y diseñada para medir el grado de actividad de la enfermedad en un momento determinado. Es aplicable a todas las formas clínicas de AIJ excepto a la AIJ sistémica. Permite comparar el grado de actividad de un mismo paciente a lo largo del tiempo o comparar grupos de pacientes en ensayos clínicos. Se obtiene de la suma de cuatro componentes:

- Número de articulaciones activas. Dependiendo del número de articulaciones que se valoren existen tres versiones del JADAS:
 - JADAS 10. Suma de todas las articulaciones activas hasta un máximo de 10.
 - JADAS 27. Valoración de 27 articulaciones concretas: columna cervical, codos, carpos, metacarpofa-

lángicas de los dedos 1º a 3º, interfalángicas proximales de las manos, caderas, rodillas y tobillos.

– JADAS 71. Suma de todas las articulaciones activas sobre un máximo de 71.

- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico (EVAc 0-10 cm).
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el paciente o su familia (EVAp 0-10 cm).
- Elevación de reactantes de fase aguda. Incluye la valoración de la PCR o de la VSG normalizada de acuerdo con la siguiente fórmula: $[VSG \text{ (mm/h)} - 20] / 10$.

Este instrumento ha demostrado ser muy útil porque permite identificar el grado de actividad de acuerdo con varios puntos de corte (Tabla 6.1):

- Enfermedad inactiva: puntuación menor de 1, tanto en AIJ oligoarticular como poliarticular.
- Enfermedad mínimamente activa: puntuación entre 1 y 2 en AIJ oligoarticular y entre 1 y 3,8 en AIJ poliarticular.

Existe una versión clínica del JADAS (cJADAS o JADAS3) que no incluye los reactantes de fase aguda. Se obtiene de la suma de los tres primeros componentes, siendo su aplicación clínica similar. La principal ventaja que presenta es que es más sencilla de aplicar en la práctica clínica habitual al no realizarse analítica en todos los controles clínicos; además, permite obtener la puntuación sin la demora que representa esperar al resultado de la analítica.

Criterio de mejoría ACR Pediátrico

El ACRped (*American College of Rheumatology pediatric index*) se ha aplicado en todos los ensayos clínicos que se han realizado desde su publicación en pacientes con AIJ. Es el criterio de mejoría de la artritis pediátrica de la Sociedad Americana de Reumatología. Este criterio presenta una sensibilidad del 100%, una especificidad del 85%, una tasa de falsos positivos del 11% y una tasa de falsos negativos del 0%.

El ACRped incluye la valoración combinada de las siguientes variables:

- Número de articulaciones con artritis activa (NAA).
- Número de articulaciones con limitación de la movilidad (NAL).
- Evaluación global de la enfermedad por parte del médico (EVAc 0-10 cm).
- Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y su familia (EVAp 0-10 cm).
- Capacidad funcional valorada mediante un cuestionario. En la actualidad se emplea la versión española del cHAQ (*childhood Health Assessment Questionnaire*), que valora la dificultad del niño para realizar diversas actividades cotidianas (ver anexo 6.1). Sus resultados se expresan en una escala que oscila entre 0 (ninguna

TABLA 6.1. Valoración de la actividad e inactividad de la enfermedad de acuerdo con el JADAS.

	JADAS 10/71	JADAS 27	cJADAS 10
Oligoartritis			
Inactiva	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Actividad leve	1,1-2	1,1-2	1,1-1,5
Actividad moderada	2,1-4,2	2,1-4,2	1,51-4
Actividad alta	> 4,2	> 4,2	> 4
Poliartitis			
Inactiva	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Actividad leve	1,1-3,8	1,1-3,8	1,1-2,5
Actividad moderada	3,9-10,5	3,9-8,5	2,51-8,5
Actividad alta	> 10,5	> 8,5	> 8,5

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score

limitación) y 3 (muy dependiente, precisa ayuda para realizar la mayoría de las actividades diarias).

- Reactantes de fase aguda: VSG o PCR.

Para considerar que se ha producido una mejoría en un paciente dado, se requiere que exista mejoría de al menos un 30% en 3 de las 6 variables descritas sin que empeore más de 1 de las 3 restantes en más de un 30% (ACRped 30). Este mismo índice se puede utilizar con porcentajes de mejoría superiores (50%, 70% o 90%), manteniendo el mismo criterio de que ninguna de las restantes variables empeore más de un 30%, originando los índices ACRped 50, ACRped 70 y ACRped 90, respectivamente.

Criterio de enfermedad mínimamente activa

Se ha propuesto la definición de "enfermedad mínimamente activa" cuando se cumplen los siguientes 2 o 3 criterios:

- AIJ oligoarticular: evaluación global de la enfermedad por el médico (EVA clínico) ≤ 2,5 cm y recuento de articulaciones activas de 0 (sin articulaciones activas).
- AIJ poliarticular: evaluación global de la enfermedad por el médico (EVA clínico) ≤ 3,4 cm, evaluación global de la enfermedad por los padres o el paciente (EVA paciente) ≤ 2,5 cm y un recuento de articulaciones activas ≤ 1.

Criterio provisional de enfermedad inactiva

Requiere la presencia de los siguientes 6 ítems:

- No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.
- No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.

- No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo con el Grupo de Trabajo para la eStandardización de la Nomenclatura de Uveítis (SUN).
- VSG o PCR normales o, si están elevados, que no sea atribuible a AIJ.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.
- Rigidez matutina ≤ 15 minutos.

Cuando se cumplen estos 6 ítems durante más de 6 meses seguidos mientras se recibe medicación hablamos de "remisión clínica con medicación". Se considera "remisión clínica sin medicación" cuando se cumplen estos 6 ítems seguidos durante 12 meses una vez suspendido el tratamiento.

Criterio preliminar de recaída

Se define como el empeoramiento $\geq 40\%$ de dos de las 6 variables recogidas en el ACRped sin que mejore ninguna de las restantes variables en al menos un 30%. Un estudio realizado posteriormente confirmó la utilidad de estos criterios en la definición de recaída en la práctica clínica.

Cuestionarios de valoración de la salud del niño con AIJ

La mayor parte de las valoraciones clínicas utilizadas hoy en día para evaluar la situación de la enfermedad, en particular los cuestionarios de capacidad funcional y de calidad de vida relacionada con la enfermedad, son extensos y complejos, por lo que raramente se utilizan en la práctica diaria. Sin embargo, muchos autores recomiendan la utilización en la práctica clínica de medidas cuantitativas, ya que mejoran la calidad de los cuidados al paciente. Para favorecer la utilización de estas medidas cuantitativas estandarizadas de evolución es necesario desarrollar instrumentos que sean sencillos, fáciles de aplicar y de naturaleza multidimensional. Para permitir la comparación entre distintos centros dichas medidas deben ser consensuadas, traducidas y adaptadas al idioma y al país en el que se van a usar. Las dos herramientas de evaluación más utilizadas son:

Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Se trata de un cuestionario que valora la capacidad funcional y la calidad de vida mediante 30 preguntas agrupadas en 8 dominios relacionados con las actividades de la vida diaria (mínimo 0, máximo 3).

Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR)

Herramienta multidimensional desarrollada hace pocos años y que permite la evaluación multidimensional de la

enfermedad en niños con AIJ. El JAMAR incluye: la Escala de Funcionalidad de Artritis Juvenil (JAFS, *Juvenile Arthritis Functionality Scale*), con una puntuación que oscila entre 0 y 45, y la Escala de Calidad de Vida en Reumatología Pediátrica (PRQL, *Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale*), que oscila entre 0 y 30. El JAMAR también incluye 3 escalas analógicas visuales de 21 círculos (escala 0-10) para valorar el bienestar, la intensidad del dolor y la actividad de la enfermedad, una valoración de la presencia y duración de la rigidez matutina, la situación de la enfermedad (remisión, recaída o actividad persistente), efectos secundarios de las medicaciones, cumplimiento terapéutico, problemas escolares y grado de satisfacción con la evolución de la enfermedad (ver Anexos 6.2.1 y 6.2.2).

Cuantificación de daño por la AIJ. Juvenile Disease Damage Index (JADI)

Cuantifica el daño producido a largo plazo en la AIJ. Está estructurado en dos partes:

- JADI-A (articular): valoración del daño articular en 36 articulaciones o grupos de articulaciones (puntuación: mínima 0, máxima 72).
0 = sin daño, 1 = daño parcial, 2 = daño grave, anquilosis o prótesis (ver Anexo 6.3.1).
- JADI-E (extra-articular): valoración del daño extra-articular con 13 ítems de 5 órganos o sistemas (cutáneo, ocular, locomotor no articular, endocrino, amiloidosis secundaria) (puntuación: mínima 0, máxima 17).
0 = sin alteraciones, 1 = alteraciones (ver Anexo 6.3.2).

BIOMARCADORES, FACTORES PRONÓSTICOS Y COMPLICACIONES DE LA AIJ

Biomarcadores

En los últimos años ha crecido el número de biomarcadores para medir la actividad de la AIJ y predecir su evolución, así como la respuesta a los tratamientos y el riesgo de recaídas. Entre todos ellos destacan principalmente las proteínas S100A8/9 (o MRP8/14) y S100A12, que son secretadas por neutrófilos y monocitos o macrófagos cuando se activan. La utilidad de estas proteínas es medir la actividad de la enfermedad y su determinación puede ayudar a decidir qué pacientes en remisión clínica pueden ser candidatos a la reducción o suspensión completa del tratamiento con el menor riesgo posible de que se produzca una recaída.

Particularmente en la AIJ sistémica se encuentran concentraciones muy elevadas de proteínas S100, con cifras mayores de las que se pueden encontrar en otros cuadros también inflamatorios como pueden ser las enfermedades infecciosas. Estas proteínas S100 pueden, por lo tanto, servir para el diagnóstico precoz de AIJ sistémica en

pacientes con fiebre de origen desconocido. Las interleucinas (IL) 18, IL1, IL-6 y el receptor de IL-33 también pueden ser útiles para valorar la actividad de la AIJ sistémica.

Pronóstico

Aunque suele ser necesario un seguimiento durante unos años del paciente para poder establecer el pronóstico del mismo, interesa destacar algunos indicadores de mal pronóstico generales como son:

- Afectación de carpo, cadera y/o tobillo.
- Presencia del factor reumatoide (FR).
- Actividad inflamatoria persistente.
- Número de articulaciones activas al inicio de la enfermedad.
- Patrón simétrico de la afectación articular.
- Cambios radiológicos a edades precoces.

Los niños con la forma oligoarticular de AIJ son los que tienen mejor pronóstico articular y en los que más probabilidad hay de conseguir remisión clínica sin tratamiento. Por el contrario, cabe destacar que en las formas oligoarticulares es más probable la aparición de uveítis y, por lo tanto, se debe ser especialmente cuidadoso con las posibles secuelas oculares. En los pacientes con AIJ poliarticular, sobre todo los que presentan FR positivo, es difícil conseguir la remisión clínica sin tratamiento.

Se postula que las estrategias terapéuticas consistentes en el inicio precoz del tratamiento al debut de la enfermedad pueden modificar el porcentaje de pacientes que posteriormente evoluciona de forma crónica, mejorando, por tanto, el pronóstico estos pacientes. Se habla de período ventana para referirse a esas primeras semanas que podrían ser clave de cara a iniciar el tratamiento precoz y de esta forma modificar el pronóstico.

De forma general, pese a que durante los últimos años se han producido avances importantes en el campo del tratamiento de estos pacientes, hasta un 40-50% de los niños y adolescentes con AIJ presentan secuelas en la edad adulta o precisan continuar con tratamientos inmunosupresores.

Complicaciones específicas que afectan al pronóstico de los pacientes con AIJ

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

En el seguimiento de los pacientes con AIJ sistémica constituye un reto la detección precoz del SAM, complicación grave y de curso rápidamente progresivo cuya mortalidad puede alcanzar el 20%. Por ello, es preciso monitorizar el riesgo de SAM durante toda la evolución de la enfermedad, prestando especial atención en presencia de factores o situaciones potencialmente desencadenantes: infección intercurrente (realizar serologías y cultivos), introducción de nuevos fármacos (AINE, antibióticos,

FAME biológico y no biológico) o brote de la enfermedad, entre otros. La aparición de un SAM agrava el pronóstico de una AIJ sistémica.

Uveítis anterior crónica

Pueden aparecer secuelas como las cataratas, las sinequias, la queratopatía en banda o el aumento de la presión intraocular. Todas estas complicaciones pueden ocasionar finalmente una disminución de la agudeza visual que puede llegar a no ser reversible, de ahí la importancia del estrecho seguimiento oftalmológico en estos pacientes.

Dismetrías y alteraciones del crecimiento

La artritis asimétrica de extremidades inferiores puede conllevar el desarrollo de dismetría a favor de la extremidad afectada. En ocasiones, si es pronunciada, puede asociar alteraciones de la marcha y la postura, y está indicado el empleo de alzas en el miembro más corto. Dependiendo de la edad del niño y del adecuado control de la enfermedad, las dismetrías se corrigen parcial o totalmente con el tiempo. También pueden encontrarse alteraciones del crecimiento localizadas en la cara debido a la afectación de las articulaciones temporo-mandibulares que pueden dar lugar a retro/micrognatias. Los niños en los que más frecuentemente se producen alteraciones del crecimiento son aquellos con AIJ poliarticular o sistémica. Otra de las complicaciones que pueden aparecer es la talla baja que es el resultado de múltiples factores entre los que destacan la actividad, gravedad y duración de la enfermedad, así como el tratamiento prolongado con corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editores). Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 211-304.
- Consolaro A, Giancane G, Schapapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 23.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140: 509-16.
- Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1120-7.
- McErlane F, Beresford M, Baildam E, Thomson W, Hyrich K. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2013; 52: 1941-51.
- Murias Loza S. Artritis idiopática juvenil. En: Moro M, Málaga S, Madero L (editores). Cruz. Tratado de pediatría.

tría. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014; p. 628-35.

- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Irt L, Ruperto N, for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology International Trials

Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res. 2011; 63: 929-36.

NOMBRE: INICIALES: Fecha de la visita: ____/____/____

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL						
CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)						
2 Hemos confeccionado este cuestionario para tener un mejor conocimiento del modo en que la enfermedad que padece su hijo/a le afecta en su vida diaria. Escoja la respuesta a cada pregunta que describa el grado de dificultad que tuvo su hijo/a <u>DURANTE LA SEMANA PASADA</u>. Indique tan solo las dificultades o limitaciones DEBIDAS A SU ENFERMEDAD (por ejemplo, si su hijo/a no puede o le cuesta realizar cierta actividad por ser muy pequeño y no por su enfermedad, marque NO PROCEDE. Puede añadir al final los comentarios que desee.						
3		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
4	VESTIRSE Y ASEARSE*					
5	¿Su hijo/a es capaz de?:					
6	¿Vestirse, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	☐	☐	☐	☐	☐
7	¿Enjabonarse el pelo?	☐	☐	☐	☐	☐
8	¿Quitarse los calcetines?	☐	☐	☐	☐	☐
9	¿Cortarse las uñas?	☐	☐	☐	☐	☐
10	LEVANTARSE**					
11	¿Su hijo/a es capaz de?:					
12	¿Levantarse de una silla baja o del suelo?	☐	☐	☐	☐	☐
13	¿Acostarse y levantarse de la cama o ponerse de pie en la cuna?	☐	☐	☐	☐	☐
14	COMER***					
15	¿Su hijo/a es capaz de?:					
16	¿Cortar la carne con el cuchillo?	☐	☐	☐	☐	☐
17	¿Llevarse una taza o un vaso a la boca?	☐	☐	☐	☐	☐
18	¿Abrir una caja de cereales nueva?	☐	☐	☐	☐	☐
19	CAMINAR****					
20	¿Su hijo/a es capaz de?:					
21	¿Caminar al aire libre en terreno llano?	☐	☐	☐	☐	☐
22	¿Subir cinco escalones?	☐	☐	☐	☐	☐
23	Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades					
24	Bastón de puño****	☐	Ayudas técnicas para vestirse(gancho para botones, tirador de cremallera, calzador de mango largo, etc.)*		☐	
25	Andador****	☐	Adaptaciones para o cubiertos o lápices***		☐	
26	Muletas****	☐	Silla adaptada****		☐	
27	Silla de ruedas****	☐	Otros (especificar: _____)		☐	
28	Señale para qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD					
29	Vestirse y asearse*	☐	Comer***	☐		
30	Levantarse**	☐	Caminar****	☐		

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

(Sigue)

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

31		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
32	HIGIENE PERSONAL ♣					
33	¿Su hijo/a es capaz de?:					
34	¿Lavarse y secarse todo el cuerpo?	☐	☐	☐	☐	☐
35	¿Entrar y salir de la bañera?	☐	☐	☐	☐	☐
36	¿Sentarse y levantarse del váter u orinal?	☐	☐	☐	☐	☐
37	¿Cepillarse los dientes?	☐	☐	☐	☐	☐
38	¿Peinarse o cepillarse el pelo?	☐	☐	☐	☐	☐
39	DESTREZA ♦					
40	Su hijo/a es capaz de?:					
41	¿Coger y bajar de una estantería, situada justo por encima de la cabeza, un objeto pesado como un libro o una caja de juegos?	☐	☐	☐	☐	☐
42	¿Agacharse para recoger un papel del suelo?	☐	☐	☐	☐	☐
43	¿Ponerse un jersey por la cabeza?	☐	☐	☐	☐	☐
44	¿Girar la cabeza y mirar hacia atrás por encima del hombro?	☐	☐	☐	☐	☐
45	PRENSIÓN ▲					
46	¿Su hijo/a es capaz de?:					
47	¿Escribir o hacer garabatos con un lápiz?	☐	☐	☐	☐	☐
48	¿Abrir la puerta de un coche?	☐	☐	☐	☐	☐
49	¿Abrir un tarro abierto previamente?	☐	☐	☐	☐	☐
50	¿Abrir y cerrar un grifo (no monomando)?	☐	☐	☐	☐	☐
51	¿Girar el pomo de una puerta y empujarla para abrirla?	☐	☐	☐	☐	☐
52	ACTIVIDADES ♥					
53	¿Su hijo/a es capaz de?:					
54	¿Hacer recados o compras?	☐	☐	☐	☐	☐
55	¿Subir y bajar de un coche, de un coche de juguete o de un autobús?	☐	☐	☐	☐	☐
56	¿Montar en bicicleta o en triciclo?	☐	☐	☐	☐	☐
57	¿Hacer tareas domésticas como lavar los platos, sacar la basura, hacerse la cama o limpiar su habitación?	☐	☐	☐	☐	☐
58	¿Correr y jugar?	☐	☐	☐	☐	☐
59	Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades					
60	Adaptación para elevar la taza del váter ♣	☐	Barra en la bañera ♣			☐
61	Asiento en la bañera ♣	☐	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del suelo ♦			☐
62	Abridor de botes de cristal ▲	☐	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del baño ♣			☐
63	Señale par qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD					
64	Higiene personal ♣	☐	Agarrar y abrir cosas ▲		☐	
65	Coger cosas ♦	☐	Recados y tareas domésticas ♥		☐	

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

(Sigue)

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

- 66** Estamos interesados en conocer el grado de dolor que tiene su hijo a causa de la enfermedad que padece.
En la siguiente línea horizontal **graduada de 0 (SIN DOLOR) a 100 (DOLOR MUY INTENSO)**, señale con un cruz el grado de dolor que usted piensa que ha tenido su hijo/a **A CAUSA DE SU ENFERMEDAD DURANTE LA SEMANA PASADA.**
- 67** Ningún dolor 0 _____ 100 Dolor muy intenso
- 68** Considerando todos los aspectos en que la enfermedad afecta a su hijo/a, valore cómo se desenvuelve en su vida diaria.
Señálelo con una cruz en la siguiente línea horizontal, **graduada de 0 (SE DESENVUELVE MUY BIEN) a 100 (SE DESENVUELVE MUY MAL).**
- 69** Muy bien 0 _____ 100 Muy mal

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

ANEXO 6.1. (Continuación) Encuesta para la evaluación de la salud infantil (cHAQ) (*childhood Health Assessment Questionnaire*).

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (DD/MMM/YYYY) _____
 (Country code, Centre ID, Incremental number (1-100) e.g. IT 01 0001)

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

EVALUACIÓN MULTIDIMENSIONAL de la ARTRITIS JUVENIL (JAMAR)

Versión en español

Versión para los pacientes

Nombre y apellidos del paciente (o iniciales) _____ Fecha: _____

El objetivo del cuestionario es recoger información sobre el estado actual de tu enfermedad.

Tus respuestas nos ayudarán a mejorar nuestra evaluación clínica.

Por favor, lee cuidadosamente las preguntas que se realizan a continuación y elige las respuestas que mejor te describan.

Si tienes dudas o necesitas alguna aclaración por favor pregúntanos.

No hay respuestas correctas o incorrectas.

Simplemente te pedimos que contestes lo que piensas.

1. Evaluación de la capacidad funcional

Por favor elige la respuesta que mejor describa tu capacidad para realizar las actividades señaladas a continuación durante las últimas 4 semanas.

Por favor indica solamente las dificultades o limitaciones causadas por la enfermedad.

	SIN dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de hacerlo
1. Correr sobre un terreno llano al menos 10 metros	☐	☐	☐	☐
2. Subir 5 escalones	☐	☐	☐	☐
3. Saltar hacia delante	☐	☐	☐	☐
4. Ponerte en cuclillas	☐	☐	☐	☐
5. Inclinar te hacia delante para coger un objeto del suelo	☐	☐	☐	☐
6. Realizar actividades que requieran usar los dedos de las manos	☐	☐	☐	☐
7. Abrir y cerrar los puños	☐	☐	☐	☐
8. Apretar un objeto con las manos	☐	☐	☐	☐
9. Abrir una puerta bajando el picaporte	☐	☐	☐	☐
10. Abrir y cerrar un grifo o abrir un tarro previamente abierto	☐	☐	☐	☐
11. Estirar los brazos	☐	☐	☐	☐
12. Ponerte las manos en la parte de atrás del cuello	☐	☐	☐	☐
13. Girar la cabeza y mirar por encima del hombro	☐	☐	☐	☐
14. Echar la cabeza hacia atrás y mirar al techo	☐	☐	☐	☐
15. Morder un bocadillo o una manzana	☐	☐	☐	☐

2. ¿Cuánto dolor has tenido a causa de la enfermedad durante la pasada semana? (elige la puntuación que te parezca más precisa)

SIN DOLOR



0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10

DOLOR

INTENSISIMO



2010 JAMAR (Original) by A. Ravelli
 Version 3 (03/11/2011)

2011 JAMAR (Spain) J. DE INOCENCIO *et al* for PRINTO
 JAMAR Spanish (CHILD)

(Sigue)

PATIENT ID _____

(ie Italy Paolo Rossi date of birth 25 March 1970 = IT PR 250370)

DATE OF VISIT (D/M/Y) _____

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)**3. Por favor indica si hoy tienes dolor o inflamación en alguna de las siguientes articulaciones**

LADO IZQUIERDO	Con dolor o inflamación	LADO DERECHO	Con dolor o inflamación
Dedos de las manos	☐	Dedos de las manos	☐
Muñeca	☐	Muñeca	☐
Codo	☐	Codo	☐
Hombro	☐	Hombro	☐
Cadera	☐	Cadera	☐
Rodilla	☐	Rodilla	☐
Tobillo	☐	Tobillo	☐
Dedos de los pies	☐	Dedos de los pies	☐
	Cuello ☐		
	Parte baja de la espalda ☐		
No tengo dolor ni inflamación en ninguna articulación ☐			

4. ¿Has tenido rigidez articular por las mañanas durante la semana pasada?Sí ☐ No ☐

Si has contestado "sí" ¿qué tiempo duraba?

15 minutos o menos ☐	De 15 a 30 minutos ☐	De 30 minutos a 1 hora ☐	De 1 a 2 horas ☐	Más de 2 horas ☐

5. Por favor indica si has tenido alguno de los siguientes síntomas durante la semana pasada

Fiebre de más de 38°C (producida por la artritis) Sí ☐ No ☐

Erupción o manchas en la piel (producida por la artritis) Sí ☐ No ☐

6. Considerando todos los síntomas, como el dolor o la inflamación articular, la rigidez matutina, la fiebre (si es producida por la artritis) y la erupción de la piel (si es producida por la artritis), por favor evalúa el nivel de actividad de tu enfermedad en este momento (elige la puntuación que te parezca más precisa)

SIN ACTIVIDAD																					MÁXIMA ACTIVIDAD	
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

7. ¿Cómo valoras el estado actual de tu enfermedad?

Ausencia completa de síntomas (remisión) ☐	Presencia continua de síntomas (actividad persistente) ☐	Recurrencia de los síntomas después de estar un tiempo completamente bien (recaída) ☐

8. Comparado con tu última visita, ¿cómo valorarías el curso de tu enfermedad?

Mucho mejor ☐	Algo mejor ☐	Estable/Sin cambios ☐	Algo peor ☐	Mucho peor ☐

2010 JAMAR (Original) by A. Ravelli
Version 3 (03/11/2011)2011 JAMAR (Spain) J. DE INOCENCIO *et al* for PRINTO
JAMAR Spanish (CHILD)

(Sigue)

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (D/M/Y) _____

(ie Italy Paolo Rossi date of birth 25 March 1970 = IT PR 250370)

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

9. ¿Estás tomando alguna medicación para el tratamiento de la artritis? ☐ Sí ☐ No ☐

Si has contestado "no", por favor pasa directamente a la pregunta 13

Si has contestado "sí", por favor responde las preguntas 10, 11 y 12

10. ¿Qué medicaciones tomas en el momento actual?

AINEs (por ej. Ibuprofeno, Dalsy, Junifén, Naproxeno)	☐	Por favor indica cuál _____
Esteroides (por ej. Prednisona, Dacortín, Urbasón)	☐	Por favor indica cuál _____
Zamene, Dezacor)		
Metotrexato (por ej. Metoject)	☐	Oral ☐ Subcutáneo ☐ Intramuscular ☐
Sulfasalazina (Salazopyrina)	☐	Ciclosporina (por ej. Sandimmun) ☐
Etanercept (Enbrel)	☐	Infliximab (Remicade) ☐ Adalimumab (Humira) ☐
Golimumab (Simponi)	☐	Certolizumab Pegol (Cimzia) ☐ Abatacept (Orencia) ☐
Anakinra (Kineret)	☐	Canakinumab (Ilaris) ☐ Rilonacept (Arcalyst) ☐
Tocilizumab (Roactemra)	☐	Otra (indica cuál _____) ☐
Otra (indica cuál _____)	☐	Otra (indica cuál _____) ☐

11. Desde la última visita ¿has tenido alguna molestia que pueda haber sido producida por la medicación que tomas?

☐ Sí ☐ No ☐

Si has contestado "sí" por favor indica cuál en la tabla

Fiebre	☐	Dolor o ardor de estómago	☐
Dolor de cabeza	☐	Náuseas	☐
Erupción o manchas en la piel	☐	Vómitos	☐
Llagas en la boca (aftas)	☐	Estreñimiento	☐
Hinchazón o sangrado de las encías	☐	Diarrea	☐
Aumento del vello corporal	☐	Heces negras o con sangre	☐
Ganancia de peso	☐	Sangre en la orina	☐
Pérdida de peso	☐	Hinchazón, hematomas, dolor, enrojecimiento, etc. en el punto de la inyección	☐
Cambios de carácter (excitación, depresión, ansiedad)	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐
Trastornos del sueño	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐

12. ¿Tomas la medicación con regularidad (siguiendo las indicaciones de tu médico) en casa?☐ Sí ☐ No ☐

Si has contestado "no" ¿por qué no?

Porque me niego a tomarla	☐	Porque son demasiadas tomas durante el día	☐
Por dificultades organizativas (por ej. tomar la medicación en el colegio)	☐	Por miedo a los efectos secundarios	☐
Porque tomo demasiadas medicaciones	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐

¿Cuál de las medicaciones te resulta la más difícil de tomar de forma regular? _____13. ¿Vas al colegio? ☐ Sí ☐ No ☐Si has contestado "sí" ¿qué problemas relacionados con el colegio te produce la enfermedad?

Ninguno	☐	Dificultad en mi relación con los profesores	☐
Numerosas ausencias	☐	Saco peores notas	☐
Dificultad para permanecer sentada/o mucho tiempo	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐

2010 JAMAR (Original) by A. Ravelli
Version 3 (03/11/2011)2011 JAMAR (Spain) J. DE INOCENCIO *et al* for PRINTO
JAMAR Spanish (CHILD)

(Sigue)

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (DD/MMM/YYYY) _____
 (Country code, Centre ID, Incremental number (1-100) e.g. IT 01 0001)

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

EVALUACIÓN MULTIDIMENSIONAL de la ARTRITIS JUVENIL (JAMAR)

Versión en español

Versión para los padres

Nombre y apellidos del paciente (o iniciales): _____ Fecha: _____

¿Quién completa el cuestionario? Madre ☐ Padre ☐

El objetivo del cuestionario es obtener información sobre el estado actual de la enfermedad de su hija/hijo.

Sus respuestas nos ayudarán a mejorar nuestra evaluación clínica.

Por favor, lea cuidadosamente las preguntas que se realizan a continuación y elija las respuestas que mejor describan a su hija/hijo.

Si tiene dudas o necesita alguna aclaración por favor pregúntenos.

No hay respuestas correctas o incorrectas.

Simplemente le pedimos que conteste lo que usted piensa.

1. Evaluación de la capacidad funcional

Por favor elija la respuesta que mejor describa la capacidad de su hija/hijo para realizar las actividades señaladas a continuación durante las últimas 4 semanas.

Por favor indique solo las dificultades o limitaciones causadas por la enfermedad.

Si su hija/hijo tiene dificultades para realizar cualquiera de las siguientes actividades por ser demasiado pequeña/o y no por la enfermedad marque la casilla "No aplicable".

	SIN dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de hacerlo	No aplicable
1. Correr sobre un terreno llano al menos 10 metros	☐	☐	☐	☐	☐
2. Subir 5 escalones	☐	☐	☐	☐	☐
3. Saltar hacia delante	☐	☐	☐	☐	☐
4. Ponerse en cuclillas	☐	☐	☐	☐	☐
5. Inclinar hacia delante para coger un objeto del suelo	☐	☐	☐	☐	☐
6. Realizar actividades que requieran usar los dedos de las manos	☐	☐	☐	☐	☐
7. Abrir y cerrar los puños	☐	☐	☐	☐	☐
8. Apretar un objeto con las manos	☐	☐	☐	☐	☐
9. Abrir una puerta bajando el picaporte	☐	☐	☐	☐	☐
10. Abrir y cerrar un grifo o abrir un tarro previamente abierto	☐	☐	☐	☐	☐
11. Estirar los brazos	☐	☐	☐	☐	☐
12. Poner las manos en la parte de atrás del cuello	☐	☐	☐	☐	☐
13. Girar la cabeza y mirar por encima del hombro	☐	☐	☐	☐	☐
14. Echar la cabeza hacia atrás y mirar al techo	☐	☐	☐	☐	☐
15. Morder un bocadillo o una manzana	☐	☐	☐	☐	☐

2. ¿Cuánto dolor ha tenido su hija/hijo a causa de la enfermedad durante la semana pasada?

(elija la puntuación que le parezca más precisa)

SIN DOLOR _____ DOLOR INTENSISIMO


 0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10
 

2010 JAMAR (Original) by A. Ravelli
Version 1 (29/10/2010)

2011 JAMAR (Spain) J. DE INOCENCIO *et al* for PRINTO
JAMAR Spanish (PARENT)

(Sigue)

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (DD/MMM/YYYY) _____
 (Country code, Centre ID, Incremental number (1-100) e.g. IT 01 0001)

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

3. Por favor, indíquenos si hoy su hija/hijo tiene dolor o inflamación en alguna de las siguientes articulaciones

LADO IZQUIERDO	Con dolor o inflamación	LADO DERECHO	Con dolor o inflamación
Dedos de las manos	☐	Dedos de las manos	☐
Muñeca	☐	Muñeca	☐
Codo	☐	Codo	☐
Hombro	☐	Hombro	☐
Cadera	☐	Cadera	☐
Rodilla	☐	Rodilla	☐
Tobillo	☐	Tobillo	☐
Dedos de los pies	☐	Dedos de los pies	☐
	Cuello ☐		
	Parte baja de la espalda ☐		
Mi hija/hijo no tiene dolor ni inflamación en ninguna articulación		☐	

4. ¿Ha tenido su hija/hijo rigidez articular por las mañanas durante la semana pasada?

Sí ☐ No ☐

Si ha contestado "sí" ¿qué tiempo le duraba?

15 minutos o menos ☐	De 15 a 30 minutos ☐	De 30 minutos a 1 hora ☐	De 1 a 2 horas ☐	Más de 2 horas ☐

5. Por favor indique si su hija/hijo ha tenido alguno de los siguientes síntomas durante la semana pasada

Fiebre de más de 38°C (producida por la artritis) Sí ☐ No ☐
 Erupción o manchas en la piel (producida por la artritis) Sí ☐ No ☐

6. Considerando todos los síntomas, como el dolor, la inflamación articular, la rigidez matutina, la fiebre (si es producida por la artritis) y la erupción en la piel (si es producida por la artritis), por favor evalúe el nivel de actividad de la enfermedad de su hija/hijo en este momento (elija la puntuación que le parezca más precisa)

SIN ACTIVIDAD																					MÁXIMA ACTIVIDAD	
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

7. ¿Cómo valora el estado actual de la enfermedad de su hija/hijo?

Ausencia completa de síntomas (remisión) ☐	Presencia continua de síntomas (actividad persistente) ☐	Recurrencia de los síntomas después de estar un tiempo completamente bien (recaída) ☐

8. Comparado con su última visita, ¿cómo valoraría el curso de la enfermedad de su hija/hijo?

Mucho mejor ☐	Algo mejor ☐	Estable/Sin cambios ☐	Algo peor ☐	Mucho peor ☐

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (DD/MMM/YYYY) _____
 (Country code, Centre ID, Incremental number (1-100) e.g. IT 01 0001)

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

9. ¿Está tomando su hija/hijo alguna medicación para el tratamiento de la artritis? Sí ☐ No ☐

Si ha contestado "no" por favor pase directamente a la pregunta 13.

Si ha contestado "sí" por favor responda a las preguntas 10, 11 y 12.

10. ¿Qué medicaciones toma su hija/hijo en el momento actual?

AINes (por ej. Ibuprofeno, Dalsy, Junifén, Naproxeno)	☐	Por favor indique cuál _____
Esteroides (por ej. Prednisona, Dacortín, Urbasón, Zamene, Dezacor)	☐	Por favor indique cuál _____
Metotrexato (por ej. Metoject)	☐	Oral ☐ Subcutáneo ☐ Intramuscular ☐
Sulfasalazina (Salazopyrina)	☐	Ciclosporina (por ej. Sandimmun) ☐
Etanercept (Enbrel)	☐	Infliximab (Remicade) ☐ Adalimumab (Humira) ☐
Golimumab (Simponi)	☐	Certolizumab Pegol (Cimzia) ☐ Abatacept (Orencia) ☐
Anakinra (Kineret)	☐	Canakinumab (Ilaris) ☐ Rilonacept (Arcalyst) ☐
Tocilizumab (Roactemra)	☐	Otra (indique cuál) _____ ☐
Otra (indique cuál) _____	☐	Otra (indique cuál) _____ ☐

11. Desde la última visita ¿ha tenido su hija/hijo alguna molestia que pueda haber sido producida por la medicación que toma? Sí ☐ No ☐

Si ha contestado "sí", por favor indique cuál en la tabla siguiente

Fiebre	☐	Dolor o ardor de estómago	☐
Dolor de cabeza	☐	Náuseas	☐
Erupción o manchas en la piel	☐	Vómitos	☐
Llagas en la boca (aftas)	☐	Estreñimiento	☐
Hinchazón o sangrado de las encías	☐	Diarrea	☐
Aumento del vello corporal	☐	Heces negras o con sangre	☐
Aumento de peso	☐	Sangre en la orina	☐
Pérdida de peso	☐	Hinchazón, hematomas, dolor, enrojecimiento, etc. en el punto de la inyección	☐
Cambio de carácter (excitación, depresión, ansiedad)	☐	Otro (por favor indique cuál) _____	☐
Trastornos del sueño	☐	Otro (por favor indique cuál) _____	☐

12. ¿Toma su hija/hijo la medicación con regularidad (siguiendo las indicaciones de su médico) en casa? Sí ☐ No ☐

Si ha contestado "no" ¿por qué no?

Porque se niega a tomarla	☐	Porque son demasiadas tomas durante el día	☐
Por dificultades organizativas (por ej. tomar la medicación en el colegio)	☐	Por miedo a los efectos secundarios	☐
Mi hija/hijo toma demasiadas medicaciones	☐	Otro (por favor indique cuál) _____	☐

¿Cuál de las medicaciones le resulta la más difícil de tomar de forma regular? _____

13. ¿Va su hija/hijo al colegio? Sí ☐ No ☐

Si ha contestado "sí", ¿qué problemas relacionados con el colegio tiene debidos a su enfermedad?

Ninguno	☐	Dificultad en sus relaciones con los profesores	☐
Numerosas faltas de asistencia	☐	Saca peores notas	☐
Dificultad para permanecer sentada/o mucho tiempo	☐	Otro (por favor indique cuál) _____	☐

2010 JAMAR (Original) by A. Ravelli
Version 1 (29/10/2010)

2011 JAMAR (Spain) J. DE INOCENCIO *et al* for PRINTO
JAMAR Spanish (PARENT)

(Sigue)

ANEXO 6.3.1. Índice de daño articular en artritis juvenil (JADI-A).				
Articulación	Definición del daño articular		Puntuación	
Temporomandibular	Micrognatia o asimetría facial que produce un compromiso estético importante y/o mal oclusión dental		1	
	Restricción severa de apertura bucal (no se pueden introducir 3 dedos superpuestos)		2	
Columna cervical	Extensión < 50% del rango normal o subluxación demostrada radiológicamente		1	
	Anquilosis o historia de compresión medular o fusión quirúrgica		2	
			Derecha	Izquierda
Hombro	Rotación externa < 50% del rango normal y/o abducción < 180°		1	1
	Anquilosis o prótesis		2	2
Codo	Contractura en flexión < 30°		1	1
	Contractura en flexión > 30°, anquilosis o prótesis		2	2
Carpó	Extensión o flexión < 50% del rango normal o subluxación cubital o radial, o desviación cubital o radial		1	1
	Anquilosis o prótesis		2	2
MCF	Contractura en flexión, desviación cubital o radial= 1	I	1 2	1 2
	Subluxación, anquilosis o prótesis= 2	II	1 2	1 2
		III	1 2	1 2
		IV	1 2	1 2
		V	1 2	1 2
IFP	Contractura en flexión = 1	I	1 2	1 2
	Cuello de cisne, boutonniere o anquilosis= 2	II	1 2	1 2
		III	1 2	1 2
		IV	1 2	1 2
		V	1 2	1 2
Cadera	Rotación interna < 10°		1	1
	Anquilosis o prótesis		2	2
Rodilla	Desviación en valgo > 15° debido a artritis o contractura en flexión < 25°		1	1
	Contractura en flexión > 25° o prótesis		2	2
Tobillo	Deformidad en valgo fija < 20°		1	1
	Deformidad en valgo fija > 20°, anquilosis, artrodesis o prótesis		2	2
MTF	Deformidad visible debida a artritis		1	1
	Artroplastia de región anterior del pie		2	2
Puntuación total (máx 72)				

Las contracturas y otras deformidades articulares solo deben puntuarse si se deben a daño previo y no a artritis activa y están presentes al menos 6 meses. Para cada articulación, solo se puntúa la lesión más severa. Las articulaciones temporomandibulares (derecha e izquierda), las articulaciones del tobillo, tarso y MTF de cada pie son consideradas como una unidad. El daño solo se puntúa si está presente.

ANEXO 6.3.2. Índice de daño extraarticular en artritis juvenil (JADI-E).		
Ítem	Ausente	Presente
Ocular		
Catarata y/u otras complicaciones derivadas de uveítis OD	0	1 2 3
con pérdida de visión OI	0	1 2 3
Puntos: - 2 si cx ocular - 3 si ceguera		
Musculoesquelético (no articular)		
Atrofia muscular severa	0	1
Osteoporosis con fracturas o colapsos vertebrales	0	1
Necrosis avascular ósea	0	1
Alteración de la alineación vertebral significativa debido a disimetría de MMII o contractura de cadera	0	1
Disimetría significativa de MMII o alteración del crecimiento local en algún segmento	0	1
Cutáneo		
Estrías	0	1
Atrofia subcutánea secundaria a infiltración con corticoides	0	1
Endocrino		
Fallo del crecimiento	0	1
Retraso puberal	0	1
Diabetes mellitus	0	1
Amiloidosis secundaria		
Puntuación total (máx 17)	0	1

El daño se define como cambios persistentes de la anatomía, fisiología, patología o función que pueden ocurrir desde la presentación de la enfermedad, como consecuencia de la actividad de la enfermedad o su tratamiento y que están presentes al menos durante 6 meses. La misma lesión no puede puntuarse 2 veces.

Glosario de términos:

- **Catarata:** opacidad debida a corticoterapia o uveítis documentada por oftalmoscopia.
- **Complicaciones oculares diferentes a uveítis o cataratas:** sinequias, queratopatía en banda o glaucoma, documentada por oftalmólogo, que resulte en una pérdida de visión de al menos 1/10.
- **Atrofia muscular:** disminución de la masa muscular demostrada en examen clínico.
- **Osteoporosis con fracturas o colapso vertebral:** demostrado por cualquier técnica de imagen.
- **Necrosis avascular:** demostrado por cualquier técnica de imagen.
- **Alteración de la alineación vertebral significativa debido a disimetría de MMII o contractura de cadera:** escoliosis vertebral demostrada en exploración clínica o por técnica de imagen.
- **Disimetría significativa de MMII o alteración del crecimiento local en algún segmento:** disimetría de al menos 1 cm o alteración del crecimiento (sobrecrecimiento) de algún segmento óseo debido a artritis demostrado radiológicamente.
- **Estrías:** estrías rojo vinosas secundarias a corticoterapia.
- **Atrofia subcutánea secundaria a infiltración por corticoides:** atrofia subcutánea persistente y significativa en lugar en el que se realizó infiltración previamente.
- **Fallo del crecimiento:** definido como al menos 2 de los siguientes 3 hallazgos:
 - Peso inferior al percentil 3 para edad.
 - Velocidad de crecimiento en 6 meses inferior al percentil 3 para la edad.
 - Cruce de 2 centiles en la curva de crecimiento (5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%).
- **Retraso puberal:** retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios mayor de 2 desviaciones estándar para la edad según estadio de Tanner.
- **Diabetes mellitus:** que requiera tratamiento.
- **Amiloidosis secundaria:** confirmada por tinción con Rojo Congo.

Sección 2

Espondiloartropatías juveniles

Coordinador: **Indalecio Monteagudo Sáez**

- 7** Espondiloartritis juvenil: Definición, concepto y clasificación
Luis Sala Icardo, Alejandro Prada Ojeda
- 8** Espondiloartritis juvenil: Artritis relacionada con entesitis
Walter Alberto Sifuentes Giraldo, Juan Carlos Nieto González
- 9** Artritis psoriásica juvenil
Enrique Calvo Aranda, Belén Serrano Benavente
- 10** Artropatía en la enfermedad inflamatoria intestinal
Nuria Vegas Revenga, Guillermo Álvarez Calatayud

Espondiloartritis juvenil: Definición, concepto y clasificación

Luis Sala Icardo, Alejandro Prada Ojeda

DEFINICIÓN. CONCEPTO

El término general *espondiloartritis juvenil* abarca un conjunto de enfermedades que presentan características compartidas (Tabla 7.1) y otras que las diferenciarán entre sí. Como veremos en los siguientes apartados, la correcta definición y clasificación de las distintas formas de presentación no está ni mucho menos clara a día de hoy y quedan algunos conceptos dentro de las llamadas "espondiloartropatías", tales como la presentación predominantemente axial (equivalente a la espondilitis anquilosante del adulto), el origen reactivo o la asociada a enfermedad inflamatoria intestinal que, estando bien definidas en la población adulta, en los pacientes pediátricos sigue aún por encuadrar.

Ni siquiera la terminología parece clara a la hora de encarar los diferentes textos que podemos consultar al respecto. El grupo PRINTO, como sabemos referencia fundamental en el ámbito de la Reumatología pediátrica, reconoce que los términos "espondiloartritis juvenil", "artritis relacionada con entesitis" e incluso "artritis psoriásica", siendo entidades distintas, pueden en algunos casos tener la misma evolución desde el punto de vista clínico y terapéutico. En los apartados siguientes veremos las diferentes disquisiciones mediante las cuales se van reconociendo los matices que diferencian estos conceptos.

Lo que sí parece claro es que partir de un término general para posteriormente reconocer subtipos clínicos es, en muchas ocasiones, de gran utilidad a la hora de encarar un diagnóstico diferencial desde los síntomas y signos del paciente, especialmente en población juvenil, donde, como ya se ha dicho, los límites entre grandes grupos de enfermedades han sido (están siendo) definidos más tardíamente que en adultos. El espectro de presentación es amplio, como veremos en los siguientes apartados, y es importante reconocer las características concretas de cada tipo de espondiloartritis juvenil de cara

TABLA 7.1. Características clínicas comunes de las espondiloartropatías juveniles.

- Predominio en varones
- Debut como artritis en miembros inferiores: caderas, rodillas
- Entesitis (predominio aquilea)
- Dactilitis
- Uveítis anterior
- Inflamación gastrointestinal
- Inflamación axial sacroilíacas
- HLA-B27 positivo

a planificar su tratamiento. Al margen de las disputas clasificatorias, saber reconocer esto en la evolución de nuestro paciente será lo más determinante a la hora de tomar las decisiones terapéuticas más adecuadas.

Así, como características comunes reconocemos que estas enfermedades son de naturaleza inflamatoria y de evolución generalmente crónica, que ocurren en pacientes menores de 16 años con predominio en varones y con un inicio en torno a los 6 años y que presentan dos ámbitos articulares bien reconocidos de su enfermedad: la afectación axial y la afectación periférica. En la afectación axial, que siendo la más diferenciadora con respecto a otros grupos de enfermedad no es la más característica como debut, podremos encontrar básicamente la afectación inflamatoria de la columna, generalmente lumbar aunque puede ocurrir a otros niveles axiales, así como la característica sacroilitis o inflamación de la articulación del hueso sacro con las palas ilíacas. En la afectación periférica tendremos tres formas de presentación: la inflamación puramente articular, conocida como artritis; la inflamación de la unión músculo-hueso, conocida como entesitis; y la dactilitis, que se reconoce como una tumefacción difusa que abarca todo el dedo,

tanto de manos como de pies, con afectación de partes blandas asociada a la inflamación de la articulación e incluso del tendón.

Como se ha comentado previamente, a diferencia de los pacientes de edad adulta, la presentación inicial más habitual no es la axial, siendo más característica la afectación inflamatoria articular de miembros inferiores, sobre todo caderas y rodillas, así como la entesitis a nivel aquileo. Esto, como se puede entender, dificultará el diagnóstico inicial, ya que los síntomas referidos son comunes a muchos grupos de enfermedades, por lo que el seguimiento a medio-largo plazo del niño será fundamental para ir definiendo cada cuadro clínico.

En cuanto a los datos aportados por las pruebas complementarias que serán más característicos del grupo de espondiloartritis juveniles destaca el antígeno HLA-B27, que presenta una relación no tan específica como en las espondiloartritis del adulto. Si en estos puede aparecer hasta en un 90% de los pacientes, en los casos juveniles alcanza el 70%. En cuanto a las características radiográficas, los datos aportados por la radiografía simple no serán tan útiles como en adultos, tanto en la afectación axial como en la periférica, ya que los estadios iniciales de la enfermedad no provocarán cambios objetivables en dicha prueba diagnóstica. Por el contrario, la resonancia magnética será de gran interés para demostrar hallazgos inflamatorios axiales "pre-radiológicos" a la hora del diagnóstico diferencial. En el estudio periférico, los conocimientos ecográficos son cada vez más sólidos, como veremos en los capítulos dedicados a estas pruebas complementarias, y será esta una herramienta fundamental tanto para mejorar el diagnóstico como para optimizar las opciones terapéuticas.

Pero no solo se definen las espondiloartritis juveniles por su afectación articular, tanto axial como periférica. En el plano extraarticular también presentarán peculiaridades que nos ayudarán a la hora de encarar el diagnóstico. Así, lo más característico, al igual que ocurre en la población adulta, es la afectación ocular en forma de uveítis, principalmente anterior. Pero esta tendrá sus matices con respecto a la edad adulta. El más importante de estos matices será sin duda la presentación habitualmente asintomática del cuadro inflamatorio ocular en la edad pediátrica. Si en el adulto el llamado "ojo rojo" y el dolor nos orientarán hacia ampliar el estudio ocular en pacientes con espondiloartritis, en el niño tendremos que hacer el camino inverso y buscar inflamación ocular una vez que tengamos la sospecha de una enfermedad inflamatoria del grupo de las espondiloartritis, ya que habitualmente el cuadro será silente y en muchos casos podremos encontrar inflamación subclínica en un estadio ya avanzado, lo cual puede empeorar de manera

determinante el pronóstico ocular de dicho paciente. La afectación gastrointestinal también será relevante y no debemos olvidar al encarar a este tipo de pacientes hacer una adecuada anamnesis dirigida en este sentido. Finalmente, la piel será otro ámbito clínico de interés en nuestros pacientes, sobre todo a la hora de investigar sobre la aparición de psoriasis tanto en el niño como en sus familiares. En estas expresiones extraarticulares, la coordinación con otras especialidades como Oftalmología, Gastroenterología y Dermatología debe estar siempre presente si queremos que el manejo de nuestro paciente sea el mejor.

CLASIFICACIÓN

Como se ha descrito previamente, las espondiloartritis son un grupo muy heterogéneo de enfermedades y han sufrido un gran cambio de concepto en los últimos años con las nuevas herramientas diagnósticas, tanto en adultos como en edad pediátrica, lo que hace muy difícil su correcta clasificación con las herramientas actuales. Hoy en día, el abordaje para la clasificación de espondiloartritis en adultos y en niños es muy diferente. Mientras que en formas por encima de los 16 años se consideran como una misma entidad con diversas formas clínicas según su predominancia (axial o periférica, asociada a enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis, etc.), en la población juvenil se clasifican como subtipos independientes.

La clasificación más utilizada actualmente para la artritis idiopática juvenil (AIJ), la descrita y validada por la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), publicada en 2004, recoge 6 categorías de AIJ. La mayoría de los casos de espondiloartritis juvenil estarían englobados en las categorías de artritis relacionada con entesitis (ArE) y de artritis psoriásica juvenil (APsJ). En el caso de la ArE, un paciente con coexistencia de artritis y entesitis podría ser categorizado si no presenta criterios de exclusión. En caso de presentar solo una de ellas, debe tener otros datos clínicos asociados. Para clasificar un paciente con APsJ debe presentar artritis y psoriasis personal o artritis y al menos 2 criterios menores (familiar de primer grado con psoriasis, lesiones ungueales sugestivas o dactilitis). Toda esta información se recoge en la tabla 7.2.

Teniendo en cuenta lo previo, un paciente con psoriasis o familiar de primer grado de psoriasis solo puede clasificarse como APsJ o, si no cumple por completo los criterios, como artritis indiferenciada. Asimismo, esta clasificación no recoge de forma específica los casos de espondiloartritis axial o espondilitis anquilosante juveniles, no tiene en cuenta los casos de artritis reactiva o asociada a enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia, así como excluye los casos de artritis psoriásica aso-

TABLA 7.2. Categorías clínicas ILAR. Edmonton, 2001; publicadas en 2004.

Categoría	Inclusión	Exclusión
Artritis sistémica	- Artritis + Fiebre > 2 sem. + exantema evanescente. - Sin artritis: 1 o 2 criterios previos + 2 de: adenopatías, serositis, hepatoesplenomegalia.	a, b, c, d
Oligoartritis	Artritis < 4 articulaciones. Persistente: < 5 articulaciones en los 6 meses desde inicio. Extendida: > de 5 articulaciones en los 6 meses desde inicio.	a, b, c, d, e
Poliartritis FR +	Artritis de > 5 articulaciones a los 6 meses. FR +	a, b, c, e
Poliartritis FR -	Artritis de > 5 articulaciones a los 6 meses. FR -	a, b, c, d, e
Artritis relacionada con entesitis	- Artritis y entesitis - Artritis o entesitis y 2 signos: dolor (articulación sacroilíaca, o dolor inflamatorio lumbosacro). - HLA-B27 + - Inicio varones > de 6 años - Uveítis anterior aguda - Antecedente de: sacroilitis, espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior en familiar 1^{er} grado.	a, d, e
Artritis psoriásica	- Artritis y psoriasis - Artritis y 2 o más de: dactilitis, <i>pitting</i> ungueal u onicólisis. Psoriasis familiares de 1^{er} grado.	b, c, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumplen criterios de ninguna categoría o cumplen más de dos categorías.	

Exclusiones: a) Psoriasis o antecedentes psoriasis en paciente o en familiar 1^{er} grado. b) Artritis en paciente varón HLA-B27+ que inicia síntomas después de los 6 años edad. c) Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda tanto en paciente como en algún familiar de 1^{er} grado. d) Factor reumatoide (FR) positivo (dos determinaciones al menos, con 3 meses de intervalo). e) Presencia de artritis idiopática juvenil sistémica en el paciente.

ciados a HLA-B27. Todos ellos pasarían a considerarse en la categoría de artritis indiferenciada (que llega hasta el 21% de casos en algunas series). Por último, tampoco tiene en cuenta los avances diagnósticos en imagen, ni por ecografía ni por RM. Todas estas limitaciones han hecho que gran parte de espondiloartritis juvenil sean clasificadas inicialmente como artritis indiferenciada hasta que, con los años, presenten características clínicas más definitorias o, al cumplir los 16 años, se pasen a clasificar de forma adecuada.

Como ocurre en otras enfermedades, al no haber criterios específicos validados para edad pediátrica, se han aplicado de forma habitual los empleados en población adulta. Los más utilizados son los criterios desarrollados en 1991 por el *European Spondylarthropathy Study Group* (ESSG, Tabla 7.3), y los criterios de 2009 del *Ankylosing Spondylitis Assessment Study* (ASAS, Tabla 7.4). En un trabajo reciente de Adrovic y cols. en el que se comparan varias herramientas de clasificación, los criterios ASAS se comportaron mejor que los ESSG para espondiloartritis juvenil, especialmente los criterios de espondiloartritis

TABLA 7.3. Criterios de clasificación de las espondiloartritis del ESSG (*European Spondylarthropathy Study Group*).

Dolor en columna vertebral de características inflamatorias o sinovitis, asimétrica o de predominio en extremidades inferiores, y 1 o más de los siguientes criterios:

1. Historia familiar de espondiloartritis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal
2. Psoriasis
3. Enfermedad inflamatoria intestinal
4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis
5. Dolor alternante en glúteos
6. Entesopatía
7. Sacroilitis radiológica

periférica, mostrando los axiales muy baja sensibilidad dada la escasa prevalencia en población pediátrica de inflamación axial.

TABLA 7.4. Criterios de clasificación de espondiloartritis del grupo ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study*).

Formas axiales*	Formas periféricas
Pacientes con dolor lumbar < 3 meses de duración y edad de inicio < 45 años.	Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario),
A. Criterios clínicos	Y 1 o más de los siguientes criterios:
1. Lumbalgia inflamatoria**	1. Uretritis/cervicitis o diarrea aguda en el mes previo
2. Artritis periférica	2. Sacroilitis (radiológica o por RM)
3. Entesitis	3. Uveítis
4. Dactilitis	4. Psoriasis
5. Buena respuesta a AINE	5. Enfermedad inflamatoria intestinal
6. Antecedentes familiares de espondiloartritis, psoriasis, uveítis, ARE, EII.	6. HLA-B27
7. Uveítis anterior	O, alternativamente, 2 o más de los siguientes criterios:
8. Psoriasis	1. Artritis
9. Enfermedad inflamatoria intestinal	2. Entesitis
10. HLA-B27 positivo	3. Dactilitis
11. Aumento de PCR en presencia de dolor lumbar y tras exclusión de otras causas	4. Dolor lumbar inflamatorio
B. Sacroilitis en imagen	5. Antecedentes familiares de espondiloartritis
1. Sacroilitis radiológica definitiva según los criterios modificados de New York o inflamación aguda en RM sugestiva de sacroilitis	
C. Predisposición genética (HLA-B27 positivo)	

*Se clasifican como espondiloartritis axial si se cumple el criterio de imagen + 1 criterio clínico o la predisposición genética + 2 criterios clínicos. **Si cumple ≥ 4 de los siguientes: 1) edad de inicio < 40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con reposo; 5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse).

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARE: artritis reactiva; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética

Por lo tanto, dentro de la clasificación ILAR 2001, las categorías de artritis/entesitis y de artritis psoriásica podrían ser válidas para catalogar correctamente a algunos de los pacientes, pero otros se quedarían sin clasificar correctamente y pasarían a considerarse como artritis indiferenciadas. A día de hoy, parece que el uso de criterios validados exclusivamente en adultos podría ser razonable hasta que se hagan estudios con este propósito en población pediátrica o surja una nueva clasificación capaz de adecuarse a las características concretas de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Adrovic A, Sezen M, Barut K, Sahin S, Acikel C, Demirkaya E et al. The performance of classification criteria for juvenile spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2017; 37: 2013-8.
- Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, Dubost JJ, Roux H, et al. Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients. *Ann Med Interne (Paris)*. 1991; 142: 85-9.
- Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 477-85.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 777-83.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 25-31.
- Weiss PF, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis: a distinct form of juvenile arthritis. *Pediatr Clin N Am.* 2018; 65: 675-90.

Espondiloartritis juvenil: Artritis relacionada con entesitis

Walter Alberto Sifuentes Giraldo, Juan Carlos Nieto González

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades fenotípicamente distintas, pero con genética y fisiopatología relacionadas, que incluyen la espondilitis anquilosante (EA) (la enfermedad prototipo del grupo y la mejor estudiada), la artritis psoriásica (APs), la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reactiva (ARe), la espondiloartritis indiferenciada y un subgrupo pacientes comprendidos dentro de la artritis idiopática juvenil (AIJ). Comparten varias características clínicas, tales como el compromiso axial, la artritis periférica, la entesitis, manifestaciones extraarticulares (uveítis, psoriasis y EII), y ausencia de factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) u otros autoanticuerpos. El sustento genético para agruparlas proviene de su presentación simultánea o secuencial en un mismo individuo o en los miembros de su familia, y de su fuerte asociación con HLA-B27. Generalmente comienzan en la tercera o cuarta décadas de vida, pero del 10% al 20% de los casos presentan síntomas desde la infancia.

Se estima que la EspA de inicio en la edad pediátrica, también conocida como EspA juvenil (EspA-J), representa del 15% al 20% del total de artritis en niños. La EspA-J no es una simple analogía de su equivalente de inicio adulto, sino que posee características especiales que la diferencian, como el predominio de la artritis periférica y la entesitis sobre el compromiso axial, y su presentación más frecuente como formas indiferenciadas. Sin embargo, al igual que en el adulto, tiene el potencial de evolucionar a EA, con el consecuente deterioro funcional y de la calidad vida, afectando al paciente en etapas posteriores. Por esto, resulta de especial interés identificar a los niños con factores de riesgo para desarrollo de daño estructural, a fin de poder instaurar las medidas terapéuticas adecuadas de forma temprana.

CLASIFICACIÓN

A pesar de las similitudes entre la EspA-J y la del adulto, existen importantes diferencias que justifican la búsqueda de criterios específicos para pacientes pediátricos. La EspA-J comprende un grupo heterogéneo de entidades diferenciadas e indiferenciadas (Tabla 8.1), lo que ha conducido al desarrollo y a la aplicación de varios sistemas de diagnóstico y clasificación. Los criterios de New York modificados (NYM), utilizados para el diagnóstico de la EA en adultos (Tabla 8.2) son poco aplicables a la EspA-J, debido a que el compromiso axial es infrecuente en este grupo y los cambios radiográficos aparecen tardíamente. Los sistemas de clasificación desarrollados para las EspA indiferenciadas de inicio adulto por Amor y cols. y el *European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG) han sido validados en la EspA-J (Tabla 8.3). La sensibilidad y especificidad de los criterios de Amor son del 73,5-84% y 96,1-97,6%, mientras que las de los criterios ESSG son del 69,7-78,7% y 92,2%, respectivamente, por lo que funcionan de manera similar a como lo hacen en adultos. Sin embargo, el parámetro de 'dolor axial inflamatorio', incluido en los criterios ESSG, presenta una sensibilidad muy baja (9,1%) en niños.

El primer intento de diferenciar a los pacientes con EspA-J fue la clasificación europea de la artritis crónica juvenil (ACJ), que incluía 2 subtipos pauciarticulares: el tipo 1, que afecta a niñas pequeñas y se asocia a ANA positivos y uveítis anterior crónica, y el tipo 2, más frecuente en niños mayores, con oligoartritis asimétrica, uveítis anterior aguda y alta prevalencia de HLA-B27. Sin embargo, esta clasificación era muy genérica y no hacía distinción entre los diferentes subtipos de la EspA-J. En 1982, Rosenberg y Petty agruparon a los niños con artropatía, entesopatía y ausencia de FR y ANA en el denominado síndrome SEA (*Seronegative Enthesitis and Arthritis syndrome*) (Tabla 8.4). Esto permitió reconocer que este cuadro era dife-

TABLA 8.1. Entidades comprendidas dentro del espectro de las espondiloartritis juveniles.

Formas clínicas diferenciadas
• Espondilitis anquilosante juvenil • Artritis psoriásica juvenil de inicio tardío (≥ 5 años de edad) • Artritis reactiva juvenil • Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio pediátrico
Formas clínicas indiferenciadas
• Artritis relacionada con entesitis • Síndrome de entesopatía y artropatía seronegativas (síndrome SEA) • Tarsitis anquilosante • Formas clínicas aisladas

rente a otras formas de artritis de la infancia, ya que estos pacientes no cumplían criterios para EA pero presentaban inflamación en entesis, además de la artritis periférica. En estudios posteriores, se confirmó que un amplio grupo de los pacientes diagnosticados de síndrome SEA evolucionaban a una EspA definitiva en edad adulta, mayoritariamente EA, por lo que se confirmó que el inicio de artritis y entesitis en la infancia selecciona un grupo de pacientes homogéneo. Otros sistemas de clasificación específicos para la EspA-J de aparición posterior son los criterios de Garmisch-Partenkirchen (GP) desarrollados por Hafner en 1987, y los criterios de EspA atípica en niños propuestos por Hussein y cols. en 1989 (Tabla 8.4).

Sin embargo, no fue hasta 1995 que se logró promover una iniciativa internacional para lograr una mejor clasificación de las artritis en la infancia cuando se concretó en los criterios de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) para la AIJ una subcategoría que incluía este tipo de pacientes. Los criterios propuestos en 1995 fueron revisados en 1997 (Durban) y finalmente en 2001 (Edmonton). Esta clasificación reagrupa a los pacientes con EspA-J en 2 categorías: la artritis relacionada con entesitis (ARE) y la APs juvenil, sin considerar otras formas diferenciadas como la ARE juvenil o la artritis asociada a la EII de inicio pediátrico, aunque incluye una categoría de artritis indiferenciada en la que pueden clasificarse pacientes que poseen características de 2 o más categorías o que no encajan en ninguna de ellas. El subtipo que mejor se correlaciona con la EA juvenil (EA-J) en esta clasificación es la ARE (Tabla 8.4). Esta categoría intenta unificar los diferentes tipos de EspA-J en función de la presencia de entesitis, funcionando como un espectro de enfermedad que abarca desde formas indiferenciadas como el síndrome SEA, hasta formas

TABLA 8.2. Criterios de New York modificados para la espondilitis anquilosante (1984).

Criterios clínicos
• Dolor lumbar y rigidez que mejoran con el ejercicio pero que no se alivian con el reposo, de más de 3 meses de evolución • Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos sagital y frontal • Limitación de la expansión torácica respecto a los valores normales según el sexo y la edad
Criterio radiológico
• Sacroilitis grado ≥ 2 bilateral o grado ≥ 3 unilateral
Definición
• El diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante se establece si el criterio radiológico se asocia al menos a un criterio clínico • El diagnóstico es probable si: — Los 3 criterios clínicos están presentes — Solo está presente el criterio radiológico sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos (deberían considerarse otras causas de sacroilitis)

bien definidas como la EA-J. A pesar de esto, dichos criterios presentan la desventaja de no poder clasificar a pacientes con manifestaciones axiales aisladas, pero esta forma de presentación es extremadamente rara en la infancia. Actualmente, la *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) ha propuesto nuevos criterios de clasificación para la AIJ, pendientes de validación prospectiva, en los cuales la categoría ARE sería sustituida por la de entesitis/espondilitis relacionada con la AIJ, la cual incorpora la definición de dolor axial inflamatorio de Sieper y cols. y la sacroilitis por pruebas de imagen (Tabla 8.5).

Recientemente, la *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) ha introducido nuevos sistemas de clasificación para la EspA de inicio adulto, tanto axial como periférica, con potencial impacto en la EspA-J (Tabla 8.3). Estos criterios se desarrollaron a partir de la visión de la EspA como un continuo que va de un estadio pre-radiológico denominado 'EspA axial', en el cual puede detectarse inflamación en sacroilíacas por resonancia magnética (RM), hasta llegar a la EA establecida, en la cual existe daño estructural que se traduce en sacroilitis radiológica y formación de sindesmofitos. La clasificación de EspA axial requiere como criterio de entrada el antecedente de lumbalgia inflamatoria de al menos 3 meses de evolución, así como la realización de RM y/o radiografía sacroilíacas. Esto la hace inadecuada para la EspA-J, debido a que los síntomas axiales son

TABLA 8.3. Criterios de clasificación de la espondiloartritis en adultos.

Criterios de Amor			
Criterio	Puntos	Criterio	Puntos
Clínico • Dolor nocturno (axial) o rigidez matutina1 • Oligoartritis asimétrica2 • Dolor impreciso en glúteos1 • Dolor glúteo alternante2 • Dactilitis2 • Entesitis (talón)2 • Uveítis2 • Uretritis/cervicitis en el mes previo al inicio de la artritis1 • Diarrea en el mes previo al inicio de la artritis1 • Psoriasis, balanitis o enfermedad inflamatoria intestinal2		Radiológico • Sacroilitis (grado 2 bilateral o ≥ 3 unilateral)3 Genético • HLA-B27 positivo o antecedente familiar de EspA2 Terapéutico • Mejoría del dolor en 48 horas con AINE o empeoramiento tras 48 horas de suspenderlo2	
Definición: ≥ 6 puntos			
Criterios ESSG			
Criterios mayores • Dolor axial inflamatorio • Sinovitis (asimétrica o de predominio en extremidades inferiores)		Criterios menores • Antecedente familiar de EspA • Psoriasis • Enfermedad inflamatoria intestinal • Uretritis, cervicitis o diarrea dentro del mes previo al inicio de la artritis • Dolor glúteo alternante (izquierda y derecha) • Entesopatía • Sacroilitis	
Definición: Un criterio mayor y al menos un criterio menor			
Criterios ASAS			
Espondiloartritis axial		Espondiloartritis periférica	
Sacroilitis por imagen Y una característica de EspA HLA-B27 positivo y ≥ 2 características de EspA Características de EspA: • Dolor lumbar inflamatorio • Artritis • Entesitis (talón) • Uveítis • Dactilitis • Psoriasis • Enfermedad inflamatoria intestinal • Buena respuesta a AINE • Antecedente familiar de EspA • HLA-B27 • PCR elevada		Artritis o entesitis o dactilitis Y ≥ 1 característica de EspA: • Uveítis • Psoriasis • Enfermedad inflamatoria intestinal • Infección previa • HLA-B27 • Sacroilitis por imagen o ≥ 2 otras características de EspA: • Artritis • Entesitis • Dactilitis • Dolor lumbar inflamatorio • Antecedente familiar de EspA	

infrecuentes en este grupo y no parece ser claramente racional practicar RM en niños que no presentan estos síntomas. La clasificación de EspA periférica parece ser más aplicable a la EspA-J, ya que utiliza como criterios de entrada la artritis periférica, la entesitis y la dactilitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la AIJ es de 7-401 casos por 100.000 niños, de los cuales un 3-11% corresponden a ARE. La prevalencia estimada de EA-J en población pediátrica es del 0,01-0,09%, basándose en la prevalencia

TABLA 8.4. Criterios de clasificación específicos para las espondiloartritis juveniles.

Artritis relacionada con entesitis (ILAR)	Síndrome SEA	Espondiloartritis atípica en niños
Definición: Artritis y/o entesitis y ≥ 2 de las siguientes características: - Presencia o antecedente de dolor en sacroilíacas y/o lumbosacralgia inflamatoria - Presencia de HLA-B27 positivo - Inicio de artritis en varón mayor de 6 años - Uveítis anterior aguda (sintomática) - Antecedente de enfermedades asociadas a HLA-B27 en familiar de primer grado Exclusiones: - Psoriasis en el paciente o en familiar de primer grado - FR IgM - Artritis sistémica - Artritis que cumple criterios de 2 categorías de AIJ	- Inicio de síntomas musculoesqueléticos antes de los 17 años - Ausencia de FR y ANA - Signos de entesopatía - Artralgia o artritis	Criterios mayores: - Antecedente familiar de espondiloartritis - Entesopatía - Artritis de articulaciones digitales - HLA-B27 positivo - Recurrencias frecuentes de artritis y artralgias Criterios menores: - Inicio de enfermedad después de los 10 años - Sexo masculino - Localización en extremidades inferiores - Uveítis aguda o conjuntivitis - Artritis de cadera - Aparición de manifestaciones tras enteritis Definición: 4 criterios o 3 mayores más 3 menores

TABLA 8.5. Criterios de entesitis/espondilitis relacionada con la AIJ (propuesta de nueva clasificación de la AIJ del consenso internacional de PRINTO, 2019).

- Artritis periférica* y entesitis, o
- Artritis o entesitis, más dolor axial inflamatorio de ≥ 3 meses de duración y sacroilítis por prueba imagen, o
- Artritis o entesitis más 2 de los siguientes:
 - Dolor en articulaciones sacroilíacas
 - Dolor axial inflamatorio
 - Presencia de antígeno HLA-B27
 - Uveítis anterior aguda (sintomática)
 - Antecedente de EspA en un familiar de primer grado

*Si hay artritis periférica, debe persistir durante al menos 6 semanas.

de EA en adultos y en la frecuencia de inicio de síntomas en la infancia en estos pacientes. La mayoría de estudios describen un predominio del sexo masculino en la EspA-J, con una relación niño:niña de 7,4:1 en EA-J y de 3,4:1 en ARE, aunque se ha sugerido que la frecuencia es similar en ambos sexos.

PATOGENIA

Factores genéticos

La asociación de EA-J con HLAB27 es tan fuerte como lo es en adultos, estando presente hasta en el 91%

de los casos. Esto también ocurre en la ARE, habiéndose demostrado que el subtipo HLA-B*2705 confiere un *odds ratio* de 2,01 para desarrollarla. Otros haplotipos del complejo MHC tipo II asociados al desarrollo de EA-J, pero no de EA de adulto, son HLA-DRB1*08, HLA-DPB1*0301 y la subunidad LMP2 del proteosoma, codificada dentro de la misma región genética. Recientemente, se ha identificado al gen que codifican ERAP-1 (una aminopeptidasa del retículo endoplasmático que interviene en el procesamiento de antígenos presentados por HLA-B27) como un nuevo marcador de susceptibilidad para el desarrollo de EA, asociándose también fuertemente al desarrollo de ARE.

Factores infecciosos

Diversos estudios ha demostrado la presencia de material genético bacteriano y respuestas celulares T incrementadas contra enterobacterias en líquido sinovial de pacientes con EA-J y ARE, al igual que en la ARE. Los monocitos circulantes y de líquido sinovial de pacientes con ARE sobreexpresan *toll-like receptors* (TLR) tipo 2 y 4, que se correlacionan con aumento de la producción de mediadores proinflamatorios como la IL-6 y la metaloproteasa de la matriz extracelular 3, por lo que las infecciones podrían influir en las exacerbaciones de la enfermedad.

Inflamación intestinal subclínica

Hasta dos tercios de los pacientes con EspA-J presentan inflamación intestinal subclínica, que puede detectarse mediante la determinación de calprotectina



FIGURA 8.1. A) Monoartritis en rodilla izquierda en una niña con ARE. B) Entesitis aquilea izquierda en un adolescente con EA-J.

fecal, o por pruebas de imagen como la gammagrafía con leucocitos marcados o la enterografía por RM. La inflamación intestinal subclínica se asocia a enfermedad erosiva y mayor riesgo de progresión a EA-J.

Citoquinas proinflamatorias

Se ha demostrado la presencia de concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) y de sus receptores a nivel sinovial en la EspA-J.

Aunque se ha considerado por mucho tiempo que la respuesta predominante en la EspA-J es de tipo Th1, estudios recientes han encontrado aumento de linfocitos Th17 e IL-17 en la ARE, por lo que esta respuesta también podría ser importante en este grupo de enfermedades.

Histopatología sinovial

La sinovitis en la EspA-J se caracteriza por hipervascularización e infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y macrófagos, al igual que la EspA de inicio adulto. Sin embargo, difiere de esta última por presentar marcada hiperplasia de la capa de revestimiento y bajo número de macrófagos CD163+, superponiéndose parcialmente en estos aspectos con las categorías oligo y poliarticular de la AIJ.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones articulares

Artritis

Constituye la manifestación más frecuente de la EspA-J, pero por sí sola tiene valor diagnóstico limitado. La forma de inicio más común es la mono u oligoartritis asimétrica (Fig. 8.1A), aunque hasta el 25% de pacientes comienzan con poliartitis. Las articulaciones de extre-

midades inferiores están afectadas hasta en el 82% de los casos, mientras que las superiores solo en el 16%. Las localizaciones más habituales son la rodilla, el tarso y el tobillo, siendo menos frecuente en articulaciones pequeñas del pie y caderas. Su curso es muy variable. Algunos pacientes presentan uno o escasos episodios durante 3 a 6 meses; esto suele ocurrir en pacientes con ARE, ARE HLA-B27 negativo, y en la artritis periférica asociada a EII. Otros casos tienen un curso recurrente, con episodios de mayor duración seguidos por remisión completa o parcial, aunque con poco o ningún daño estructural. Raramente se desarrolla una poliartitis persistente, bilateral y simétrica, con daño estructural en múltiples articulaciones de las extremidades inferiores y superiores.

Entesitis

Este término hace referencia al compromiso inflamatorio de las entesis, es decir, las zonas de inserción de tendones, ligamentos y cápsula articular sobre la superficie ósea. Es una característica distintiva de las EspA en general y la que mejor valor diagnóstico tiene en la EspA-J, permitiendo diferenciar la ARE de otras categorías de la AIJ. Representa la primera manifestación de la EA-J en el 60% al 80% de los casos, siendo más frecuente que en la EA de inicio adulto, y se localiza preferentemente en las extremidades inferiores (Fig. 8.1B). Inicialmente suele afectar una sola entesis, pero durante el curso de la enfermedad el compromiso puede ser múltiple. Las entesis del pie, incluyendo las calcáneas y las del tarso, son los sitios más comúnmente afectados, y pueden cursar con dolor intenso que origina limitación para la bipedestación, la deambulación, el subir escaleras y el correr. Su evolución es tan variable como la de

la artritis. Algunos pacientes presentan un único episodio, que dura más que el articular (aproximadamente 6-12 meses) e involucra una o más entesis. En otros casos los episodios pueden ser recurrentes, seguidos por periodos de remisión completa o parcial. También puede aparecer entesitis severa y persistente en varias localizaciones, con desarrollo posterior de daño estructural que se traduce en entesofitosis, puentes óseos y anquilosis, y menos frecuentemente en la formación de quistes óseos y erosiones.

Tarsitis anquilosante

Esta forma especial de compromiso articular de la EspA-J fue descrita por Burgos-Vargas y cols. y define como una inflamación que afecta al pie, desde el tobillo hasta las articulaciones metatarsofalángicas, involucrando todos los tejidos blandos del tarso en su fase aguda (sinovitis, entesitis, tenosinovitis, bursitis), pudiendo evolucionar a una fase crónica con cambios proliferativos (periostitis, entesofitosis, anquilosis ósea). Ocurre en estadios iniciales de la enfermedad hasta en un tercio de los casos, pudiendo presentarse de forma aislada, como parte de una ARE, o como fase previa al desarrollo de sacroilitis radiológica en la EA-J.

Compromiso axial

La EA-J es una forma clínica diferenciada de EspA-J que afecta a pacientes menores de 16 años; presenta inflamación a nivel del esqueleto axial que conduce al desarrollo de rigidez y limitación funcional. Se diagnostica a partir de los criterios NYM, al igual que en la EA de inicio adulto; sin embargo, difiere en varios aspectos, particularmente en la forma de inicio. La mayoría de pacientes comienzan con formas clínicas indiferenciadas, principalmente oligoartritis periférica en las extremidades inferiores. La entesitis también es predominante a dicho nivel, presentando exacerbaciones y remisiones paralelas a las de la artritis, pero en general es más severa y persistente. Solo el 24% de los casos presentan síntomas axiales al inicio de la enfermedad. Sin embargo, se han descrito casos raros en los que la sacroilitis se desarrolló tempranamente, dentro de los 2-3 primeros años. Los síntomas suelen comenzar en la columna dorsal y lumbar, siendo menos frecuentes en la columna cervical y las sacroilíacas. A diferencia de los adultos, el dolor axial en niños puede no mejorar con el movimiento. Se ha sugerido que el término EA-J debería reservarse para pacientes que cumplen criterios de NYM antes de los 16 años, mientras que 'EA de inicio juvenil' describiría mejor a los que presentan síntomas antes de los 16 años pero que no completan criterios hasta que son mayores.

Manifestaciones extraarticulares

Uveítis anterior aguda

Es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes de la EspA-J, y se da en el 7,8% de los casos de ARE y del 14% al 27% de EA-J. Raramente precede al inicio de los síntomas articulares. Es más común en varones, habitualmente es sintomática, unilateral y recurrente. Es infrecuente el desarrollo de secuelas, y su pronóstico visual suele ser bueno.

Manifestaciones cardíacas

Las alteraciones valvulares, en especial la insuficiencia aórtica, pueden ser tan frecuente como en el adulto, pero rara vez son graves.

Manifestaciones respiratorias

La expansión torácica puede estar disminuida 1-2 cm en la EA-J debido a artritis y/o entesitis a dicho nivel.

Manifestaciones renales

Existe una frecuencia significativamente mayor de glomerulonefritis IgA en la EA-J (14%) con respecto a la de inicio adulto (3,7%). La amiloidosis renal es rara en niños y aparece tardíamente en pacientes con artritis periférica severa y elevación persistente de reactantes de fase aguda.

Manifestaciones neurológicas

Se ha descrito raramente la subluxación atloaxoidea en la EspA-J, pero en algunos casos fue la manifestación inicial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a que la EspA-J es más común en los adolescentes varones que a menudo participan en deportes, algunas afecciones ortopédicas, especialmente las osteocondrosis y apofisitis, pueden ser difíciles de diferenciar de la entesitis, incluyendo la enfermedad de Sever (calcáneo), la enfermedad de Osgood-Schlatter (tuberosidad tibial) y el síndrome de Sinding-Larsen-Johansson (polo inferior de la rótula). La tendinitis relacionada con el ejercicio también puede simular entesitis. El patrón de dolor axial asociado con EspA-J puede ayudar a diferenciarla de otras causas, especialmente en niños pequeños, entre las que se incluyen infecciones, tumores y otros problemas inflamatorios como la osteomielitis crónica no bacteriana, así como problemas mecánicos. Si el dolor es generalizado y desproporcionado a los hallazgos de los exámenes, se deben considerar los síndromes de dolor músculo-esquelético amplificados. Las técnicas de imagen, en especial la ecografía, pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas diagnósticas para la EspA-J. Aunque HLA-B27 es positivo en 60-70% de los casos, aún más en pacientes con EA-J, se encuentra en 6-8% de los individuos no afectados. Los marcadores asociados con otras subcategorías de AIJ (RF y ANA) no son útiles en la detección de EspA-J. En la mayoría de los pacientes son normales los estudios de laboratorio, incluyendo la velocidad de sedimentación (VSG) y proteína C reactiva (PCR), aunque algunos pueden cursar con elevación moderada de reactantes de fase aguda o anemia de trastornos crónicos, pudiendo ser aconsejable también la determinación de calprotectina fecal para detectar inflamación intestinal subclínica.

Pruebas de imagen

Radiología

Las alteraciones radiológicas a nivel de articulaciones periféricas en la EspA-J no tienen un patrón específico y son similares a las encontradas en otras formas de artritis de la infancia. La hiperemia local induce aceleración de la osificación de los núcleos epifisarios, con aumento del tamaño de la epífisis y cierre precoz. Con menor frecuencia se observa pinzamiento articular, periostitis, erosiones, cambios destructivos o anquilosis. Las entesis pueden presentar desde cambios sutiles, como aumento de partes blandas y pérdida de definición de la zona de inserción, hasta cambios severos, como erosiones y formación de entesofitos. La sacroilitis radiográfica es difícil de valorar en niños debido a que la interlínea articular es amplia e irregular por la presencia de cartilago hialino no calcificado, lo que puede originar una falsa imagen de ensanchamiento o erosiones. El signo más orientador en estos casos es la presencia de esclerosis subcondral, especialmente cuando es unilateral. El desarrollo de sindesmofitos en la columna dorsolumbar es excepcional en la infancia; sin embargo, es frecuente la fusión de articulaciones interapofisarias en la columna cervical, así como la discitis. La tomografía computarizada brinda mejores imágenes sacroilíacas pero requiere alta dosis de radiación, lo que limita su uso en niños.

Resonancia magnética

Es actualmente la técnica de elección para el estudio del compromiso axial en las EspA. Detecta cambios inflamatorios tempranos tanto en sacroilíacas como en columna, siendo el edema óseo/osteítis el mejor caracterizado de ellos, pero también pueden observarse sinovitis, entesitis o capsulitis (Fig. 8.2). Puede confirmar la presen-

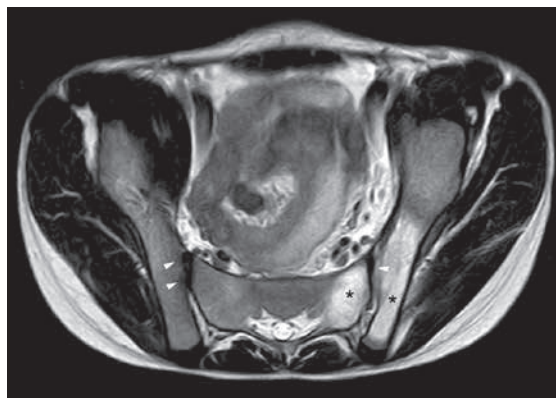


FIGURA 8.2. Resonancia magnética de sacroilíacas con secuencia STIR que muestra un edema óseo sacroilíaco unilateral izquierdo (asterisco) con afectación de ambos márgenes articulares e irregularidades corticales (cabezas de flecha).

cia de sacroilitis y entesitis pélvicas (tanto clínicas como subclínicas), que son hallazgos que se correlacionan con la actividad inflamatoria de la enfermedad, contribuyendo a orientar su tratamiento. Sin embargo, se debe tener en cuenta la necesidad de sedación para realizar esta prueba en niños pequeños.

Ecografía músculo-esquelética

Técnica de imagen idónea en población infantil que permite la valoración articular y periarticular de forma rápida, inocua y fiable. Permite la diferenciación entre sinovitis y tenosinovitis, la detección temprana de lesiones cartilaginosas y erosiones, y también es útil para valorar la entesitis. Se ha demostrado que es superior para valorar la entesitis. Se ha demostrado que es superior al examen clínico para la detección de entesitis en la ARE, encontrándose en algunos estudios que era capaz de detectarla en más de la mitad de las localizaciones en las que la exploración física había sido aparentemente normal (Fig. 8.3).

TRATAMIENTO

No existen hasta la fecha guías de tratamiento específicas para la EspA-J. Pese a que sí se ha propuesto un algoritmo de tratamiento específico para aquellos pacientes que presentan sacroilitis activa dentro de la guía desarrollada por el *American College of Rheumatology* (ACR) para el manejo de la AIJ, se requieren unas recomendaciones específicas para el manejo de la afectación axial y periférica acorde a la presentación infantil de las EspA. Al igual que en otras enfermedades crónicas de la infancia, el abordaje debe ser multidisciplinar y el tratamiento ha de individualizarse en función de los problemas del paciente.

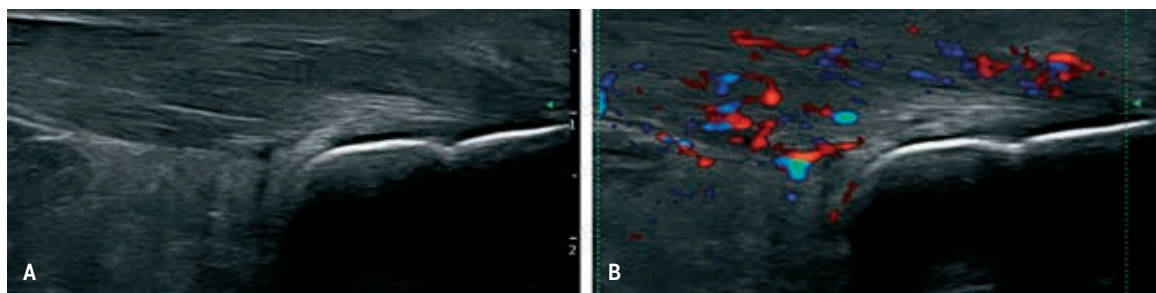


FIGURA 8.3. Ecografía músculo-esquelética en modo B y modo Doppler de la inserción del tendón de Aquiles en longitudinal que muestra el engrosamiento y la pérdida del patrón fibrilar normal de la entesis del tendón (A), además de una señal Doppler positiva (B), en un paciente de 13 años. Se aprecia que el calcáneo se encuentra completa osificado.

Medidas generales

La educación del paciente y de los familiares respecto al diagnóstico, la cronicidad, las complicaciones, la necesidad de tratamiento a largo plazo, la terapia física y el seguimiento facilita el cumplimiento de las recomendaciones. Este aspecto es especialmente importante cuando el paciente llega a la adolescencia, y las unidades de transición cumplen un papel fundamental en esta etapa. Siempre que sea posible, el paciente debería participar de actividades sociales y recreacionales propias de su edad, aunque es importante buscar alternativas para minimizar la sobrecarga en las articulaciones de las extremidades inferiores y en la columna lumbar durante el desarrollo de la actividad física.

Tratamiento farmacológico

Antiinflamatorios no esteroideos

Constituyen el tratamiento inicial en estos pacientes, a pesar de que se carece de estudios específicos en la EspA-J. En niños se recomienda utilizar naproxeno (15-20 mg/kg/día) en vez de indometacina (1-2 mg/kg/día), debido a su menor toxicidad. En pacientes adultos con EA se ha demostrado que el tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), además de mejorar los síntomas, disminuye los niveles de PCR, reduce el número de lesiones inflamatorias por RM y retrasa la progresión radiológica. Queda por demostrar si esto ocurre también en la EA-J.

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides (GC) sistémicos en la EspA-J está limitado a tratamientos de corta duración en cuadros severos, habiéndose descrito anecdóticamente una mejoría espectacular, pero transitoria, con la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona. Las infiltraciones de GC intraarticulares, y en zonas de entesitis o tenosinovitis, pueden utilizarse como adyuvantes del tratamiento sistémico. También pueden ser útil

la infiltración de las articulaciones sacroilíacas con guía tomográfica o por RM. Los GC tópicos están indicados en el tratamiento de la uveítis aguda, con buena respuesta en la mayoría de casos. Cuando las recaídas son frecuentes o hay riesgo de deterioro visual por desarrollo de secuelas, pueden utilizarse GC orales en combinación con otros fármacos inmunosupresores o anti-TNF α .

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

A pesar de que metotrexato es el FAME de primera línea en otros subtipos de AIJ, no existen ensayos controlados en ARE. Usando como base las recomendaciones del ACR, se sugiere el uso de metotrexato en pacientes con ARE y artritis persistente. La sulfasalazina ha sido evaluada en algunos ensayos con número limitado de pacientes con EspA-J, produciendo una mejoría en los síntomas clínicos y una reducción en los niveles de marcadores inflamatorios, predominantemente sobre la artritis periférica y no sobre la enfermedad axial o la entesitis.

Fármacos biológicos

Los antagonistas del TNF α , infliximab y etanercept, han mostrado mejoría en la artritis y entesitis, reducción de los marcadores inflamatorios y el dolor, y mejor función física en ensayos abiertos en ARE. Adalimumab también ha mostrado resultados prometedores en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en pacientes con EA-J (Tabla 8.6). Un ensayo controlado reciente en pacientes con ARE demostró una eficacia superior con etanercept en cuanto a la reducción de la exacerbación en comparación con el placebo. Datos recientes sugieren que los agentes anti-TNF α retardan la progresión radiográfica de la enfermedad axial en las EspA. El uso de estos fármacos en niños requiere una monitorización estricta de las inmunizaciones y del desarrollo de complicaciones infecciosas. Otros fármacos biológicos como

TABLA 8.6. Resumen de estudios realizados con anti-TNF α en espondiloartritis juveniles.

Investigador	Nº de pacientes/ intervención	Diseño del estudio	Medidas de desenlace	Resultados
Tse SM y cols.	10	Revisión retrospectiva	Nº de articulaciones activas	Todos los pacientes tuvieron remisión de las articulaciones y entesis activas y normalización del CHAQ a los 6; la remisión se mantuvo hasta el final del período de estudio (1 año)
	8/IFX		Nº de entesis activas	
	2/ETN		CHAQ	
Otten MH y cols.	22	Observacional	ACR Pedi 30/70	Enfermedad inactiva en 32% (7/22) a los 3 meses, 38% (5/13) a los 15 meses, y 63% (5/8) a los 27 meses de tratamiento
	20/ETN		CHAQ, EVA	
	2/ADA			
	1/IFX			
Horneff G y cols.	38/ETN	Ensayo abierto	ACR Pedi 30/50/70/90, CHAQ	Mejores resultados clínicos y funcionales respecto a controles de placebo históricos
Horneff G y cols.	41/ETN	Período inicial abierto, seguido de una fase de retiro aleatoria, doble ciego	ACR Pedi 30/50/70/90, BASDAI, BASFI, JADAS, entesis dolorosas, puntuación para dolor axial	Mayor índice de brotes tras la suspensión de ETN en pacientes que respondieron, en comparación con el placebo
Horneff G y cols.	32/ADA	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	ASAS20/40	Resultados clínicos y funcionales superiores en comparación con placebo
			ACR Pedi 30/70 BASDAI, BASFI CHAQ-DI	

IFX: infliximab; ETN: etanercept; ADA: adalimumab; Pedi: pediátrico; EVA: escala analógica visual; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CHAQ-DI: Childhood Health Assessment Questionnaire disability index

rituximab, anakinra, abatacept, tocilizumab y apremilast no se han estudiado sistemáticamente en pacientes con ARE. Recientemente, se ha aprobado la primera terapia biológica dirigida contra la IL-17, secukinumab, para el tratamiento de la EA y la APs en adultos. Dada la importancia del eje IL-23/IL-17 dentro de la patogenia de la EspA-J, se presenta como una diana terapéutica interesante, encontrándose actualmente en marcha un ensayo para valorar su seguridad y eficacia en pacientes con ARE y APs juvenil.

MEDIDAS DE ACTIVIDAD Y DESENLACE

No existen medidas de desenlace universalmente aceptadas en la EspA-J. La aplicación de índices de la EA de adultos tales como BASDAI, BASFI, ASAS, remisión parcial o *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) se ve limitada en la EspA-J debido al peso que otorgan a los síntomas axiales. El índice de daño desarrollado para la AIJ (*Juvenile Arthritis Damage Index* [JADI]) no fue validado en la ARE, y su aplicación en estos pacientes ha demostrado que subestima el daño articular y no valora la entesitis ni la limitación axial. Una versión

modificada de este índice, que incorpora la limitación de la movilidad lumbar y del tarso, parece mejorar su rendimiento en la ARE.

El *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) es un índice compuesto que consta de 4 dominios: la evaluación de la actividad de la enfermedad por el médico, la evaluación global de bienestar de los padres/paciente, la VSG y el recuento de articulaciones activas. Aunque se incluyeron pacientes con ARE para su validación, estos representaban una minoría (< 1%). Se han validado los valores de corte para definir la remisión, la enfermedad mínima y el estado de los síntomas aceptables con JADAS. El *JSpA Disease Activity Score* (JSpADA, por sus siglas en inglés) es un índice de actividad de la enfermedad para niños con EspA-J que se validó retrospectivamente en una cohorte multicéntrica. Este índice incluye 8 elementos que tienen la misma ponderación y se basan principalmente en la evaluación del médico (Tabla 8.7). Incluye específicamente las medidas de los síntomas axiales y la entesitis, que se ha demostrado que predicen de forma independiente los peores desenlaces en la EspA-J. Está pendiente la validación prospectiva de

TABLA 8.7. Índices de actividad en las espondiloartritis juveniles.

JADAS-27		JSpADA Index	
Dominio	Puntos	Dominio	Puntos
Valoración de la actividad global por el médico Escala analógica visual (EVA) de 10 cm, donde 0 es sin actividad y 10 es la actividad máxima	0-10	Recuento de articulaciones activas , incluye cualquier articulación afectada hasta un máximo de 10	0 articulaciones = 0 1-2 articulaciones = 0,5 > 2 articulaciones = 1
Evaluación global de bienestar de los padres/paciente EVA de 10 cm, donde 0 es muy bien y 10 es lo peor imaginable	0-10	Recuento de entesitis activas (incluye cualquier entesitis dolorosa hasta un máximo de 10; sin ponderación de entesitis particulares), media $\pm$ desviación estándar	0 entesitis = 0 1-2 entesitis = 0,5 > 2 entesitis = 1
Recuento de articulaciones activas	0-27	Dolor , referido por el paciente la semana anterior, registrado en una EVA 0-10	0 = 0 1-4 = 0,5 5-10 = 1
Velocidad de sedimentación globular (VSG) normalizada - Valor normalizado en una escala de 0-10 de acuerdo a la fórmula: $[VSG \text{ (mm/h)} - 20]/10$ - Antes de hacer el cálculo, los valores de VSG < 20 mm/h son convertidos a 0 y los valores > 120 mm/h son convertidos a 120	0-10	Nivel de VSG o PCR relacionado con la actividad de la EspA-J	Normal = 0 1-2 veces valor normal = 0,5 > 2 veces valor normal = 1
		Rigidez matutina , > 15 minutos	Ausente = 0 Presente = 1
		Sacroilitis clínica , definida como la presencia de ≥ 2 de los siguientes: sensibilidad en el examen, prueba de Patrick o prueba de FABERE positivas y dolor axial inflamatorio	Ausente = 0 Presente = 1
Rango de puntuación	0-57	Uveítis	Ausente = 0 Presente = 1
		Movilidad de columna , movilidad anormal de columna definida como una prueba de Schober < 20 cm	Normal = 0 Anormal = 1
		Rango de puntuación	0-8

los valores de corte para definir la remisión y la actividad mínima de la enfermedad.

CURSO DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad en la EspA-J es muy variable, con tasas de remisión del 17-39% en la EA-J y del 18-44% en la ARE. Estas variaciones en cuanto al pronóstico son en buena parte debidas a las diferentes definiciones de caso y medidas de desenlace utilizadas en diversos estudios. A pesar de que estudios iniciales sugerían un pronóstico favorable en las formas indiferenciadas de la EspA, trabajos más recientes muestran peor funcionalidad física, mayor intensidad de dolor y persistencia de enfermedad activa en la ARE en comparación con otros subtipos de la AIJ. La persistencia de la entesitis es común y hasta un 35% de los casos desarrolla daño articular, siendo la cadera la localización más frecuentemente

afectada (29%). Entre los predictores de fallo para mantener remisión en la ARE se ha incluyen el antecedente de EA en familiar de primer grado, HLA-DRB1*08 y la artritis de tobillo dentro de los 6 primeros meses, mientras que HLA-DPB1*02 es un factor protector. Hasta un 40% de las formas indiferenciadas evolucionan a EA-J dentro de los 10 primeros años de enfermedad. Los factores de riesgo para desarrollo de sacroilitis en la ARE incluyen el HLA-B27, la elevación persistente de VSG, la artritis de cadera dentro de los 6 primeros meses y el número de articulaciones y entesitis activas al inicio de la enfermedad. Además de la limitación axial, los pacientes con EA-J desarrollan daño estructural en entesitis y articulaciones periféricas que originan diversos grados de dolor, rigidez, pérdida de movilidad, deterioro funcional y alteración de la calidad de vida.

En comparación con la EA de adulto, los pacientes con EA-J presentan mayor probabilidad de compromiso

periférico que axial, y cuando este último ocurre tiende a ser menos grave. Sin embargo, los niños desarrollan artritis de cadera con mayor frecuencia y severidad, y requieren más prótesis que los adultos (17% vs. 4%, respectivamente). El retraso en el diagnóstico también parece ser mayor en niños. Algunos estudios describen peor pronóstico funcional en la EspA-J que en la de adulto, otros no encuentran diferencias significativas, y alguno favorece a la primera. Dentro de las razones que podrían explicar esta disparidad de resultados se incluyen las diferencias de diseño y metodología, así como la probabilidad de cohortes de pacientes realmente distintas, o un efecto del cambio de los patrones de tratamiento. Aunque la expectativa de vida en pacientes con EA se encuentra reducida respecto a la población general (siendo las enfermedades cardiopulmonares y cerebrovasculares las principales causas de mortalidad en este grupo), al menos durante los años de infancia y adolescencia la expectativa continúa siendo buena. No obstante, se deben tener en cuenta complicaciones tardías como la amiloidosis o la aortitis que pueden contribuir a un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Adrovic A, Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18: 55.
- Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015; 34: 1839-46.
- Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 477-85.
- Foell D, Veit JA, Ilsley E, Abrams K, on behalf of CAIN457F2304 Study Group. Investigation of the efficacy and safety of secukinumab treatment in juvenile idiopathic arthritis subtypes of juvenile psoriatic and enthesitis-related arthritis: design of a randomised, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1654.
- Hofer M. Spondylarthropathies in children - are they different from those in adults? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 315-28.
- Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 17.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019; 46:190-7.
- Sifuentes Giraldo WA, Gámir Gámir MG. Espondiloartritis en la infancia. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013; 14: 106-20.
- Weiss PF, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis: A distinct form of juvenile arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 675-90.
- Weiss PF, Chauvin NA, Roth J. Imaging in juvenile spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18: 75.

Artritis psoriásica juvenil

Enrique Calvo Aranda, Belén Serrano Benavente

INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La artritis psoriásica juvenil (APsJ) es una de las siete categorías reconocidas de artritis idiopática juvenil (AIJ) en la **clasificación ILAR** (*International League of Associations for Rheumatology*). Se define como la presencia de artritis de seis semanas o más de duración en pacientes menores de 16 años con psoriasis o dos de los tres signos clínicos siguientes:

- Dactilitis.
- Piqueteado ungueal u onicolisis.
- Antecedente de psoriasis en familiar de primer grado.

El debut de la artritis en un paciente varón mayor de seis años HLA-B27 positivo, la positividad del factor reumatoide (FR) en dos ocasiones separadas al menos por tres meses, o la presencia en el mismo paciente o en un familiar de primer grado de alguna enfermedad asociada a la positividad de HLA-B27 excluirán el diagnóstico de APsJ (Tabla 9.1).

A pesar de la heterogeneidad de los estudios, se estima una **incidencia** aproximada de 0,4 por 100.000 niños, representando aproximadamente un 7-8% (0-20%, según la población estudiada y los criterios diagnósticos empleados) de pacientes con AIJ. La APsJ puede aparecer en individuos de todas las etnias.

La APsJ tiene una forma de **presentación bimodal**. Existe un primer pico de incidencia en la infancia temprana (2-3 años, con predominio femenino), y un segundo pico de incidencia en la infancia tardía o preadolescencia (12-13 años, sin predominio de género). Es por esto que en las series más grandes más del 50% de casos son niñas.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico exacto que conlleva a la aparición de la APsJ es desconocido. Sin embargo, sí se conocen algunos factores que, en conjunto, contribuyen a su desarrollo.

Factores ambientales

Se ha sugerido la influencia de factores ambientales dada la limitada concordancia de psoriasis y artritis psoriásica en gemelos monocigóticos. Se han investigado **agentes infecciosos** tales como virus o bacterias, pero los resultados de los estudios no son concluyentes. Otro factor que se ha propuesto son los **traumatismos**, al igual que ocurre en la artritis psoriásica del adulto o en la psoriasis (fenómeno de Koebner).

Factores genéticos

Diversos estudios apoyan la influencia de factores genéticos. En primer lugar, más del 50% de los pacientes que desarrollan psoriasis durante la infancia (asocien o no APsJ), tiene antecedentes familiares de psoriasis. También es sabido que los pacientes con una historia familiar de enfermedades autoinmunes tienen riesgo elevado de desarrollar AIJ, especialmente las formas APsJ y ARE (artritis relacionada con entesitis). El riesgo de desarrollar psoriasis y/o APsJ parece estar más influido por la transmisión paterna (impronta genética).

La primera asociación descrita en APsJ fue con los genes de la región HLA, encontrándose una alta prevalencia de **HLA-B27** entre los pacientes con esta entidad. El alelo **Cw6** del HLA clase I también se asocia a APsJ y artritis psoriásica del adulto, aunque dicha asociación parece ser principalmente secundaria al riesgo de psoriasis. Un estudio inglés que analizó la región de HLA clase II concluyó que la presencia del haplotipo **DRB1*01/DQA1*0101/DQB1*0501** confería riesgo de desarrollar APsJ con una *odds ratio* de 3,8 (intervalo de confianza del 95%: 1,7-9,8). Una investigación más reciente estudió en pacientes con AIJ la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) en la región HLA, describiéndose en pacientes con APsJ asociación con las siguientes regiones: DRB1*08, DQA1*0401, DQB1*0402, HLA-B27 y HLA-C*0602. En conclusión, aunque los resultados son variados, todos

TABLA 9.1. Criterios ILAR para artritis psoriásica juvenil.

Definición	a. Artritis y psoriasis - o b. Artritis y al menos 2 de los siguientes: – Dactilitis – Pitting ungueal u onicolisis – Psoriasis en familiar de primer grado
Criterios de exclusión	1. Artritis en niño HLA-B27 positivo con debut después de los 6 años. 2. Antecedente personal o familiar en pariente de primer grado de espondilitis anquilosante, artritis asociada a entesitis, sacroilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda. 3. Presencia de FR IgM en ≥ 2 ocasiones separadas por 3 meses. 4. Presencia de AIJ sistémica. 5. Artritis que cumple criterios para 2 o más categorías de AIJ.
Definiciones	• Artritis: inflamación articular o limitación de la movilidad articular junto con dolor o rigidez de causa desconocida, que comienza antes de los 16 años y que persiste al menos durante 6 semanas. • Dactilitis: inflamación de uno o más dedos, normalmente con distribución asimétrica, que se extiende más allá del margen articular. • Piqueteado ungueal: al menos 2 puntos de piqueteado en una o más uñas en cualquier momento.

FR IgM: factor reumatoide inmunoglobulina M; AIJ: artritis idiopática juvenil.

ellos sugieren una asociación con los **genes de HLA clase I y clase II**.

También se han estudiado otras regiones genéticas. Tal es el caso de un estudio que ha descrito la asociación protectora con un SNP en el gen que codifica para el receptor de la interleuquina (IL) 23.

Por último, se han analizado regiones genéticas relacionadas con síndromes monogénicos autoinflamatorios que cursan con clínica que recuerda a la APsJ. En un estudio que evaluó los genes MEFV, NLRP3, NOD2 y PSTPIP1 se encontró correlación significativa con dos SNP en las regiones de MEFV y NLRP3. Estos hallazgos deben confirmarse en otras series de casos con APsJ.

Citoquinas y otros mediadores

La gran mayoría de los estudios que han evaluado la expresión de citoquinas en membrana y líquido sinoviales se han realizado en pacientes adultos con artritis psoriásica. Los resultados son muy variados, sin haberse podido definir hasta el momento un patrón fijo de citoquinas proinflamatorias.

CLÍNICA

La APsJ tiene una gran variabilidad de expresión clínica. Puede cursar con afectación periférica y/o axial (sacroilitis unilateral o bilateral asimétrica, 10-30%). Aunque existen **tres patrones clásicos** (poliarticular, oligoarticular y espondiloartrítico, siendo este último más frecuente

en adolescentes y en varones con HLA-B27 positivo), la forma de manifestación más habitual es la de una **oligoartritis asimétrica**, pudiendo afectar a pequeñas y grandes articulaciones (sobre todo rodillas, tobillos e interfalángicas). Algunos autores han defendido en los últimos años la separación en **dos subgrupos** (Tabla 9.2): uno de debut temprano, similar al de AIJ de debut precoz con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, con predominio femenino, dactilitis, afectación de pequeñas articulaciones y positividad para ANA; y otro de debut tardío, remediando en el niño la artritis psoriásica del adulto, con predominio masculino, psoriasis, entesitis y afectación axial.

Aunque hasta un 80% de pacientes (según las series analizadas) puede progresar en el tiempo a poliartitis y hasta un 25% desarrolla daño articular a los cinco años del debut, el pronóstico es muy variable y ha mejorado en las últimas décadas, en parte gracias al uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos y biológicos.

Existen varios rasgos clínicos característicos, aunque no patognomónicos:

- **Dactilitis o "dedo en salchicha"**: tumefacción difusa y uniforme (aunque puede también ser fusiforme, acentuándose en torno a la interfalángica proximal), normalmente asimétrica, de uno o varios dedos del pie o de la mano (Fig. 9.1). Presente en el 20-40% de los pacientes, se da más frecuentemente en preescolares y es debida principalmente a una tenosinovitis

TABLA 9.2. Patrones de expresión clínica de la artritis psoriásica juvenil.

Patrones clásicos	• Oligoarticular • Poliarticular • Espondiloartrítico
Nueva propuesta de patrones clínicos	Debut temprano: • Predominio femenino • Dactilitis • Afectación de pequeñas articulaciones • Positividad para ANA Debut tardío: • Predominio masculino • Psoriasis • Entesitis • Afectación axial

ANA: anticuerpos antinucleares.

del tendón flexor del dedo, acompañada de edema subcutáneo y, ocasionalmente, de artritis. Parece que la entesitis desempeña un papel importante en su fisiopatología, aunque la sinovitis se manifiesta en un porcentaje variable de pacientes. Tiene dos fases: una aguda, con dolor además de tumefacción, y una subaguda o crónica, con hinchazón indolora que puede persistir semanas o meses. La osteoformación subperióstica puede también contribuir al proceso. Se ha postulado que los microtraumatismos pueden actuar como desencadenantes del proceso inflamatorio local en las espondiloartropatías; así, algunas series hablan de mayor frecuencia de afectación dactilítica en los pies y en la mano dominante, especialmente a nivel del segundo dedo (índice).

- **Entesitis:** en la APSJ es considerablemente prevalente (20-60%) la inflamación de la entesis, región anatómica clave en las espondiloartritis. Puede existir dolor y/o tumefacción en la inserciones de la fascia plantar en los huesos del pie, así como en las entesis de diversos tendones (Aquiles, rotuliano, etc.). Este tipo de afectación da lugar en muchas ocasiones a limitación de la movilidad o incluso cojera.
- **Artritis de interfalángicas distales:** junto con la rodilla, son las articulaciones más frecuentemente afectadas (hasta un 50%). Es una afectación muy característica que, en ocasiones, puede revestir formas de inusitada agresividad (artritis mutilante), con resorción de una parte o de la totalidad de la falange distal del dedo. Cabe destacar que algunos autores relacionan en adultos la afectación ungueal con la artritis de la interfalángica distal, incluso considerándose aquella



FIGURA 9.1. Dactilitis. Tumefacción difusa del segundo dedo del pie izquierdo en paciente de dos años.

un factor predictivo de evolución agresiva para esta; aunque esto no resulta tan claro en niños, merece ser tenido en cuenta.

- **Carpitis/tarsitis:** la afectación asimétrica de carpos o tarsos es relativamente habitual en espondiloartritis como la artritis psoriásica, aunque también puede darse en otras artropatías y diferentes patologías. Es especialmente frecuente en preescolares. Puede cursar con una marcada tumefacción de toda la mano o del mediopié (incluso con fovea), subyaciendo tenosinovitis de tendones extensores, artritis carpiana/tarsiana y edema celular subcutáneo. Debe tenerse en cuenta, como en otras formas de AIJ, que la afectación tarsiana y/o de tobillo puede ser signo de mal pronóstico, de cara a ser intensivos en el tratamiento y tratar de evitar secuelas erosivas o anquilosantes, así como una extensión de la enfermedad.
- **Onicopatía:** resulta fundamental la exploración ungueal cuando se sospecha que existe una APSJ, aunque resulte infrecuente al inicio de la enfermedad la afectación simultánea articular y cutánea (en el 50% de los niños la artritis precede a la afectación de piel y uñas). El piqueteado o *pitting* suele ser una de las lesiones que se encuentran más frecuentemente en estos pacientes. Otras manifestaciones cutáneas y ungueales son posibles. De hecho, el *rash* psoriásico puede aparecer hasta en el 60% de pacientes con APSJ, y también es frecuente la onicolisis.

Como en otras formas de AIJ, debe descartarse **afectación ocular** además de la articular. Hasta uno de cada cinco pacientes puede desarrollar uveítis anterior crónica asintomática (iridociclitis), como la que aparece en la AIJ oligoarticular con ANA positivos (estos se comportan como factor de riesgo). La colaboración con Oftalmolo-

gía resulta fundamental, tanto al debut como a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Conviene además interrogar al paciente y a sus familiares, tanto en la consulta de inicio como también en las revisiones, acerca de posibles síntomas o signos compatibles con **afectación digestiva**, dada la conocida relación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y las espondiloartritis.

Por último, ha de señalarse que las artropatías inflamatorias en el niño, como en el adulto, pueden conferir un **mayor riesgo cardiovascular**. Como ha quedado probado en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, en la artritis psoriásica del adulto y del niño se da un estado proaterogénico inducido por la inflamación crónica/recurrente que ocasiona daño endotelial. Varios autores han demostrado que este se reduce en pacientes que reciben tratamiento con fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF: *tumor necrosis factor*).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la APsJ es eminentemente clínico, si bien existen diversas pruebas complementarias que pueden ser de gran ayuda para el médico evaluador.

Laboratorio

No hay ningún parámetro de laboratorio específico de APsJ. Los marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR) suelen ser normales, aunque pueden estar levemente elevados. Hasta un 60% de niños con debut en la infancia, y hasta un 30% de los pacientes que debutan en preadolescencia, pueden tener ANA positivos a títulos bajos/medios. El FR suele ser negativo (de hecho, como se ha comentado previamente, su positividad repetida es criterio de exclusión para el diagnóstico).

Pruebas de imagen

Al igual que en el resto de las categorías de AIJ, en la APsJ la radiografía convencional, la ecografía y la resonancia magnética son las pruebas de imagen más utilizadas para evaluar la inflamación y el daño articular.

Radiografía simple

En **fases tempranas** de la enfermedad la radiografía simple es útil para descartar la presencia de fracturas y tumores, puesto que no se suelen apreciar cambios óseos secundarios a la artritis todavía. Puede observarse un aumento de partes blandas (Fig. 9.2) en las regiones anatómicas inflamadas y, posteriormente (en etapas no tan iniciales), osteoporosis yuxtaarticular.

En **fases más avanzadas** se apreciarán los cambios óseos característicos de esta entidad:



FIGURA 9.2. Radiografía de manos. Se aprecia aumento de partes blandas a nivel de 2ª-5ª articulaciones interfalángicas proximales izquierdas de niño de once años.

- Osteoformación sobre diáfisis de metacarpos, metatarsos o falanges (periostitis).
- Marcada disminución del espacio articular.
- Erosiones (inicialmente en márgenes articulares, posteriormente subcondrales).
- Anquilosis.
- Crecimiento inapropiado de epífisis y cierre prematuro del núcleo de osificación.

Cuando existe sacroilitis, esta suele ser asimétrica y sus hallazgos radiográficos, al igual que en el esqueleto axial, recuerdan a los de la artritis psoriásica del adulto.

Los cambios radiográficos en las zonas de entesitis suelen apreciarse como formación de hueso nuevo sobre dichas zonas, pudiendo ir acompañado de erosiones en la superficie ósea.

Ecografía articular

En la APsJ, al igual que en el resto de categorías de AIJ, la ecografía es útil para el diagnóstico y el seguimiento, puesto que permite valorar la inflamación y el daño articular.

Podemos observar sinovitis, tenosinovitis, entesitis, dactilitis y erosiones. No se ha descrito ningún hallazgo patognomónico de APsJ.

Por último, la ecografía también ha demostrado su utilidad para realizar infiltraciones guiadas, aumentando la precisión de estas.

Resonancia magnética

La resonancia magnética, al igual que la ecografía, permite realizar una valoración de la actividad inflamatoria y del daño articular.

Es capaz de identificar edema óseo, que algunos autores sugieren que puede traducir inflamación activa y erosiones futuras (el significado clínico del edema óseo se ha confirmado en artritis reumatoide pero todavía no en la AIJ). También permite evaluación del cartílago articular en su totalidad (a diferencia de la ecografía, en la que este solo es parcialmente accesible) y valorar la presencia de entesitis.

Por último, en los casos con afectación axial seremos capaces de evidenciar cambios inflamatorios en la columna vertebral y/o presencia de sacroilitis.

TRATAMIENTO

Además de las medidas no farmacológicas (rehabilitación, fisioterapia, terapia ocupacional, medidas psicosociológicas), el abordaje terapéutico de la APSJ puede ser local y/o sistémico. El primero consigue ser altamente resolutivo en lesiones como dactilitis, entesitis o monoartritis, si bien cabe señalar que la APSJ es una enfermedad sistémica, y en muchas ocasiones oligo/poliarticular, por lo que suele requerir un tratamiento inmunomodulador mantenido en el tiempo, acompañado de antiinflamatorios cuando se hace necesario.

Dado que no existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en APSJ, suelen extrapolarse datos de los ECA realizados con fármacos en AIJ poliarticular o de la experiencia en práctica clínica, así como de estudios sobre artritis psoriásica del adulto.

Tratamiento local

Infiltraciones corticoideas

Consisten en la administración articular o periarticular de un corticoide de depósito (triamcinolona acetónido o hexacetónido, betametasona acetato). Puede realizarse con o sin anestesia (dependiendo de la edad y colaboración del paciente), guiada por anatomía o por ecografía. Esta última puede facilitar la correcta administración del corticoide en zonas de difícil acceso, como la articulación coxofemoral, y en estructuras delicadas como vainas tendinosas o algunas entesis. Entre los posibles efectos secundarios de este procedimiento constan: infección, despigmentación cutánea en el sitio de inyección, atrofia cutánea/subcutánea local o aparición de lesión psoriásica en la piel suprayacente a la estructura infiltrada (fenómeno de Koebner; evitar infiltrar regiones con psoriasis). No suele ser aconsejable repetir más de tres veces al año el procedimiento en la misma región anatómica.

Antiinflamatorios tópicos

Pueden ayudar a calmar algunas tendinitis y entesitis, aunque resultan poco eficaces en el control de otras lesiones como dactilitis o artritis.

Tratamiento sistémico

Antiinflamatorios no esteroideos (puede asociarse gastroprotector, si se precisa)

- Ibuprofeno (en mayores de 3 meses): 30-40 mg/kg/día (máxima dosis 2.400 mg/día), repartido en tres o cuatro tomas diarias.
- Naproxeno (en mayores de 2 años): 10-20 mg/kg/día (máxima dosis 1.000 mg/24 h), una o dos tomas diarias.
- Meloxicam (en mayores de 2 años): 0,125 mg/kg/día (dosis máxima 7,5 mg/día); 1 vez al día.
- Piroxicam: 0,2-0,3 mg/kg/día (dosis máxima 20 mg/día); 1 vez al día.
- Indometacina (en mayores de 2 años): 2-3 mg/kg/día (dosis máxima 200 mg/día); 2-4 veces al día.
- Celecoxib (en mayores de 2 años):
 - 10-25 kg: 50 mg, 2 veces/día; dosis máxima 100 mg/día.
 - > 25 kg: 100 mg, 2 veces/día; dosis máxima 200 mg/día.
 - > 40 kg: 200 mg, 2 veces/día; dosis máxima 400 mg/día.

Corticoides (dosis variables, intentando minimizar y ponderar su uso por los efectos secundarios y el posible efecto rebote en lesiones psoriásicas cutáneas)

- Prednisolona (gotas): 1 mg = 6 gotas = 0,15 ml.
- Prednisona (comprimidos): más empleadas en escolares y adolescentes.
- Deflazacort (gotas o comprimidos): de fácil dosificación y con menor efecto sobre el crecimiento y el metabolismo glucídico; 1 mg = 1 gota, 1 ml = 22,75 mg; 1 comprimido de 6 mg de deflazacort equivalen a 5 mg de prednisona.
- Metilprednisolona (ampollas o viales): para administración parenteral a dosis moderadas o altas (pulsos intravenosos).
- Corticoides de depósito (triamcinolona acetónido, triamcinolona hexacetónido, betametasona acetato): se pueden administrar por vía intramuscular para controlar ataques artríticos refractarios (normalmente oligo/poliarticulares).

FAME sintéticos

- **Metotrexato**: 10-15 mg/m²/semana. Está aprobado su uso en AIJ poliarticular, pero se presenta también eficaz en APSJ y útil en el tratamiento de la afectación ocular. La vía oral está autorizada a partir de los 2 años, y la parenteral a partir de los 3 años. Deben asociarse suplementos de ácido fólico o folínico.
- **Leflunomida**: carece de aprobación para uso en AIJ, si bien ha mostrado eficacia y seguridad en varios

estudios publicados. Algunos autores han publicado resultados sobre su uso fuera de ficha técnica en pacientes con AIJ con intolerancia o refractariedad a metotrexato, consiguiendo una reducción significativa del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, y mejoría en índices como el CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) o la EVA (escala visual analógica) de dolor y global. Señalan estos autores que de todas las categorías de AIJ la eficacia parece ser mayor en los pacientes con APsJ y ARE. Las dosis empleadas son las siguientes: 10 mg/48 h en < 20 kg, 10 mg/24 h en 20-40 kg, 20 mg/24 h en > 40 kg.

- **Sulfasalazina:** 40-50 mg/kg/día (máximo 2.000 mg/día). Se emplea en espondiloartritis juveniles, si bien su uso se ve limitado por la posología y las reacciones adversas.
- **Ciclosporina:** empleada fundamentalmente en la afectación cutánea, también ha demostrado eficacia a nivel de la afectación articular periférica, aunque no se suele emplear como primera línea de tratamiento.

Apremilast

Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4. No está aprobado su uso en APsJ, aunque sí en psoriasis y artritis psoriásica del adulto con refractariedad/intolerancia a FAME. Además de varios reportes de casos en psoriasis pediátrica, actualmente existe un ECA internacional fase 2 en curso para psoriasis moderada-severa en pacientes de 6-17 años, y está previsto el inicio de un ECA fase 3. Habrá que esperar unos años para comprobar si aparece evidencia de calidad en APsJ.

FAME biológicos

- **Anti-TNF α :** estos fármacos (inicialmente infliximab, etanercept y adalimumab, posteriormente también golimumab) han demostrado desde hace años eficacia considerable, rápida y sostenida en el tratamiento de las manifestaciones periféricas (artritis, dactilitis, entesitis) y axiales (donde los FAME sintéticos suelen mostrarse ineficaces) de los pacientes con espondiloartritis juveniles. La afectación ocular, cutánea y ungueal también responde en la mayor parte de los casos a estos agentes terapéuticos de forma muy satisfactoria. Pueden asociarse a metotrexato en forma de terapia combinada, reduciendo este la aparición de anticuerpos antifármaco. Aunque el último anti-TNF α en comercializarse, certolizumab, no está aprobado para su uso en pacientes con AIJ, hay series de casos describiendo su utilización con buenos resultados de eficacia y seguridad
- **Otros biológicos:** se ha descrito el empleo de abatacept (con datos de eficacia en artritis psoriásica

del adulto y en uveítis) y ustekinumab (anti-IL12/23; eficaz en psoriasis y artritis psoriásica del adulto, con algún reporte positivo también en ARE). Existen datos positivos con rituximab y secukinumab (anti-IL17), y no es improbable que los haya disponibles en un futuro no muy lejano con otros biológicos como, por ejemplo, ixekizumab (anti-IL17).

Inhibidores de las JAK (Janus quinasas)

Baricitinib y tofacitinib han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica del adulto. Sin disponer de evidencia en APsJ (sí hay estudios en curso con tofacitinib para AIJ poliarticular y sistémica), hay esperanzas depositadas en estas "pequeñas moléculas" para ampliar el repertorio terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, John W Williams JW Jr., Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 29.
- Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for paediatric syndromes? *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20: 83.
- Nigrovic PA, Sundel RP. Juvenile psoriatic arthritis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (editores). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. p. 256-67.
- Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32: 206-22.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
- Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(5 Suppl 93): S40-3.
- Spârchez M, Fodor D. What's new in musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology? *Med Ultrason.* 2018; 20: 371-8.
- Sudol-Szopińska I, Gietka P, Znajdek M, Matuszewska G, Bogucevska M, Damjanovska-Krstikj L, et al. Imaging of juvenile spondyloarthritis. Part I: Classifications and radiographs. *J Ultrason.* 2017; 17: 167-75.
- Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, et al.; CARRA Legacy Registry Investigators. The juvenile psoriatic arthritis cohort in the CARRA Registry: Clinical characteristics, classification, and outcomes. *J Rheumatol.* 2017; 44: 342-51.
- Zisman D, Stoll ML, Butbul Aviel Y, Mellins ED. Juvenile psoriatic arthritis: A report from the GRAPPA 2017 Annual Meeting. *J Rheumatol Suppl.* 2018; 94: 11-6.

Artropatía en la enfermedad inflamatoria intestinal

Nuria Vegas Revenga, Guillermo Álvarez Calatayud

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de trastornos caracterizados por la presencia de inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo, de etiología desconocida y definidos por criterios clínicos, endoscópicos y radiológicos. Son enfermedades que siguen un curso intermitente, en brotes, con respuesta variable al tratamiento, con elevados costes sanitarios e importantes repercusiones psicosociales en los pacientes y familiares. Está constituida por tres entidades clínico-patológicas: la enfermedad de Crohn (EC) que afecta de forma segmentaria y transmural cualquier parte del tracto digestivo, la colitis ulcerosa (CU) que afecta de forma difusa y continua a una extensión diversa de la mucosa del colon y la EII no clasificada con afectación exclusiva del colon y que tras un estudio exhaustivo, no permite diferenciar entre CU o EC, casos propios de los niños de corta edad. La EII es considerada una enfermedad multisistémica y la mayoría de los órganos pueden verse afectados sobre todo cuando la enfermedad progresa con el tiempo.

Sabemos que la EII en la edad pediátrica tiene unas peculiaridades etiopatogénicas, fenotípicas, epidemiológicas y terapéuticas diferentes a la del adulto y la edad en que se produce la primera manifestación de la enfermedad influye, de manera sobresaliente, en los factores de riesgo y en la evolución clínica de la misma. Además, el diagnóstico de la enfermedad se realiza cada vez con mayor frecuencia en niños y adolescentes, calculándose que, aproximadamente un tercio de los casos lo hacen antes de los 20 años. Por ese motivo, el diagnóstico precoz es uno de los principales desafíos de este grupo de trastornos ya que la enfermedad activa no diagnosticada y no tratada tiene unos efectos devastadores en el niño y adolescente, reto que compete tanto al pediatra hospitalario como al de Atención Primaria.

La naturaleza crónica de la enfermedad, el carácter agresivo de los tratamientos y la comorbilidad que presenta, de la cual son las manifestaciones osteoarticulares

las más frecuentemente descritas dentro de la patología extraintestinal, suponen una gran carga emocional para los niños, especialmente en torno a la adolescencia, edad de debut más prevalente. Por ello, es fundamental que la EII sea enfocada desde un punto de vista multidisciplinar siendo muy importante para el gastroenterólogo pediatra la colaboración y participación de otros especialistas como psicólogos, nutricionistas, infectólogos, dermatólogos, oftalmólogos y, por supuesto, el reumatólogo infantil. Por último, la implantación, cada día más frecuente en nuestros hospitales, de las Consultas de Transición de muchas enfermedades crónicas y, de las cuales, quizás sea la EII un referente, hace que el traslado del paciente al médico de adultos se realice cada vez con más garantías y eficacia, muestra también de la necesidad de colaboración entre los diferentes servicios implicados.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque actualmente todavía son muchos los agentes implicados que se desconocen, parece claro que debe existir una interacción entre factores medioambientales que actúen en individuos genéticamente predispuestos. Dentro de estas características epidemiológicas interverdrían la distribución geográfica (más común en Norteamérica y los países escandinavos) o la etnia (más frecuente en judíos y gitanos y menos en la raza negra), aunque diferentes estudios concluyen que las diferencias pueden estar más relacionadas con el estilo de vida y factores ambientales que genéticos. Aun así, el antecedente familiar en primer grado de consanguinidad supone mayor riesgo de padecer la enfermedad y un debut más precoz.

Aunque la EII puede manifestarse a cualquier edad, es rara en lactantes y solo el 1% debuta antes del año de vida y un 10% antes de los 5 años. Su incidencia aumenta progresivamente durante toda la infancia con un pico en la adolescencia (entre los 12-14 años). En nuestro país la incidencia actual de la enfermedad está cercana a los 3 casos por cada 100.000 habitantes y año, aunque en los

últimos años estamos asistiendo a su aumento a nivel mundial sobre todo a expensas de la EC. En relación al sexo, tanto en niños como adultos, puede haber un ligero predominio en varones (55/45), sobre todo en la EC.

En cuanto a la incidencia de cada entidad clínica, de forma generalizada podemos decir que la EC es ligeramente más frecuente que la CU en la infancia en la mayoría de los grupos de edad, salvo en los más pequeños en que predomina esta última. Las manifestaciones extraintestinales suelen observarse en aproximadamente el 50% de los diagnósticos pediátricos y alrededor del 35% de los adultos. En la mayoría de los casos se relacionan directamente con la actividad de la enfermedad y en un 5% de los casos pueden ser las primeras manifestaciones en aparecer como la estomatitis aftosa o la artritis. Después del fallo de crecimiento la manifestación extraintestinal más frecuente es la afectación del aparato locomotor que se presenta en la cuarta parte de los niños, destacando la artralgia y, en menor grado, la artritis que tiende a ser mono o pauciarticular, asimétrica y migratoria. La artritis puede afectar a las sacroilíacas y a la columna, en especial en varones HLA-B27 con afectación cólica. Las manifestaciones osteoarticulares suelen asociarse más frecuentemente con la EC que con la CU. Su aparición genera un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto, una detección precoz y control de los signos y síntomas es esencial.

ETIOLOGÍA

La patogenia no está clara, pero debido a la relativa frecuencia con la que la EII y las manifestaciones osteoarticulares pueden manifestarse en un mismo paciente o en varios individuos de una misma familia, hace pensar que se debe a una interacción compleja del sistema inmunitario, agentes infecciosos/ambientales, microbiota intestinal y estrés biomecánico sobre un sujeto genéticamente predispuesto.

Factores genéticos

La susceptibilidad genética está influenciada por el antígeno leucocitario humano (HLA) B27 codificado en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I, que supone una herencia del 40%. La espondiloartritis (EspA) está fuertemente vinculada a la presencia del HLA-B27 (entre un 60-90% son portadores de este alelo), especialmente al subtipo HLAB27*05, pero no es suficiente para expresar la enfermedad, ya que solo un 5% la desarrollará. Además, existe un riesgo atribuible al NOD2, también conocido como CARD15 (asociado con el desarrollo de EC familiar, afectación ileal y sacroilitis), y otros genes como HLA-B35, HLA-DRB1, HLA-DPB*0301, HLA-DR7 y HLA-DS11. Es de destacar que los polimorfismos de ERAP1 (conocido for-

malmente como ARTS1) e IL23R también están implicados de manera independiente en el desarrollo de la EII.

Agentes infecciosos

En la búsqueda de los microorganismos causales se ha intentado identificar ADN bacteriano en el líquido sinovial, demostrando así la presencia de bacterias gram negativas (*Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae* y *Yersinia enterocolítica*, entre otras). En niños con EspA se encuentran alteraciones inflamatorias intestinales inespecíficas entre un 70-80% de los casos, las cuales llevarían a una mayor permeabilidad de la pared intestinal, ayudando así a la extravasación de microorganismos al torrente sanguíneo para alcanzar las articulaciones. Se cree que la mucosa de la EII puede inducir una respuesta autoinmune extraintestinal por epítomos compartidos, por ejemplo HLA-B27 comparte con algunos microorganismos (como la *Klebsiella*) una secuencia de aminoácidos produciendo así una activación cruzada entre ambos. Esto significa que las bacterias translocadas a través de la barrera intestinal activan la respuesta adaptativa inmune, que finalmente es incapaz de discriminar entre los epítomos bacterianos y los epítomos de las articulaciones. La persistencia de secuencias de ADN en el líquido sinovial indica un déficit de los mecanismos de eliminación de los microorganismos en sujetos genéticamente predispuestos.

Citocinas proinflamatorias

Además de lo anteriormente expuesto, hay un aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias en el tejido sinovial de estos pacientes, como es el caso del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Asimismo, la activación de las células de Paneth en el intestino pueden producir aumento de los niveles de AMP e IL23 activando así la cascada de inflamación. Al producirse aumento de IL23 se genera un ambiente favorable para la expresión de Th17, y como consecuencia activación de IL-17 e IL-22.

Por último, la afectación perianal en la EC, la afectación colónica activa, una historia familiar de EII y manifestaciones extraintestinales previas (eritema nodoso, estomatitis, uveítis y pioderma gangrenoso) parecen aumentar la susceptibilidad de desarrollar manifestaciones extraintestinales a nivel articular en la EII.

CLÍNICA

El síntoma más frecuente en niños (como ocurre en los adultos) con EII es un cuadro de dolor osteomuscular en el contexto de la EspA. Históricamente la clasificación de EspA en niños y en adultos se ha manejado de forma distinta, quizás motivado por las diferencias en su presentación clínica. En los niños la afectación axial

TABLA 10.1. Clasificación de artritis periférica asociada a EII (Orchard y cols., 1998).

Tipo 1 (pauciarticular)	Tipo 2 (poliarticular)
• Menos de 5 articulaciones afectadas • Afectación asimétrica • Predominio en extremidades inferiores • Autolimitado en < 10 semanas • Habitualmente coincide con brote de EII • Asocia otras manifestaciones extraintestinales (eritema nodoso y/o uveítis) • Asociado a HLA-B27, B35 y DR103	• Más de 5 articulaciones afectadas • Puede ser simétrica o asimétrica • Afecta a articulaciones grandes o pequeñas • Artritis persistente meses o años • Curso clínico independiente del cuadro de EII • Asocia otras manifestaciones extraintestinales (uveítis) • Puede ser erosiva • Asociado a HLA-B44

es infrecuente (menor intensidad de lumbalgia y menos afectación de sacroilíacas y cuerpos vertebrales), mientras que la artritis de cadera y la entesitis (sobre todo en las extremidades inferiores) es habitual. Dentro de las 7 categorías de AIJ propuestas por ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) la mayoría de las EspA infantiles/juveniles se clasifican, de acuerdo con su forma de presentación, como artritis relacionada con entesitis (ARE) o indiferenciada (dependiendo de si hay historia familiar o personal de psoriasis). Los criterios ILAR no reconocen específicamente la presencia de manifestaciones axiales en la EspA juvenil u otra clínica concomitante, por lo tanto, no llega a profundizar si estos pacientes presentan criterios de espondilitis anquilosante o EII asociada. Por este motivo, de manera errónea la EspA juvenil puede pasar desapercibida o confundirse con otros tipos de AIJ. Aunque todas las formas de EspA del adulto pueden verse reflejadas en los niños, los diagnósticos no llegan a ser tan exactos hasta que los adolescentes superan los 16 años y se aplican las clasificaciones de los adultos. A grandes rasgos, la ARE equivaldría a la espondiloartritis indiferenciada del adulto. La EspA indiferenciada juvenil dentro de la clasificación ESSG (*European Spondylarthropathy Study Group*), no llega a ser más que la antesala de la EspA axial, aunque en muchos casos incluso después de una década no llegan a cumplir completamente los criterios para EspA axial.

Como acabamos de señalar la artritis y la entesitis son los síntomas guía en la EspA de inicio juvenil. La artritis es principalmente periférica en la infancia y se clasifica como EspA ante la presencia de sacroilitis o espondilitis junto a otros hallazgos clínicos, radiológicos y analíticos. La EspA de inicio juvenil se presenta con mayor frecuencia de forma indiferenciada (artritis aislada, entesitis y dactilitis) o bien de forma diferenciada (tarsitis anquilosante, sacroilitis o espondilitis anquilosante juvenil). A continuación, explicamos las presentaciones clínicas más frecuentes en los niños con EII.

Formas indiferenciadas

Artritis periférica

Es la manifestación clínica más frecuente asociada a la EII en ambos sexos, dependiendo de la serie que analicemos la prevalencia oscila del 4% al 15%. Se realiza la siguiente clasificación clásica de acuerdo a Orchard y cols. en 1998 (Tabla 10.1):

- **Tipo 1 (pauciarticular):** la forma de inicio más habitual es una oligoartritis asimétrica que afecta a grandes articulaciones de las extremidades inferiores (rodillas, tobillos o tarso, esta última muy característica). Suele ser de intensidad moderada y el curso natural es muy variable, ya que es predominantemente enteropática, lo que significa que está asociada a la inflamación gastrointestinal activa (preferentemente a EC). Por esta razón, los síntomas tienden a durar menos de 10 semanas y desaparecen al tratar la EII. Se suele controlar con un tratamiento precoz adecuado, consiguiendo remisiones prolongadas, aunque en ocasiones puede evolucionar hacia una forma oligoarticular extendida. Pueden asociarse manifestaciones cutáneas (p. ej., eritema nodoso), uveítis, fiebre, anemia o hipoalbuminemia.
- **Tipo 2 (poliarticular):** inicio agudo con afección poliarticular y cuadro constitucional acompañante, con participación asimétrica de grandes y pequeñas articulaciones, siempre con predominio en extremidades inferiores, aunque también suele afectarse alguna articulación de extremidades superiores (hombro, mano y codo). No es infrecuente que en esta forma de presentación aparezca dolor de cadera o dolor cervical desde el inicio de los síntomas. Suele presentar un curso persistente de meses o años con mayor riesgo de afección raquídea y peor pronóstico. No suele estar relacionada con la actividad gastrointestinal. En un pequeño porcentaje de pacientes se puede desarrollar una enfermedad erosiva.

Entesitis

Este término hace referencia al compromiso inflamatorio de la entesis, es decir, las zonas de inserción de tendones, ligamentos y cápsula articular sobre la superficie ósea. Puede afectarse una sola entesis, aunque a menudo cursa en forma de polientesitis. Los sitios más frecuentemente afectados son: tarso, calcáneo, fascia plantar, tendón de Aquiles y tibial posterior. De manera menos habitual puede verse entesitis pelvianas: trocántera, isquiática y de la cresta ilíaca. La entesitis se asocia con frecuencia a tenosinovitis, bursitis y dactilitis, especialmente en el pie. La historia natural de la entesitis es tan variable como la artritis, y puede presentar un curso autolimitado, pero más prolongado que los episodios de artritis (6-12 meses). Puede haber niños que tienen episodios recurrentes de entesitis seguidos de períodos de remisión total o parcial. En algunos se desarrolla una entesitis persistente y grave, evolucionando a una discapacidad funcional y cambios estructurales asociados a edema óseo, osteopenia, erosiones, hipercrecimiento del hueso, proliferación osteocartilaginosa, entesofitosis, creación de puentes óseos y finalmente anquilosis.

Dactilitis

La dactilitis o "dedo en salchicha" se considera un rasgo diferencial de las EspA, puede aparecer en todos los tipos, incluyendo las formas indiferenciadas. Se caracteriza por una tenosinovitis de los flexores de los dedos de manos o pies, en ocasiones asociada a sinovitis y con edema de partes peritendinoso, que produce la tumefacción difusa típica. Puede ser el síntoma inicial de una EspA.

Formas diferenciadas

Tarsitis anquilosante

Hace referencia a un conjunto de cambios clínicos y radiológicos que se producen en el pie y que incluyen sinovitis, entesitis y tenosinovitis como síntomas de inflamación, y periostitis, entesofitosis y anquilosis como signos de proliferación ósea. Cursa con dolor y tumefacción alrededor de los maléolos, tendón de Aquiles, tobillo y tarso y, con frecuencia, de las metatarsofalángeas. Puede aparecer como una lesión aislada o acompañarse de otras manifestaciones axiales y periféricas. En las formas graves y evolucionadas puede llegar a la fusión entre los huesos del tarso, produciendo que este se estructure en cavo.

Afección axial

Puede manifestarse como dolor lumbar inflamatorio una sacroilitis aislada o el inicio de una espondilitis anquilosante. El dolor lumbar inflamatorio se describe de inicio insidioso con dolor alternante de una nalga a

otra, con mejoría después del ejercicio, pero empeora en reposo. Predomina la rigidez matutina y dolor en la segunda mitad de la noche. La prevalencia de dolor lumbar inflamatorio en pacientes con EII oscila entre el 5% y el 30%. La sacroilitis uni o bilateral frecuentemente es asintomática, pero si presenta repercusión clínica puede debutar como dolor pélvico y disminución de la movilidad espinal. La prevalencia oscila según las series entre el 2% y el 32%. Los pacientes con sacroilitis HLAB27 negativos en raras ocasiones evolucionan a espondilitis anquilosante. La espondilitis anquilosante es más común entre los pacientes varones con EII (sobre todo con EC) que en la población general; sin embargo, se produce en menos del 2% de los pacientes con EII. Las manifestaciones axiales suelen ser independientes de la actividad enteropática. Menos de un 15% de los niños con EspA juvenil presentan afección del esqueleto axial (sacroilitis o espondilitis anquilosante) durante el primer año de enfermedad. La mayoría de los pacientes debutan con artritis periférica en la edad infantil, que a largo plazo evoluciona a un tipo crónico involucrando finalmente las articulaciones sacroilíacas y posiblemente la espina dorsal. El dolor cervical es más habitual en el niño, mientras que el dolor inflamatorio, la rigidez de columna lumbar y afección de sacroilíacas es más frecuente en la adolescencia.

Otras

Lumbalgia no inflamatoria y artralgiás periféricas

Son frecuentes las artralgiás indeterminadas sin artritis con una prevalencia del 8% al 30% según las diferentes series. Se han visto asociados síndromes de sensibilidad central.

Osteoartropatía hipertrófica

Suele manifestarse como acropaquias, en relación con una sobreproducción de citoquinas en los tejidos afectados. Se han descrito en un 10-20% de los niños con EII, principalmente en EC con afectación del intestino proximal.

Osteopatía

La prevalencia de la desmineralización ósea se estima que afecta a la mitad de los enfermos de la población adulta, asociándose con un incremento de fracturas. En la infancia la incidencia de osteopenia es variable, aunque en muchas ocasiones ya es evidente en el momento del diagnóstico y antes del inicio de las terapias con corticoides siendo levemente superior en la EC. Sin embargo, no parece existir un aumento evidente de fracturas. La densitometría ósea juega un papel importante como medida preventiva y diagnóstica de la desmineralización ósea.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Realizar una buena anamnesis es de vital importancia, para conocer el curso de la enfermedad, las comorbilidades asociadas y los antecedentes familiares con detalle.

Exploración física

Una exploración física detallada que incluya todo el aparato locomotor.

Hallazgos analíticos

Es recomendable realizar una analítica sanguínea que incluya bioquímica, proteína C reactiva (PCR), hemograma, velocidad de sedimentación glomerular (VSG), anticuerpos anti-nucleares (ANA), factor reumatoide (FR), antipéptido C citrulinado (APCC) y el HBLA-B27. Además, calprotectina en heces si sospecha de EII activa.

Hallazgos radiológicos

Radiografía simple

Las alteraciones radiológicas a nivel de articulaciones periféricas en la EspA juvenil asociada a EII son similares a las encontradas en otras formas de artritis de la infancia. La hiperemia local, patrón de lesión inespecífico de cualquier proceso inflamatorio articular de la infancia, favorece la aceleración de la osificación de los núcleos epifisarios, con aumento del tamaño de la epífisis y cierre precoz. Las entesis pueden presentar desde cambios sutiles, como aumento de partes blandas y calcificaciones en la zona de inserción, hasta cambios severos, como erosiones, formación de entesofitos y finalmente anquilosis. Es frecuente que en la tarsitis anquilosante evolucionada se establezcan puentes óseos entre los huesos del tarso produciendo una anquilosis completa.

La sacroilitis radiológica puede resultar difícil de interpretar en niños debido a que la interlínea articular es amplia e irregular por la presencia de cartílago hialino no calcificado. En estos casos, el signo guía de afección sacroilíaca es la presencia de escleritis subcondral unilateral. En la columna cervical es frecuente la fusión de articulaciones interapofisarias, además de la discitis.

Tomografía computarizada

Es una técnica muy específica para el estudio óseo, ya que puede detectar cambios precoces estructurales como sucede en las sacroilíacas. Pero no puede discernir entre clínica aguda o crónica con fiabilidad como con la resonancia magnética. Además, requiere altas dosis de radiación, lo que limita su uso en niños.

Resonancia magnética (RM)

La RM es la técnica de elección para la detección precoz de sacroilitis y daño axial. Los hallazgos típicos son edema óseo/osteitis, sinovitis, entesitis y capsulitis. Pero el edema óseo es el único hallazgo necesario para el diagnóstico de sacroilitis activa. Aun así, ninguno de los criterios de clasificación actuales recomienda incluir la RM para el diagnóstico precoz de manifestaciones axiales en niños. Son muy características las lesiones de los cuerpos vertebrales en los estudios de RM de columna en los adultos, pero como ya explicamos, la afectación de la columna lumbar no es habitual en la infancia.

Ecografía

Herramienta muy valiosa para el clínico, para detectar en tiempo real y de manera no lesiva hallazgos de actividad articular. Mediante la ecografía se puede identificar sinovitis, bursitis, entesitis, tenosinovitis y erosiones de manera precisa.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico siempre va a ser conseguir la remisión de la enfermedad, o el menor grado de actividad, para evitar secuelas en la edad adulta. No existen hasta la fecha guías de tratamiento específicas para las manifestaciones de EspA asociadas a EII, pero se requieren recomendaciones adaptadas a los niños por sus características especiales. El esquema terapéutico general combina fármacos con terapia física, soporte nutricional, apoyo psicosocial y educativo a los pacientes y sus familias.

Medidas generales

La educación y orientación del paciente y de los familiares respecto al diagnóstico, la cronicidad, las complicaciones, la terapia física y los tratamientos facilitan el cumplimiento a largo plazo. Es recomendable que el paciente participe en actividades sociales y lúdicas propias de su edad, aunque es importante buscar alternativas con la menor sobrecarga articular posible. Se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento nutricional sobre el curso de la enfermedad no solo en la recuperación del estado nutricional, sino también, como en el caso de la EC, para conseguir la remisión clínica.

Tratamiento farmacológico

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE forman parte del esquema terapéutico en la fase inicial y durante los períodos de reagudización de las manifestaciones articulares. La elección del AINE se hará en función de la edad, forma clínica, grado de actividad articular y/o sistémica, potencial de toxicidad y pauta de dosificación. En el niño pequeño se prefiere el

ibuprofeno (30-40 mg/kg/día) en solución, mientras en el niño mayor, el naproxeno (15-20 mg/kg/día) es el más utilizado. Aún así, no olvidemos que los AINE en pacientes con EIJ pueden exacerbar el cuadro intestinal, por lo tanto, debe individualizarse su uso en cada caso.

Glucocorticoides

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides sistémicos a dosis bajas (prednisona 0,1-0,5 mg/kg/día) puede sumarse a la acción de los AINE y conseguir un control adecuado en algunos casos de manera transitoria, limitado a tratamientos de corta duración y en cuadros severos. En cambio, las infiltraciones locales con glucocorticoides son una opción terapéutica segura y eficaz. Están indicadas en las afecciones monoarticulares u oligoarticulares, en tenosinovitis, bursitis y entesitis como tratamiento único o como adyuvantes del tratamiento sistémico. La edad de los niños no supone una contraindicación para realizarlas, y el glucocorticoide de elección para estos fines es el hexacetónido de triamcinolona.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Entre los FAME es de elección el metotrexato, seguido de la sulfasalazina para el tratamiento de la clínica articular periférica. Ambos FAME pueden ser beneficiosos en el control de la EIJ. El metotrexato se utiliza actualmente de forma precoz en artritis periférica activa en niños mayores de 2 años. Sin embargo, no existen hasta la fecha estudios del metotrexato para la EspA juvenil, ni se ha demostrado que sea eficaz para el componente axial. La dosis de metotrexato vía oral autorizada en mayores de 2 años es de 10-20 mg/m² por semana o vía subcutánea en mayores de 3 años de 15-20 mg/m² por semana. En casos resistentes, se puede asociar o cambiar por sulfasalazina. La dosis recomendada de sulfasalazina es de 40-50 mg/kg/día, hasta un máximo de 2 g/día. En ambos casos los efectos terapéuticos no son evidentes hasta varias semanas después de iniciarlos, y se deben monitorizar estrechamente el hemograma y las enzimas hepáticas para evitar posibles toxicidades del fármaco.

Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α)

Los tratamientos anti-TNF α han supuesto un gran avance, pero solo el adalimumab ha demostrado ser eficaz tanto en el control de la actividad inflamatoria articular como intestinal. Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis y la EC activa de moderada a grave en pacientes > 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes al tratamiento convencional. La dosis se administra vía subcutánea y se ajusta a peso: de 15 hasta < 30 kg dosis

de 20 mg/14 días, si $\geq$ 30 kg administrar 40 mg/14 días. Infliximab está aprobado para el tratamiento de la EC y CU activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido a tratamiento convencional o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones. Se recomienda comenzar con 5 mg/kg vía intravenosa en perfusión la semana 0, 2 y 6 seguido de una administración regular cada 8 semanas. Pero de acuerdo a su ficha técnica, no se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en EspA en niños y adolescentes menores de 18 años. Etanercept puede administrarse en poliartritis y oligoartritis extendida en niños menores de 2 años, así como en la artritis relacionada con entesitis en adolescentes mayores de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia probada a fármacos convencionales; pero no está aprobado su empleo en EIJ. La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg/dos veces a la semana) mediante inyección subcutánea con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg/semana). Por último, aunque golimumab ha demostrado ser eficaz en EIJ y EspA del adulto, actualmente se encuentra en fase de estudio en la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014; 28: 687-702.
- Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, Batticciotto A, Ventura D, Antivalle M, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 20-3.
- Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 477-85.
- Horton DB, Sherry DD, Baldassano RN, Weiss PF. Enthesitis is an extraintestinal manifestation of pediatric inflammatory bowel disease. *Ann Paediatr Rheumatol*. 2012; 1: 10.5455/apr.102920121510.
- Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 124-33.
- Navarro M, Negre S, Pereda A. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Sánchez C (editor). *Enfermedad Inflamatoria intestinal en Pediatría*. Madrid: Ergon; 2013. p. 63-74.
- Ortigosa L, Alberto JR. Manifestaciones extraintestinales y enfermedades asociadas. En: Sánchez C, Alvarez Calatayud G, Tolín M (editores). *Enfermedad Inflamatoria intestinal pediátrica*. Madrid: Ergon; 2015. p. 29-43.
- Rodríguez A, Salazar JC, Espín B, Pizarro A. Prevalencia de manifestaciones extraintestinales en la infancia: ¿diferente a la del adulto? *Enfermedad inflamatoria intestinal* al día 2012; 11: 224-33.
- Sifuentes Giraldo WA, Gámir Gámir ML. Espondiloartritis en la infancia. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013; 14: 106-20.

Sección 3

Patología inflamatoria ocular

Coordinadora: **María Luz Gámir Gámir**

- 11** Uveítis anterior crónica asociada a artritis idiopática juvenil
Joan Calzada Hernández, Ana Llorca Cardeñosa
- 12** Patología ocular en otras enfermedades inmunes pediátricas
Pablo Mesa del Castillo Bermejo, Isabel Valls Ferrán

Uveítis anterior crónica asociada a artritis idiopática juvenil

Joan Calzada Hernández, Ana Llorca Cardeñosa

INTRODUCCIÓN

La úvea es la capa intermedia del globo ocular y está formada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La pars plana es la parte más posterior del cuerpo ciliar. El término uveítis define un grupo heterogéneo de situaciones clínicas caracterizadas por la inflamación de cualquiera de las estructuras que constituyen la úvea. En casos más severos, la afectación puede comprometer, además, otras estructuras oculares como la retina, los vasos sanguíneos retinianos, el vítreo o el nervio óptico. La clasificación de la uveítis según la localización de la afectación inflamatoria se muestra en la tabla 11.1.

Desde el punto de vista etiológico, la uveítis puede presentarse en relación a procesos infecciosos, inmunomediados, traumatismos, exposición a fármacos o enfermedades oncológicas (síndromes de enmascaramiento). Cuando no se llega a dilucidar la causa subyacente, se denomina uveítis idiopática. El grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de la uveítis (SUN, de *Standardization of Uveitis Nomenclature*) ha clasificado las uveítis en función de su inicio, duración y curso (Tabla 11.2).

La uveítis puede aparecer de manera aislada o como manifestación asociada a diversas enfermedades sistémicas. En la edad pediátrica, la artritis idiopática juvenil (AIJ) es la principal enfermedad extraocular asociada a la existencia de uveítis. La uveítis asociada a la AIJ representa hasta el 67% de las uveítis pediátricas.

El tipo de uveítis más frecuentemente asociado a la AIJ es la uveítis anterior crónica o iridociclitis. Se trata de una inflamación anterior, no infecciosa, no granulomatosa, de inicio insidioso, curso crónico y, con frecuencia, bilateral. Generalmente, es asintomática y cursa en forma de brotes de aparición recurrente. Además de la cámara anterior, puede afectar también el polo posterior, en forma de vitritis o edema macular quístico.

EPIDEMIOLOGÍA

La uveítis asociada a la AIJ aparece en un 10-20% de los pacientes y es la principal manifestación extraarticular de la enfermedad. Usualmente, la uveítis aparece en los primeros cuatro años de evolución de la AIJ, pero puede hacerlo posteriormente o bien aparecer antes de las primeras manifestaciones articulares. Normalmente, no existe correlación entre el curso de la inflamación articular y ocular. No siempre los brotes oculares y articulares ocurren de forma concurrente ni son análogos en intensidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La uveítis asociada a la AIJ es típicamente asintomática. Por este motivo, si no se realiza un seguimiento oftalmológico adecuado durante el curso de la AIJ, la uveítis puede pasar inadvertida y presentar síntomas únicamente derivados de las complicaciones o secuelas.

TABLA 11.1. Clasificación anatómica de las uveítis según clasificación SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

Tipo	Localización	Incluye
Uveítis anterior	Cámara anterior	Iritis, iridociclitis, ciclitis anterior
Uveítis intermedia	Vítreo	Pars planitis, ciclitis posterior, hialitis
Uveítis posterior	Retina o coroides	Coroiditis focal, multifocal o difusa; corioretinitis; retinocoroiditis; retinitis; neuroretinitis
Panuveítis	Cámara anterior, vítreo y retina o coroides	

TABLA 11.2. Clasificación de la uveítis según nomenclatura SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

Inicio	Súbito	
	Insidioso	
Duración	Limitada	≤ 3 meses de duración
	Persistente	> 3 meses de duración
Curso	Agudo	Episodio de inicio súbito y duración limitada
	Recurrente	Episodios repetidos con períodos de inactividad en ausencia de tratamiento de ≥ 3 meses de duración
	Crónico	Uveítis persistente con recaída en < 3 meses tras suspender el tratamiento

En el caso de los pacientes con artritis relacionada con entesitis (ERA, de *enthesitis-related arthritis*), la uveítis sí puede presentarse clínicamente de forma sintomática, en forma de uveítis anterior aguda con ojo rojo, doloroso y con fotofobia.

DIAGNÓSTICO

En todos los pacientes deben establecerse controles oftalmológicos periódicos aun en ausencia de manifestaciones clínicas.

Exploración oftalmológica

Cualquier exploración oftalmológica de un paciente con AIJ debe incluir:

- Medición de la **agudeza visual** mediante la técnica adecuada para la edad del paciente. La técnica utilizada debe describirse siempre al informar el resultado.
- Estudio de la cámara anterior mediante **biomicroscopía** con lámpara de hendidura.
- Exploración del **fondo de ojo** bajo midriasis farmacológica.
- Medición de la tensión ocular con **tonometría**. El glaucoma constituye una causa importante de pérdida visual irreversible.
- **Tomografía de coherencia óptica** (OCT, de *optical coherence tomography*). Debe realizarse siempre durante los episodios de uveítis y es recomendable realizarla de forma periódica pese a no haber actividad ocular inflamatoria.

El examen biomicroscópico mediante lámpara de hendidura del segmento anterior debe permitir al oftalmólogo recopilar la siguiente información:

- **Exploración de la conjuntiva.** En las uveítis asociadas a AIJ generalmente no se observan alteraciones en la conjuntiva, pero en algunos casos como en las uveítis asociadas a la AIJ ERA puede haber hiperemia ocular con inyección ciliar.



FIGURA 11.1. Queratopatía en banda severa con afectación central. (Imagen cedida por el Dr. Díaz Cascajosa).

- **Exploración corneal:**
 - **Queratopatía en banda.** Se produce por degeneración superficial de la córnea con depósito de calcio a consecuencia de la inflamación ocular crónica. Aunque no es patognomónica y puede ocurrir en otras uveítis inflamatorias, es típica de la uveítis asociada a la AIJ. Puede ser periférica o central, en cuyo caso puede comprometer la visión (Fig. 11.1)
 - **Precipitados queráticos.** Son depósitos localizados en el endotelio corneal formados por agregados de células inflamatorias. Su presencia no implica la existencia de actividad inflamatoria aguda. En la uveítis asociada a la AIJ, los precipitados queráticos son de tipo no granulomatoso y generalmente se ubican en la porción inferior de la córnea, en la zona del triángulo de Arlt (Fig. 11.2).
- **Exploración de la cámara anterior:**
 - **Celularidad en cámara anterior o Tyndall celular.** La presencia de células en la cámara anterior es

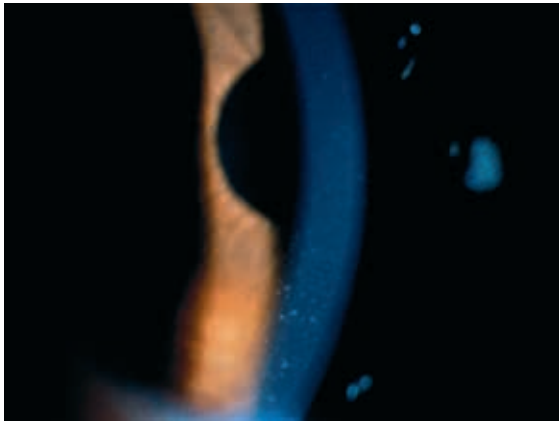


FIGURA 11.2. Precipitados queráticos endoteliales localizados en la parte inferior de la córnea de coloración blanco-grisácea y morfología redondeada.



FIGURA 11.3. Células visibles en humor acuoso mediante haz de luz dirigido de forma tangencial a través de la córnea en campo de 1x1 mm. (Imagen cedida por el Dr. Díaz Cascajosa)

TABLA 11.3. Criterios estandarizados para valoración oftalmológica de la uveítis según el grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de la uveítis (SUN, de <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i>).	
Gradación de la celularidad en cámara anterior	
Grado	Células por campo*
0	< 1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	> 50
Gradación del flare en cámara anterior	
Grado	Descripción
0	Ausencia
1+	Trazas
2+	Moderado (iris y cristalino claros)
3+	Marcado (iris y cristalino turbios)
4+	Intenso (mallas de fibrina)

*Campo de 1x1 mm en lámpara de hendidura.

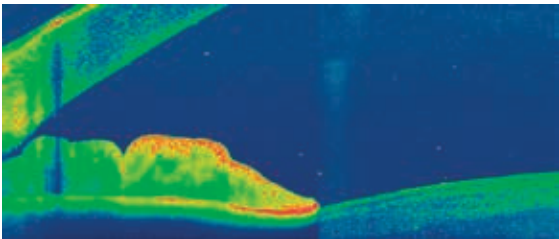


FIGURA 11.4. Celularidad en cámara anterior o Tyndall celular mediante un corte realizado con OCT del ángulo irido-corneal. Las células corresponden a cada uno de los puntos hiperreflectantes situados en el humor acoso (visible de color azul).

el principal signo de actividad inflamatoria en la uveítis asociada a la AIJ (Fig. 11.3). Debe medirse por recuento celular en un campo 1x1 mm realizado mediante la luz de la lámpara de hendidura dirigida de forma tangencial y, usando como fondo negro, la pupila. Se informa de forma estratificada

según el sistema de graduación SUN (Tabla 11.3). La valoración de la celularidad antes y después de la dilatación puede variar. En los últimos años, la tecnología OCT permite también objetivar la celularidad en cámara anterior. (Fig. 11.4)

- **Presencia de proteínas o flare.** El flare traduce la turbidez de la cámara anterior por la existencia de proteínas extravasadas al humor acuoso por alteración de la membrana hemato-ocular. Su presencia no es sinónimo de actividad inflamatoria, ya que puede persistir tras la resolución del brote inflamatorio (Fig. 11.5). También deben informarse los hallazgos según nomenclatura SUN (Tabla 11.3). Puede ser de interés aplicar la fotometría *laser flare* si se dispone de ella.
- **Exploración del iris:**
 - **Sinequias iridocristalinianas.** La presencia de sinequias traduce la existencia de secuelas por efecto

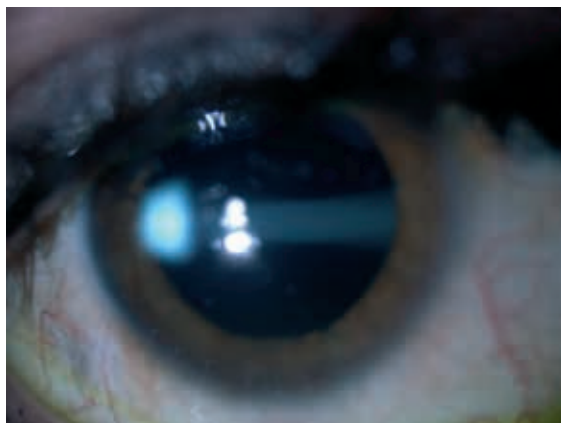


FIGURA 11.5. Tyndall proteico o flare. (Imagen cedida por el Dr. Díaz Cascajosa).



FIGURA 11.6. Sinequias irido-cristalinianas en un paciente diagnosticado de AIJ. (Imagen cedida por el Dr. Díaz Cascajosa).

TABLA 11.4. Gradación de las sinequias.

Grado	Definición
0	Ausencia
1	$\leq 90^\circ$
2	$90-180^\circ$
3	$180-360^\circ$

de inflamación prolongada (Fig. 11.6). Los hallazgos se cuantifican según los grados de afectación (Tabla 11.4).

- **Catarata.** Evaluación y descripción según clasificación *lens opacities classification system* (LOCS II), según afectación anatómica: nuclear, cortical o subcapsular posterior; e indicando la gradación: no, leve, moderada, grave.

La evaluación por funduscopia es fundamental en toda exploración oftalmológica y debe incluir siempre la valoración de:

- **Humor vítreo:**
 - **Opacidades vítreas.** La opacidad o turbidez vítrea en la uveítis asociada a la AIJ es habitualmente difusa. No es frecuente la observación de *snowballs* ni *snowbank*, casi patognomónicas en la edad pediátrica de la pars planitis idiopática. La tabla 11.5 muestra la gradación de la turbidez vítrea.
 - **Celularidad en cámara vítrea.**
- **Exploración del nervio óptico.** Se afecta de modo progresivo e irreversible en el glaucoma, una de las complicaciones más severas en los niños con uveítis. Resulta fundamental explorar el nervio óptico y realizar retinografías seriadas.

TABLA 11.5. Gradación de la turbidez vítrea.

Grado	Definición
0	Ausencia
0,5+	Mínima: • Polo posterior visible. • Células +, enfocando vítreo.
1+	Leve: estructuras de polo posterior levemente turbias.
2+	Moderada: • Estructuras del polo posterior muy turbias. • Visibilidad del disco óptico y vasos de primer orden.
3+	Grave: • Estructuras del polo posterior escasamente visibles. • Visibilidad del disco óptico, pero vasos no visibles.
4+	Muy grave: estructuras del polo posterior no visibles, solo fulgor.

- **Exploración de la retina.** Exploraremos la mácula, el sistema vascular y no solo la retina central, sino también la retina periférica.

La OCT se ha revelado como una herramienta de gran importancia en la uveítis asociada a la AIJ. Permite explorar el área macular, con la finalidad de descartar complicaciones como el edema macular quístico o la existencia de membranas epirretinianas, así como para objetivar si existe celularidad en el humor acuoso (Fig. 11.7). En los pacientes con excavaciones papilares amplias o cifras de presión intraocular elevadas, la OCT permite además la valoración del nervio óptico.

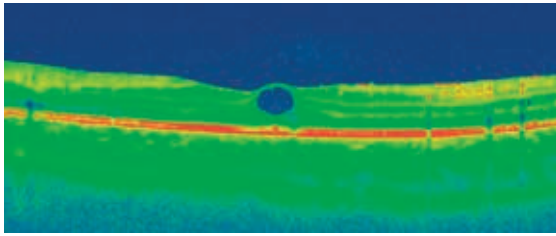


FIGURA 11.7. Imagen de OCT donde se objetiva un quiste en el área macular.

Valoración de la actividad

El grupo SUN también ha definido categorías para la clasificación de la uveítis en función de la actividad inflamatoria, teniendo en cuenta la evolución de la celularidad en cámara anterior y la turbidez vítreo (Tabla 11.6).

SEGUIMIENTO

El control oftalmológico periódico es obligatorio en todos los pacientes con AIJ, puesto que el diagnóstico y tratamiento precoz de la uveítis reduce la posibilidad de desarrollo de secuelas y complicaciones. Todos los pacientes con diagnóstico reciente de AIJ deberían de ser evaluados por Oftalmología en un período máximo de 4 a 6 semanas tras el diagnóstico.

No todos los subtipos de AIJ asocian el mismo riesgo de desarrollar uveítis. Así, la frecuencia de los controles posteriores deberá ser mayor en aquellos pacientes de mayor riesgo y podrán espaciarse en los de menor riesgo. Los factores de riesgo para el desarrollo de uveítis asociada a la AIJ son: edad de 6 años o menos al diagnóstico de la AIJ, formas oligoarticulares y presencia de anticuerpos antinucleares positivos (Fig. 11.8). En caso de haber presentado uveítis, el seguimiento se adecuará a la situación individual de cada paciente. Según las recomendaciones SHARE para el manejo de la uveítis asociada a AIJ, tras haber retirado la inmunosupresión deberían mantenerse controles trimestrales durante al menos el año posterior a la suspensión del tratamiento.

TRATAMIENTO

En la actualidad, la uveítis asociada a la AIJ es la principal causa de morbilidad asociada a la AIJ, por delante de las secuelas asociadas a afectación articular. El tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ debe ser intensivo y precoz, con el objetivo de conseguir la ausencia de células en cámara anterior de ambos ojos (grado 0, según gradación SUN).

El tratamiento combina tanto el tratamiento ocular como, en caso necesario, el uso de fármacos inmunosupresores sistémicos. Al considerarse la uveítis una

TABLA 11.6. Terminología para la clasificación de la evolución de la actividad de la uveítis según el grupo SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

Término	Definición
Inactiva	Sin células en cámara anterior (Grado 0)
Empeoramiento	Aumento de 2 grados del nivel de actividad (células en cámara anterior, opacidad vítreo) o aumento de grado 3+ a 4+
Mejoría	Descenso de 2 grados del nivel de actividad (células en cámara anterior, opacidad vítreo) o descenso a grado 0.
Remisión	Inactividad $\geq$ 3 meses tras la suspensión del tratamiento.

manifestación extraarticular de la AIJ, su tratamiento no puede en ningún caso desligarse del tratamiento global de la AIJ. Así, el tratamiento sistémico de la AIJ debe adecuarse al grado de afectación articular y ocular. Resulta imprescindible el abordaje multidisciplinar de los pacientes, debiendo existir una buena coordinación entre reumatología y oftalmología.

Tratamiento ocular

Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son la piedra angular del tratamiento de los episodios agudos de uveítis. Se puede indicar acetato de prednisolona 1% o dexametasona 0,1% en dosificación ajustada al grado de actividad y se reducirá progresivamente en función de la mejoría de la celularidad en cámara anterior.

Colirios midriáticos

Se administran para prevenir la aparición de sinequias. Se recomienda el uso de tropicamida o de ciclopentolato al 1% en función de la severidad de la inflamación. Si ya hay sinequias de grado 3, no suelen ser efectivos.

Corticoides intraoculares

En uveítis con gran actividad inflamatoria (grado $\geq$ 3+) y/o refractarias a tratamiento corticoideo tópico y sistémico, puede ser necesario el uso de infiltración subtenoniana de corticoides o la aplicación de dispositivos intravítreos de liberación *depot* de corticoides.

Tratamiento sistémico

Corticoides sistémicos

En caso de uveítis con gran grado de actividad inflamatoria (grado $\geq$ 3+) y principalmente aquellas con

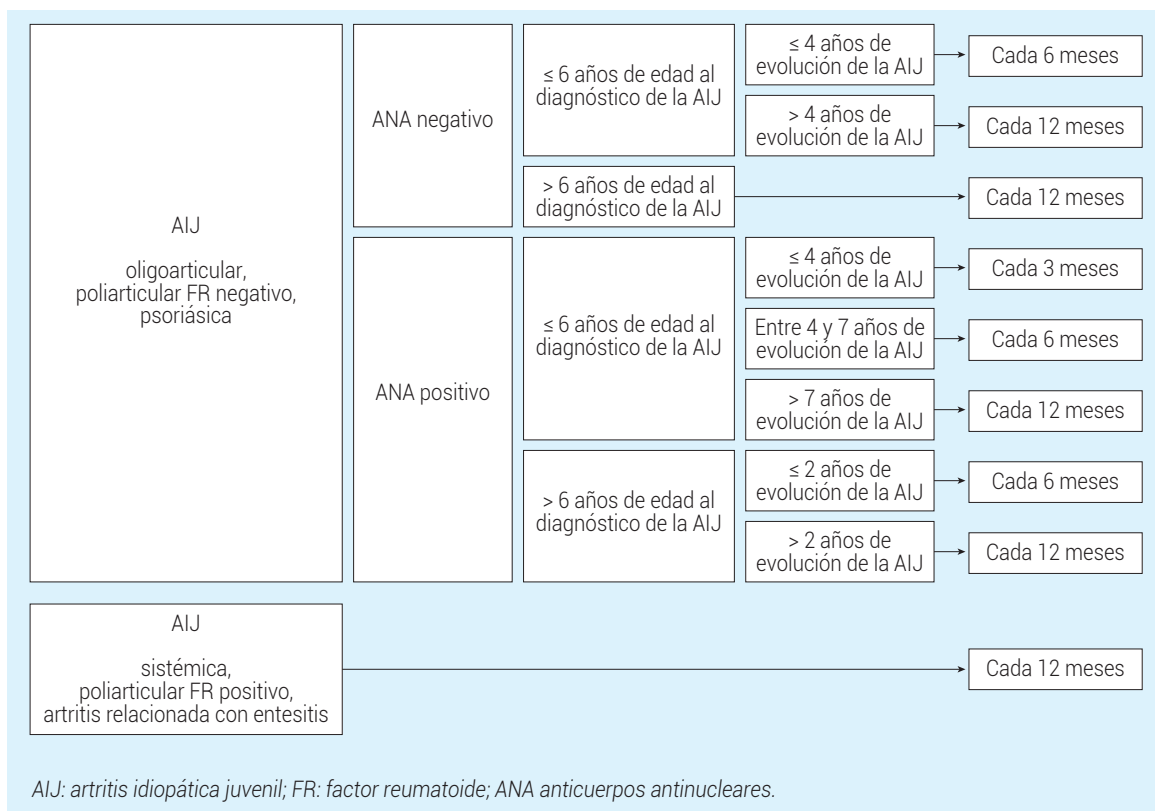


FIGURA 11.8. Frecuencia de los controles oftalmológicos en pacientes con AIJ sin uveítis previa.

componente de afectación de polo posterior en forma de edema macular quístico puede ser necesario el uso de corticoides orales. Para su indicación debe considerarse la existencia de factores de riesgo de mal pronóstico visual como agudeza visual disminuida al diagnóstico de la enfermedad, hipotonía ocular, glaucoma, catarata, queratopatía en banda, edema macular u opacidades vítreas densas. Generalmente se utiliza prednisona o prednisolona a dosis 1-2 mg/kg/día, en forma de pautas lo más cortas posibles para disminuir los efectos adversos de la corticoterapia sistémica prolongada.

Inmunosupresión

En caso de no conseguir la remisión de la actividad inflamatoria ocular con corticoides o en situación de corticodependencia, puede ser necesario el inicio de tratamiento inmunosupresor sistémico. Hasta el momento, se han publicado tres documentos de recomendaciones de tratamiento y seguimiento de la uveítis asociada a la AIJ, según grupos británico, alemán y español. En los tres casos, el tratamiento inmunosupresor de elección es el metotrexato.

Metotrexato

El metotrexato es el fármaco inmunosupresor de primera línea en el tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ. Se administra preferiblemente por vía subcutánea a dosis 15 mg/m², en dosis única semanal y con suplementación de ácido fólico. Durante el tratamiento deben realizarse controles analíticos periódicos, incluyendo evaluación de transaminasas y hemograma. Antes de considerar la retirada, el tratamiento debería mantenerse durante un mínimo de 12 meses de inactividad o 24 meses si existen factores de riesgo de mal pronóstico visual. Pese a lo extendido de su uso, la evidencia de la efectividad del metotrexato para el tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ proviene de estudios retrospectivos no controlados, por lo que no cuenta con indicación expresa en su ficha técnica.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α)

En caso de refractariedad al tratamiento con metotrexato, ya sea por ausencia de mejoría o respuesta parcial a las 12 semanas o por la existencia de brotes de uveítis frecuentes durante el tratamiento, deberá escalarse el tratamiento. Generalmente se progresa con la adición de un

fármaco biológico inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). En el año 2017 se publicaron los resultados del estudio SYCAMORE, el primer ensayo clínico específicamente diseñado en una población de pacientes con uveítis asociada a AIJ, en quien se estudió de forma aleatorizada, a doble-ciego y con control con placebo la eficacia de adalimumab en asociación a metotrexato. El ensayo se tuvo que concluir de forma prematura antes de alcanzar el reclutamiento previsto por la fuerte evidencia de la efectividad de la asociación de adalimumab y metotrexato respecto al grupo placebo-control para la prevención de recaída (recaída en el 27% de los pacientes con adalimumab y del 60% en el grupo placebo; *hazard ratio* 0,25 [IC 0,12-0,49]; $p < 0,0001$).

Adalimumab en asociación a metotrexato se ha consolidado como segundo escalón de tratamiento sistémico para el control de la uveítis asociada a la AIJ. Adalimumab cuenta con indicación en ficha técnica para el tratamiento de pacientes a partir de 2 años de edad con uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa y respuesta inadecuada a tratamiento convencional o intolerancia al mismo.

Respecto a otros fármacos anti-TNF α , infliximab se ha demostrado igual de efectivo que adalimumab para conseguir el control de la uveítis, aunque algún estudio observacional sugiere que podría tener menor efectividad que adalimumab para sostener la remisión a medio-largo plazo. Etanercept no se ha demostrado efectivo para el tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ.

El tratamiento con anti-TNF α , suele mantenerse durante un mínimo de dos años en situación de inactividad inflamatoria (tanto ocular como articular) antes de plantear la retirada del tratamiento. En caso de fallo de tratamiento, especialmente secundario, es recomendable la determinación plasmática de anticuerpos anti-adalimumab o anti-infliximab. Ambos fármacos han demostrado su capacidad inmunogénica y la producción de anticuerpos anti-fármaco se ha demostrado como causa del fallo de tratamiento. En caso de uveítis activa y en función de la existencia de anticuerpos anti-adalimumab o anti-infliximab podría considerarse el intercambio de fármaco anti-TNF α (aparición de anticuerpos anti-fármaco en un paciente previamente bien controlado) o el cambio de diana terapéutica (paciente sin anticuerpos anti-fármaco demostrados). En caso hallar niveles plasmáticos del fármaco bajos y ausencia de anticuerpos anti-fármaco, podría considerarse la posibilidad de adherencia terapéutica subóptima.

Otros fármacos inmunosupresores

En caso de fallo de respuesta al tratamiento anti-TNF α , la evidencia sobre las siguientes opciones de tratamiento es escasa. Pueden considerarse diferentes opciones como tocilizumab, abatacept o rituximab. En pacientes no respondedores se han ensayado otros inmu-

nosupresores como azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrólimus o ciclosporina.

En cuanto a la secuencia a seguir después del fracaso terapéutico a anti-TNF α es difícil establecer una recomendación clara. En los últimos años se han publicado diversas series retrospectivas que han mostrado buena respuesta al tratamiento con tocilizumab y, en el momento actual, está en curso el ensayo APTITUDE para la administración de tocilizumab subcutáneo en pacientes con uveítis asociada a AIJ. Así, podría sugerirse el tratamiento con tocilizumab como siguiente escalón terapéutico en pacientes con fallo a anti-TNF α .

COMPLICACIONES

La uveítis asociada a la AIJ es la principal causa de morbilidad de la AIJ en países desarrollados, pudiendo ser incluso causa de ceguera. Un seguimiento oftalmológico correcto durante el curso de la AIJ permite el diagnóstico y tratamiento precoces, lo que se considera fundamental para la prevención de complicaciones. Las principales complicaciones que pueden observarse en la uveítis asociada a la AIJ son:

Queratopatía en banda

En casos graves, el tratamiento quirúrgico consiste en el raspado corneal con quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) cálcico.

Sinequias iridocristalinianas

Dificultan la correcta dilatación pupilar y pueden afectar las estructuras de drenaje del humor acuoso, aumentando el riesgo de padecer glaucoma secundario.

Hipertensión ocular y glaucoma

Puede ocurrir como consecuencia de la formación de sinequias en el ángulo iridocorneal o por el efecto de corticoterapia. El tratamiento farmacológico es el convencional, con colirios betabloqueantes y/o colirios inhibidores de la anhidrasa carbónica. En algunos casos graves puede ser necesaria la cirugía filtrante o la colocación de válvulas de drenaje.

Catarata

Puede ser secundaria a la situación de inflamación ocular persistente o al uso prolongado de corticoides tópicos. En casos graves con indicación quirúrgica debe realizarse una lensectomía vía pars plana, pero el implante de la lente intraocular es controvertido por el posible efecto inductor de inflamación intraocular. En caso de decidir colocarse, debe hacerse siempre en situación de inactividad inflamatoria ocular lo más prolongada posible, con un mínimo de 4-6 meses de inactividad.

Complicaciones a nivel macular

Edema macular quístico

Representa la principal causa de disminución de la agudeza visual en la uveítis asociada a la AIJ. Su evaluación mediante exploración del fondo de ojo y OCT es obligada en todos los brotes de uveítis y recomendable de forma periódica incluso cuando no existe actividad ocular inflamatoria. Su presencia puede ser signo de actividad y generalmente motiva la intensificación del tratamiento sistémico, incluyendo la administración de corticoides sistémicos y el escalado de la inmunosupresión. Los corticoides intraoculares también pueden ser necesarios.

Membrana epirretiniana

Se produce como consecuencia del crecimiento, a nivel macular, de un tejido fibroso que puede deformar, al contraerse, la superficie del área macular.

BIBLIOGRAFÍA

- Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Stryker D, Rouser-Stevens K, et al. Characteristics of a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis and JIA-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 19.
- Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 777-85.
- British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Guidelines for screening for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. Royal College of Ophthalmology (2006). Disponible en: https://www.rcophth.ac.uk/wpcontent/uploads/2017/08/2006_PROF_046_JuvenileArthritis-updated-crest.pdf
- Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-Interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: A multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 668-75.
- Chylack LT, Leske MC, McCarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1989; 107: 991-7.
- Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1107-17.
- Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135: 676-80.
- Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 1121-33.
- Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 [En prensa]. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.004.
- Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1015-9.
- Heiligenhaus A. When should intraocular lenses be implanted in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated iridocyclitis? *Ophthalmic Res*. 2006; 38: 316-7.
- Jabs D, Nussenblatt R, Rosenbaum J, Standardization of Uveitis Nomenclature Group (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140: 509-16.
- Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010; 39: 472-9.
- National Guideline Clearinghouse. Best evidence statement (BEST) Screening for uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) Clinical Practice Guidelines. Disponible en: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/best-evidence-statement-best-screening-for-uveitis-in-children-with-juvenile-idiopathic-arthritis-jia/#section-society>.
- Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, Aalto K, Berntson L, Fasth A, et al. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol*. 2017; 15: 66.
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985; 92: 467-71.
- Ramanan A V, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1637-46.
- Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31: 517-34.
- Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: A systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1073-84.
- Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: An open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 612-8.
- Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 53: 18-23.
- Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2016; 43: 2183-8.

Patología ocular en otras enfermedades inmunes pediátricas

Pablo Mesa del Castillo Bermejo, Isabel Valls Ferrán

INTRODUCCIÓN

La patología inflamatoria ocular acompaña frecuentemente a las enfermedades autoinmunes sistémicas, pero también se puede presentar de forma aislada en pacientes sin otra manifestación clínica. El esfuerzo para diagnosticar una posible enfermedad sistémica subyacente es importante y el tratamiento supone un reto, sobre todo en los casos de uveítis no infecciosas. Con la aparición de nuevos tratamientos antiinflamatorios y el uso extendido de inmunosupresores en los pacientes pediátricos, el reumatólogo y/o pediatra se han convertido en compañeros del oftalmólogo en la misión de controlar la inflamación incesante o recurrente y prevenir complicaciones oculares y sistémicas que pudieran derivarse del manejo de estos pacientes.

Las uveítis no infecciosas comprenden más de 30 entidades diferentes, con una incidencia y prevalencia menor en la infancia y primera juventud (< 16 años) que en adultos, estimada entre 4,9 y 6,9 casos/100.000 personas/año y entre 13 y 30/100.000 habitantes, respectivamente. Al menos la mitad de ellas corresponden a pacientes sin artritis idiopática juvenil (AIJ).

En esta edad la uveítis es, sin embargo, una patología más grave; por un lado, el curso clínico es con frecuencia crónico y paucisintomático, lo que hace difícil su diagnóstico antes de la aparición de signos clínicos aparentes como la asimetría pupilar o la pérdida de agudeza visual. A esto se suman las dificultades de los niños para comunicarse dependiendo de su edad o estadio madurativo y el riesgo de ambliopía u ojo vago. Otra dificultad frecuentemente observada es la reticencia a tratar enérgicamente por miedo a los efectos secundarios de los tratamientos inmunosupresor o biológico, lo que puede prolongar de forma innecesaria el uso de tratamiento corticoideo tópico con los efectos secundarios que ello conlleva. Tampoco ayuda la escasez de evidencia científica para el uso de medicamentos en la población infantil salvo cuando existe

una enfermedad de base bien establecida; una desventaja añadida en los pacientes con uveítis que no padecen una AIJ es que no se podrán beneficiar de la exploración preventiva periódica del oftalmólogo para su detección precoz.

La pérdida visual es un riesgo claro en la uveítis juvenil (es la segunda causa de pérdida visual en la infancia después de las causas congénitas), en niños la acumulación potencial de años con pérdida visual es mayor que en adultos y, por tanto, la invalidez es comparativamente mayor.

A efectos prácticos la uveítis no infecciosa de inicio pediátrico debe considerarse una enfermedad inflamatoria incesante que precisa control estrecho y con frecuencia tratamiento inmunosupresor y biológico durante largos períodos de tiempo, la tendencia actual es a abordar estos pacientes desde un punto de vista multidisciplinar y preferiblemente en unidades con experiencia en uveítis infantil.

Para la mayoría de los cuadros de uveítis no infecciosa, los esquemas de tratamiento utilizados no difieren por el hecho de padecer una AIJ de base y de hecho en ocasiones la AIJ debuta después del inicio de la uveítis. Progresivamente se imponen los preceptos de tolerancia cero a la inflamación ocular y de tratamiento agresivo precoz que están ayudando al control de la uveítis asociada a AIJ. Para conseguir este objetivo es importante estudiar a todos los niños con uveítis de forma diligente para no retrasar el diagnóstico y estar preparados en caso de que sea necesario iniciar tratamiento sistémico.

Dentro de las uveítis no infecciosas en la edad infantil se pueden diferenciar aquellas enfermedades que asocian otra enfermedad inflamatoria sistémica (incluida la AIJ) y aquellas que afectan al ojo de manera exclusiva y pertenecen de forma más específica al campo de la oftalmología. Descriptores como la localización anatómica (anterior, intermedia, posterior o panuveítis), la presencia

TABLA 12.1. Etiología de la uveítis.

Enfermedad	Localización anatómica				Granulomatosa	Vasculitis retiniana
	Anterior	Intermedia	Posterior exclusiva	Panuveítis		
Enfermedad inmune sistémica asociada						
AIJ	++++	+		+		
Asociada B27	++++					
LES	+++		++			++
Vasculitis sistémicas	KawaDis		+++			+++
Behçet	+++	+++	+++	+++		+++
Síndrome de TINU	+++	++		++		
Síndromes autoinflamatorios	+++				Sd. Blau	+
Sarcoidosis (incluido Sd. Blau/EOS)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Enfermedad inflamatoria intestinal	+++				+++	++
Enfermedad celíaca	+++					
Esclerosis múltiple	+	+++	+++		+++	+++
Voght-Koyanagui-Harada				++++	+++	
Sin enfermedad inmune sistémica asociada						
Iridociclitis Fuch	++					
Oftalmia simpática				++++	++	
Pars planitis	+	+++		+		++

AIJ: artritis idiopática juvenil; LES: lupus eritematoso sistémico; TINU: nefritis túbulo-intersticial y uveítis; EOS: early onset sarcoidosis.

de granulomas o la vasculitis retiniana pueden ayudarnos al diagnóstico etiológico (Tabla 12.1). Aun así, en casi todos los casos es aconsejable el abordaje multidisciplinario para optimizar el diagnóstico y manejar el tratamiento en tiempo y forma.

ENFERMEDADES INMUNES PEDIÁTRICAS (NO AIJ) ASOCIADAS A INFLAMACIÓN OCULAR EN LA INFANCIA

Con enfermedad sistémica asociada

Enfermedades asociadas a HLA B27

La presencia de HLA B27 se asocia a la AIJ relacionada con entesitis y cuadros de artritis reactiva que pueden acompañarse de conjuntivitis y uveítis a nivel ocular; también pueden aparecer uveítis aisladas HLA B27 positivo sin artropatía. Afecta más frecuentemente a varones mayores de 10 años y pueden evolucionar hacia una espondilitis anquilosante clásica en la edad adulta.

Presentan crisis recurrentes de uveítis anterior aguda, no granulomatosa, con gran componente inflamatorio y ojo rojo por inyección ciliar difusa. Suelen ser sinequian-

tes por lo que pueden ir acumulando daño ocular en los sucesivos brotes y presentar complicaciones importantes durante su evolución. Típicamente unilaterales, se suelen afectar ambos ojos de manera alternante, siendo los brotes independientes de la afectación articular.

El pronóstico visual suele ser bueno porque son cuadros agudos muy sintomáticos que consultan pronto. Las complicaciones dañinas para la agudeza visual como las cataratas o el edema macular cistoide son raras. En caso de más de 3 brotes al año, aparición de complicaciones oculares y/o necesidad de tratamiento corticoideo prolongado, estaría indicada la inmunosupresión para ahorrar corticoides (metotrexato o sulfasalazina) e incluso tratamiento biológico si fuera necesario (anti-TNF α principalmente) para reducir el número de ataques y el daño acumulativo potencial.

Enfermedad de Behçet

Es una enfermedad inflamatoria crónica con afectación vascular que se caracteriza por la triada clásica: úlceras aftosas genitales y orales, inflamación ocular y lesiones cutáneas como el eritema nodoso y las erupcio-

nes acneiformes. Se asocia a factores genéticos y geográficos por su asociación con la presencia de HLA B*51.

Más frecuente en varones jóvenes, clínicamente cursa con brotes inflamatorios repetidos, pudiendo aparecer afectación ocular, neurológica, articular y digestiva. El cuadro clínico completo es poco frecuente en niños, en los que es más habitual la artritis y uveítis, por lo que debe prevalecer un alto grado de sospecha clínica ante cuadros oftalmológicos compatibles y HLA B51 positivo.

Desde el punto de vista oftalmológico tienen una presentación variable. Pueden presentar una afectación anterior con iridociclitis no granulomatosa, a veces con hipopion. En los niños es más frecuente la afectación del polo posterior y puede manifestarse como una vitritis, vasculitis, edema macular u oclusiones venosas. En un 25% de casos puede presentar papilitis, que puede derivar a la atrofia óptica si se producen recurrencias.

El pronóstico visual es malo. Por tanto, se aconseja un tratamiento precoz y enérgico con corticoides sistémicos e iniciar de forma temprana inmunosupresión (metotrexato, azatioprina o micofenolato); si la respuesta no es completa se aconseja terapia biológica, principalmente adalimumab; en casos refractarios el bloqueo de IL-6 (tocilizumab) o IL-1 (anakinra o canakimumab) podrían ser de utilidad.

Síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis (TINU)

Síndrome reno-ocular inflamatorio de etiología desconocida caracterizado por una fase sistémica con fatiga, malestar, fiebre y dolor abdominal, que tras varias semanas evoluciona a la triada clásica de nefropatía, uveítis y síndrome inflamatorio con aumento de VSG, proteinuria tubular, hipergammaglobulinemia y anemia. La edad media de presentación está en torno a los 15 años y predomina en mujeres en una proporción de 3 a 1. La presencia de valores de β_2 microglobulina en orina superiores a 1.000 $\mu\text{g/L}$ tienen una sensibilidad del 86% en el diagnóstico de TINU en pacientes con clínica compatible.

La uveítis suele aparecer durante la fase aguda de la nefropatía o bien semanas o incluso meses después. Uveítis anterior aguda bilateral no granulomatosa, que responde bien al tratamiento con corticoides tópicos aunque recurre con frecuencia y sigue un curso crónico en más del 55% de los pacientes.

El pronóstico visual es bueno en principio, ya que son uveítis sintomáticas que consultan rápido, aunque más del 20% de los pacientes van a presentar algunas secuelas oculares durante su evolución (cataratas, sinequias o hipertensión ocular), seguramente relacionadas con ciclos de corticoide muy prolongados. En los casos en que no se controle la inflamación completamente con corticoides

tópicos o presenten recurrencias se recomienda inmunosupresión con metotrexato o ciclosporina y en caso necesario tratamiento biológico con adalimumab sin demora.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica multisistémica.

En el niño pequeño se relaciona con mutaciones en el gen *NOD-2*; cuando es familiar (heredada con patrón autosómico dominante) se denomina síndrome de Blau y cuando es esporádica (*de novo*) se denomina sarcoidosis de inicio temprano (*Early Onset Sarcoidosis*, EOS). Estas dos formas son clínicamente indistinguibles entre sí y cursan con la triada clásica de artritis, uveítis y rash cutáneo. La afectación ocular más frecuente en estos niños es una uveítis posterior, que puede derivar en una panuveítis destructiva grave.

En el niño prepúber o adolescente puede aparecer una sarcoidosis clásica con adenopatías mediastínicas, afectación pulmonar o paniculitis entre otras manifestaciones multisistémicas como ocurre en el adulto. En estos niños, lo característico es una iridociclitis granulomatosa insidiosa.

Con el tiempo se pueden producir nódulos característicos en iris, sinequias focales, cataratas, aumento de la presión intraocular y precipitados queráticos subendoteliales característicos en grasa de carnero. Las afectaciones posteriores incluyen vitritis, coroiditis multifocal, edema macular, vasculopatía retiniana con periflebitis, oclusión de rama venosa y alteraciones en el disco óptico. También pueden presentar queratitis intersticial.

El diagnóstico se basa en la presencia de granulomas no caseificantes en la biopsia junto con el estudio del gen *NOD-2*, sobre todo en los niños más pequeños con cuadros inflamatorios repetidos de artritis, exantema micropapular y uveítis. La biopsia de los nódulos conjuntivales puede ser de utilidad si son accesibles y no presenta otras lesiones biopsiables de menor riesgo quirúrgico. Otras pruebas como la radiografía de tórax, niveles de enzima convertidora de angiotensina, calcio urinario y sérico pueden ser útiles en los pacientes más mayores o sin la triada clásica.

El pronóstico visual es variable, en niños con síndrome de Blau/EOS el pronóstico es malo por ser una uveítis agresiva refractaria mientras que la uveítis asociada a la sarcoidosis clásica es más insidiosa y anterior con un pronóstico menos sombrío. Se observa una pérdida visual significativa en el 20-30% de individuos. La respuesta a corticoide suele ser brillante aunque las recidivas son frecuentes por lo que se recomienda tratamiento inmunosupresor precoz con metotrexato y en muchos casos es necesario añadir tratamiento biológico con anti-TNF α (adalimumab o infliximab).

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende tres entidades diferentes dependiendo del patrón de afectación intestinal e histopatológico: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y EII indiferenciada. Entre el 0,7% y el 1,8% de los niños con EII van a presentar manifestaciones extraintestinales clínicamente significativas a nivel oftalmológico, principalmente uveítis, aunque menos frecuentemente que los adultos.

El riesgo de uveítis es mayor en pacientes con enfermedad de Crohn. Estudios de cribado en pacientes asintomáticos revelan que hasta el 20% de los pacientes pueden presentar uveítis subclínica, sobre todo varones con enfermedad de Crohn. En cualquier caso, no se detectaron complicaciones oculares por inflamación crónica por lo que el cribado sistemático no sería necesario.

El pronóstico, por tanto, es bueno en estos pacientes y su enfermedad de base permite el uso de anti-TNF α e inmunosupresores a discreción según las necesidades.

Celiaquía

La celiaquía es una enfermedad autoinmune antígeno específica por reacción al gluten y de debut predominante en la infancia. Su asociación con otras muchas enfermedades autoinmunes está bien establecida (diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune,...). En un estudio poblacional reciente se encontró un moderado incremento del riesgo de uveítis anterior crónica en población celíaca independientemente de la asociación con otras manifestaciones autoinmunes, por lo que debería considerarse en el diagnóstico diferencial de las uveítis infantiles, sobre todo en los cuadros idiopáticos de localización anterior.

El pronóstico visual dependerá de la intensidad de la inflamación ocular, por lo que debe tratarse igual que el resto de uveítis para evitar complicaciones. La restricción dietética de gluten puede por sí sola revertir el cuadro o ayudar a reducir el tratamiento además de mejorar el estado global de salud del paciente.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa desmielinizante crónica de causa autoinmune que afecta al sistema nervioso central, rara en niños. La frecuencia de uveítis en los pacientes con esclerosis múltiple se estima en torno al 1%, más elevada que en la población general y en la mayoría de pacientes la uveítis ocurre antes o durante el debut de la esclerosis múltiple. Una alta proporción de pacientes presentan uveítis de localización intermedia (85%).

La asociación es más clara en pacientes adultos con uveítis intermedia y, cuanto mayor sea el paciente cuando debuta la uveítis intermedia, más probabilidades tiene de

padecer una esclerosis múltiple, sobre todo si es mujer. Es por eso que en los niños con uveítis intermedia (sobre todo si hay antecedentes familiares y síntomas neurológicos) se recomienda realizar una resonancia magnética, especialmente antes de iniciar terapia biológica con anti-TNF α , ya que podría empeorar la enfermedad desmielinizante.

El pronóstico visual es generalmente favorable y el tratamiento será el del cuadro clínico correspondiente.

Enfermedad de Vogt-Koyanagui-Harada

Enfermedad sistémica autoinmune granulomatosa crónica que se caracteriza por la presencia de alopecia, poliosis, vitíligo, disacusia, pleocitosis linfocitaria en el LCR y desprendimientos serosos de retina bilaterales; producida por reactividad contra antígenos melanocíticos. Enfermedad rara en los niños aunque su curso clínico es más agresivo que en los adultos y con peor pronóstico visual.

El diagnóstico se basa en la clínica, que típicamente cursa en cuatro fases: prodrómica, uveítica (panuveítis granulomatosa bilateral difusa con edema papilar y múltiples desprendimientos de retina exudativos), convaleciente (puede aparecer despigmentación retiniana difusa, dando un aspecto en "sol naciente" al fondo de ojo) y recurrente (recidivas de uveítis, generalmente de localización anterior), aunque en niños puede ocurrir una presentación incompleta o atípica.

El pronóstico visual es malo y el tratamiento se basa inicialmente en bolos de corticoides. Se ha demostrado que la precocidad de instauración de estos bolos reduce los brotes en fase recurrentes así como las secuelas posteriores. Simultáneamente al inicio del tratamiento corticoideo sistémico se inicia un FAME, que puede ser un inhibidor de la calcineurina al ser una enfermedad mediada por linfocitos T, metotrexato o micofenolato mofetil; el tratamiento biológico con anti-TNF α también ofrece buenos resultados, al igual que hay reportes positivos con rituximab.

El tratamiento ha de prolongarse en el tiempo, ya que la enfermedad se mantiene activa durante más de un año.

Vasculitis sistémicas

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de entidades en las que se produce afectación vascular y frecuentemente síntomas oculares que pueden ayudar al diagnóstico. Dentro de los cuadros que producen vasculitis sistémica se encuentra la enfermedad de Behçet que ya se ha mencionado y otros cuadros que iremos enumerando.

- **Púrpura de Schönlein-Henoch:** es la vasculitis más frecuente en la infancia, la afectación ocular es rara aunque se han reportado casos de epiescleritis, que-

ratitis e iritis asociados. El pronóstico visual es bueno, generalmente el cuadro se autolimita en algunas semanas o meses por lo que solo habría que tratar de forma aguda las manifestaciones que puedan derivar en secuelas.

- **Enfermedad de Kawasaki:** vasculitis sistémica eminentemente infantil que afecta a vasos de mediano calibre como las arterias coronarias. También denominado síndrome mucocutáneo, típicamente se observa una conjuntivitis no exudativa en la fase aguda del cuadro. En un estudio poblacional prospectivo realizado en Cataluña, el 2,8% de pacientes presentó una uveítis anterior que se relacionó de forma independiente con el desarrollo de aneurismas en arterias coronarias. El pronóstico visual es bueno, ya que es un cuadro autolimitado en pocas semanas y el tratamiento tópico con esteroides suele ser suficiente para el control de la actividad inflamatoria ocular.
- **Poliarteritis nodosa:** vasculitis sistémica rara que puede debutar en la infancia, hasta el 20% de los pacientes pueden presentar afectación ocular. Se han descrito conjuntivitis, epiescleritis, escleritis necrotizante, queratitis periférica ulcerativa así como vasculitis en coroides y retina. El tratamiento irá dirigido a controlar la enfermedad de base con medidas locales o tópicas si se requieren.
- **Granulomatosis con poliangéitis:** vasculitis granulomatosa necrotizante de pequeño y mediano vaso. Afecta predominantemente vías respiratorias y riñón. Durante el curso clínico hasta el 50% de los pacientes presentan manifestaciones oculares, las más frecuentes son escleritis y conjuntivitis, pero también pueden aparecer uveítis y lesiones granulomatosas oculares. El tratamiento irá dirigido a controlar la enfermedad de base, con medidas locales o tópicas añadidas si se requieren.
- **Arteritis de Takayasu:** vasculitis sistémica rara que afecta típicamente a vasos de gran calibre (aorta y sus ramas) y que puede debutar en la infancia. A nivel ocular se puede producir una neuritis óptica isquémica aguda o cambios aneurismáticos con hemorragia intrarretiniana e hiperemia de discos ópticos asociados a pérdida de visión subaguda.
- **Síndrome de Cogan:** enfermedad sistémica rara caracterizada por una inflamación ocular aguda y síntomas vestibulares (tinnitus, vértigo y pérdida de audición). Entre el 12% y el 33% de los pacientes desarrollan una vasculitis de vaso pequeño, mediano o grande. A nivel ocular es característica la queratitis intersticial bilateral en más del 75% y uveítis hasta en un tercio de los pacientes. Son menos frecuentes la epiescleritis y conjuntivitis. El pronóstico visual es

intermedio; en una serie de la Clínica Mayo, el 10% presentaron alteraciones de visión atribuibles al proceso inflamatorio y el 15% desarrollaron cataratas, sobre todo en relación con el tratamiento corticoideo. Algunos pacientes refractarios precisaron inmunosupresión.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la producción de autoanticuerpos, activación de complemento y depósito de complejos inmunes. La afectación ocular inflamatoria generalmente refleja el grado de inflamación sistémica. Hasta el 40% de los lupus pediátricos pueden tener afectación ocular, lo más frecuente es la queratoconjuntivitis seca, y hasta en el 17% alteraciones retinianas vasculares que pueden ser de pequeño o gran vaso. También se han descrito casos de epiescleritis, escleritis, coroidoretinitis y glaucoma, además de la retinopatía asociada al uso de antimaláricos.

El pronóstico visual es reservado dependiendo del tipo de afectación que presente el paciente y el tratamiento irá dirigido al control de la enfermedad sistémica. En casos de amaurosis súbita isquémica están indicados los pulsos de metil-prednisolona.

Síndromes autoinflamatorios monogénicos

Los síndromes autoinflamatorios (AID) monogénicos son un grupo en expansión de enfermedades raras caracterizadas por episodios inflamatorios, recurrentes y sistémicos, en ausencia de etiología infecciosa, tumoral o autoinmune. Se deben a mutaciones en proteínas implicadas en la regulación de la inmunidad innata que derivan en un desbalance de citoquinas como IL-1 o TNF α ; al tratarse de defectos genéticos, la mayoría debutan en la infancia.

- **Fiebre mediterránea familiar (FMF):** es el AID más frecuente, clásicamente considerado de herencia autosómica recesiva (AR) y causado por mutaciones en el gen *MEFV* que codifica pirina. La afectación ocular es rara en esta entidad, se ha reportado un mayor riesgo de queratocono en pacientes homocigotos y hay descritos casos de uveítis y escleritis en la literatura. En cualquier caso se deben investigar otras causas de uveítis que pueden coexistir con la FMF como el síndrome de Behçet.
- **Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS):** de herencia autosómica dominante (AD), la mutación se encuentra en el gen del receptor tipo 1 del TNF α (*TNFRSF1A*). Hasta el 45% de los pacientes presentan conjuntivitis, edema periorbitario, dolor orbitario o conjuntivitis durante los ataques y se ha descrito algún caso de neuritis óptica.

- **Déficit de mevalonato kinasa (MKD/HIDS):** de herencia AR, la mutación se encuentra en el gen *MVK* que codifica la enzima mevalonato kinasa. Dependiendo de la actividad residual de la enzima la clínica varía desde la aciduria mevalónica (con dismorfias faciales y afectación de sistema nervioso central) al síndrome hiper-IgD (episodios febriles recurrentes que pueden remitir en la adolescencia). La afectación ocular también es variable, la retinosis pigmentaria y las cataratas son las manifestaciones más significativas y se recomienda examen oftalmológico periódico en estos pacientes. Se han descrito casos de uveítis, conjuntivitis y neuritis óptica.
- **Criopirínopatías (CAPS):** herencia AD, causadas por mutaciones en el gen *NLRP3*, que codifica una proteína central en la activación de inflammasoma. Comprende tres síndromes superpuestos que van desde un cuadro neonatal grave (CINCA) a la forma leve de urticaria familiar inducida por el frío (FCAS). El síndrome de Muckle Wells (MWS) es un cuadro de severidad intermedia y debut infantil. En la serie más importante publicada, el 71% de los pacientes con CAPS presentaron manifestaciones oftalmológicas, la mayoría conjuntivitis (63%), papiledema (21%) o uveítis (6,5%); también se han reportado glaucoma, cataratas y atrofia del nervio óptico; el 6% de los pacientes tenían afectada la visión. El CINCA presenta más frecuentemente afectación del nervio óptico, con edema de papila, pseudopapiledema o atrofia óptica. En la mitad de los casos puede haber uveítis anterior crónica no granulomatosa con inyección perilímbica crónica. No suelen desarrollar cataratas, sinequias posteriores ni glaucoma. Los pacientes con FCAS pueden presentar keratitis intestinal y uveítis por lo que se recomienda revisión oftalmológica en todos estos pacientes.
- **Síndrome de Blau y EOS:** forma familiar y esporádica de granulomatosis infantil causadas por mutaciones de ganancia de función del gen *NOD-2*. Su clínica y afectación ocular se han tratado anteriormente con la sarcoidosis. Resaltar también que otras mutaciones de *NOD-2* se asocian a EII y a otras enfermedades reumáticas que pueden cursar con uveítis.

Sin enfermedad sistémica asociada

Iridociclitis de Fuchs

Enfermedad de etiología desconocida, que puede comenzar en la infancia. Se trata de una uveítis moderada anterior crónica no sinequiente, no granulomatosa, unilateral. Clínicamente se presentan como brotes agudos de dolor ocular sin enrojecimiento ocular y a veces miodesopsias. Característicamente los brotes cursan con

hipertensión ocular. Esta enfermedad debe sospecharse también en pacientes jóvenes con catarata unilateral subcapsular rápidamente progresiva.

A la exploración destaca una celularidad moderada en cámara anterior con precipitados queráticos pequeños, redondos o estrellados, grisáceos y dispersos por todo el endotelio corneal que no confluyen ni se pigmentan. Tras repetidos brotes puede encontrarse heterocromía de iris y/o rubeosis, que puede causar sangrados ante traumatismos mínimos o incluso de forma espontánea. Es habitual encontrar células en el vítreo, pero no se asocia al desarrollo de edema macular.

El pronóstico visual es bueno por lo que intentaremos evitar tratamiento tópico crónico con corticoides ya que no modifican el curso de la enfermedad y pueden agravar las complicaciones típicas (glaucoma y cataratas). El control del glaucoma cuando aparece es complicado: inicialmente se usa tratamiento tópico con beta-bloqueantes o alfa-2-agonistas adrenérgicos aunque con frecuencia se hacen refractarios y pueden precisar cirugía filtrante. En caso de catarata con repercusión en la agudeza visual se indica tratamiento quirúrgico, siempre fuera del brote inflamatorio. En casos de miodesopsias muy sintomáticas se puede recurrir a la realización de una vitrectomía.

Oftalmia simpática

Proceso inflamatorio ocular bilateral secundario a lesión de un ojo, sobre todo tras cirugía intraocular o heridas penetrantes. El ojo lesionado se denomina traumatizado y el contralateral no lesionado se denomina simpatizado. El ojo traumatizado puede evolucionar a la ptisis bulbi o preservar una anatomía suficiente para documentar inflamación crónica; el ojo simpatizado se inflama entre 3 semanas y 2 años después, independientemente de si se perdió el ojo traumatizado (en caso de exéresis se recomienda enucleación para retirar todos los restos de úvea).

El diagnóstico es clínico y debe sospecharse ante el más mínimo síntoma en el ojo sano de un paciente con antecedentes de cirugía o trauma ocular contralateral. Habitualmente refieren visión borrosa, fotofobia, lagrimeo, miodesopsias o sensación de cuerpo extraño.

El cuadro inflamatorio ocular es una panuveítis bilateral generalmente no granulomatosa y poco sinequiente que rara vez asocia catarata; menos frecuente es la forma granulomatosa, que asocia precipitados queráticos gruesos, sinequias posteriores, nódulos iridianos y vitritis con un peor pronóstico visual. En ambos casos se afecta el polo posterior con edema macular, formaciones nodulares granulomatosas en epitelio pigmentario (nódulos de Dalen-Fuchs), papilitis y desprendimientos de retina serosos multifocales.

El pronóstico visual depende del diagnóstico precoz (que depende de la sospecha clínica) y del tratamiento intensivo inicial. El tratamiento inicial son corticoides locales y sistémicos a dosis altas, incluso bolos de metilprednisolona en casos graves e inmunosupresión desde el principio (ciclosporina, metotrexato o micofenolato) y biológicos (sobre todo adalimumab) si fuera necesario. La corticoterapia preventiva después de traumatismo o cirugía ocular tiene un papel limitado.

Pars planitis

Se define como una uveítis intermedia idiopática caracterizada por la presencia de exudados vítreos en la pars plana (*snowbanks*) y condensaciones vítreas (*snowballs*) en ausencia de otra enfermedad de base o infección. Supone hasta el 28% de las uveítis pediátricas y tiene un curso crónico que con frecuencia deriva en complicaciones oculares y pérdida de visión; su pronóstico es peor en niños que en adultos y empeora cuanto menor es la edad de debut, en parte porque es más frecuente una clínica insidiosa con miodesopsias y disminución progresiva de la agudeza visual que el niño puede no comunicar.

El proceso inflamatorio se localiza en vítreo, pars plana y retina periférica; el 80% son bilaterales y asimétricos. Es frecuente que curse con uveítis anterior leve y vasculitis retiniana con periflebitis. Puede asociar también con edema de macula o de papila. Las posibles complicaciones incluyen catarata subcapsular posterior, edema macular quístico, neovascularización, desprendimiento traccional de retina, hemorragia vítrea y glaucoma.

El pronóstico, por tanto, no es bueno en estos pacientes y el tratamiento debe ser enérgico, intentando minimizar los efectos secundarios del tratamiento, dado que alrededor del 60% de los casos evoluciona con un curso crónico prolongado. El tratamiento de la pars planitis se basa inicialmente en los corticoides, ya sea de forma local mediante inyección subtenon o sistémico a dosis altas (1-2 mg/kg/día) en casos severos y bilaterales. En estos últimos muchos autores recomiendan iniciar rápidamente inmunosupresión (metotrexato, micofenolato o ciclosporina A) y en casos refractarios que precisen corticoides de forma mantenida también puede ser necesario el uso precoz de anti-TNF α . La escalada rápida de tratamientos en los casos más severos podría reducir los efectos secundarios de la corticoterapia crónica y mejorar el pronóstico visual. En caso de hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o edema macular quístico puede ser necesaria la vitrectomía.

Algunos autores prefieren un abordaje anatómico del proceso inflamatorio y realizar crioterapia sobre la pars plana o vitrectomía de forma precoz.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS UVEÍTIS NO ASOCIADAS A AIJ

El tratamiento de las uveítis no infecciosas irá dirigido al control de la enfermedad sistémica subyacente y al control de la inflamación ocular. El control inflamatorio en la fase aguda es idéntico en la mayoría de los cuadros clínicos mientras que la decisión de utilizar inmunosupresión y/o biológicos dependerá más de la patología ocular (localización, morfología, hallazgos específicos en cuerpo ciliar o polo posterior) y la persistencia de la inflamación ocular en el tiempo, que de si existe o no patología de base.

Tratamiento fase aguda

Los trastornos inflamatorios oculares suelen cursar con gran morbilidad. Por ello, en la fase aguda, la estrategia terapéutica debe ser agresiva con el fin de controlar de forma rápida y efectiva la actividad inflamatoria del ojo.

Uveítis anteriores

El tratamiento inicial es fundamentalmente tópico:

- Corticoides: son útiles cuando existe inflamación en el segmento anterior. Dexametasona o prednisolona, en pauta a veces horaria, según sea el grado de inflamación. Paulatinamente, al ir mejorando, se irá descendiendo el número de instilaciones hasta conseguir la inactividad. Se debe controlar la presión intraocular en cada visita.
- Midriáticos: usaremos ciclopentolato o tropicamida, 2 o 3 veces al día, con el fin de evitar las posibles sinequias que pueden aparecer en los procesos inflamatorios de cámara anterior y las molestias del paciente.

Uveítis intermedias

El tratamiento inicial se basa en los corticoides:

- Tratamiento tópico y/o periocular (subtenon) en las formas unilaterales.
- Tratamiento oral en las formas bilaterales o severas. Prednisona o equivalente a dosis de 1 mg/kg de peso.
- Tratamiento intravítreo en los casos con mala respuesta a los tratamientos anteriores.

Uveítis posteriores

El tratamiento tópico no tiene efecto sobre el polo posterior:

- Corticoide local (subtenoniano o intravítreo).
- Corticoide sistémico (prednisona 1 mg/kg y/o bolos metilprednisolona 15-30 mg/kg).

Tratamiento inmunosupresor

Los corticoides tienen un papel básico en las primeras fases de la enfermedad como inductores de la remisión,

TABLA 12.2. Tratamiento inmunosupresor.

Clase	Nombre	Dosis	Efectos secundarios	Controles recomendados
Antimetabolitos	Metotrexato	10-15 mg/m ² 0,3-0,6 mg/kg	Hepatitis, citopenias, malestar general y gastrointestinal, náuseas	Hemograma y transaminasas cada 4-12 semanas. Suplementos folato
	Sulfasalazina	30-50 mg/kg/ (máximo 2 g/día)	Exantema, malestar gastrointestinal, cefalea, anemia	Hemograma, transaminasas, bioquímica, orina cada 3 meses. Suplementos folato
	Azatioprina	2-3 mg/kg	Malestar gastrointestinal, elevación transaminasas, citopenias	Hemograma y bioquímica cada 4-6 semanas
	Micofenolato Mofetilo	600 mg/m ² /12 h 12-18 mg/kg/12 h	Diarrea, citopenias, hepatitis	Hemograma y bioquímica cada 4-6 semanas
Inhibidores calcineurina	Ciclosporina A	5-7 mg/kg/día dividido en dos dosis	Hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hirsutismo, anemia	Tensión arterial. Hemograma y bioquímica cada 4-6 semanas
	Tacrolimus	0,05-2 mg/kg/día dividido en dos dosis	Neurotoxicidad (temblores), nefrotoxicidad. Citopenias	Niveles de fármaco. Hemograma y bioquímica cada 4-6 semanas
	Sirolimus	1-3 mg/m ² /día en 1 o 2 dosis	Citopenias, nefrotoxicidad, elevación transaminasas	Niveles de fármaco. Hemograma y bioquímica cada 4-6 semanas
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	i.v: 500-700 mg/m ² /mes v.o: 2-5 mg/kg/día	Citopenias, toxicidad vejiga, esterilidad	Orina y hemograma semanal
	Clorambucil	0,1-0,2 mg/kg/día	Citopenias	Hemograma semanal

pero el perfil de efectos secundarios no aconseja su uso mantenido en el tiempo. Es muy frecuente que los pacientes necesiten tratamiento inmunosupresor para ahorrar corticoides.

La mayoría de los inmunosupresores presentan un efecto diferido en un periodo que puede variar entre 2 y 8 semanas, por lo que se aconseja iniciarlos de forma precoz cuando no se consiga una remisión completa del cuadro durante los primeros compases del tratamiento inductor de remisión con corticoides. Idealmente se debería iniciar el inmunosupresor en los 3 o 4 primeros meses de la enfermedad si persiste inflamación y no hay un diagnóstico específico que desaconseje su uso.

El uso de inmunosupresores obliga a la realización de estudios analíticos y serológicos previos a su inicio y posteriormente de forma periódica para control de los posibles efectos secundarios o toxicidad asociada.

Los inmunosupresores utilizados en la uveítis se pueden dividir en antimetabolitos (salazopyrina, metotrexato, azatioprina, micofenolato), calcineurínicos (ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus) y agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucil). Por su perfil de efectos secundarios se prefieren los antimetabolitos e inhibidores de la cal-

cineurina; actualmente, con la aparición de las terapias biológicas, los agentes alquilantes se utilizan de forma excepcional. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estos preparados no tienen indicación para su uso en uveítis no infecciosas, por lo que habrá que utilizarlos casi siempre fuera de ficha técnica o en uso compasivo (Tabla 12.2).

TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Los tratamientos biológicos han supuesto una revolución en reumatología y su uso se ha ido extendiendo para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de difícil control, entre ellas la uveítis (Tabla 12.3).

El efecto beneficioso está claramente establecido para los agentes anti-TNF α y actualmente adalimumab es el único tratamiento biológico autorizado para el tratamiento de las uveítis no infecciosas en su conjunto; se puede utilizar a partir de los 2 años de edad. Infliximab también es efectivo para el tratamiento de la uveítis no infecciosa aunque se utiliza fuera de ficha técnica; resulta útil en pacientes que han respondido previamente a anti-TNF α (fallo secundario a adalimumab con o sin anticuerpos antifármaco). Al igual que adalimumab, infliximab

TABLA 12.3. Tratamiento biológico.

Diana	Nombre	Dosis	Efectos secundarios	Usos
Anti-TNF α	Adalimumab	< 30 kg: 20 mg/14 días > 30 kg: 40 mg/14 días Dosis de carga: 40-80 mg (< o > 30 kg)	Infecciones, reactivación TBC	Uveítis no infecciosa de inicio pediátrico incesante refractaria a metotrexato. Combinada con dosis bajas de metotrexato
	Infliximab	5-10 mg/kg semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas.	Infecciones, reactivación TBC, reacción infusional	FFT en las mismas indicaciones que adalimumab. Especialmente utilizado en Sd. Blau, sarcoidosis
	Golimumab	50 mg/mes en niños con > 40 kg	Infecciones, reactivación TBC	FFT en < 40 kg
	Certolizumab	> 18 años: 200 mg/14 días	Infecciones, reactivación TBC	FFT en < 18 años
Anti IL-6	Tocilizumab	< 30 kg: 12 mg/kg/4 semanas > 30 kg: 8 mg/kg/4 semanas	Neutropenia, elevación de transaminasas, trombopenia, hiperlipidemia, infecciones	FFT para uveítis. Uveítis incesante refractaria a anti-TNF α con afectación de polo posterior
Anti IL-1	Anakinra	1-8 mg/kg cada 24 hora	Infecciones, reactivación TBC	FFT para uveítis. Sd. autoinflamatorios. Behçet refractario
	Canakimumab	2-4 mg/kg cada 4-8 semanas	Infecciones, reactivación TBC	FFT para uveítis. Criopirinopatías, HIDs, TRAPs, FMF refractaria a colchicina
Anti CD-20	Rituximab	375 mg/m ² /semana 2-4 dosis 750 mg/m ² los días 1 y 15 (dosis máxima: 1.000 mg)	Citopenias, agammaglobulinemia, infecciones, reacción infusional	FFT en <18 años. LES, vasculitis ANCA +, uveítis incesante refractaria
CTLA4 (Anti CD-28)	Abatacept	Niños $\geq$ 6 años y < 75 kg: 10 mg/kg. Niños $\geq$ 6 años y $\geq$ 75 kg: < 60 kg: 500 mg. 60-100 kg: 750 mg. >100 kg: 1.000 mg (dosis máxima). Semanas 0, 2, 4 y después cada 4 semanas.	Infecciones, reacción infusional, cefalea, astenia	FFT para uveítis. Uveítis incesante refractaria

TBC: tuberculosis; FFT: fuera de ficha técnica; HIDs: síndrome hiper-IgD; TRAPs: síndrome de fiebre periódica asociada al receptor de TNF; FMF: fiebre mediterránea familiar; LES: lupus eritematoso sistémico; ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos.

también puede inducir anticuerpos antifármaco por lo que en ambos casos se recomienda utilizarlos en combinación con metotrexato. Golimumab ha mostrado eficacia en uveítis y se puede utilizar en niños de más de 40 kg con AIJ. Certolizumab ha mostrado eficacia en uveítis pero no está estudiado en población infantil.

Los fármacos biológicos que bloquean la IL-1 (anakinra y canakimumab) son muy eficaces en el tratamiento de la mayoría de los síndromes autoinflamatorios y se han mostrado eficaces también en pacientes con síndrome de Behçet de larga duración y uveítis asociada.

Cuando el paciente presenta una uveítis incesante y los agentes anti-TNF α fallan, la situación se complica; tocilizumab, un biológico que bloquea IL-6, se está utilizando con éxito en estos pacientes y es una buena opción sobre todo si existe afectación de polo posterior en cuadros idiopáticos.

Existe poca evidencia para recomendar el uso de otros tratamientos biológicos en aquellos pacientes que no respondan a los biológicos mencionados aunque se han utilizado abatacept y rituximab en series pequeñas de pacientes y casos aislados.

BIBLIOGRAFÍA

- Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CLW. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 483-8.
- Hersh AO, Cope S, Bohnsack JF, Shakoor A, Vitale AT. Use of immunosuppressive medications for treatment of pediatric intermediate uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 26: 1-9.
- Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001; 46: 195-208.
- Mollazadegan K, Kugelberg M, Tallstedt L, Ludvigsson JF. Increased risk of uveitis in coeliac disease: a nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96: 857-61.
- O'Keefe GAD, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol.* 2017; 62: 1-25.
- Ottaviano G, Salvatore S, Salvatoni A, Martellosi S, Ventura A, Naviglio S. Ocular manifestations of paediatric inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2018; 12: 870-9.
- Papaliodis GN. Ophthalmologic manifestations of systemic vasculitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28: 613-6.
- Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J; Kawasaki Disease in Catalonia Working Group. Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(3 Suppl 97): S139-44.
- Sota J, Vitale A, Fabiani C, Frediani B, Rigante D, Tosi GM, et al. The eye involvement in monogenic autoinflammatory diseases: literature review and update. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36 Suppl 110: 44-53.
- Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 41.

Sección 4

Enfermedades sistémicas autoinmunes

Coordinadora: **María Luz Gámir Gámir**

- 13** Lupus eritematoso sistémico
Alina-Lucica Boteanu, Berta López Montesinos
- 14** Síndrome antifosfolípídico pediátrico
Marisol Camacho Lovillo, M^a Ángeles Blázquez Cañamero
- 15** Miopatías inflamatorias
Laura Nuño Nuño, Estíbaliz Iglesias Jiménez
- 16** Esclerodermia y síndromes esclerodermiformes
Paloma García de la Peña Lefebvre, Silvia Rodríguez Rubio
- 17** Raynaud, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedades indiferenciadas
Raquel Martín Domenech, María Pina i Jover
- 18** Evaluación y seguimiento: pruebas complementarias e índices de actividad y daño
Vicenç Torrente Segarra, M^a Enriqueta Peiró Callizo

Lupus eritematoso sistémico

Alina-Lucica Boteanu, Berta López Montesinos

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, crónica, que se asocia habitualmente a una importante morbi-mortalidad, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos secundaria a una disregulación del sistema inmune. La etiología no se conoce en su totalidad, aunque existen varias teorías que explican parcialmente la enfermedad. El lupus puede afectar a cualquier órgano o sistema del organismo, existiendo una importante variabilidad fenotípica entre los pacientes lo que supone una mayor complejidad. La enfermedad cursa habitualmente en brotes, con periodos de quiescencia y periodos de actividad que pueden variar desde leves a potencialmente mortales. En general, el LES que debuta en la edad pediátrica (LESp) tiene un curso más grave que en los adultos, con mayores índices de actividad y de daño acumulado, tanto al debut de la enfermedad como durante la evolución. La afectación renal y neuropsiquiátrica son más frecuentes en niños que en adultos, siendo ambas unas de las manifestaciones que condicionan el pronóstico a largo plazo. Dada la mayor gravedad de las manifestaciones clínicas y analíticas, los niños con LES requieren un tratamiento inmunosupresor más intenso que los adultos, el uso más prolongado de glucocorticoides y necesitan más frecuentemente ingresos hospitalarios. No existen tratamientos aprobados por la EMA o FDA para el tratamiento del LESp y tampoco índices de actividad específicamente validados en la población pediátrica.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente del 15-20% de todos los casos de LES debutan en la edad pediátrica. Se estima que la incidencia del LESp es de 0,3-0,6 casos/100.000 niños/año. Es más frecuente en niñas de ascendencia africana, asiática o hispana. Existe una gran variación en la prevalencia del LESp a nivel mundial (3,3-24/100.000 niños). La edad media de presentación es de 11-12 años, siendo

infrecuente antes de los 5 años. Tiene una predisposición para el sexo femenino con una relación de 4-5:1 a diferencia de los adultos donde la relación es de 9:1.

ETIOPATOGENIA

Como en otras enfermedades autoinmunes la etiología del LESp es multifactorial implicando factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Existen varias hipótesis sobre el desarrollo de la enfermedad.

La aparición de los autoanticuerpos implicados en la fisiopatología de la autoinmunidad en el LESp, parece ser el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales exógenos y/o endógenos (p.ej., hormonal).

En el caso del debut de la enfermedad en la edad pediátrica parece que los factores genéticos tienen una mayor contribución que en los adultos. Los gemelos monocigotos tienen un riesgo del 24% de desarrollar la enfermedad, comparado con un 2% en los gemelos heterocigotos.

Unas de las moléculas reconocidas por su implicación en la patogenia de la enfermedad son los antígenos de histocompatibilidad (HLA). El HLA de clase II media la respuesta inmune (mediante la presentación de antígenos) y la tolerancia. La presencia de HLA-DR2 y HLA-DR3 se ha asociado con la producción de varios autoanticuerpos (autoAc): anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP o anti-DNA; especialmente el HLA-DR3 se asocia con los Ac anti-Ro. También las moléculas HLA clase III han sido implicadas en la susceptibilidad genética para el LES, según estudios GWAS recientes (MSH5, RDBP, SKIV2L, DOM3Z, STK19).

Otro factor asociado con el desarrollo de LESp es la deficiencia homocigota del complemento (C1q- el más frecuente, C1r, C1s, C2 y C4). La deficiencia del complemento puede causar una disminución del aclaramiento de los antígenos exógenos o endógenos llevando a la aparición de la autoinmunidad. Esta deficiencia aumenta el riesgo de tener síntomas de LES hasta el 90%. Los niños con deficiencia de C1q tienen un debut más precoz

y suelen tener una enfermedad más grave y una mayor frecuencia de lesiones cutáneas. Un 30% de estos pacientes pueden tener afectación renal.

Ocasionalmente el LESp se asocia con mutaciones monogénicas. Varias mutaciones asociadas al síndrome Aicardi-Goutières (deficiencia de TREX-1, RNASEH2, SAMHD1) pueden asociar un fenotipo de LES en la edad pediátrica (ANA positivos, trombocitopenia, leucopenia, úlceras orales, artritis). En el síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) se ha observado un aumento de la producción del interferón alfa (IFN- α), no asociado al aumento de regulación de *toll-like receptor* (TLR). También se han descrito otras mutaciones (p.ej., IRAK1), no asociadas al SAG, que pueden llevar a una producción aumentada de IFN- α y al desarrollo de LESp. Las mutaciones monogénicas se han identificado sobre todo en pacientes con debut de la enfermedad antes de los 5 años. Sin embargo la susceptibilidad genética no justifica totalmente la etiología del LESp. Los factores ambientales exógenos y endógenos juegan también un papel importante en la aparición de los síntomas característicos del LESp. La predominancia de la enfermedad en el sexo femenino y en la edad reproductiva o coincidiendo con la toma de anticonceptivos orales, sugiere la implicación de factores hormonales en la patogenia de la enfermedad. En la edad prepuberal la implicación hormonal es menos importante y esto puede explicar la disminución de la frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino en comparación con los adultos. Algunos factores ambientales como la luz solar, las infecciones virales o ciertos fármacos pueden llevar al desarrollo de la enfermedad en un sujeto genéticamente predispuesto o al empeoramiento de la clínica. Estos factores actúan sobre el sistema inmune y desencadenan los eventos que pueden conducir a la exacerbación de un fenómeno fisiológico, que es la autoinmunidad. Se reconoce que en esta exacerbación de la respuesta inmunitaria los antígenos nucleares y sus correspondientes autoanticuerpos desempeñan un papel amplificador tanto a través de los mecanismos de la inmunidad adquirida como de los de la inmunidad innata (Fig.13.1).

La serología del LESp se caracteriza por la presencia de múltiples autoanticuerpos. Los autoantígenos son liberados por las células necróticas y apoptóticas. La célula apoptótica parece tener un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad. Tras la secreción de autoanticuerpos y su unión a los antígenos nucleares, se forman los correspondientes inmunocomplejos (IC) que contienen anti-DNA y anti-RNP, los cuales tienen capacidad para activar a las células dendríticas (CDP) para producir IFN- α y para depositarse en los tejidos donde, con la participación del sistema del complemento, provocarán lesiones como ocurre típicamente en el glomérulo

renal. La capacidad de los IC con contenido nucleico para desencadenar una respuesta de IFN por parte de las CDP, justifica que se denominen 'complejos interferogénicos'. El IFN secretado por las CDP tiene efectos que favorecen la diferenciación de los linfocitos B (LB) en células plasmáticas y como consecuencia la producción de autoanticuerpos, citoquinas proinflamatorias (IFN- α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-18) y quimioquinas. El TLR (especialmente TLR 3, 7/9) tiene también un papel fundamental en la fisiopatología del LESp. Puede detectar antígenos nucleares endógenos y estimular la producción de IFN- α . Se encuentra en muchas células, incluidas las CDP, su expresión se ve aumentada en los brotes de la enfermedad y se asocia con un aumento de Ac anti-DNA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con LESp tienen una variabilidad importante tanto *intra* como *inter* pacientes. Son similares a las descritas en los adultos, pero la frecuencia de las manifestaciones que implican a un órgano mayor parece aumentada en la edad pediátrica, lo que asocia una mayor gravedad.

Incluyen síntomas inespecíficos, sistémicos (fiebre, astenia, pérdida de peso) y/o síntomas específicos para varios sistemas y órganos.

Las **manifestaciones mucocutáneas** del LESp incluyen todas las lesiones que aparecen como consecuencia de la enfermedad en las mucosas y la piel. Dado que son muy variadas existe una cierta dificultad en su clasificación. Algunas son lesiones específicas, con dermatitis de interfase en la microscopia (p.ej., LE cutáneo agudo, subagudo o crónico) y otras son lesiones inespecíficas (vasculitis, vasculopatía, ampollas –Fig. 13.2–, perniosis, etc.). El *rash* malar y las úlceras orales son más frecuentes en niños que en los adultos. El *rash* malar, el *rash* discoide, las úlceras orales y la fotosensibilidad son las manifestaciones incluidas en los criterios de clasificación revisados ACR 1997, mientras que los criterios SLICC 2012 incluyen un número mayor de lesiones (Tablas 13.2 y 13.3).

De las **manifestaciones musculoesqueléticas**, las artralgias y mialgias son frecuentes y pueden persistir a lo largo de la evolución. La artritis se presenta en un 20-74% de los pacientes, según la serie publicada, afecta a grandes y pequeñas articulaciones y suele ser no erosiva. La tenosinovitis de las manos puede ser ocasional y transitoria o puede llevar a la aparición de deformidades.

La **afectación renal y neurológica** son manifestaciones graves, con una frecuencia aumentada en los niños respecto a los adultos.

La **nefritis lúpica** afecta al 60-80% de los pacientes pediátricos. Según datos publicados recientemente, en la población española incluida en el registro RELESSER,

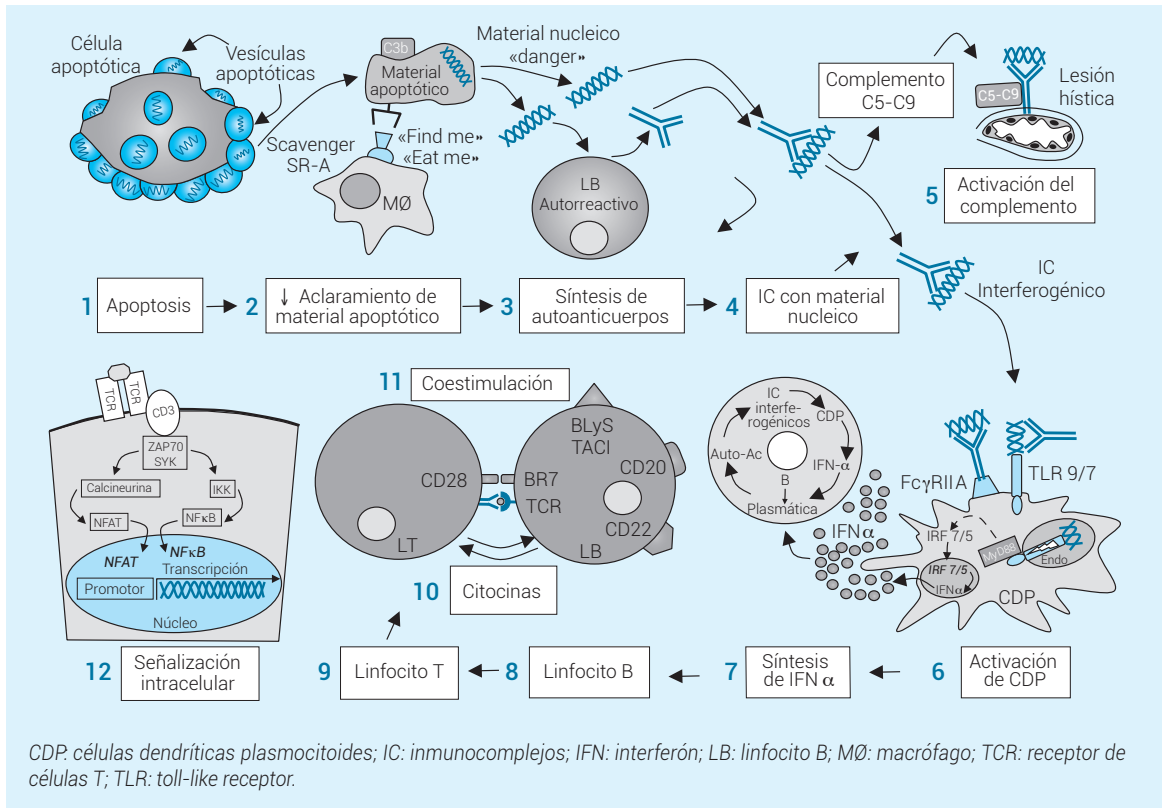


FIGURA 13.1. Visión panorámica de la patogénesis del lupus sistémico. La célula apoptótica expone en su superficie las vesículas apoptóticas conteniendo antígenos nucleares (1); debido a un deficiente aclaramiento de las partículas apoptóticas por el sistema mononuclearfagocítico, aquellas se acumulan (2) y ganan acceso a los linfocitos B autorreactivos, los cuales sintetizan autoanticuerpos (3); los IC formados por esos anticuerpos y sus respectivos antígenos nucleicos (4) tienen capacidad para activar el complemento y conducir a lesiones en los tejidos (5) y también para activar a las CDP (6); las CDP responden con la producción de IFN- α por vías dependientes de TLR7 y TLR9 (7); IFN- α tiene múltiples efectos sobre el sistema inmunitario que favorecen el desarrollo de autoinmunidad, como la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos, la activación de células T y la maduración de las células dendríticas. Todo ello conduce a un círculo reverberante que intensifica y perpetúa el proceso autoinmunitario. Otras dianas terapéuticas están representadas por los LB (8) los LT (9), las citocinas (10), las moléculas de coestimulación (11) y las vías de señalización intracelular (12).

la afectación renal ha sido recurrente en el 25% de los niños comparado con 12,7% de los adultos ($p < 0,001$) y alcanzaron fallo renal terminal en 5,9% de los niños y el 2,2% de los adultos con LES ($p < 0,001$) (Tabla 13.1). Las formas de presentación incluyen: proteinuria, hematuria microscópica, síndrome nefrótico, hipertensión arterial o deterioro de la función renal, en cuyo caso se debe realizar una biopsia renal. La nefritis lúpica diagnosticada mediante biopsia renal se clasifica según el sistema de clasificación *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) 2003 en 6 clases (Tabla 13.4).

La **manifestación neuropsiquiátrica** más importante son las crisis epilépticas, siendo más frecuentemente

observadas en niños que en los adultos. Otras manifestaciones neuropsiquiátricas incluyen: cefalea, trastorno del ánimo, enfermedad cerebro vascular, corea, meningitis aséptica y neuropatía de nervios craneales o periféricos. Parte de estas manifestaciones están incluidas en los criterios de clasificación SLICC 2012 (Tabla 13.3). Los cuadros neuropsiquiátricos son motivo de un diagnóstico diferencial exhaustivo y en ocasiones complejo (infecciones, efecto secundario a fármacos, etc.).

Las **manifestaciones gastrointestinales** son relativamente frecuentes en el LESp. Puede observarse: dolor abdominal (inespecífico o secundario a serositis o pancreatitis, etc.) 15-20%, hepatoesplenomegalia (15-75%), hepatitis autoinmune, colitis, disfunción esofágica, etc.



FIGURA 13.2. A) Lupus agudo en región malar. B) Aftas orales. C) Lupus subagudo. D) Lesiones ampollasas en escote en una adolescente con LES.

Dentro de las **manifestaciones cardiorrespiratorias** la pleuro-pericarditis es la más frecuentemente encontrada en los pacientes con LESp (30%). Otras son: miocarditis, endocarditis aséptica, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar, neumonitis, pulmón encogido. La afectación de arterias coronarias es muy rara en niños.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS

La anemia se encuentra en más del 50% de los pacientes; se caracteriza por ser una *anemia de trastornos crónicos* en la mayoría de los casos. Es frecuente la presencia de un test de Coombs directo (TCD) positivo sin signos de hemólisis. Ocasionalmente se presenta *anemia hemolítica* (TCD positivo, sideremia, reticulocitos y bilirrubina no conjugada aumentadas con disminución de haptoglobina) o más raramente *anemia hemolítica microangiopática* (TCD negativo, trombopenia, aumento de dímeros D, esquistocitos en sangre periférica y, en ocasiones, alteración renal y/o neurológica).

La *leucopenia* ($< 4.000/\text{mm}^3$), y/o la *linfopenia* ($< 1.500/\text{mm}^3$) o la *trombocitopenia* ($< 100.000/\text{mm}^3$) son frecuentes y pueden persistir durante períodos prolongados incluso en ausencia de actividad inflamatoria.

Otras alteraciones en las determinaciones bioquímicas o de la coagulación son inespecíficas o suelen ser órgano dependientes (deterioro de la función renal, hepática, afectación renal lúpica, etc.).

Alteraciones inmunológicas

Complemento: en los pacientes con LESp se puede observar un *déficit del complemento* por consumo, actividad o deficiencias genéticas del mismo. Los niveles disminuidos de CH50, C3 y C4 se asocian con la actividad clínica. El descenso de C4 suele preceder los brotes, aunque en ocasiones puede no estar en relación con actividad clínica.

Autoanticuerpo (AutoAc): según la mayoría de las series publicadas, en más de 90% de los niños con LES se detectan anticuerpos antinucleares (ANAs) y en el 54-93% anticuerpos anti-DNA. Con la excepción de los

TABLA 13.1. Manifestaciones clínicas y hematológicas en pacientes col LESp y LESa en el registro RELESSER (adaptación de V. Torrente-Segarra y col.).

Variables	LESp (n= 484)	LESa (n= 3.428)
Fiebre	26 (5,4%)	117 (3,5%)
Rash malar	327 (68,3%)	1.656 (49%)
Úlceras orales	245 (52,4%)	1.388 (41,2%)
Miositis	26 (5,6%)	113 (3,4%)
Pericarditis	94 (19,9%)	486 (15,5%)
Pleuritis	134 (28,3%)	693 (20,7%)
Raynaud	172 (37,5%)	1.068 (32,2%)
Nefritis lúpica	216 (45,8%)	867 (25,9%)
Nefritis lúpica recurrente	76 (25,1%)	237 (12,7%)
Crisis convulsivas	65 (13,6%)	178 (5,3%)
Psicosis	19 (4%)	61 (0,8%)
Trombocitopenia	136 (29,4%)	717 (21,8)
Anemia hemolítica	70 (14,9%)	257 (7,8%)
Hemoglobina < 8 g/dl	40 (9%)	145 (4,4%)
Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)	17 (3,7%)	72 (2,2%)

anticuerpos anti-DNA nativo, la positividad de los restantes autoAC no constituye un buen indicador de la actividad de la enfermedad, por lo cual se recomienda su determinación para fines de diagnóstico, pero no para la monitorización de la actividad. Por el contrario, los anticuerpos anti-DNA se han relacionado con la actividad del LESp y se incluyen en los índices de actividad. Los autoanticuerpos se pueden observar en un porcentaje de pacientes asintomáticos y sin una enfermedad autoinmune presente. De los más de 120 autoAc observados en el LES, los más relevantes hasta la fecha son los ANA, anti-DNAs, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. Sin embargo, no se ha demostrado especificidad predictiva para ninguno de ellos. Ocasionalmente existe positividad para los anticuerpos antifosfolípidos, asociados o no a un síndrome antifosfolípido. Los anticuerpos ANCA suelen ser negativos y se utilizan para el diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO DE LESp Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

No existe una única prueba específica para el diagnóstico de LESp. La gran variabilidad de las manifestacio-

TABLA 13.2. Criterios revisados para la clasificación del LES del ACR 1997.

1. Eritema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras bucales
5. Artritis (artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas)
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)
7. **Afectación renal:** proteinuria persistente ($> 0,5$ g/día o $> 3+$) o cilindros celulares
8. **Afectación neurológica:** convulsiones o psicosis
9. **Afectación hematológica:** anemia hemolítica, leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ en dos o en más ocasiones, linfopenia $< 1.500/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones, trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración
10. **Alteración inmunológica:** presencia de anti-DNA (título anormal de anticuerpos contra ADN nativo) o anticuerpos anti-Sm o determinación positiva de anticuerpos antifosfolípidos (AFL) basado en: nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM/resultado positivo para anticoagulante lúpico, o falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste durante 6 meses y se confirma por RPR o FTA-Abs
11. **Anticuerpos antinucleares:** un título anormal de ANA en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus farmacológico

nes clínicas y analíticas, la mayoría de ellas inespecíficas, hace que el diagnóstico sea difícil de realizar y exija un amplio diagnóstico diferencial. Las guías más frecuentemente usadas para el diagnóstico son los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 y revisados en 1997 (Tabla 13.2), precisando para el diagnóstico 4 de los 11 ítems. En el año 2012 se publicaron los criterios SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), que incluyen manifestaciones clínicas y analíticas. Se requiere la presencia de 4 criterios de los cuales al menos 1 debe ser clínico y 1 inmunológico o presentar nefritis lúpica (demostrada mediante biopsia) en presencia de ANA o de anti-DNAs (Tabla 13.3). Dos estudios que han evaluado el rendimiento de estos criterios para el LESp concluyen que los criterios SLICC tienen una especificidad algo menor, pero mayor sensibilidad, por lo que son adecuados para su aplicación en el LESp.

El diagnóstico diferencial se va a realizar en función de los órganos o sistemas afectados en el momento del debut de la clínica.

Varias pruebas analíticas (inmunológicas y hematológicas) son necesarias para el diagnóstico y posterior-

TABLA 13.3. Criterios de clasificación SLICC 2012.

A. Criterio clínico	
1. Lupus cutáneo agudo	• Rash malar lúpico • Lupus bulloso • Variante lúpica de la necrosis epidérmica tóxica • Rash lúpico maculopapular • Rash lúpico fotosensible
2. Lupus cutáneo crónico	• Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) • Lupus hipertrófico verrucoso • Paniculitis lúpica profunda • Lupus mucoso • Lupus eritematoso tumidus • Sabañones lúpicos • <i>Overlap</i> entre el lupus discoide y liquen plano
3. Úlceras orales/nasales	
4. Alopecia no cicatricial	• Adelgazamiento difuso • Fragilidad capilar con pelos rotos visibles
5. Sinovitis	• Inflamación de > 2 articulaciones • Artralgias de > 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina
6. Serositis	• Dolor pleurítico típico de más de 1 día/líquido pleural/ roce pleural • Dolor pericárdico típico más de 1 día/líquido pericárdico/ roce pericárdico/ pericarditis en el ECG
7. Nefropatía lúpica	• Índice albúmina/creatinina en orina (u orina de 24 h) equivalente a > 500 mg/24 h • Cilindros hemáticos en orina
8. Afectación SNC	• Convulsiones • Psicosis • Mononeuritis múltiple • Mielitis • Neuropatía periférica o craneal • Estado confusional agudo
9. Anemia hemolítica	
10. Leuco/linfopenia	• Leucopenia < 4.000/mm³ • Linfopenia < 1.000/mm³
11. Trombocitopenia	• Trombocitopenia < 100.000/mm³
B. Criterio inmunológico	
1. ANA (+)	
2. Anti-DNAs (+)	
3. Anti-Sm (+)	
4. Anticuerpos antifosfolípidos (+)	• Anticoagulante lúpico positivo • RPR luético falso positivo • Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) • Anticuerpos anti-beta₂-glicoproteína 1 positivos (IgA, IgG, IgM)
5. Hipocomplementemia	• C3 bajo • C4 bajo • CH50 bajo
6. Test de Coombs directo (+)	• En ausencia de anemia hemolítica

TABLA 13.4. Clasificación abreviada de la nefritis lúpica. *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003.*

Clase I	Nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa
Clase III	Nefritis lúpica focal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o (IV-G)
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica con esclerosis avanzada

mente para monitorización de la evolución y tratamiento: creatinina sérica, urea, electrolitos, perfil hepático, creatinina quinasa (CK), LDH, ferritina, análisis de orina (proteínas, cilindros, hematíes y ratio proteínas/creatinina) y reactantes de fase aguda (PCR y VSG), inmunoglobulinas y perfil tiroideo.

Se recomienda realizar biopsia renal en caso de proteinuria > 0,5 g/24 h o índice proteína/creatinina en orina (muestra única) > 50 mg/mmol y filtrado glomerular (GFR) < 80 ml/min/m².

Otras investigaciones pueden ser necesarias dependiendo de las manifestaciones clínicas: ECG, ecocardiograma, Rx torax, biopsia (cutánea, renal o de médula ósea, ganglio linfático u otro órgano posiblemente afectado para realizar un diagnóstico correcto o diagnóstico diferencial), RM, punción lumbar, pruebas de función respiratoria (PFR) o TACAR pulmonar en caso de afectación pulmonar, serología viral, etc.

TRATAMIENTO

El tratamiento del LESp es complejo y va a depender del órgano o sistema afectado. Los pacientes requieren altas dosis de corticoides y fármacos inmunosupresores debido a la mayor actividad al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad. El propósito del tratamiento específico es conseguir la remisión/inactividad clínica, prevenir el daño y las complicaciones a largo plazo y disminuir la morbilidad y mortalidad. Es necesario un abordaje multidisciplinar para conseguir un buen control de la enfermedad y un desarrollo físico y psíquico adecuado. Se recomienda un tratamiento precoz y adecuado a la gravedad de las manifestaciones clínicas, iniciando fármacos ahorradores de corticoides precozmente.

Medidas generales

Las propias de un paciente con enfermedad crónica (actividad física adecuada, nutrición equilibrada, etc.).

evitar la exposición solar y prescribir el uso de fotoprotección (IPS > 50), inmunizaciones según el calendario vacunal (a ser posible previo al inicio de la terapia inmunosupresora).

Tratamiento convencional

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) son la primera línea de tratamiento en la fase aguda. Múltiples estudios han demostrado una mejoría de la supervivencia, sin embargo, su uso está limitado por sus efectos secundarios (ver capítulo 33). Las dosis y forma de administración varían en función de la gravedad de las manifestaciones:

- Corticoides tópicos en manifestaciones cutáneas
- Prednisona < 0,5 mg/kg/día en dosis única matutina en manifestaciones no graves (serositis, artritis o alteraciones hematológicas leves, etc.).
- Prednisona 1-2 mg/kg/día en 1-3 dosis en caso de manifestaciones graves pero sin riesgo vital inmediato (NL, afectación neurológica, anemia hemolítica, etc.).
- Pulsos de metilprednisolona iv 10-30 mg/kg (máx. 1 g/día) durante 3 días consecutivos y posteriormente prednisona oral 1-2 mg/kg/día en 1-3 dosis en las manifestaciones con riesgo vital (hemorragia pulmonar, afectación neurológica grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva). Estas dosis deben mantenerse durante 4-6 semanas.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

- **Antipalúdicos.** La hidroxicloroquina (3-6 mg/kg/día) es un fármaco bien tolerado, especialmente eficaz para las manifestaciones cutáneas y articulares. Además se recomienda utilizar hidroxicloroquina (HCQ) en todos los pacientes con LESp salvo contraindicación (alergia, deficiencia G6PD o afectación retiniana previa, etc.). Aunque sus mecanismos de acción no se conocen en su totalidad, se ha demostrado que su uso reduce la frecuencia de los brotes, retrasa la aparición de nuevos síntomas en la enfermedad temprana y previene los eventos tromboticos.
- **Metotrexato** (10-15 mg/m²/semana). Su uso principal es para el tratamiento de la artritis, manifestaciones cutáneas y afectación SNC, así como ahorrador de corticoides.
- **Azatioprina (AZA)** (1-3 mg/kg/día). Es el fármaco más utilizado como tratamiento de primera línea y como ahorrador de corticoides. Como tratamiento de inducción en la NL la AZA se ha demostrado inferior a micofenolato mofetilo y ciclofosfamida, pero puede ser útil como tratamiento de mantenimiento o en manifestaciones de menor gravedad.

- **Ciclofosfamida (CF).** Se utiliza en manifestaciones graves con riesgo vital o en enfermedad renal, vasculitis o afectación de SNC resistente a otros tratamientos (p.ej., MMF). Se recomiendan los pulsos iv por tener menores efectos secundarios que la vía oral. La pauta EUROLIS (ver capítulo 35) es habitualmente la opción inicial en pacientes pediátricos. Se debe de considerar el riesgo de fallo ovárico prematuro en las pacientes en edad puberal y valorar administrar protección ovárica concomitante.
- **Micofenolato mofetilo (MMF)** (600 mg/m²/dosis o 500-1.000 mg/dosis cada 12 h). Es un fármaco relativamente bien tolerado, eficaz y con menos efectos secundarios que la CF. Esto hace que en la edad pediátrica sea el fármaco de primera elección en el tratamiento de las manifestaciones graves, especialmente para la NL, tanto para la inducción como para el mantenimiento.

Tratamiento biológico

- **Rituximab** (750 mg/m²/dosis con máximo de 1.000 mg en día 1 y 15 o 375 mg/m²/dosis 1 vez a la semana x 4 semanas). A pesar de no estar aprobado como tratamiento del LES en adultos o niños, en estudios *posthoc* y series de casos ha demostrado ser eficaz en casos refractarios de NL, citopenias o afectación del SNC, reduciendo el número de brotes y el requerimiento GC.
- **Belimumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe al estimulador del linfocito B (BLyS). La experiencia clínica sugiere efectividad en pacientes con altos títulos de autoanticuerpos y manifestaciones cutáneas y articulares. Recientemente ha sido aprobado su uso en LESa excluyendo pacientes con afectación del SNC o NL activa. Su uso en niños ha mostrado una eficacia similar y seguridad aceptable.

Otros fármacos biológicos como el bloqueo de IL6 con tocilizumab (TCZ) ha demostrado mejoría en una serie pequeña de pacientes. Los anti-TNF, sin embargo, se deben prescribir con cautela pues el desarrollo de Ac anti-DNA o lupus inducido por fármacos son efectos secundarios conocidos. Los inhibidores de las JAK-kinasas, STAT fosforilación y SYK-kinasas se encuentran en fase de estudios preclínicos.

Para el *tratamiento de la NL* no disponemos de ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo diseñados para la edad pediátrica. Se iniciará el tratamiento en función del resultado de la biopsia renal (Fig. 13.3), siendo el manejo similar al adulto. Sin embargo el MMF es el fármaco de primera elección para inducción y mantenimiento para la NL clase IV en LESp dado su perfil de seguridad y tolerancia.

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En cada visita clínica se debe realizar una historia clínica y examen físico detallado. La actividad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el daño evolutivo se deben evaluar de manera regular utilizando herramientas estandarizadas para monitorizar la progresión de la enfermedad. Como índices de actividad destacan SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), *European Consensus Lupus Activity Measurements* (ECLAM), *Systemic Lupus Activity Measure, Revised* (SLAM-R) o pBILAG 2004 (*British Isles Lupus Assessment Group Scale*) o los compuestos, más frecuentemente utilizados en ensayos clínicos: SRI (*Systemic lupus erythematosus responder Index*) y respuesta ACR/PRINTO. Como índice de daño orgánico irreversible y acumulado se puede utilizar el Ped-SDI (*Pediatric Systemic Disease Index*) o SLICC/ACR. Sería recomendable realizar los índices de daño anualmente y los índices de actividad en cada visita (ver capítulo 18).

LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL (LEN)

Es una enfermedad autoinmune poco frecuente, debida al paso transplacentario de autoanticuerpos maternos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y/o anti-U1RNP, que potencialmente pueden dañar el tejido fetal causando las manifestaciones del LEN. Sus principales manifestaciones son:

- Manifestaciones cutáneas: suelen aparecer en las primeras semanas de vida, en áreas fotoexpuestas, similares al lupus cutáneo subagudo y habitualmente son lesiones transitorias. Se recomienda fotoprotección y el uso de corticoides tópicos de baja potencia y tiempo limitado cuando las lesiones sean extensas.
 - Manifestaciones cardíacas: el bloqueo auriculoventricular (BAV) completo es irreversible y tiene una alta tasa de mortalidad. El diagnóstico se realiza intraútero, entre la semana 16 y 24 de gestación. El tratamiento postnatal es la implantación de un marcapasos.
- Conducta terapéutica ante BAV *in utero*:
- BAV incompleto: Tratamiento materno con dexametasona 4 mg/día.
 - BAV completo y reciente: dexametasona, que se interrumpirá si no hay cambio en semanas.
 - BAV completo y presente por 2 semanas o más, sin signos de fallo cardíaco: no tratamiento y seguimiento ecográfico.
- Manifestaciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia e hipertransaminasemia, siendo habitualmente todas ellas transitorias con el aclaramiento de los anticuerpos.

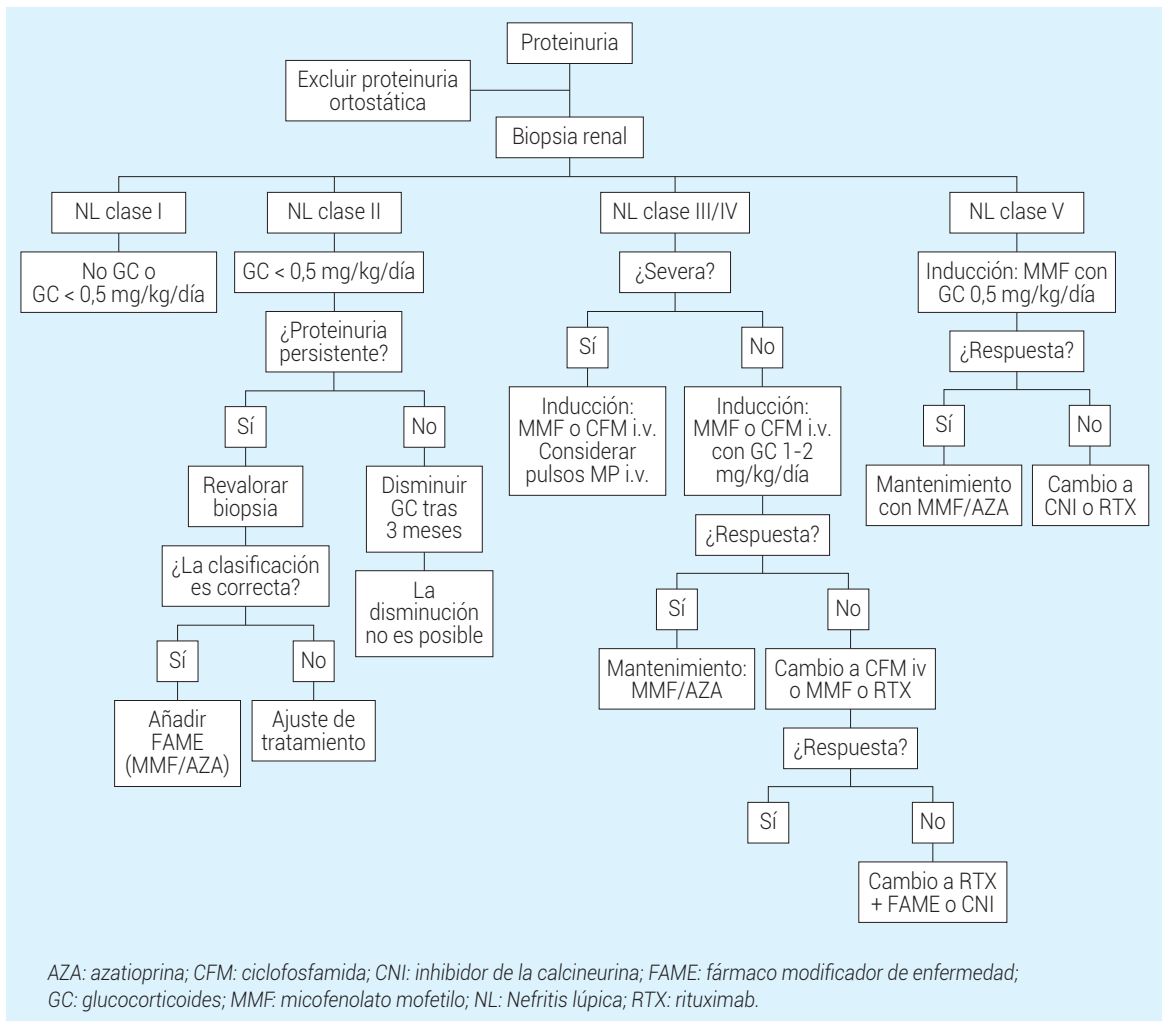


FIGURA 13.3. Manejo de la nefritis lúpica en edad pediátrica. (Adaptada de: Groot N, et al. *European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative*. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1965-73).

Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, pues el 50% de las madres están asintomáticas en el momento del diagnóstico del LEN. Las pacientes de riesgo elevado son las pacientes con enfermedad autoinmune conocida que hayan dado a luz previamente a un recién nacido con LEN, pues existe un riesgo de recurrencia del 20% y las pacientes con Ac anti-Ro 52K y/o anti-La positivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Beresford MW, Avcin T, Heaf E. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. En: Martini A, Hachulla E (editores). *EULAR Textbook on paediatric rheumatology*. BMJ; 2018 p. 71-2.
- Brunner HI, Martini A, Lovell DJ, Ruperto N, on behalf of Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 162-70.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1788-96.
- Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1965-73.

- Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: A review and update. *J Pediatr*. 2018; 196: 22-30.e2.
- Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) - Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31: 488-504.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1725.
- Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic lupus erythematosus. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editores). *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 285-317.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2677-86.
- Sifuentes Giraldo WA, García Villanueva MJ, Boteanu AL, Lois Iglesias A, Zea Mendoza AC. New therapeutic targets in systemic lupus. *Reumatol Clin*. 2012; 8: 201-7.
- Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 321-9.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25: 1271-7.

Síndrome antifosfolípido pediátrico

Marisol Camacho Lovillo, M^a Ángeles Blázquez Cañamero

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno multisistémico autoinmune caracterizado por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípido (AAF) y la aparición de trombosis y/o morbilidad durante el embarazo. Puede ser primario o secundario cuando se asocia a otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES). Es menos frecuente que el SAF en adultos.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

No existen criterios de clasificación validados en población pediátrica. En 1998 se presentaron los criterios preliminares de clasificación en Sapporo para adultos y en 2006 se revisaron en Sydney, requiriendo la presencia de un criterio clínico (trombosis vascular o pérdidas fetales) y uno analítico [al menos dos determinaciones positivas de anticoagulante lúpico (AL), IgG o IgM anticardiolipina (aCL), IgG o IgM anti- β_2 -glicoproteína ($\alpha\beta_2$ GP)] para su clasificación (Tabla 14.1).

En los últimos años, los expertos sugieren la modificación de estos criterios para su aplicación a población pediátrica, ya que entre los criterios clínicos se incluyen las manifestaciones obstétricas que no son aplicables en niños, y no se incluyen manifestaciones no trombóticas como las hematológicas o neurológicas que son frecuentes en población infantil, pudiendo mejorar así la sensibilidad de los criterios.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente no hay datos concretos acerca de la incidencia y prevalencia debido a la falta de criterios validados en edad pediátrica y ensayos estandarizados. En 2004 se creó un registro internacional colaborativo en el que participaron 24 centros (*Ped-APS Registry*) reclutando 121 pacientes menores de 18 años que cumplían criterios de SAF. En esta cohorte la edad media de debut fue de 10,7 años, con un ligero predominio del sexo femenino (1,2:1

a 1,5:1) a diferencia de adultos en los que existe un claro predominio del sexo femenino (5:1).

La prevalencia de SAF aislado o primario pediátrico se estima entre el 38-50% de los casos, no siendo infrecuente el diagnóstico de otra enfermedad autoinmune a lo largo de la evolución. En el registro *Ped-APS* el 30% a los 6 años fue diagnosticado de LES.

El SAF secundario representa el 50-60% de los casos y hasta en un 80-90% se asocian a LES o LES *like*. Los niños con SAF primario suelen ser más jóvenes y con más eventos trombóticos arteriales, mientras que en el SAF secundario son pacientes de mayor edad y son más frecuentes los eventos venosos, las manifestaciones hematológicas y cutáneas. Se ha descrito la presencia de AAF en otras enfermedades como la artritis idiopática juvenil, dermatomiositis, síndrome hemolítico urémico, púrpura Schölein-Henoch, enfermedad Behçet, dermatomiositis o fiebre reumática, sin embargo, rara vez desarrollan eventos trombóticos.

Tanto en el SAF primario como secundario hasta en un 10% podemos encontrar positividad transitoria de AAF en relación con diferentes infecciones bacterianas y víricas (estreptococo grupo A, estafilococo, virus varicela, parvovirus B19, bacterias gram negativas, mycoplasma) y no suelen asociarse a trombosis.

La asociación con neoplasias está bien documentada aunque en niños se asocia a menos del 1% y suelen ser neoplasias hematológicas, mientras que en adultos el porcentaje es mayor en relación con la aparición de tumores sólidos.

Hasta un 25% de los niños sanos presenta títulos bajos de AAF, siendo una proporción mayor que en adultos, con un riesgo de trombosis bajo.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los AAF son una familia de inmunoglobulinas capaces de reconocer fosfolípidos y proteínas fijadoras de fosfolípi-

TABLA 14.1. Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido.

Criterios clínicos
- Trombosis vascular. Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso de cualquier tejido u órgano confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico. - Morbilidad durante el embarazo: - Una o más muertes de un feto normal de al menos 10 semanas de gestación, de morfología normal documentada mediante ecografía o examen directo del feto. - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: eclampsia o preeclampsia grave o características reconocibles de insuficiencia placentaria. - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación habiendo descartado anomalías anatómicas y hormonales de la madre y cromosómicas maternas o paternas.
Criterios de laboratorio
Dos o más determinaciones positivas en suero o plasma separadas al menos 12 semanas: - Anticoagulante lúpico determinado de acuerdo con las recomendaciones de la <i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>. - Anticuerpos anticardiolipina tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> 40 GPL o MPL o > percentil 99) - Anticuerpos anti-β2-glicoproteína tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> percentil 99)

dos, siendo estos últimos los especialmente patogénicos. Entre los anticuerpos que no se determinan en el *screening* habitual y tampoco forman parte de los criterios de clasificación debido a su asociación débil con las manifestaciones del SAF, se encuentran los anticuerpos frente a fosfatidilserina, protrombina, fosfatidilinositol... Estos anticuerpos interactúan con células endoteliales, plaquetas, monocitos y neutrófilos interfiriendo con la cascada de coagulación y son diversos los mecanismos implicados descritos. En los últimos años ha ganado importancia el papel patogénico del dominio I de los $\alpha\beta$ 2GP habiéndose relacionado de forma significativa con el desarrollo de trombosis y pérdidas fetales. Los $\alpha\beta$ 2GP favorecen la activación de la quina p38MAPK en las células endoteliales, induciendo la activación del factor nuclear NF κ B con la consecuente producción de factor tisular y citoquinas proinflamatorias. Las células endoteliales activadas producen moléculas de adhesión (ICAM 1, VCAM 1, selectina

E) favoreciendo la migración celular a través de la producción de citoquinas proinflamatorias (IL6, IL1, IL8 y TNF α), disminuyendo la síntesis de óxido nítrico e interfiriendo en la producción de prostaciclina. Los receptores *Toll like* 2 y 4 participan mediando la interacción celular de los $\alpha\beta$ 2GP. En las plaquetas, los AAF inducen la liberación de factor plaquetario 4 (PF4) y tromboxano B2 (TXB2) potenciando la agregación plaquetaria a través del aumento de la expresión de GPIIb/IIIa. Los AAF interfieren con las proteínas implicadas en la regulación de la coagulación, como la protrombina, factor X, proteína C y plasmina, dificultando la inactivación de factores procoagulantes. Se ha relacionado el bloqueo de la anexina 5, un anticoagulante natural, con el riesgo de trombosis y pérdidas fetales. La activación del complemento ejerce una acción clave en la trombosis mediada por AAF, aunque curiosamente en los pacientes no se detecta descenso en las concentraciones en suero. Estudios genéticos en familias han relacionado diferentes tipos de HLA (DR4, DR7, DR9, DR 13, DR 53, DQ6, DQ8) con el desarrollo de SAF.

Se ha propuesto la teoría del "doble impacto" para explicar la patogénesis del SAF. Según esta teoría la presencia de AAF en determinados sujetos genéticamente predispuestos (primer impacto) favorece un estado procoagulante que no es suficiente de por sí para producir síntomas, siendo necesario un desencadenante (segundo impacto) que active al sistema inmune innato para producir finalmente la trombosis. Entre los desencadenantes se incluirían factores de riesgo adquiridos como el tabaquismo o la hipertensión, procesos infecciosos, inmovilización o embarazo, entre otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son similares a los adultos aunque con diferencias debido a la falta de manifestaciones obstétricas, ausencia de factores protrombóticos adquiridos (tabaquismo, arteriosclerosis, hipertensión arterial, menor uso de anticonceptivos orales, hipercolesterolemia), mayor prevalencia de trombofilias primarias (mutación factor V Leiden, déficit de proteína C o S, mutación gen protrombina...), mayor exposición a factores desencadenantes (vacunas, infecciones) y mayor prevalencia de manifestaciones no trombóticas.

Trombosis

Pueden producirse trombosis arteriales, venosas o de pequeño vaso. En niños la localización más frecuente es la venosa con afectación predominante de miembros inferiores seguida de la afectación de senos venosos cerebrales, sistema portal, pulmonar, vasos venosos profundos de miembros superiores y superficiales. Las trombosis arteriales son más frecuentes en el SAF primario siendo

la localización más frecuente la cerebral en forma de ictus o accidente isquémico transitorio. Otras localizaciones de trombosis arterial son la retina, coronarias, territorio hepático o mesentérico. En el registro *Ped-APS* de los eventos trombóticos el 60% fueron venosos, el 32% arteriales, el 6% de pequeños vasos y un 2% mixtos. La afectación de pequeños vasos puede ser aislada o múltiple (SAF catastrófico). El riesgo de trombosis recurrentes parece ser mayor que en adultos. El *síndrome de Sneddon* es un cuadro raro caracterizado por livedo reticularis o racemosa generalizada e isquemia arterial cerebrovascular, asociada a AAF en el 50% de los pacientes.

Manifestaciones no trombóticas

Las manifestaciones no trombóticas más frecuentes son las hematológicas: trombocitopenia, anemia hemolítica y leucopenia. La trombocitopenia aparece en el 20% de los pacientes, a menudo junto a anemia hemolítica (*síndrome de Evans*). En los pacientes con SAF y trombocitopenia no es infrecuente la evolución a LES. Existen casos infrecuentes de síndrome anticoagulante lúpico-hipoproteíнемia asociado a LES que consiste en un déficit adquirido de factor II por anticuerpos antiprotrombina junto a AL positivo que suele cursar con diátesis hemorrágica.

Entre las manifestaciones cutáneas más frecuentes se encuentran la livedo reticularis y racemosa y el fenómeno de Raynaud que pueden complicarse con isquemia digital.

A nivel neurológico el ictus o AIT es el síntoma más frecuente tanto en adultos como en niños. Entre las manifestaciones no trombóticas más frecuentes se encuentran la migraña, cefalea y corea. Otros síntomas neurológicos que pueden encontrarse son la mielitis transversa, trastornos esclerosi múltiple *like*, sordera neurosensorial, manifestaciones psiquiátricas, trastornos cognitivos o síndrome Guillén Barré. En el registro *Ped-APS* el 16% de los pacientes presentaron asociados al evento trombótico inicial, síntomas no trombóticos: 7% migraña, 4% corea, 3% epilepsia y 1% trastornos del ánimo. El AL se ha asociado a corea. También se ha descrito asociación entre los AAF y déficits cognitivos relacionados con el aprendizaje.

Otras manifestaciones infrecuentes del SAF son la afectación cardiaca en forma de valvulopatía o endocarditis de Libman-Sacks e infarto de miocardio, la afectación renal en forma de microangiopatía trombótica y se han descrito casos de glomerulonefritis focal proliferativa en casos de SAF primario. A nivel osteoarticular podemos encontrar casos de necrosis avascular.

SAF neonatal

Dentro de la edad pediátrica, el periodo neonatal es el que conlleva mayor riesgo de trombosis, debido a la inmadurez del desarrollo del sistema hemostático y a

TABLA 14.2. Criterios preliminares del síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS).	
1.	Evidencia de afectación de 3 o más órganos, sistemas o tejidos ¹
2.	Aparición de las manifestaciones simultáneamente en menos de una semana
3.	Confirmación histológica de obstrucción de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido ²
4.	Confirmación en laboratorio de presencia de anticuerpos antifosfolípidos
Se define CAPS si los 4 criterios están presentes	
CAPS probable:	
• Cumple los 4 criterios pero solo afecta a 2 órganos o sistemas	
• Cumple los 4 criterios pero no se ha podido confirmar la presencia de AAF en 2 determinaciones separadas por 6 semanas por fallecimiento	
• Criterios 1, 2 y 4	
• Criterios 1, 3 y 4, y el desarrollo de un tercer evento en más de una semana pero menos de un mes, a pesar de anticoagulación	

¹Normalmente la evidencia de obstrucción vascular debe confirmarse por técnicas de imagen. ²Para confirmación histológica debe haber evidencia significativa de trombosis, aunque ocasionalmente puede coexistir con vasculitis.

la necesidad frecuente de intervenciones médicas tales como canalización de catéteres y soporte intensivo. Sin embargo, la trombosis neonatal es rara en lactantes nacidos de madres con AAF. El paso transplacentario de los AAF (índice de transferencia en torno al 30%) puede contribuir a la patogénesis de la trombosis neonatal, pero no son normalmente una condición suficiente, por lo que sistemáticamente se deben evaluar otros posibles factores de riesgo trombofílico. En cualquier caso se debe monitorizar a estos niños, al menos hasta que los anticuerpos sean negativos, así como determinar AAF en recién nacidos que hayan sufrido trombosis. En caso de producirse trombosis, habitualmente son transitorias y no recurren, por lo que no suelen requerir tratamiento anticoagulante a no ser que existan otros factores de riesgo. Los hijos de madre con SAF pueden tener con mayor frecuencia alteraciones en el desarrollo neurológico por lo que se recomienda hacer un seguimiento a largo plazo.

SAF catastrófico

Es una rara variante del SAF, excepcional en niños. Se caracteriza por una oclusión acelerada fundamentalmente de los pequeños vasos, en varios órganos o sistemas. Los criterios de clasificación no están validados en niños (Tabla 14.2). La clínica está normalmente

condicionada por una enfermedad microvascular oclusiva agresiva que afecta a riñones, hígado, SNC, corazón, pulmón y piel. Las características de los casos publicados en niños, en general no difiere de los de adultos, salvo una mayor asociación a infecciones como factor precipitante (60,9% vs. 26,8%) y mayor probabilidad de ser la forma de presentación (87% vs. 45%).

LABORATORIO

Los aCL y a β 2GP se detectan por ELISA. El AL es una prueba funcional constituida por una serie de inmunoglobulinas que interfieren en las pruebas de coagulación *in vitro* dependientes de fosfolípidos, pero no inhiben específicamente ninguno de los factores de coagulación, siendo el tiempo de veneno de víbora Russel (RVVT) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) los más utilizados. A diferencia de los adultos, podemos encontrar con mayor frecuencia aCL (80%) y AL (70-90%), siendo similar la frecuencia de anticuerpos a β 2GP. Existen algunos estudios que sugieren que los valores normales para los AAF son diferentes de los utilizados en adultos. Para el diagnóstico de SAF es importante confirmar la persistencia de los anticuerpos realizando varias determinaciones espaciadas en el tiempo, sobre todo cuando existan antecedentes de una infección reciente. Ante un evento trombótico o alta sospecha de SAF es importante realizar un estudio de hipercoagulabilidad para detectar la existencia de trombofilias hereditarias, así como un *screening* de otras patologías autoinmunes como el LES.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades que se deben descartar si el paciente ha sufrido una trombosis arterial o venosa inexplicable:

- Factor V Leiden (activa la resistencia a la proteína C)
- Deficiencia de proteína C.
- Deficiencia de proteína S.
- Deficiencia de antitrombina III.
- Homocistinemia.
- Síndrome nefrótico.
- Anticonceptivos orales que contienen estrógenos.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Enfermedad de Behçet.
- Vasculitis sistémicas.
- Heparina inductora de trombosis.
- Enfermedades autoinflamatorias: algunas nuevas enfermedades autoinflamatorias como el DADA-2 (déficit de adenosín deaminasa 2) o SAVI (vasculopatía asociada a STING (estimulador del gen del interferón) de inicio en la infancia) pueden presentarse con manifestaciones clínicas tales como livedo racemosa, úlceras cutáneas, infartos cerebrales o trombopenia similares a las vasculitis primarias y

que obligan a hacer el diagnóstico diferencial con el SAF. La haploinsuficiencia de A20 se caracteriza por manifestaciones similares a la enfermedad de Behçet de inicio precoz, describiéndose casos con vasculitis del SNC y retinianas.

TRATAMIENTO

La baja prevalencia del SAF en niños hace que no exista evidencia sobre su tratamiento, que existan diferencias entre centros y que este se extrapole de la experiencia en adultos. Se basa fundamentalmente en series de casos y opinión de expertos. Por este motivo desde el proyecto SHARE (*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) se han elaborado unas recomendaciones, basadas en la literatura y en técnicas de grupo de expertos para llegar a un consenso y homogeneizar su manejo (Tabla 14.3).

Los objetivos del tratamiento son:

- Evitar la trombosis en pacientes asintomáticos (profilaxis primaria).
- Tratamiento de la trombosis aguda.
- Prevenir recurrencias (profilaxis secundaria).
- Sopesar el riesgo de efectos secundarios de los tratamientos posibles, incluido el sangrado.
- Identificación y modificación de factores de riesgo.

Puede ser difícil encontrar el equilibrio entre el riesgo de trombosis y el riesgo que supone el tratamiento. El riesgo de trombosis depende de la situación inmunológica, la historia de trombosis y el tipo de trombosis. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con AL positivo, sobre todo si además tienen positivos los aCL o a β 2GP. El riesgo es más elevado si el paciente presenta una enfermedad autoinmune concomitante. Si la trombosis ha sido arterial el riesgo es mayor que si ha sido venosa.

En general, los niños tienen menos factores de riesgo de trombosis, si bien es cada vez más importante hacer hincapié en la educación y prevención de factores de riesgo tales como la obesidad o el tabaco desde la infancia y adolescencia.

Tratamientos

El manejo se basa en tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes.

- Heparina.
- *Bajo peso molecular (HBPM)*: fácil manejo en niños, precisa menos controles de laboratorio. Administración subcutánea. En general, menos efectos secundarios que la heparina sódica no fraccionada (Tabla 14.4).
- *No fraccionada*: se prefiere a la anterior en ciertas circunstancias con riesgo de hemorragia porque su efecto se puede revertir rápidamente con protamina. Administración subcutánea o intravenosa.

TABLA 14.3. Recomendaciones SHARE para el manejo del síndrome antifosfolípido.

Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza
1. En pacientes con LES y AAF, se debe considerar añadir tratamiento antiagregante a la hidroxicloroquina, como prevención primaria de trombosis	3	C
2. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico, está indicado tratamiento anticoagulante cuando las manifestaciones se relacionan con AAF	3	C
3. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico asociado a AAF persistentemente positivos, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado	3	C
4. Cuando un paciente presenta un evento trombótico arterial asociado a AAF persistentemente positivos, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado o tratamiento combinado con anticoagulación y antiagregación	3	C
5. Cuando un paciente presenta un evento trombótico recurrente asociado a AAF persistentemente positivos, a pesar de anticoagulación oral con INR 2.0-3.0, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado para alcanzar INR 3.0-4.0 o tratamientos alternativos como heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas	3	C

SHARE: Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe; LESp: Lupus eritematoso sistémico pediátrico; AAF: anticuerpos antifosfolípidos.

(Modificado de: Groot N, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1637-41).

TABLA 14.4. Efectos secundarios de las heparinas.

Hemorragias: menos frecuente con HBPM. Se puede neutralizar con protamina

Trombocitopenia: se recomienda un control a las 48 horas de iniciado el tratamiento y luego controles semanales. Si descienden por debajo de 50.000, suspender heparina

Osteoporosis: menor grado si se usa HBPM

Lesiones cutáneas: lo más frecuente son las equimosis en las zonas de punción que pueden llegar incluso a la necrosis cutánea. Pueden mejorar cambiando por otro tipo de HBPM

Hipoaldosteronismo: poco frecuente. Es independiente de la dosis y se resuelve al suspender el tratamiento

Elevación de enzimas hepáticas: su presencia es menor con el uso de HBPM. Se resuelve con la suspensión del tratamiento

Eosinofilia: suele aparecer en el 10% independientemente del tipo de heparina utilizada

HBPM. Heparina de bajo peso molecular.

- *Hidroxicloroquina:* antimalárico de uso en LES con propiedades antiagregantes.

Profilaxis primaria

En pacientes asintomáticos adultos con AAFs el riesgo de trombosis es muy bajo (0-5%). El riesgo aumenta si los AAF son positivos a títulos altos y especialmente si son positivos los 3, debiéndose tener en cuenta además otros factores de riesgo de trombosis para decidir de forma individualizada la necesidad de tromboprofilaxis. Dado que los niños no suelen tener otros factores de riesgo trombóticos y si actividades con potencial riesgo de sangrado, en general, no requerirían profilaxis primaria con antiagregantes.

Se recomienda tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en periodos tales como inmovilización prolongada o después de cirugía.

No está claro si necesitan anticoagulación los pacientes con AAF y sin trombosis pero con livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica, corea, vegetaciones en las válvulas cardíacas o disfunción cognitiva.

En pacientes con LES o conectivopatía y AAF se recomienda tratamiento con aspirina a dosis antiagregante además de hidroxicloroquina, dado que el estado inflamatorio es un factor de riesgo de trombosis, si bien continúa siendo un tema de debate.

Profilaxis secundaria

No hay estudios estandarizados en cuanto al tratamiento en niños con trombosis y AAFs. Dado el riesgo

- *Anticoagulantes orales* (antagonistas de la vitamina K): acenocumarol, warfarina. No hay estudios en niños de los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos de la trombina y del factor Xa).
- *Antiagregantes:* ácido acetilsalicílico, clopidogrel (en alérgicos a la aspirina, aunque no hay estudios en niños).

de sangrado y la necesidad de modificar dosis según el peso y la talla, necesitan un estrecho seguimiento. En trombosis venosa y arterial se inicia el tratamiento con heparina para pasar posteriormente a anticoagulantes orales. Las recomendaciones son: tratamiento anticoagulante moderado-intensivo (INR 2.0-3.0) en niños que han tenido una trombosis venosa y AAF positivos; añadir antiagregantes si la trombosis es arterial; y anticoagulación con INR > 3.0 si la trombosis recurre. Si se usa heparina, el objetivo es mantener un anti Xa entre 0,5 y 1,2 U/mL en niños mayores de 2 meses.

En 54 pacientes, adultos jóvenes con LES refractario y SAF, se obtuvieron buenos resultados tras trasplante de médula ósea, en cuanto a suspensión de tratamiento anticoagulante (64%), negativización de AAF (10%) y no recurrencias (seguimiento 8-29 meses), pudiendo ser una opción terapéutica en casos seleccionados que no hayan respondido a los tratamientos.

No está establecida la duración óptima del tratamiento anticoagulante, si bien los expertos coinciden en que para evitar recurrencias, debe ser prolongada e individualizarse cada caso. La trombopenia del SAF suele ser moderada y no requerir tratamiento adicional. En casos graves el tratamiento recomendado son los corticoides, pudiendo utilizarse inmunoglobulinas intravenosas y rituximab en casos refractarios.

SAF catastrófico

El tratamiento se basa en casos clínicos y opinión de expertos que recomiendan iniciar inmediatamente un tratamiento agresivo combinado con anticoagulación, corticoides, plasmáferesis ± inmunoglobulinas intravenosas. Se debe tratar el factor desencadenante. En pacientes que no responden, debe considerarse el uso de rituximab u otros inmunosupresores. El ecilizumab, un inhibidor de la vía del complemento, se ha utilizado con éxito en varios casos en adultos y puede ser un tratamiento prometedor en la prevención de recurrencias. La mortalidad continúa siendo elevada, si bien en pacientes pediátricos parece ser algo menor que en pacientes adultos con CAPS (26,1% vs. 40,2%). No suele haber recurrencias y los pacientes que sobreviven permanecen estables con tratamiento anticoagulante.

PRONÓSTICO

Aunque las trombosis son menos frecuentes en pacientes pediátricos con AAF positivos que en adultos, el

riesgo de recurrencia es mayor en niños (20% vs. 3-16%). En general, las complicaciones más frecuentes son el daño neurológico secundario a trombosis en SNC y el sangrado en los pacientes en tratamiento anticoagulante. En el registro europeo de SAF la mortalidad fue del 9,3% a los 10 años, si bien no se registró ningún fallecimiento en menores de 18 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17: 27.
- Alghamdi M. Autoinflammatory disease-associated vasculitis/vasculopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20: 87.
- Berrman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CE, et al; Catastrophic Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 157-62.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1011-8.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1637-41.
- Leone A, Radin M, Almarzooqi AM, Al-Saleh J, Roccatello D, Sciascia S, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 469-77.
- Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicauf E, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 217-22.
- Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamastha MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48: 860-6.
- Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid syndrome. *Pediatr Clin N Am.* 2005; 52: 469-91.
- Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. *Blood Cells Mol Dis.* 2017; 67: 34-40.
- Wincup C, Ioannou Y. The differences between childhood and adult onset antiphospholipid syndrome. *Front Pediatr.* 2018; 6: 362.

Miopatías inflamatorias

Laura Nuño Nuño, Estíbaliz Iglesias Jiménez

INTRODUCCIÓN

Definición

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por debilidad muscular e infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miopatía inflamatoria más frecuente en pediatría.

La presencia de lesiones cutáneas típicas diagnostica al paciente con DMJ aunque el diagnóstico clásico se basa en los criterios de Bohan & Peter (1975) (Tabla 15.1).

Criterios International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)

Recientemente, el *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS) ha publicado unos criterios clasificatorios para niños y adultos con sospecha de enfermedad muscular inflamatoria con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad de los anteriores. Estos criterios son aplicables a todos los pacientes independientemente de que se disponga o no de biopsia muscular y permiten obtener una valor numérico que estimará la probabilidad de tener una miopatía inflamatoria.

Diagnóstico diferencial

La DMJ representa aproximadamente el 85% de todas las miopatías inflamatorias en pediatría. La segunda más frecuente es la miositis de superposición, que incluye a pacientes que cumplen criterios de miopatía inflamatoria y de otra conectivopatía (6-11%). Se trata de pacientes de raza habitualmente no caucásica, con mayor frecuencia de afectación articular, Raynaud y pulmonar. La polimiositis juvenil (4-8%) se caracteriza por tener un grado de debilidad muscular mayor y afectación cardíaca en el 35% de los casos.

A diferencia de la dermatomiositis del adulto, la DMJ no suele asociarse a neoplasia, por lo que no está indi-

TABLA 15.1. Criterios para el diagnóstico de DMJ.

1. Debilidad muscular de predominio proximal.
2. Cambios cutáneos característicos consistentes en heliotropo y/o pápulas eritematosas sobre la superficie extensora de las articulaciones (pápulas o signo de Gottron).
3. Elevación de al menos una enzima muscular en plasma (creatin kinasa, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y aldolasa).
4. Cambios electromiográficos de miopatía y denervación.
5. Biopsia muscular compatible (cambios de necrosis, variación en el tamaño de las fibras musculares con atrofia perifascicular, degeneración y regeneración e infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio perivascular).

Para el diagnóstico de DMJ se requiera la presencia de lesiones cutáneas típicas. La presencia de 3 de los 5 criterios indica un diagnóstico de probable DMJ; la presencia de al menos 4 de los 5 criterios, un diagnóstico definitivo.

Adaptados de Bohan & Peter, New England Journal of Medicine, 1975.

cado realizar despistaje oncológico ante un paciente con DMJ con presentación típica. De forma característica, los pacientes con DMJ presentan más frecuentemente calcinosis (depósito de calcio en tejido celular subcutáneo y partes blandas), lipodistrofia y enfermedad ulcerosa cutánea. El perfil de anticuerpos específicos de miositis varía con respecto a los adultos, siendo más frecuente la detección de anticuerpos anti-p155, anti-MJ y anti-MDA5. Los pacientes pediátricos presentan mejor respuesta a tratamiento con menor mortalidad, por lo que nuestro objetivo es alcanzar la remisión de la enfermedad.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Introducción

La dermatomiositis juvenil es la miopatía inflamatoria más frecuente en pediatría. El objetivo del tratamiento incluye el control de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Un tratamiento escalonado precoz disminuye la actividad de la enfermedad y mejora el pronóstico a largo plazo.

Epidemiología

La DMJ tiene una incidencia aproximada de 3-4 casos por millón de niños al año. Se estima que el 16-20% de todas las dermatomiositis se inician en la edad pediátrica, con un pico de incidencia entre los 5 y los 14 años de edad. El uso de corticoides ha disminuido la mortalidad por debajo del 3%, pero la morbilidad continúa siendo elevada, estimándose presente en un 70-80% de los pacientes.

Etiología-fisiopatología

La DMJ se considera una enfermedad mediada por interferón con una alteración predominante del sistema inmune adaptativo (presencia de autoanticuerpos). Se han descrito diferentes factores ambientales que pueden actuar como desencadenante en individuos genéticamente predispuestos como infección respiratoria o gastrointestinal, exposición a la luz solar, vacunación o exposición a fármacos.

Manifestaciones clínicas

La DMJ es una vasculopatía sistémica que afecta predominantemente a piel y músculo estriado, pero que puede afectar al tracto gastrointestinal, corazón y otros órganos.

Manifestaciones cutáneas (Figs. 15.1-15.3)

Las pápulas de Gottron (57-91%) y el eritema en heliotropo (66-87%) son lesiones patognomónicas de esta enfermedad. Los cambios periungueales (35-91%), a diferencia de los pacientes con lupus, no predicen el curso de la enfermedad aunque sí se relacionan con la actividad cutánea. Otras manifestaciones cutáneas son el eritema malar y facial (42-100%), signo del chal (19-29%), úlceras orales (35%), úlceras cutáneas (5-30%) y edema de extremidades (11-32%). Un tercio de los pacientes presentan fotosensibilidad y muchas lesiones son pruriginosas.

Manifestaciones musculares

La debilidad muscular en la DMJ es característica de predominio proximal y simétrica. La afecta-



FIGURA 15.1. Cambios periungueales con hiperplasia cuticular.



FIGURA 15.2. Pápulas de Gottron en articulaciones metacarpofalángicas.

ción muscular se puede evaluar mediante exploración física, determinación de enzimas musculares en plasma (ALT, AST, aldolasa, LDH, CPK), electromiograma (EMG), resonancia magnética (RM) corporal total y biopsia muscular. Se recomienda utilizar escalas de valoración muscular validadas en pediatría como la *Childhood Myositis Assessment Scale* (CMAS) o el *Manual Muscle Test* (MMT8).

La ausencia de debilidad muscular en la exploración física pero con afectación muscular constatada mediante pruebas complementarias clasifica al paciente como *clínicamente* amiopático.

Afectación gastrointestinal (5-44%)

Se puede presentar en forma de disfagia orofaríngea, sin correlación con el grado de debilidad muscular determinado mediante CMAS y/o MMT8, o como vasculopatía abdominal con riesgo de ulceración y/o perforación intestinal. La disfagia orofaríngea puede conllevar aspiraciones



FIGURA 15.3. Lesiones mucosas de vasculopatía.

pulmonares, por lo que en pacientes con alteración de la deglución debe valorarse la colocación de una sonda nasogástrica.

Afectación pulmonar

Los pacientes con DMJ pueden presentar disminución de la capacidad pulmonar por debilidad de los músculos respiratorios o afectación pulmonar intersticial (5%), más frecuentemente asociada a la presencia de anticuerpos antisintetasa (anti-Jo1).

Otras manifestaciones

Fiebre (16-65%), adenopatías (8-75%), fenómeno de Raynaud (9-28%), artritis (10-65%), afectación cardíaca (2-13%).

DERMATOMIOSITIS JUVENIL AMIOPÁTICA

La DMJ amiopática es rara, en torno al 1% de las miopatías inflamatorias juveniles; se caracteriza por presentar manifestaciones cutáneas de la DMJ, y ausencia de debilidad muscular, con enzimas musculares normales durante periodos prolongados de tiempo (≥ 6 meses). La DMJ hipomiopática es diagnosticada ocasionalmente; se define como la presencia de manifestaciones cutáneas típicas de DM durante ≥ 6 meses en individuos que no tienen debilidad muscular, pero con evidencia de inflamación muscular al realizar pruebas complementarias (enzimas musculares, electromiograma, biopsia muscular, resonancia magnética muscular). Hasta un 26% de los pacientes desarrollaron posteriormente afectación muscular, pudiendo progresar hasta varios años después. La aparición de calcinosis, ulceraciones, enfermedad pulmonar intersticial o malignidad, que son manifestaciones que a menudo se asocian con DM amiopática en adultos, son raras en niños con DMJ amiopática. El pronóstico, en general, es bueno en estos pacientes.

COMPLICACIONES

Calcinosis

La calcinosis es una complicación relativamente frecuente, afectando hasta el 30% de los pacientes con miopatía inflamatoria juvenil, sobre todo DMJ. Es una causa importante de morbilidad. Típicamente acontece a los 1-3 años tras el diagnóstico, pero puede ocurrir hasta 20 años después. Puede haber un depósito difuso de calcio en los músculos, piel, grasa subcutánea y fascias intermusculares que se localiza principalmente en zonas expuestas a microtraumatismos repetidos como codos, rodillas, dedos y nalgas. La intensidad y la distribución de los depósitos son variables, desde calcificaciones focales a calcinosis universal, creando un problema funcional importante. En algunos casos los depósitos cálcicos pueden extruir sobre la piel y causar infección y dolor. Los depósitos periarticulares, especialmente en las rodillas y en los codos, pueden originar contracturas invalidantes, lo cual puede llevar a impotencia funcional importante a largo plazo. La radiografía simple puede ser útil para detectar precozmente la calcinosis y definir su extensión. Se ha relacionado el desarrollo de calcinosis con un retraso en el diagnóstico de la miopatía, un curso crónico y un manejo inadecuado de la enfermedad. Se ha postulado que un tratamiento agresivo y precoz de la DMJ conlleva una menor incidencia y gravedad de la calcinosis mientras que un retraso en el inicio del tratamiento puede incrementar el desarrollo de calcinosis. Asimismo, se ha sugerido que la presencia de actividad muscular o cutánea mantenidas pueden ser la causa para la persistencia de la calcinosis.

Lipodistrofia

La lipodistrofia es una alteración heterogénea, descrita hasta en un 10% de las series, que puede ser generalizada, localizada, bilateral o unilateral. Se caracteriza por una pérdida lenta y progresiva de la grasa subcutánea y visceral, más evidente en la cara y en mitad superior del cuerpo. La lipodistrofia se ha asociado con calcinosis, atrofia muscular, contracturas articulares y lesiones cutáneas. Se debe realizar un diagnóstico precoz debido a su asociación con alteraciones metabólicas, especialmente hirsutismo, *acantosis nigricans*, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia. La lipodistrofia generalizada se ha asociado con autoanticuerpos anti-p155/140.

Vasculitis

La vasculitis visceral puede ocurrir en una minoría de niños, habitualmente coincidiendo con el inicio de la enfermedad. Suele tener mal pronóstico, en ocasiones con desenlace fatal. Esta complicación se caracteriza por dolor

abdominal difuso, pancreatitis, melenas y hematemesis, ocasionados por una vasculitis difusa de la mucosa del tracto gastrointestinal o un infarto mesentérico agudo. La vasculitis de la vesícula biliar, vejiga, útero, vagina y testículos también puede ocurrir. Se puede afectar de forma difusa el sistema nervioso central y periférico, pero la afectación severa del sistema nervioso central es rara.

Enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar en las miositis incluye debilidad de la musculatura respiratoria y la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). La incidencia de enfermedad pulmonar en la DMJ es mucho más baja que en adultos, aunque se han reportado alteraciones en las pruebas de función respiratoria hasta en un 40% de pacientes. Sin embargo, la EPID demostrada radiológicamente es rara. La insuficiencia respiratoria e hipoxia con o sin aspiración es una complicación seria y que puede conllevar un mal pronóstico, de aparición más frecuentemente en los dos primeros años de la enfermedad.

Malignidad

La malignidad en asociación con las miopatías juveniles es tan poco frecuente (descrita en torno al 1% de las series) que generalmente no justifica la detección rutinaria de cáncer. Sin embargo, un tumor puede presentar una clínica autoinmune con miositis, especialmente en el caso de linfoma, leucemia y tumores de órganos sólidos. La presencia de clínica atípica, adenopatías prominentes, hepatoesplenomegalia, masas palpables o erupciones atípicas, son características clínicas que podrían indicar una enfermedad maligna subyacente.

OTRAS MIOPATÍAS JUVENILES

Polimiositis juvenil

La polimiositis juvenil (PMJ) es rara, descrita en aproximadamente 4-8% de los pacientes con miopatías juveniles. Se caracteriza por debilidad muscular tanto proximal como distal, pero carece de las erupciones características de DMJ. La debilidad severa con hipotonía y disfagia pueden estar presentes al inicio de la enfermedad. Los hallazgos patológicos también difieren de la DMJ, con infiltrados endomisiales frecuentes en los músculos afectados. Los pacientes con PMJ tienden a ser mayores, con inicio en la adolescencia o preadolescencia, tienen niveles más altos de creatin-quinasa (CK), más mialgias y un inicio más grave de la enfermedad. Con frecuencia tienen episodios habituales de caída, una debilidad distal y se produce afectación cardíaca en aproximadamente un tercio de los pacientes. La mortalidad es intermedia entre la DMJ y el síndrome de solapamiento. La biopsia

muscular es necesaria para realizar un correcto diagnóstico, y para diferenciarlo de otras entidades neurológicas que pueden cursar con debilidad muscular y elevación de enzimas musculares, principalmente distrofias musculares. Los pacientes con PMJ suelen tener autoanticuerpos específicos de miositis, más frecuentemente anticuerpos anti-aminoacil tRNA sintetasa y anticuerpos anti-reconocimiento de señal (SRP).

Miositis de solapamiento

El síndrome de solapamiento, en el que los pacientes cumplen criterios de miopatía inflamatoria y de otra enfermedad autoinmune, ha sido descrito hasta en un 6-12% de los casos, principalmente con el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la esclerosis sistémica y esclerodermia localizada, pudiendo dominar la clínica de la miopatía sobre las manifestaciones de cada enfermedad. El fenómeno de Raynaud, la EPID, la artritis y la erupción malar son los hallazgos clínicos más frecuentes en este subgrupo. Los pacientes con síndrome de solapamiento tienen más probabilidades de tener DMJ que de PMJ, más a menudo tienen autoanticuerpos asociados a miositis y con mayor frecuencia son de raza no caucásica.

Otras miopatías

Las *miositis por cuerpos de inclusión* son muy raras en la infancia (< 1%). Se caracteriza por debilidad proximal y distal lentamente progresiva, niveles de CK levemente aumentados o normales y vacuolas en la biopsia muscular, con mala respuesta a la terapia inmunosupresora. Se han descrito algunos casos aislados en adolescentes varones, mientras que es un importante subgrupo clínico en adultos.

Las *miositis necrotizantes inmunomediadas* suponen en torno al 1% de las miopatías inflamatorias juveniles. En la biopsia muscular hay un predominio de necrosis muscular y escasa inflamación. Está mediado por autoanticuerpos, incluyendo anti-SRP o anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR) reductasa, en ocasiones desencadenado por la toma de estatinas.

La *miositis nodular focal* (1-2%) se caracteriza por una inflamación muscular o masa intramuscular, a menudo dolorosa, en un solo grupo muscular que se desarrolla durante varias semanas o meses, a veces precedida por un traumatismo. Presenta cambios histológicos similares a los hallados en la miopatía inflamatoria. Las localizaciones más frecuentes son los grupos musculares del muslo, el músculo gastrocnemio, braquial y esternocleidomastoideo, pero cualquier músculo puede verse afectado. Debe realizarse un diagnóstico diferencial con los tumores malignos y las etiologías infecciosas, incluida la

enfermedad de Lyme. Puede remitir espontáneamente, permanecer localizado durante años o representar una forma poco habitual de inicio de una miositis inflamatoria, progresando posteriormente a una distribución más extensa. Las cifras más elevadas de CK, una elevación de la VSG o la atrofia de la extremidad puede indicar un mayor riesgo de recurrencia o progresión a una forma multifocal.

La *miositis orbitaria u ocular* (1-2%) es una forma de miositis focal limitada a la musculatura extraocular, pudiendo aparecer de forma aislada o bien en el contexto de una PMJ, enfermedad de Lyme o enfermedad de Crohn.

La *miositis eosinofílica* (< 1%) se caracteriza por debilidad muscular de inicio subagudo, mialgias, elevación de los niveles séricos de enzimas musculares, hallazgos miopáticos en el electrocardiograma y un infiltrado inflamatorio eosinofílico en el músculo esquelético. Puede asociarse a una fascitis eosinofílica o formar parte de un síndrome hipereosinófilo generalizado.

La *miositis osificante* puede presentarse de forma localizada debido a un traumatismo y cursa con tumefacción dolorosa de un músculo, con posterior aumento de la consistencia por el desarrollo de calcificación, precisando en ocasiones escisión quirúrgica. La forma generalizada, conocida como *miositis osificante progresiva*, consiste en una enfermedad autosómica dominante con tumefacción y posterior calcificación de varios grupos musculares, especialmente en la musculatura paravertebral, pared abdominal y extremidades, con desaparición de las lesiones y recurrencia en otras localizaciones. Habitualmente asocia otros defectos congénitos.

La *miot fascitis macrofágica* (< 1%) presenta prominentes infiltrados macrofágicos y depósito de aluminio en el músculo. Se cree que está relacionada con las vacunas con adyuvantes de aluminio. Los síntomas incluyen mialgias, artralgias, debilidad muscular, fatiga crónica y fiebre. En los niños también pueden aparecer hipotonía, retraso motor con incapacidad para ponerse de pie o caminar. Por lo general la vacunación precede al diagnóstico entre 2 y 12 meses. Los casos de inicio en la infancia generalmente se presentan en los primeros 5 años.

La *miositis granulomatosa* es rara (< 1%). Consiste en la presencia histológica de granulomas prominentes en el músculo, que pueden ser idiopáticos o verse en asociación con vasculitis de Wegener, sarcoidosis o tuberculosis.

DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Enzimas musculares

La concentración sérica de las enzimas musculares suele aumentar en procesos miopáticos, aunque es una prueba inespecífica, por lo que debe interpretarse en el

contexto clínico. Tradicionalmente la determinación de CK se ha considerado como la enzima sérica de mayor utilidad para el diagnóstico y evaluación de las miopatías, debido a la relativa especificidad para músculo cardíaco y esquelético, aunque la cifra puede variar dependiendo de la cantidad relativa de masa muscular presente, existiendo diferencias raciales importantes. En ocasiones las concentraciones de CK pueden dar un resultado falsamente disminuido a pesar de la presencia de actividad miopática, debido fundamentalmente a la atrofia muscular que suelen presentar los pacientes evolucionados, o bien debido a la presencia de factores inhibidores de la actividad de la enzima. Otras enzimas musculares como la LDH, ALT, AST o aldolasa ocasionalmente resultan útiles para monitorizar la actividad de la enfermedad, especialmente en pacientes con niveles normales de CK y miositis activa. Sin embargo, estas enzimas están más ampliamente distribuidas en los tejidos que la CK, por lo que son menos específicas.

Electromiografía

El estudio neurofisiológico del músculo permite diferenciar los trastornos miopáticos de los neuropáticos, conocer la distribución y gravedad de la enfermedad y seleccionar la localización más idónea para la realización de biopsias musculares. Los hallazgos electromiográficos típicos de las miopatías inflamatorias son el incremento de la actividad insercional con potenciales polifásicos de poca amplitud y corta duración, la fibrilación espontánea y las descargas repetitivas. El patrón electromiográfico se modifica con la progresión de la enfermedad, siendo en ocasiones difícil la distinción entre una miositis crónica y una atrofia neurógena crónica. Sin embargo, un 10-30% de los pacientes con MII pueden tener un electromiograma normal o no concluyente.

Anticuerpos específicos de miositis

En los pacientes con miopatía inflamatoria podemos detectar dos tipos de autoanticuerpos: anticuerpos específicos de miositis, presentes de forma casi exclusiva en pacientes con miopatías inflamatorias, y anticuerpos asociados a miositis, presentes en pacientes con miopatías inflamatorias y en pacientes con otras conectivopatías.

En aproximadamente el 70% de los pacientes con DMJ se detecta algún autoanticuerpo. De forma característica, en los pacientes con miopatías inflamatorias no existe solapamiento entre los distintos tipos de autoanticuerpos. Los anticuerpos específicos de miositis más frecuentemente encontrados en DMJ son los anti-p155 y los anti-NXP2. El fenotipo del paciente varía en función del autoanticuerpo detectado. Así, la presencia de anti-p155 (anti-TIFF-gamma) se asocia a enfermedad

TABLA 15.2. Hallazgos histológicos en las miopatías inflamatorias juveniles.

Subtipo MI juvenil	Hallazgos histológicos	Infiltrado celular
DMJ	Atrofia de las fibras musculares perifasciculares; fibras regeneradas; sobreexpresión de CMH clase I en fibras musculares; inclusiones tubuloreticulares en células endoteliales en microscopía electrónica	Infiltración de células dendríticas plasmocitoides, macrófagos, células B y células T; en algunos casos, los agregados celulares se parecen a estructuras linfoides ectópicas
PMJ	Infiltración de células mononucleares en endomisio de fibras musculares; sobreexpresión de HLA clase I en fibras musculares	Infiltrado de células T CD8 predominantes
Miositis juvenil necrotizante inmunomediada	Necrosis muscular severa; escaso o ningún infiltrado inflamatorio; regulación al alza del CMH clase I en fibras musculares	Escaso

MI: miopatía inflamatoria; DMJ: dermatomiositis juvenil; PMJ: polimiositis juvenil; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad.

cutánea severa, lipodistrofia generalizada, curso crónico de enfermedad; los pacientes con anti-MJ (anti NXP2) suelen tener más debilidad, es más frecuente la afectación gastrointestinal con sangrado y úlceras, y calcinosis; Anti-MDA5 suele asociarse a menor afectación muscular (hipomiotáticos), enfermedad pulmonar intersticial y artritis; y anti-Mi2 a *rash* típico de dermatomiositis. A diferencia de los adultos no se asocian a signo del chal ni hipertrofia cuticular.

Resonancia magnética muscular y otras técnicas de imagen

Resonancia magnética

Aporta una visualización detallada de la extensión y del grado de daño muscular, detectando la inflamación muscular de forma precoz y distinguiendo el tipo de lesión, ya sea edema, fibrosis, grasa o calcificación. No es una prueba invasiva, no emite radiaciones ionizantes y ofrece la posibilidad de localizar la zona muscular inflamada para la realización de biopsias musculares guiadas, aumentando así el rendimiento de las mismas. La resonancia magnética corporal total permite evaluar de forma completa la musculatura del paciente aunque su utilización en el seguimiento está condicionada por el coste de la técnica.

Ecografía muscular

Es una técnica útil, económica y no invasiva para evaluación del músculo en las miopatías inflamatorias, tanto en fases de inflamación como de fibrosis. La ecografía también puede ayudar a identificar la fascitis. Es una técnica en desarrollo en estas patologías.

Capilaroscopia

Realizada en el lecho ungueal o en el margen labial, puede tener un papel en el diagnóstico y la evaluación

de la actividad tanto de la enfermedad cutánea como muscular de las DMJ, sobre todo en las miopatías establecidas. Se pueden encontrar un patrón esclerodermiforme, similar al hallado en las esclerosis sistémicas, con megacapilares, microhemorragias, áreas avasculares y pérdida de la arquitectura capilar normal. Sin embargo, la capilaroscopia puede ser normal en fases precoces de la enfermedad.

Biopsia muscular

La biopsia muscular clásicamente se ha considerado esencial para establecer un diagnóstico definitivo de las miopatías inflamatorias y para excluir otras enfermedades neuromusculares. Sin embargo, tras la publicación de los criterios ACR/EULAR 2010, hay una recomendación de que no es preciso realizar biopsia para confirmación del diagnóstico de la miopatía inflamatoria en presencia de lesiones cutáneas típicas de dermatomiositis. Generalmente, se realiza en la musculatura proximal de extremidades, en áreas con afectación muscular moderadamente débil, evitando las zonas atróficas, pudiendo guiarse según la afectación en el EMG del lado contralateral o por los hallazgos en resonancia magnética. La biopsia se caracteriza por una angiopatía difusa que afecta a las arteriolas, los capilares y las vénulas con infiltrado inflamatorio alrededor de arterias y venas, formado por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. En la pared de los capilares hay una hiperplasia de la capa íntima y media, con formación de microtrombos que darían lugar a pequeños infartos y ulceraciones (Tabla 15.2).

En caso de sospecha de miopatía congénita, miofibrilar o mitocondrial, el estudio con microscopía electrónica será imprescindible. Hasta un 10% de los casos presentan biopsias musculares normales o con cambios inespecíficos.

TABLA 15.3. Recomendaciones SHARE para el manejo de pacientes con dermatomiositis juvenil.

- Protección solar, incluyendo la aplicación rutinaria de fotoprotector en las áreas corporales expuestas al sol.
- Disponer de un equipo multidisciplinar que incluya a fisioterapeutas y enfermera especializada.
- Programa de ejercicios seguro y apropiado monitorizado por un fisioterapeuta.
- Régimen de inducción basado en altas dosis de corticoides (orales o endovenosos) combinados con metotrexato.
- Todos los pacientes con DMJ moderada-severa deben ser tratados con altas dosis de corticoides.
- En caso de que existan dudas de absorción intestinal los corticoides deben ser administrados por vía endovenosa.
- La dosis de corticoides debe ser reducida de forma progresiva con la mejoría del paciente.
- La adición de metotrexato o ciclosporina A se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad que la administración de corticoides en monoterapia. Los perfiles de seguridad recomiendan el uso de metotrexato sobre la ciclosporina.
- El metotrexato debe iniciarse a 15-20 mg/m²/semana (dosis máxima 40 mg/semana) con administración preferible subcutánea al inicio de la enfermedad.
- En caso de no respuesta a las 12 semanas del tratamiento debe realizarse escalada terapéutica tras consultar con un centro experto en la enfermedad.
- Las inmunoglobulinas endovenosas son útiles para el tratamiento de la enfermedad resistente, especialmente para la clínica cutánea.
- El micofenolato de mofetilo (MMF) es útil para el tratamiento de la enfermedad muscular y cutánea (incluyendo calcinosis).
- La persistencia de actividad cutánea implica persistencia de enfermedad sistémica y requiere escalada del tratamiento inmunosupresor. El tacrólimus tópico (0,1%)/corticoides tópicos pueden ayudar al manejo de la actividad cutánea localizada, particularmente en zonas enrojecidas y/o pruriginosas.
- En pacientes con intolerancia a metotrexato se recomienda cambiar a otro fármaco modificador de enfermedad incluyendo MMF o ciclosporina A.
- En pacientes con enfermedad severa (afectación de órganos principales/enfermedad cutánea ulcerosa extensa) debe considerarse la adición de ciclofosfamida endovenosa.
- La depleción de células B (rituximab) debe considerarse como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad refractaria. Debe tenerse en cuenta que el rituximab puede tardar hasta 26 semanas en hacer efecto.
- Los fármacos anti-TNF-alfa deben considerarse en caso de enfermedad refractaria, infliximab o adalimumab sobre etanercept.
- No hay un alto nivel de evidencia para indicar cuándo parar el tratamiento. Debe considerarse retirar el tratamiento inmunosupresor si el paciente mantiene la remisión durante al menos un año tras la retirada de corticoides.

Adaptada de Enders et al., 2017. SHARE: Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe.

MARCADORES DE ACTIVIDAD Y DAÑO EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS PEDIÁTRICAS

El grupo IMACS ha desarrollado un consenso sobre un conjunto de dominios básicos y medidas para la evaluación de la actividad y el daño de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de la miositis juvenil, que son tratados en más extensión en otro capítulo.

TRATAMIENTO

A principios del año 2017 se publicaron las recomendaciones SHARE (*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) para el diagnóstico y manejo del paciente con DMJ. El proyecto SHARE surgió de la necesidad de homogeneizar la asistencia de pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas. Estas recomendaciones incluyen los criterios de derivación urgente a un centro especializado y las pruebas complementarias recomendadas en el estudio basal de todo paciente con DMJ. La tabla 15.3 resume las

recomendaciones del grupo SHARE para el manejo de pacientes con DMJ.

Tratamiento no farmacológico

El enfoque del efecto del ejercicio físico en las miopatías está cambiando. Clásicamente se ha recomendado una limitación en la realización de ejercicio por el riesgo de daño muscular y exacerbación de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes demuestran un efecto beneficioso y una buena tolerancia del ejercicio en pacientes con miopatía inflamatoria juvenil. En un estudio, una sola sesión de ejercicios isométricos no aumentó la inflamación muscular en niños con DMJ activa o inactiva, evaluado mediante determinación de enzimas musculares y resonancia magnética muscular. Otro estudio piloto abierto en 10 pacientes con DMJ leve y crónica examinó los efectos del entrenamiento supervisado de ejercicio aeróbico y ejercicios contra resistencia. No se observaron efectos nocivos sobre las enzimas musculares y se

produjo una mejoría de la fuerza, la función muscular, la capacidad aeróbica, la masa ósea, la masa muscular, la actividad global de la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud tras 12 semanas de entrenamiento. A pesar de estos hallazgos, otros estudios no han conseguido demostrar un aumento del flujo capilar muscular, por lo que se recomienda precaución.

MONITORIZACIÓN

Debe realizarse valoración de actividad periódica con escalas de medida validadas en pediatría (CMAS, MMT8, DAS, escalas de valoración cutánea). La persistencia de actividad tras un tiempo de tratamiento determinado para cada fármaco sugiere la necesidad de ajustar el tratamiento con el fin de alcanzar la inactividad clínica.

Debe realizarse valoración de daño al menos una vez al año utilizando escalas de medida validadas como el *Myositis Damage Index*.

PRONÓSTICO

No todos los pacientes con DMJ tienen el mismo pronóstico, aunque en el momento actual no hay evidencia suficiente para realizar un tratamiento individualizado en función de la forma de presentación. La enfermedad cutánea severa, el edema celular subcutáneo, úlceras cutáneas, retraso en el inicio del tratamiento inmunosupresor, persistencia de actividad cutánea a los 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento, anticuerpos anti-p155, anti-MJ y/o anti-MDA5 se han asociado a peor pronóstico. Estudios preliminares sugieren que la afectación difusa por RM corporal total podría asociarse

a una peor evolución. La afectación de grasa-tejido celular subcutáneo por RM se ha asociado al desarrollo de calcinosis. A diferencia del lupus eritematoso sistémico, el género y la etnia del paciente no modifican el pronóstico de enfermedad. El papel pronóstico de la biopsia muscular parece estar condicionado por el perfil serológico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman B, et al. Consensus-based recommendation for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 329-40.
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington CA, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 2271-82.
- McCann LJ, Pilkington CA, Huber AM, Ravelli A, Appelbe D, Kirkham JJ, et al. Development of a consensus core dataset in juvenile dermatomyositis for clinical use to inform research. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 241-50.
- Rider LG, Katz JD, Olcay YJ. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39: 877-904.
- Rider LG, Lindsley CB, Miller FW. Juvenile dermatomyositis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (editores). *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 351-83.
- Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Inter Med*. 2016; 280: 24-38.

Esclerodermia y síndromes esclerodermiformes

Paloma García de la Peña Lefebvre, Silvia Rodríguez Rubio

RESUMEN

La esclerodermia infantil o juvenil representa la tercera enfermedad reumática infantil en frecuencia tras la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Sus dos principales grupos son la forma sistémica y la forma localizada.

La información referente a la esclerodermia infantil es muy limitada, ya que son pocas las series publicadas y salvo algunas son de pocos pacientes. A pesar de ello, la mayoría de los autores coinciden en que la enfermedad es prácticamente idéntica a la del adulto aunque hay que tener en cuenta algunos matices que serán comentados a lo largo del siguiente capítulo, donde se hará especial hincapié en cómo diagnosticar la enfermedad y su tratamiento. La introducción de nueva clasificación provisional de la enfermedad pediátrica con los criterios de PRES/ACR/EULAR están favoreciendo el mejor enfoque y abordaje del paciente (Tabla 16.1).

INTRODUCCIÓN

El término de esclerodermia, como su propio nombre indica, hace referencia a la esclerosis de la dermis pero engloba una serie de entidades muy variadas, no siendo infrecuente que se cometan errores de nomenclatura.

En primer lugar hay que diferenciar dos grandes grupos de esclerodermia, aquellas en las que:

- Se afecta exclusivamente la piel y no hay afectación de otros órganos al que denominaremos **esclerodermias localizadas** (EL) aunque hoy en día se sabe que pueden existir manifestaciones extracutáneas hasta en el 40% de los casos.
- Se afectan la piel y otros órganos internos en cuyo caso nos referiremos a **esclerosis sistémica** (ES). No es infrecuente que en muchos tratados y artículos se haga referencia a esta forma con el término general de esclerodermia.

A su vez la ES puede dividirse en dos tipos en función de la localización de la afectación cutánea, de tal manera que denominaremos:

- **Esclerosis sistémica cutánea difusa** (EScd) cuando haya afectación del tronco o/y de las regiones proximales de miembros (esclerodermia proximal).
- **Esclerosis sistémica cutánea limitada** (EScl) cuando la afectación se limite a regiones distales de extremidades (hasta los codos y rodillas) y por encima de las clavículas (cabeza y cuello).
- El **síndrome de CREST** es una entidad englobada en la EScl en la que se dan los siguientes hallazgos clínicos: Calcinosis, Raynaud, afectación Esofágica, esclerodactilia (*Sclerodactily*) y Telangiectasias. Para realizar el diagnóstico deben estar presentes al menos tres hallazgos.
- La **ES sin esclerodermia** (ESse) es una forma de la enfermedad en la que no habría esclerosis cutánea asociada. Es una entidad poco frecuente, controvertida a cuyo diagnóstico se llega por exclusión. Para algunos autores sería un subgrupo de la EScl.
- La **pre-esclerodermia** es una situación en la que el fenómeno de Raynaud (FRy) se acompaña de hallazgos capilaroscópicos patológicos y AAN positivos, tiene un alto valor predictivo positivo para desarrollar una ES.
- **Esclerosis sistémica de diagnóstico precoz** es cuando hay edema de manos, FRy, AAN positivos y alteraciones capilaroscópicas.

La ES es una enfermedad infrecuente en la infancia. Se estima que el 5-10% de las ES se inician antes de los 16 años de edad. Hasta hace poco, los datos publicados apuntaban a que era una enfermedad que prácticamente no aparecía antes de los 10 años. Hoy por hoy se sabe que el 50% de los casos aparecen en pacientes por debajo de esta edad.

TABLA 16.1. Criterios clasificación provisional PRES/ACR/EULAR de la esclerosis sistémica juvenil.

Criterio mayor	
Cutáneo	Esclerosis-Induración de la piel proximal a las articulaciones MCF/MTF
Criterio menor	
Cutáneo	Esclerodactilia
Vascular	- Fenómeno de Raynaud - Alteraciones capilarescópicas - Úlceras digitales
Gastrointestinal	- Disfagia - Reflujo gastroesofágico
Renal	- Crisis renal - Hipertensión arterial de reciente comienzo
Cardiaco	- Arritmias - Insuficiencia cardiaca
Respiratorio	- Fibrosis pulmonar (TAC/Rx tórax) - Dlco - Hipertensión pulmonar
Musculo-esquelético	- Roces tendinosos - Artritis - Miositis
Neurológico	- Neuropatía - Síndrome de túnel del carpo
Serológico	- AAN positivos - Anticuerpos específicos de ES (anticentrómero, antitopoisomerasa I, Anti ARN polimerasa III, antifibrilarina, anti PM-Scl, antifibrilina)

En el estudio epidemiológico realizado por Malleson y cols. sobre enfermedades reumáticas infantiles se estimaba que la incidencia de ES infantil era de 0,05 casos por cada 100.000 habitantes menores de 16 años de edad; actualmente se estima es de 1 caso por millón de habitantes aunque depende de las fuentes consultadas, ya que otro estudio británico más reciente reportó una incidencia de 0,27 casos nuevos por millón de habitantes/año. Cuando el inicio de la enfermedad se produce antes de los 8 años no hay predominio de sexo; por el contrario, cuando lo hace después, la enfermedad predomina en las niñas con una relación 3:1 y no hay prevalencia racial.

Las principales **diferencias con el adulto** desde el punto de vista clínico e inmunológico se exponen en la tabla 16.2.

En cuanto a la **EL también denominada morfea**, es la forma de esclerodermia más frecuente en la infancia

TABLA 16.2. Principales diferencias entre esclerosis sistémica juvenil con adultos.

El 90% de las formas son ES cutánea difusa (EScd)
En el momento del diagnóstico hay menos afección sistémica que en el adulto a excepción de la artritis.
A lo largo de la evolución de la enfermedad las diferencias entre los dos grupos son menores
La afectación renal, el desarrollo de HTA, la afectación intersticial pulmonar y la alteración de la motilidad son menos frecuentes en los niños y en menor grado también es menos frecuente el fenómeno de Raynaud y la esclerosis cutánea
Afectación cardiaca frecuente causa de mortalidad
Los síndromes <i>overlap</i> son más frecuentes que en el adulto, apareciendo hasta en el 29% de los casos en algunas series
La ES cutánea limitada (EScl) es mucho menos frecuente en la edad infantil aunque se cree que en parte esto sea debido a que se infra-diagnostique
Los pacientes con ESj que presentan EScd tienen menores ssmR que los adultos con la misma forma y mayor afectación de los penachos de los dedos y acro-osteólisis
La prevalencia de anticuerpos anticentrómero es menor en la infancia
La supervivencia a los 5, 10 y 20 años del diagnóstico de la enfermedad es del 90%, 88% y 84%, respectivamente. Dicha supervivencia es similar a la del grupo de adultos con inicio de la enfermedad entre los 16 y 40 años

y está representado por un amplio grupo de variedades. Recientemente, la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES) ha propuesto una nueva clasificación de las morfeas (Tabla 16.3).

El tipo más frecuente son las formas lineares, siendo la incidencia de unos 3,4 casos nuevos por año y millón de habitantes. El ratio entre ambos sexos es de 2,4:1 a favor del sexo femenino, situándose la edad media de inicio de la enfermedad en los 7,3 años aunque hay casos congénitos de la enfermedad.

Las EL se asocian con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, LES, ES y tiroiditis) y enfermedades de la piel (psoriasis, vitiligo y liquen escleroso y atrófico).

La ES es una enfermedad multiorgánica que se caracteriza por la presencia de fibrosis en la piel y múltiples órganos internos como los pulmones, los riñones y el tubo digestivo. Hay un trastorno generalizado de la microcirculación y del tejido conectivo, produciéndose obliteraciones vasculares y un depósito excesivo de proteínas

TABLA 16.3. Tipos de morfea-Clasificación PRES.

Morfea lineal
Morfea circunscrita
Morfea mixta
Morfea generalizada
Morfea panesclerosante

en la matriz extracelular. La etiología de la enfermedad es desconocida aunque sabemos que hay alteraciones a tres niveles distintos: el tejido conectivo, el endotelio y la inmunidad celular y humoral.

En un estudio multicéntrico, llevado a cabo por Foeldvari y cols. con 135 niños diagnosticados de ES infantil, se vio que la supervivencia es mayor que en los adultos. Fallecieron 8 niños por las siguientes causas: 5 por insuficiencia cardíaca, 1 por insuficiencia renal, 1 por sepsis y en 1 caso se desconocía la causa.

En el caso de las morfeas hasta en un 13-14% de los casos se reporta un desencadenante previo como una picadura de insecto o antecedente traumático. La hipótesis más reciente plantea la transformación de los fibroblastos CD34+ en miofibroblastos CD34- y un aumento de las células dendríticas XIIIa1+ en la dermis.

ESCLEROSIS SISTÉMICA DIFUSA

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso y el tiempo medio desde que aparece el primer síntoma hasta que se diagnostica la enfermedad está entre 1,9 y 2,8 años.

Manifestaciones vasculares

El FRy suele ser el primer síntoma de la enfermedad incluso años antes de la aparición de otros síntomas. Por lo tanto, a todo niño que nos sea remitido a la consulta por este motivo deber realizarse una capilaroscopia y una determinación de anticuerpos antinucleares (AAN).

No se presenta siempre de forma típica, en la ES a medida que progresa la enfermedad las crisis suelen hacerse más frecuentes pudiendo no diferenciarse sus tres fases (palidez, cianosis y eritema). La isquemia crónica conlleva la aparición de lesiones tróficas a modo de cicatrices en pulpejos "en mordedura de rata" (Fig. 16.1) úlceras o flictenas. Dichas úlceras son dolorosas, tópidas, se sobreinfectan con frecuencia y cicatrizan con dificultad. Se localizan en los pulpejos de los dedos y la superficie cutánea de las articulaciones metacarpo-falángicas (MCFs) e interfalángicas (IFs) y con menor frecuencia en otras localizaciones como los codos, piernas, tobillos, dedos de los pies y el trago de las orejas.



FIGURA 16.1. Niña de 12 años con ESd con cicatrices en mordedura de rata por isquemia digital.

Cuando se produce una mala evolución de las mismas puede haber necrosis que lleve a tener que amputar algún dedo. La capilaroscopia es la técnica empleada para el estudio del FRy, el patrón de la ES se caracteriza por la coexistencia de pérdida de capilares que pueden producir áreas avasculares, dilataciones (megacapilares), ramificaciones y destrucción de la arquitectura normal del lecho ungueal. Se han propuesto tres nuevos patrones capilaroscópicos: el precoz, el activo y el tardío. Bajo el término **pre-esclerodermia** denominamos aquellos en los que el FRy se acompaña de hallazgos capilaroscópicos patológicos y AAN positivos sin otros hallazgos clínicos.

El tratamiento del FRy debe ser un proceso gradual y personalizado. Las medidas generales, como la protección contra el frío, evitar los cambios bruscos de temperatura, abandono del hábito tabáquico y evitar el uso de fármacos vasoconstrictores, entre otras, son fundamentales en su manejo. También debe prestarse especial atención al cuidado de las úlceras cuando estas aparezcan y descartar la sobreinfección de las mismas. Los antagonistas del calcio (ADC) se siguen empleando aunque la tolerancia no siempre es buena y pueden aumentar RGE. Se pueden emplear los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA), losartán, y en casos de mayor gravedad se emplea infusiones intravenosas (iv) de prostaglandinas (iloprost, alprostadil) durante 6 horas 5-6 días consecutivos. El inhibidor de la endotelina, bosentan, previene la aparición de nuevas úlceras y los inhibidores de la fosfodiesterasa, sildenafil y tadalafilo, han mostrado ser eficaces en el tratamiento del FRy. Otros tratamientos empleados son la



FIGURA 16.2. Niña de 10 años con EScd rasgos esclerodermiformes.

simpatectomía tanto cervical y lumbar, aunque están en desuso por falta de eficacia a largo plazo, la cámara hiperbárica empleada en el tratamiento de úlceras refractarias; y queda por ver el lugar que ocuparán otros fármacos como la N-acetilcisteína, las estatinas y la fluoxetina o los neuroestimuladores.

Manifestaciones cutáneas

Se presenta en el 95% de los pacientes con ES, constituyendo una de las primeras manifestaciones. La afectación cutánea se caracteriza clásicamente por seguir una evolución en tres fases: edematosa, indurativa y atrófica que pueden acompañarse de prurito. Estas fases pueden superponerse, apareciendo distintas fases en un mismo momento, cuando se ven afectadas las manos se denomina esclerodactilia. El edema de manos y de pies en ocasiones puede confundirse con una AIJ.

Otros signos que aparecen son: las contracturas en flexión de los dedos, codos y rodillas, la microstomía, aumento de los pliegues periorales y pérdida de la expresividad dando la conocida como *fascies esclerodermica* (Figs. 16.2 y 16.3); los cambios en la pigmentación (Fig. 16.4) (sobre todo en cuero cabelludo, párpados y parte alta del tórax, dando un patrón en "sal y pimienta"); y el "signo del cuello" (bridas endurecidas que se ven cuando se fuerza la extensión). En ocasiones, la piel afectada puede volver gradualmente a la normalidad. La palpación



FIGURA 16.3. Niña de 10 años con EScd: retracción de las encías y microstomía.



FIGURA 16.4. Niña de 7 años con EScd: esclerosis cutánea y cambios en la pigmentación en miembro inferior.

de la piel, mediante el score modificado de Rodnan, ha demostrado ser un método fiable para valorar el engrosamiento de la piel en adultos. Este método es menos fiable en los niños, ya que tienen la piel más engrosada, pudiéndonos encontrar *skin socres* patológicos en niños sanos, dado que en la población infantil el ssmR se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) y con estadio de Tanner (desarrollo de los caracteres sexuales). Durante el desarrollo sexual se producen cambios en el grosor del tejido subcutáneo.

Las medidas generales, como la buena hidratación de la piel junto con evitar todas las situaciones que la resequen, son un pilar fundamental del tratamiento. Usaremos la hidroxicina o la difenhidramina en aquellos casos que cursen con prurito intenso. La fisioterapia es importante y los casos con afectación cutánea y músculo-esquelética más severa deben ser remitidos a un servicio de rehabilitación. En cuanto al tratamiento farmacológico el fármaco de elección para la afectación cutánea es el metotrexato (MTX), la ciclofosfamida (CFM) en casos más severos y más recientemente el mofetil micofenolato (MMF). Los

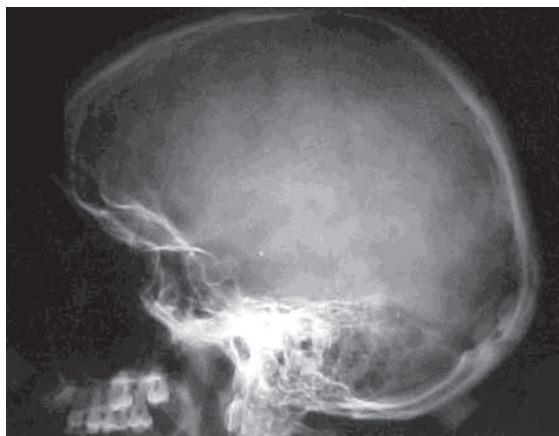


FIGURA 16.5. Rx lateral de cráneo de varón de 16 años con EScl con calcinosis a nivel occipital.



FIGURA 16.6. Niña de 9 años con EScl con retracciones tendinosas y deformidades en flexo.

resultados preliminares de estudios recientes llevados a cabo en pacientes adultos con ES con terapias biológicas como el rituximab y el tocilizumab apuntan a que en breve dichos tratamientos serán incorporados al arsenal terapéutico de dicha manifestación. La ciclosporina se desaconseja dado su relación con la aparición de una crisis renal hipertensiva. Otras opciones terapéuticas en estudio son el trasplante de grasa autóloga. En casos severos de la enfermedad se han realizado trasplantes de médula ósea (TMO) autólogos con resultados dispares, aunque la mayoría de los casos publicados han sido realizados en adultos.

Las telangiectasias, aunque menos frecuentes que en los adultos (son más habituales en la EScl), suelen estar situadas principalmente en la parte alta del tronco, cara y manos. En ocasiones suponen un problema estético, para lo cual se puede emplear el maquillaje y el láser. Las calcinosis pueden aparecer en 1/5 de los casos. Son más frecuentes en la EScl y pueden aparecer en cualquier parte del organismo, aunque más a menudo en los dedos, antebrazos, cerca de las articulaciones de los codos, rodillas, en cresta ilíaca y zonas paravertebrales (Fig. 16.5). A veces pueden ulcerarse y sobreinfectarse. En general no se aconseja su extirpación, ya que se reproducen. Se emplean la colchicina, la warfarina, la minociclina, el alendronato y hay algunos casos publicados con anti-TNF o tiosulfato sódico, aunque con pobres resultados hasta el momento.

Manifestaciones músculo-esqueléticas

Las manifestaciones músculo-esqueléticas son muy frecuentes en el transcurso de la enfermedad pediátrica, sobre todo en las fases iniciales, donde pueden estar

presentes hasta en 1/3 de los casos. Rigidez matutina, artralgias de las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas, tobillos pueden ser los primeros síntomas de la enfermedad. También puede presentarse una poliartritis simétrica y tenosinovitis. Son frecuentes los roces y las contracturas tendinosas por fibrosis de las vainas tendinosas, que potenciado por la afectación cutánea puede llevar a las características deformidades en flexo (Fig. 16.6). La presencia de 1 o más roces tendinosos es un factor de mal pronóstico. Los analgésicos, AINE, corticoides (CE) a dosis inferiores a 10 mg de prednisona/día, hidroxicloroquina, metotrexato y en casos refractarios los anti-TNF son parte del arsenal terapéutico. Las contracturas deben ser tratadas con fisioterapia y en ocasiones con artrodesis.

La afectación ósea es muy característica y consiste en la resorción de los penachos de las falanges distales, acro-osteólisis, la cual si progresa puede llevar a mutilaciones importantes. La miositis (niveles altos de CPK, debilidad muscular proximal, EMG patológico y con un patrón inflamatorio en la biopsia muscular) puede aparecer hasta en el 30% de los casos y es característica de los cuadros de solapamiento, pudiendo ser un síntoma inicial de la enfermedad; puede presentarse en forma de mialgias, debilidad de extremidades de predominio proximal y aumentos leves de CPK. La miositis inflamatoria será tratada con CE a dosis más altas y en caso de mala evolución se añadirá azatioprina (AZA), MTX, inmunoglobulinas iv o rituximab.

Manifestaciones digestivas

La afectación digestiva es la más frecuente tras la cutánea presentándose en el 75-90% de los pacientes con

ES aunque solo 1/3 de los pacientes presenten síntomas a esta edad. El esófago es la porción del tubo digestivo que más se afecta, 80-90% de los casos y aunque suele hacerlo en las fases precoces de la enfermedad, no hay una buena correlación entre los síntomas y el grado de afectación. Los síntomas más frecuentes son la disfagia a sólidos y la pirosis. Complicaciones del reflujo gastroesofágico (RGE) son la regurgitación, tos nocturna o en relación con el decúbito, neumonías por microaspiración, ronquera, dolor torácico atípico y esofagitis. El RGE mantenido o no tratado puede acabar produciendo un esófago de Barrett. El estudio de la motilidad esofágica se realiza mediante una manometría esofágica, los hallazgos típicos son: disminución o ausencia del peristaltismo de la porción distal del esófago e hipotonía del esfínter esofágico inferior. Las medidas anti-RGE (elevar el cabecero de la cama, evitar consumo de tabaco y alcohol, hacer comidas menos copiosas y más frecuentes, evitar ingesta de ciertos alimentos y fármacos) deben explicarse al paciente aunque no presente síntomas. El tratamiento farmacológico irá encaminado a conseguir tres objetivos: la supresión ácida mediante los inhibidores de la bomba de protones (IBP); aumentar la motilidad esofágica mediante procinéticos; evitar o disminuir la dosis de aquellos fármacos que disminuyan el tono del EEI.

La afectación gástrica la mayoría de las veces es silente y consiste en una disminución del peristaltismo que conlleva una prolongación del vaciado gástrico y una dilatación gástrica. Clínicamente es la causante de vómitos, plenitud postprandial y saciedad precoz. Las hemorragias digestivas pueden producirse como consecuencia de esofagitis, gastritis o ectasias vasculares, las cuales pueden aparecer en cualquier parte del tubo digestivo, cuando se localizan en el antro pueden dar lugar al llamado *watermelon*.

El intestino delgado (ID) da síntomas como plenitud postprandial, náuseas, vómitos y anorexia. El duodeno es la porción que más se afecta aunque el yeyuno y el íleon también lo están en menor frecuencia. Cuando el ID se dilata y pierde su tono se puede producir sobrecrecimiento bacteriano que si no se trata puede llevar a un cuadro de malabsorción, es un signo de mal pronóstico y altera principalmente la absorción de glucosa, calcio, vitamina B12 y ácido fólico. Produce diarrea (aunque no siempre está presente), distensión abdominal, meteorismo y pérdida de peso. Debe ser tratado con antibioterapia durante 7-10 días y si esta medida fracasa, se mantendrá el tratamiento durante 30 días. Otra complicación que puede sobrevenir es la pseudo-obstrucción intestinal (POI) debida a una marcada dilatación de la porción proximal del ID; aparecen niveles hidroaéreos pero no hay un obstáculo mecánico. El octreótido subcutáneo y/o la eritromicina han demos-

trado ser eficaces en su manejo. El intestino grueso y el recto, aunque en menor frecuencia, también se afectan en la ES. Hay una disminución del tono y de la motilidad del colon, que tampoco se correlaciona con los síntomas. Suele haber estreñimiento, aunque en ocasiones puede dar diarrea o alternancia del ritmo intestinal. El primero debe tratarse con laxantes, estimulantes y no aumentando la fibra. Otras alternativas son la administración intermitente de soluciones de polietilén glicol, colchicina o misoprostol. Complicaciones menos frecuentes son el megacolon, la neumatosis quística y los vólvulos. La afectación rectal produce la pérdida del tono muscular de los esfínteres, provocando prolapso rectal e incontinencia anal. La neuroestimulación del nervio sacro es una opción terapéutica.

La afectación del hígado es poco frecuente. Bajo el nombre de síndrome de Reynolds se conoce la asociación de la cirrosis biliar primaria (CBP); la mayoría de los casos descritos se asocian a formas limitadas de la enfermedad.

Afectación pulmonar

La afectación pulmonar es una de las manifestaciones más frecuentes de la ES y no pocas veces asintomática en sus fases iniciales, ha desbancado a la afectación renal como primera causa de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

La EPID es menos habitual que en adultos pero se presenta con mayor frecuencia en la EScd; los síntomas y signos más comunes son la disnea progresiva, la tos seca y los crepitantes secos de predominio basal. La mayor progresión de la afectación pulmonar se produce en los primeros años de la enfermedad. Las pruebas de función respiratoria (PFR) siguen siendo la prueba de elección en la detección precoz de la afectación pulmonar. La espirometría muestra un patrón restrictivo y disminución de la capacidad de difusión ($\downarrow$ DLco). Una DLco inferior al 40% o un deterioro muy rápido de la misma es un indicador de alto riesgo de mortalidad. La radiografía simple de tórax aunque forma parte de la valoración inicial de todo paciente con ES no es el mejor método para valorar el daño pulmonar, puede mostrar un patrón reticular o reticulonodular bilateral de predominio en los dos tercios inferiores. La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) permite valorar la naturaleza y el grado de la extensión de las lesiones parenquimatosas (Fig. 16.7). La realización de fibrobroncoscopia (FB) con lavado bronco-alveolar (LBA) es un tema controvertido, pero debería realizarse en todo paciente con una TACAR patológica y en el que nos planteemos una actitud terapéutica. Se aconseja la realización de un broncoaspirado y procesamiento de las muestras para cultivo para descartar la presencia de infecciones silentes, sobre todo si se va

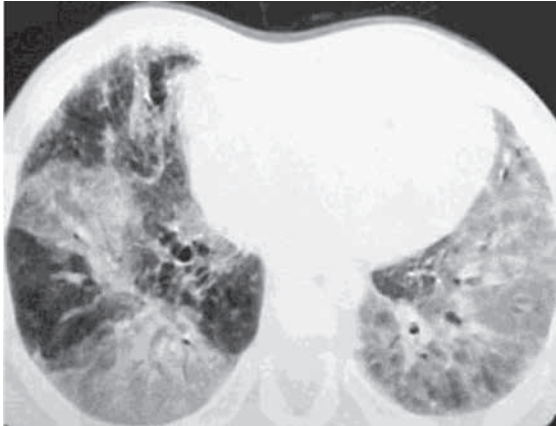


FIGURA 16.7. Hallazgos detectados en TACAR realizada en niña de 8 años con EScd. Se aprecian vidrio deslustrado y bronquiectasias.

iniciar una terapia inmunosupresora. Hay controversia en cuanto a la realización de la biopsia transbronquial (BTB) para el estudio histológico, por su escasa rentabilidad diagnóstica. Los patrones histológicos predominantes en la ES son neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonía intersticial usual (NIU). El nuevo marcador sérico, KL-6, ha sido aprobado aunque lamentablemente todavía no está disponible en la mayoría de los centros. Hasta el momento ningún tratamiento ha mostrado un poder curativo, se debe estar especialmente atentos durante los 6 primeros años de enfermedad para intentar frenar su evolución y estabilizar la función pulmonar. Su manejo va a depender de tres variables: grado de extensión, grado de inflamación y deterioro funcional. Las medidas generales como la vacunación frente a la gripe y al neumococo, el tratamiento precoz de las infecciones respiratorias y la fisioterapia respiratoria son fundamentales. El tratamiento del RGE en este grupo de pacientes es fundamental, se ha relacionado dicha complicación con la presencia de EPID. Los fármacos empleados son desde dosis bajas de corticoides, MMF y ciclofosfamida intravenosa. Los estudios citados anteriormente sobre rituximab y tocilizumab también arrojan resultados favorables en este sentido. Quizás en un futuro no muy lejano veamos las terapias combinadas entre inmunosupresores y terapia biológica en los casos más graves.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Es una manifestación mucho menos frecuente que en los adultos y puede aparecer de forma aislada o asociada a EPID. A todo niño con ES se le debe realizar un ecocardiograma anual aunque el diagnóstico definitivo nos lo dará la realización de un cateterismo cardiaco derecho.

Otras pruebas que son útiles son el electrocardiograma, la espirometría, la DLco, la cicloergometría, la prueba de los 6 minutos, la resonancia cardiaca y la determinación del péptido natriurético cerebral (BNP). Su tratamiento dependerá de la clase funcional, de la edad del paciente y de la presencia de otras comorbilidades. El ejercicio moderado, evitar las situaciones de estrés agudo, las grandes altitudes y el embarazo, y la vacuna antineumocócica y antigripal, deben aconsejarse. Los anticoagulantes orales, diuréticos, digoxina y oxigenoterapia se indicarán si fuese preciso. Los pacientes que sean respondedores al test de vasodilatación realizado durante el cateterismo cardiaco serán candidatos a ser tratados con ADC. Los fármacos específicos de la HAP son: inhibidores de la endotelina (bosentan y ambrisentan), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil), prostaglandinas (epoprostenol iv, treprostinil iv o sc, iloprost inhalado) y los estimuladores de la guanilato ciclasa (riociguat).

Afectación cardiaca

Complicación más frecuente de lo que se piensa y que se asocia a mal pronóstico, el problema es que o no se diagnostica en vida o se hace con demora. En el trabajo de Martini y cols. publicado en 2006 aparecía afectación cardiaca en 8,4% de los pacientes al inicio de la enfermedad y hasta en el 24% a lo largo de la evolución de la misma. Es la causa de muerte más frecuente (50%).

La miocardiopatía es debida a la alteración de la microcirculación coronaria (FRy coronario). El miocardio se va destruyendo y es reemplazado por una fibrosis difusa. Los hallazgos ecocardiográficos son la hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la relajación. Son habituales las alteraciones del ritmo, alteraciones de la frecuencia cardiaca, micro-voltaje, datos de hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones del ST. La RM cardiaca es útil para valorar la fibrosis. La afectación pericárdica, presente en el 30-70% de las necropsias, es infrecuente que tenga repercusión clínica. El derrame pericárdico aparece en el contexto de una insuficiencia cardiaca o renal o de manera aislada, siendo la pericarditis el mayor predictor de mortalidad. Un reciente estudio publicado en 2017 por Dedeoglu y cols. aconseja incorporar la ecocardiografía en 2D/3D para detectar la disfunción diastólica de manera precoz.

Afectación renal

Su frecuencia en la infancia es inferior al 5% silente en muchos casos. La proteinuria es el signo más frecuente; otros hallazgos son disminución del aclaramiento de creatinina, hematuria microscópica e hipertensión no maligna. La crisis renal esclerodérmica hasta hace poco ha sido la primera causa del fallecimiento en adultos y es

una de las complicaciones más graves de la enfermedad, pero su pronóstico ha mejorado mucho desde la introducción de los inhibidores de la ECA (IECA). Consiste en una insuficiencia renal rápidamente progresiva asociada a hipertensión arterial maligna, aunque en ocasiones puede ser normotensiva. Factores predictivos o de mayor riesgo son: la EScd, afectación cutánea rápidamente progresiva, evolución de la enfermedad inferior a cuatro años, Ac anti-ARN pol III, anemia de reciente aparición, problemas cardíacos recientes, toma de altas dosis de corticoides, raza negra y el embarazo. Su manejo requiere que el paciente sea ingresado e iniciarse tratamiento con IECA en pauta ascendente hasta que se normalice la TAD. Si a las 72 horas no se ha normalizado se añadirán ADC. Se iniciará diálisis si desarrolla un grado de insuficiencia renal que lo requiera.

Se trata de una afectación de las arterias de pequeño tamaño y de la microcirculación que se manifiesta en forma de accidentes isquémicos transitorios (AIT), accidente cerebrovascular agudo (ACVA) y alteraciones neuropsicológicas con pérdida de las funciones cognitivas y cuadros de demencia.

Otros aspectos

El síndrome seco (xerostomía y querato-conjuntivitis seca) también es un síntoma habitual y debe preguntarse por dichos síntomas. La biopsia de las glándulas salivares menores demuestra la existencia de fibrosis. La neuropatía periférica más frecuente es la del nervio mediano y cubital. La afectación de los nervios craneales, en particular del trigémino que suele ser bilateral y afectar a la rama inferior del trigémino.

Los síntomas ansiosos y depresivos se observan con frecuencia, sobre todo en pacientes diagnosticados a edad temprana, con úlceras digitales y alto grado de discapacidad.

Los AAN son positivos entre el 80-97% de los casos, con un patrón moteado o nucleolar. La presencia de anticuerpos anticentrómeto es mucho menos frecuente que en los adultos, un 7% frente al 23%. Los anticuerpos anti-topoisomerasa I aparecen 28-34%, los anti-ARN-polimerasa III son muy poco frecuentes y los PM-scl cuando aparecen se asocia a síndromes de solapamiento.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA O MORFEAS

Morfeas lineares o en bandas

Son el tipo de morfeas más frecuentes, 51-65%, se caracterizan porque las lesiones son lineares, en general unilaterales y sin anillo perilesional.

- **Morfea en banda** suele afectar al tronco siguiendo una distribución radicular, es una entidad más rara.

- **Morfea en *coup de sabre*** (golpe de sable). La lesión típica tiene forma triangular afectando a la frente desde el cuero cabelludo a la ceja, de color céreo y consistencia esclerosa. A medida que evoluciona adquiere una coloración marronácea y se adhiere al hueso subyacente.
- **Hemiatrofia facial progresiva de Parry-Romberg** para algunos autores es la misma entidad que la morfea en "golpe de sable". Se produce una hemiatrofia de la piel de la cara del tejido subcutáneo y en ocasiones de los músculos y huesos subyacentes. Se presenta en las dos primeras décadas de la vida y a veces en la primera infancia, dando un aspecto característico asimétrico del rostro. No es infrecuente su coexistencia con otras formas de morfea y se asocia a sintomatología neurológica hasta en un 10% de los casos, la cual puede preceder a la afectación cutánea.

Morfea circunscrita

Corresponde con la antes llamada morfea en placas y representan entre 26-37% del total de las morfeas. Puede presentarse de diferentes maneras, en su forma típica se presenta como una placa de coloración rosa lilácea que se va extendiendo excéntricamente. Posteriormente la parte central se va indurando mientras su color se torna nacarado. En fases más avanzadas nos encontraremos con una placa indurada no dolorosa, redondeada de color porcelana, marfil, rodeada de un halo violáceo que es el "lilac ring", el cual puede desaparecer en estadios más avanzados. En cuanto al número de placas puede variar según los sujetos al igual que su localización.

- **Morfea superficial:** las lesiones se localizan en la dermis.
- **Morfea profunda:** las lesiones se extienden desde la dermis al tejido subcutáneo y afectan a fascia y a músculo.

Morfea mixta

Es cuando se combinan dos o más formas de morfea y según la literatura pueden presentarse hasta en un 15% del total de las mismas.

Morfea generalizada (Figs. 16.8 y 16.9)

También denominada "esclerodermia de múltiples placas", en esta entidad el aspecto de las placas es igual pero son más grandes (> 3 cm de diámetro) y más numerosas (entre 2-7 zonas anatómicas) pudiendo infiltrar la hipodermis y la fascia. Se localizan sobre todo en tronco, abdomen y muslos. Representan el 7-8% de las morfeas. Algunos autores consideran que debe haber al menos una afectación del 30% de la superficie corporal.



FIGURA 16.8. Niña de 9 años afectada de morfea generalizada que afecta a mano derecha.



FIGURA 16.9. Niña de 9 años afectada de morfea generalizada que afecta a pie derecho.

Morfea panesclerosante invalidante del niño

Es una forma agresiva y mutilante que debuta en la infancia con preferencia por el sexo femenino y que afecta a varios miembros. Es poco frecuente, 0,27%, pero muy incapacitante y mutilante. Afecta a la piel, la fascia, los músculos y los tendones. Se trata de bandas escleroatróficas que van confluyendo y formando un bloque, produciendo gran rigidez e impotencia funcional. Cuando se afecta un solo miembro hablaremos de esclerodermia regional monomélica y cuando se afecte el miembro colateral de esclerodermia regional dimélica. Sus complicaciones más frecuentes son las úlceras profundas y carcinomas escamosos.

Otros aspectos

Como ya se ha mencionado al principio de este apartado, el concepto tradicional de EL define a la enfermedad como una patología limitada a la piel y que en raras ocasiones presenta manifestaciones a otros niveles. En este sentido las series publicadas por Zannin y cols. y Zulian y cols. con más 700 casos evidenciaron que los niños con afección ocular presentaban una edad de inicio más joven. Las manifestaciones oculares observadas fueron alteraciones de los párpados y las cejas, uveítis anterior, epiescleritis, estrabismo, pseudopapiledema y problemas de refracción. La afección neurológica fue la segunda en frecuencia, las convulsiones y la cefalea fueron los síntomas más frecuentes pero también se observaron neuropatía periférica, alteraciones en la RM y pseudotumor cerebri. Además se detectaron alteraciones del comportamiento y dificultades en el aprendizaje. En cuanto a la afectación de otros órganos y aparatos hubo artritis, FRy, gastrointestinales, insuficiencia aórtica y alteraciones de las pruebas de función respiratoria.

Se aconseja que a todo niño al que se le diagnostique una EL se descarte la afección de otros órganos, especialmente la ocular y la del sistema nervioso central. También aconsejan realizar determinaciones inmunológicas que incluyan AAN, FR, AAT1, AAC y anticardiolipina. En aquellos pacientes que presenten morfeas lineares se aconseja revisiones oftalmológicas periódicas y realizar un electroencefalograma y, en caso de que este último resulte patológico, hacer una RM craneal. Las pruebas de función respiratoria solo deben realizarse en caso de sintomatología.

En cuanto a la valoración de la actividad de las lesiones, en los últimos años se han evaluado la utilidad de diferentes técnicas como la termografía por infrarrojos y la flujometría con láser Doppler aunque con sensibilidad y especificidad variable según diferentes autores.

En cuanto al tratamiento de la EL es muy variado y depende por un lado del tipo de lesión, pero también varía en función de si el médico tratante es dermatólogo o reumatólogo. Hasta el momento se han utilizado diversas terapias, las cuales han mostrado diferentes grados de evidencia (Tabla 16.4), siendo el MTX el que mayor grado de evidencia ha obtenido hasta el momento.

SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES

Fascitis eosinofílica

Es una entidad rara en la infancia que se caracteriza por la induración de la piel y tejidos subcutáneos, eosinofilia, aumento de los reactantes de fase aguda e hipergammaglobulinemia. A diferencia de los adultos se afectan las manos y los tobillos, predomina en el sexo femenino, hay mayor afectación muscular y menor arti-

TABLA 16.4. Tratamientos en morfea

	GE
Dosis bajas UV-A1	1-
Dosis medias UV-A1 20 J/cm ²	1-
Banda estrecha UV-B	1-
Baños PUVA	3
PUVA oral	3
Calcitriol oral	3
Calcitriol tópico 0,005%/12 horas	1-
Tacrolimus tópico 0,1%	3
Metotrexato + corticoides sistémicos	1+
Mofetil micofenolato	3
Bosentan	3
Imiquimod tópico	3
Intervención quirúrgica	3

GE: grado de evidencia; UV: ultravioleta; PUVA: psoraleno ultravioleta.

cular y mejor pronóstico que en adultos. El tratamiento debe realizarse con corticoides sistémicos y metotrexato.

Enfermedad injerto contra huésped

En todos los casos se produce la afectación cutánea pero, a diferencia de la ES y la EL, todas las regiones cutáneas suelen afectarse de forma simultánea. Habitualmente no hay FRy pero la afectación articular y las contracturas sí suelen estar presentes. En ocasiones hay afectación bronquial o bronquiolar. Los AAN pueden

positivizarse de manera transitoria. La terapia utilizada incluye la corticoterapia, los inmunosupresores especialmente el tacrolimus, MTX y el MMF. En las lesiones de tipo liquenoide también se ha empleado los rayos UVA con psoralenos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adrovic A, Oztunc F, Barut K, Koka A, Gojak R, Sahin S, et al. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015; 15: 30-5.
- Aranegui B, Jiménez-Reyes J. Morphea in childhood: An update. *Actas Dermosifiliogr.* 2018; 109: 312-22.
- Dedeoglu R, Adroviç A, Oztunç F, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. New insights into cardiac involvement in juvenile scleroderma: A three-dimensional echocardiographic assessment unveils subclinical ventricle dysfunction. *Pediatr Cardiol.* 2017; 38: 1686-95.
- Földvari I. New developments in juvenile systemic and localized scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 39: 905-20.
- Hedrich CM, Fiebig B, Hahn G, Suttrop M, Gahr M. Presentations and treatment of childhood scleroderma: localized scleroderma, eosinophilic fasciitis, systemic sclerosis, and graft-versus-host disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2011; 50: 604-14.
- Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobse HT, et al; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Localized Scleroderma Workgroup. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 1175-85.
- Li SC. Scleroderma in children and adolescents: Localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 757-81.
- Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; 31: 576-95.

Raynaud, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedades indiferenciadas

Raquel Martín Domenech, Maria Pina i Jover

FENÓMENO DE RAYNAUD

Introducción

El fenómeno de Raynaud (FRy) se define como una respuesta vascular exagerada, consistente en una vasoconstricción anormal de las arterias digitales y las arteriolas cutáneas, que puede aparecer de manera espontánea o de forma secundaria a la exposición a temperaturas frías o al estrés emocional. Un episodio típico se caracteriza por frialdad de los dedos de las manos o pies, aunque también pueden verse involucradas otras partes acras como las orejas, la nariz, la cara, las rodillas o los pezones. Se acompaña de cambios sucesivos en la coloración cutánea en tres fases diferenciadas: pálida, cianótica e hiperémica.

Según su asociación etiopatogénica el FRy se divide en primario o secundario.

El Raynaud primario, se origina por cambios funcionales en los vasos sanguíneos distales sin asociación con ninguna enfermedad de base. Se atribuye, principalmente, a una hiperactividad simpática con un desbalance entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Una liberación insuficiente del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, potente vasodilatador, se agrava con la liberación de sustancias vasoconstrictoras relacionadas con el frío y el estrés (catecolaminas, endotelina-1, etc.). Tiene un curso generalmente benigno y no implica daños irreversibles.

El Raynaud secundario, se asocia a un trastorno de base que disminuye el flujo sanguíneo distal. Generalmente ocurre en presencia de procesos tales como: las enfermedades reumáticas autoinmunes [esclerosis sistémica (ES); lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); síndrome de Sjögren (SS); dermatomiositis (DM)], aunque también puede relacionarse con traumatismos repetidos, fármacos, infecciones, enfermedades metabólicas (crioglobulinemia, ate-

roesclerosis), o exposición a agentes químicos (tabaco); si bien estos últimos son infrecuentes en pediatría. El Raynaud secundario tiene una mayor morbimortalidad y puede ocasionar úlceras digitales y gangrena.

Epidemiología

El FRy es raro en niños. La estimación de su prevalencia real está dificultada por la ausencia de pruebas diagnósticas estandarizadas, además de por un fenómeno relativamente frecuente en niños que es la acrocianosis, respuesta fisiológica al frío típica de lactantes y niños pequeños para preservar calor y que podría actuar como factor confusor. En ella se producen frialdad y cambios de coloración simétricos de manos y pies simulando la afectación del Raynaud. Sin embargo, son poco persistentes y mal delimitados, no dolorosos y no suelen ir precedidos de palidez previa.

A pesar de la escasez de datos en la edad pediátrica la edad de máxima incidencia es la adolescencia, con una mayor predisposición en niñas a partir de la menarquia debido a la influencia hormonal. A partir de los 15 años la prevalencia aumenta considerablemente hasta alcanzar tasas similares a los adultos (3-5%).

Según diversos estudios entre el 61-70% de los pacientes pediátricos con esclerosis sistémica juvenil (ESj) debutan con un FRy como síntoma principal, incrementándose la incidencia progresivamente hasta el 100% de pacientes en la edad adulta. Para la EMTC se encuentra entre el 58% de pacientes al debut y para la dermatomiositis juvenil (DMj) en el 16% de casos.

Clínica

La disminución del flujo sanguíneo distal conlleva una palidez rápida y delimitada de la zona afecta. Típicamente empieza en un único dedo y se extiende de forma simétrica a ambas manos, posteriormente la piel se vuelve cianótica debido a la hipoxia tisular. Tras el recalenta-

miento, la fase isquémica perdura unos 15-20 minutos, se produce la hiperemia regional. (Fig. 17.1).

Los síntomas derivados de la disminución del flujo sanguíneo son el hormigueo, entumecimiento, torpeza y dolor de dedos. En los casos leves, el recalentamiento y la reducción del estrés revierten la sintomatología. Los signos de isquemia pueden verse en pacientes con Raynaud más severo y se caracterizan por dolor y ulceración cutánea distal de los dedos.

Algunos pacientes pueden exhibir además un *livedo reticularis* durante la respuesta al frío.

Diagnóstico

Debemos sospechar un FRy ante una hipersensibilidad inusual de los dedos al frío con cambio de coloración asociada (pálida y/o cianótica). No se dispone de pruebas complementarias que permitan el diagnóstico, siendo este predominantemente clínico. Con el acceso actual a cámaras digitales, es de gran ayuda la iconografía que aportan las familias en el momento de la consulta, ya que no se recomienda ningún tipo de prueba de provocación.

Lo más importante es discriminar el FRy primario del secundario, dadas las implicaciones pronósticas y de morbimortalidad que conlleva. La herramienta fundamental es una **historia clínica** adecuada a la edad del paciente (edad de presentación y factores precipitantes, dedos involucrados, grado de afectación y simetría, presencia de úlceras digitales) y un **examen físico** que permita detectar signos y síntomas sugestivos de una enfermedad del tejido conectivo asociada u otros trastornos que puedan ser causantes del FRy. Debemos investigar la presencia de fiebre, artralgias, artritis, mialgias, disfagia, exantemas, afectación cardiopulmonar o alteraciones neurológicas; de modo que si se sospecha un trastorno autoinmune subyacente se realicen estudios analíticos y pruebas organoespecíficas.

La determinación de **autoanticuerpos** puede ser de gran ayuda para definir si existe algún tipo de trastorno secundario asociado al FRy. Ante el diagnóstico provisional de un Raynaud primario deben realizarse al menos 2 determinaciones de anticuerpos antinucleares (ANA),



FIGURA 17.1. Síndrome de Raynaud en paciente de 14 años con EMTC. (Fuente: R. Martín).

con una separación mínima de 3 meses. Si bien un título bajo es común en la población sana general (30%), a medida que crecen los títulos ($>1/160$) la presencia de una enfermedad autoinmune se hace más probable. Si son positivos ($>1/80$ en 2 determinaciones separadas 3 meses) deben solicitarse como cribado anticuerpos específicos de enfermedades del tejido conectivo posibles: anti-centrómero, anti-DNA y ENA (anti-Scl 70, anti-Ro, anti-La, RNP, Sm) (Tabla 17.1).

TABLA 17.1. Autoanticuerpos característicos de cada conectivopatía.

Enfermedad autoinmune	Autoanticuerpo
Lupus eritematoso sistémico	Anti-DNA, Sm, Ro, La
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Anti-RNP
Enfermedad de Sjögren	Anti-Ro, anti-La
Esclerodermia difusa	Anti-Scl 70, anti-centrómero y anti-RNA polimerasa III
Síndrome antisintetasa (variante DMj)	Anti-Jo1

La **capilaroscopia** es una herramienta útil para distinguir el Raynaud primario del secundario y se debe realizar en todos los pacientes (siempre que sea posible). Se han descrito cambios característicos, muy prevalentes, en la capilaroscopia de niños con enfermedades del tejido conectivo, como alteraciones de la morfología, densidad de los capilares, flujo capilar, plexo venoso y área pericapilar. El patrón más estudiado es el asociado a esclerosis sistémica, con disminución de la densidad de vasos, la presencia de megacapilares y también de áreas avasculares.

Además, existen cambios inespecíficos en la microvasculatura de niños sanos y variantes de la normalidad relacionadas con la edad que deben conocerse; por ejemplo, los niños pequeños suelen tener menor densidad y capilares más anchos que los mayores y los adultos.

Pronóstico y seguimiento

La pregunta que debemos hacernos es: ¿cuántos niños con FRy desarrollarán una enfermedad del tejido conectivo a lo largo de los años? Según un estudio observacional prospectivo elaborado con 250 pacientes pediátricos la tasa de incidencia se estima en un 23,6%, con una media temporal de entre 1-6 años. Un niño con FRy y autoanticuerpos específicos ESj y/o anomalías específicas en la capilaroscopia, tiene un riesgo muy elevado de desarrollar patología del espectro de la esclerodermia.

El FRy primario puede llegar a remitir espontáneamente en más de un 50% de los casos, sobretodo controlando los factores desencadenantes. No así los casos de Raynaud secundario donde el curso clínico dependerá de la evolución de la enfermedad de base.

El grupo de trabajo sobre esclerosis sistémica juvenil de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica recomienda con un nivel de evidencia 3-4 y un grado de recomendación D que:

- Los pacientes con ANA negativo y capilaroscopia normal se revisen anualmente.
- Los pacientes ANA positivo con el resto de autoanticuerpos negativos y la capilaroscopia normal reciban una evaluación cada 6 meses.
- Si los ANA y los anticuerpos específicos de una enfermedad del tejido conectivo son positivos, debe evaluarse al paciente de forma dirigida cada 3 meses, independientemente de la capilaroscopia. Si, por otro lado, los ANA son positivos, el resto de autoanticuerpos negativos y la capilaroscopia muestra hallazgos específicos de enfermedad de base, también se revisará al paciente cada 3 meses.
- Si los ANA son negativos y hay hallazgos patológicos pero inespecíficos en la capilaroscopia, haremos seguimiento cada 6 meses.

Tratamiento

El manejo práctico del FRy depende de la gravedad de los síntomas derivados de la isquemia, las limitaciones para la vida diaria que presenten los pacientes y la presencia o no de una enfermedad subyacente. Debido a la escasez de estudios realizados en niños, las diversas modalidades terapéuticas provienen de la experiencia clínica en adultos. No obstante, el tratamiento farmacológico debería restringirse a los casos más graves.

El FRy no complicado suele responder al **tratamiento conservador**, basado en evitar la exposición a bajas temperaturas y proteger la piel de zonas expuestas durante las estaciones frías. La protección no debe centrarse únicamente en las manos y los pies sino en todo el cuerpo, para evitar la vasoconstricción periférica. Deben usarse guantes, calcetines adecuados, gorros y bufandas. Además, deberían evitarse fármacos que favorezcan la vasoconstricción (como los beta-bloqueantes) y otras sustancias nocivas como el humo del tabaco y el alcohol. Se recomienda minimizar las situaciones que supongan estrés emocional para el paciente.

En caso de fracaso del tratamiento conservador, pueden usarse fármacos que actúen como vasodilatadores periféricos, aumentando el flujo sanguíneo distal y reduciendo los episodios de isquemia. Los **fármacos** más usados en niños con FRy leve-moderado son los calcioantagonistas (nifedipino o amlodipino), que han demostrado disminuir la frecuencia y severidad de los brotes. Otra opción es el iloprost, un análogo sintético de las prostaglandinas que también inhibe la agregación plaquetaria y que se administra vía intravenosa; es efectivo en pacientes más graves con úlceras digitales y trastornos autoinmunes de base (sobre todo en esclerodermia). El tratamiento inmunosupresor de la enfermedad de base, combinado con fármacos vasodilatadores como el iloprost puede ayudar a prevenir y controlar la severidad de los síntomas en caso de FRy secundario severo (gangrena y amputaciones).

Otras opciones son la nitroglicerina tópica, cuyo uso está limitado por los efectos secundarios que ocasiona (cefalea e hipotensión), el trinitrato de glicerol tópico (mejor tolerado) y los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil y tadalafilo).

Existen otros fármacos empleados en adultos con resultados variables sobre los cuales no existe demasiada experiencia en pediatría (antagonistas del receptor de la angiotensina 1, inhibidores de la recaptación de serotonina, antagonistas del receptor de la endotelina, alfa-bloqueantes, toxina botulínica). Otra alternativa terapéutica, que se emplean en casos muy restringidos, es la simpatectomía periarterial que presenta pocos efectos secundarios y excelentes resultados a medio plazo.

TABLA 17.2. Criterios de clasificación de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

Sharp	Alarcón-Segovia	Kasukawa
Mayores: - Miositis severa - DLCO < 70% y/o hipertensión pulmonar y/o biopsia proliferación vascular - Fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica - Edema manos o esclerodactilia - Anti-RNP + y Anti-Sm – Menores: - Alopecia - Leucopenia < 4.000 - Anemia - Trombocitopenia - Pleuritis/Pericarditis - Artritis - Neuralgia del trigémino - Rash malar - Miositis - Historia de edema manos	Serológico: - Anti-RNP > 1:1,600 Clínica: - Edema manos - Sinovitis - Miositis provada por enzimas musculares o biopsia - Fenómeno de Raynaud - Acroesclerosis con o sin esclerosis sistémica proximal	Síntomas comunes: - Fenómeno de Raynaud - Edema dedos Anti-RNP Síntomas: Lupus eritematoso sistémico (LES) - Poliartritis - Adenopatías - Rash malar - Pleuritis/pericarditis - Leucopenia o trombopenia Esclerodermia (ES) - Esclerodactilia - Fibrosis pulmonar/Reducción DLCO - Patrón restrictivo en PFR - Dilatación esofágica o hipomotilidad Polimiositis (PM) - Debilidad muscular/Elevación enzimas hepáticas o EMG con patrón miopático
Diagnóstico		
EMTC: 4 criterios mayores que incluyan la autoinmunidad Probable: 3 mayores o 2 mayores y 1 menor con la autoinmunidad	EMTC: Serología y al menos 3 criterios clínicos	EMTC: 1 síntoma común, anti-RNP y al menos un signo de LES o ES o PM

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; DLCO: difusión monóxido de carbono; RNP: ribonucleoproteína; Sm: smith; PFR: pruebas de función respiratoria.

Modificada de: Cassidy JT, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Introducción

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad rara que puede mostrar rasgos clínicos de artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia (ES), dermatomiositis/polimiositis (DM/PM), sin llegar a cumplir criterios para ser diagnosticadas de estas entidades. Presenta desde el punto de vista analítico, anti-U1RNP de forma característica. En los últimos años, distintas cohortes han descrito su asociación con determinados serotipos del HLA como el DR2, DR4 y más recientemente el HLA-B18 (con afectación pulmonar en EMTC). Todo ello ha llevado a que tome más consistencia la idea de que se trata de una entidad independiente.

Solo el 23% de los casos de EMTC se inician durante la infancia.

Es una enfermedad rara, su frecuencia varía del 0,1% al 0,5%, según las series, la edad media de inicio es a los 11 años (rango entre 2 y 16). Más frecuente en mujeres 6:1 y sin diferencias entre las distintas etnias.

Criterios de clasificación y diagnóstico

Los criterios de clasificación para la EMTC se han evaluado en adultos, no están validados en niños, pero se usan de forma habitual (Tabla 17.2). Se han intentado realizar comparaciones en la aplicabilidad de los diferentes criterios basándose en la evolución y progresión a otras conectivopatías a lo largo del tiempo, pero los resultados han sido contradictorios. En común todos tienen la presencia de títulos de anti-U1-RNP a títulos altos como marcador de enfermedad.

A la hora de diagnosticar a un paciente, es fundamental realizar una **historia clínica** detallada al inicio de la sintomatología. Se llevará a cabo una **exploración física** y

una **analítica** completa que incluya hemograma, enzimas musculares, reactantes de fase aguda, complemento y orina con sedimento; pruebas de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares (ANA), anti-RNP y anti-Sm). Los títulos de ANA suelen estar altos al inicio y el marcador serológico de la enfermedad es el anti-U1RNP, más concretamente anticuerpos dirigidos frente a U1snRNP y U1RNA (estos últimos no están estandarizados). Si bien cabe recordar que pueden estar presentes a títulos bajos en otras patologías. Otros como el factor reumatoide (FR), anti-Smith (Sm), anti-DNA, anti-Ro y anti-La pueden estar presentes. La presencia de beta 2 glicoproteína I se ha relacionado con HTP en adultos, pero no se ha reproducido en niños.

La realización de **otros exámenes complementarios** que se deben realizar al debut de la enfermedad incluyen, capilaroscopia, pruebas de función respiratoria (PFR) y ecocardiografía. En función de la clínica o para excluir otras patologías, se decidirán los estudios complementarios necesarios.

Clínica

Las manifestaciones más comunes de la EMTC en la edad pediátrica son: artralgias/artritis, fenómeno de Raynaud (FRy) presente en el 85% de los casos, miositis, edema de manos, esclerodactilia y dismotilidad esofágica (Tabla 17.3).

La poliartritis se da más cuando existe factor reumatoide (FR) asociado.

Las manifestaciones cutáneas como *rash*, fotosensibilidad, hiper o hipopigmentación y teleangiectasias se presentan hasta en 1/3 de los pacientes al inicio de la enfermedad; en caso de presentarse los cambios esclerodermiformes son más tardíos.

También es frecuente en el debut la afectación muscular con elevaciones de las enzimas musculares moderadas y síntomas de reflujo secundarios a hipomotilidad esofágica.

Las manifestaciones hematológicas son frecuentes: anemia, leucopenia y trombopenia (que puede ser más severa que en adultos).

La afectación pulmonar en niños es frecuente pero prácticamente asintomática y se detecta al realizar pruebas de función respiratoria (PFR). Se ha descrito que hasta un 69% de los pacientes presentan alteración en alguno de los parámetros, siendo el más frecuente la disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad vital forzada (CVF). En la cohorte de Hetlevik y cols., la prevalencia de enfermedad intersticial pulmonar (EPI) era del 27%. Al correlacionar los hallazgos de las PFR con la EPI, observaron que existía más relación con la CVF y TLC, que con la DLCO. Esto puede ser debido a la influencia de otras causas como enfermedad vascular pulmonar o cambios estructurales en las membranas alveolares. La

TABLA 17.3. Características clínicas de la enfermedad mixta del tejido conectivo.

Clínica de al menos dos de las siguientes enfermedades (sin cumplir criterios de clasificación)

- Artritis idiopática juvenil
- Lupus eritematoso sistémico juvenil
- Esclerodermia sistémica
- Dermatomiositis juvenil

Hallazgos serológicos

- Títulos altos de anticuerpos frente a U1snRNP y polipéptidos 70-kD A y C
- Anticuerpos anti-U1RNA.

Presencia de HLA-DR4 o DR 2

snRNP: ribonucleoproteínas pequeñas moléculas; HLA: antígeno de histocompatibilidad.

Modificada de: Cassidy JT, et al. Textbook of pediatric rheumatology, 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.

EPI es más estable en niños y el parénquima afectado no suele superar el 10% en la mayoría de los casos, pero debe ser vigilada durante la evolución de la enfermedad.

La afectación renal es baja, pero mayor que en los adultos con EMTC.

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es menos frecuente que en los adultos, aunque es una de las principales causas de mortalidad.

Pronóstico y evolución

Existe una gran variabilidad entre los estudios analizados, el número reducido de pacientes, los criterios de inclusión, el tiempo de seguimiento o los parámetros evaluados, dificultan la interpretación de los datos obtenidos.

Los pacientes alcanzan la remisión (con o sin tratamiento) del 3% al 27% de los casos, la mayoría llevan un curso favorable, aunque persisten con actividad de la enfermedad a los 10 años y en menos del 15% la evolución es desfavorable.

La morbimortalidad en los pacientes con EMTC parece menor que en otras enfermedades reumáticas autoinmunes (ERAs), pero existe. Se relaciona con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y con la afectación pulmonar, patrón restrictivo y disminución de la DLCO, con escasa presencia de síntomas al inicio, lo que retrasa el diagnóstico.

La trombopenia es más refractaria que en adultos a la terapia convencional. Otras comorbilidades presentes en pacientes con enfermedades crónicas, como la depresión y ansiedad, están incrementadas en estos pacientes.

Ante el uso de corticoesteroides (CE) a dosis altas se debe vigilar la osteonecrosis y el retraso del crecimiento.

Tratamiento

El tratamiento de la EMTC debe ir encaminado a tratar la clínica predominante, en un inicio suele ser suficiente con bajas dosis de corticoesteroides, antipalúdicos como la hidroxicloroquina e incluso metotrexato para las manifestaciones articulares.

Medidas conservadoras para el FRy como se ha explicado previamente en este capítulo, siendo el nifedipino el fármaco más empleado. En casos graves con afectación renal o neurológica puede ser necesario el uso de ciclofosfamida ajustada por superficie corporal.

Las terapias emergentes para HTP en adultos, incluidos los análogos de prostaciclina y antagonistas de los receptores de la endotelina, también podrían utilizarse en pediatría.

Otros tratamientos como terapias con deplección de linfocitos B no han sido evaluados en edad pediátrica aunque existen casos aislados, al igual que con inhibidores de la IL-6.

ENFERMEDADES INDIFERENCIADAS

Introducción

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) son infrecuentes en la infancia, pero se sabe que hasta un 25% del total, no van a poder ser diagnosticadas de LESj, ESj, DMj/PM, SSj, AIJ con los criterios de clasificación actuales, aun presentando manifestaciones clínicas y/o analíticas de ERA, este grupo engloba lo que conocemos como enfermedades indiferenciadas del tejido conectivo (EITC). En adultos existen criterios preliminares propuestos por Mosca y cols., que incluían ANA positivos, manifestación de ERA sin cumplir criterios definidos, enfermedad de más de 3 años de evolución; además, excluyeron algunos rasgos clínicos o serológicos específicos, disminuyendo de esta manera al 13% el porcentaje de los diagnósticos.

Clínica

La mayoría de las manifestaciones de los pacientes con EITC son leves e inespecíficas, sobre todo mucocutáneas, articulares y fenómeno de Raynaud. Se ha descrito, enfermedad pulmonar intersticial (EPID) tipo neumonía intersticial no específica (NINE) al inicio de la enfermedad precediendo en años a otras manifestaciones. Dentro de estos pacientes, existe un subgrupo con ANA o autoanticuerpos específicos y escasas manifestaciones extra-pulmonares cuya respuesta pulmonar puede ser mejor que las EPID sin rasgos autoinmunes. El término IPAF (*Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*) designa pacientes con EPID no clasificada y rasgos autoinmunes. Hasta en un tercio de estos pacientes subyace una EITC, son más jóvenes y con predominio en mujeres. Entre las

alteraciones inmunológicas presentan ANA positivos entre el 58-90% de pacientes, anti-Ro 52 y anti-RNP.

Evolución y pronóstico

Su evolución puede ser a remisión, ERAS definida o en la mayoría de los casos permanecer como EITC. Pueden predecir la progresión a ERAS definida las alteraciones hematológicas, ANA a títulos altos o alteraciones capilares al inicio. La morbilidad estará en relación con el grado de afectación y la severidad del cuadro que presente el paciente.

Tratamiento

En la EITC el tratamiento va orientado a controlar las manifestaciones clínicas y se extrapolan de las otras enfermedades autoinmunes. El uso de antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides a dosis bajas y antipalúdicos suelen ser suficientes para el control de la enfermedad. En casos de déficit de vitamina D, se debe suplementar, ya que se ha observado que puede inhibir la evolución hacia una ERA definida en algunos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- Berard RA, Laxer RM. Pediatric mixed connective tissue disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18: 28.
- Fleck DE, Hoeltzel MF. Hand and foot color change: diagnosis and management. *Pediatr Rev.* 2017; 38: 511-9.
- Hetlevik SO, Flato B, Aalokken TM, Lund MB, Reiser S, Mynarek GK, et al. Pulmonary manifestations and progression of lung disease in juvenile onset mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2018; 46: 93-100.
- Ortega E, Garrido M. Fenómeno de Raynaud en pediatría. *Reumatol Clin.* 2016; 12: 342-4.
- Pain CE, Constantin T, Toplak N, Moll M, Iking-Konert C, Piotto DP, et al. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 Suppl 100: S200-6.
- Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary Raynaud phenomenon: a follow up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23: 437-42.
- Pepmueller PH, Lindsley CB, Cassidy JT. Mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editores). *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 448-57.
- Rigante D, Fastigi M, Ricci F, D'Errico F, Bracci B, Guerreiro C. Handy hints about Raynaud's phenomenon in children: a critical review. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34: 235-9.
- Russo RA, Katsicas MM. Clinical characteristics of children with juvenile systemic sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007; 5: 6.
- Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, and mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatric Clin North Am.* 2018; 65: 711-37.

Evaluación y seguimiento: pruebas complementarias e índices de actividad y daño

Vicenç Torrente Segarra, M^a Enriqueta Peiró Callizo

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO INICIO EN EDAD INFANTIL (LESj)

El LESj es una enfermedad autoinmune crónica que precisa de controles clínicos habituales para control de posibles brotes de la enfermedad y medicación indicada.

Exploraciones complementarias específicas

Biomarcadores

El aumento de la velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, ferritina, anticuerpos anti-DNA, la hipergammaglobulinemia monoclonal o el descenso del complemento (C3, C4, CH-50) son potenciales indicadores de brote, al igual que la anemia relacionada con trastorno crónico, la anemia hemolítica (Coombs positivo), la leuco-linfopenia y la plaquetopenia. En orina, debe estudiarse la presencia de proteinuria (determinación de 24 horas), hematuria y cilindros celulares.

Índices de actividad

Global

1. *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA SLEDAI)*. Permite monitorizar la enfermedad aunque puede no calcular correctamente la evolución de las distintas manifestaciones clínicas. Sí aporta un valor numérico que establece un grado de 'actividad' clínica del LESj, aunque varíen los dominios que permiten establecer dicho valor. Debe realizarse como resumen de las semanas previas al control clínico, es de rápida ejecución y se recomienda realizarlo semestralmente. Su puntuación categoriza la actividad clínica: 0, remisión; 1-5, actividad leve; 6-10, actividad moderada; y > 10, actividad grave. Aunque no es un cuestionario específico para población infantil, sí se ha validado en pacientes con LESj. Sus principales debilidades son que pondera en exceso manifestaciones neuro-psiquiátricas, es

menos exhaustivo, no gradúa gravedad de cada manifestación en particular y no sectoriza por sistemas, por lo que no refleja claramente qué está pasando. (Ver índice completo en Fig. 18.1).

Específica de órgano

1. *British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG)*. Recoge la actividad clínica de los 28 días previos a su realización, su resultado es categórico y transicional, lo que permite una buena correlación con cada manifestación (dominio) en particular y detecta los brotes de la enfermedad, pero requiere mucho tiempo para su realización. Así mismo, permite elaborar decisiones de tratamiento en base a su resultado. Su puntuación global varía entre 0-108 puntos, pero es interesante observar cualitativamente la presencia de categorías A ('Alert', indica inicio de corticoides a dosis altas e inmunosupresores o anti-coagulantes), B ('Beware', indica reducción de corticoides a dosis bajas-medias y/o mantenimiento inmunosupresores), C ('Calm', no exige cambios de tratamiento o bien un tratamiento sintomático), D ('Discount', sistema afectado en el pasado pero no en la actualidad) o E ('No evidence', ausencia de afectación de ese sistema en cualquier momento de la enfermedad) en cada dominio evaluado. Incluye parámetros analíticos y clínicos menos habituales en la práctica diaria.

Índices de daño acumulado

1. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics-American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus (SLICC/ACR DI)*. Evalúa cambios irreversibles en 12 dominios, y su mayor puntuación asocia mayor mortalidad. La puntuación entre 0-45 incluye manifestaciones que en población infantil son potencialmente 'reversibles' (por ejemplo, osteonecrosis avascular) (Fig. 18.2). Por

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos.
8		Sd. orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	> 5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0,5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti-DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTUACIÓN TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

FIGURA 18.1.
Safety of
Estrogens in
Systemic Lupus
Erythematosus
National
Assessment
Systemic Lupus
Erythematosus
Disease Activity
Index (SELENA
SLEDAI).

este motivo, PRINTO ha propuesto una versión modificada específica para LESj, pendiente de validación (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20623>). Esta versión evalúa alteraciones del desarrollo estado-ponderal, esenciales en pacientes pediátricos. Se recomienda aplicarlo anualmente.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

El control de actividad, prevención de daño y mejora de calidad de vida, exigen la monitorización fiable y vali-

dada por un *conjunto básico de parámetros, biomarcadores y pruebas de imagen*. Todos ellos permitirán medir la *respuesta al tratamiento*.

Conjunto básico de parámetros de evaluación (CBP)

Paralelamente, IMACS (*International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group*) y PRINTO (*Paediatric Rheumatology International Trials Organization*) han desarrollado y validado un CBP aprobados por

Item	Score	Puntuación
Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica	1	
Neuropsiquiátrico		
Afectación cognitiva (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor	1	
Convulsiones que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV (score 2 si > 1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)	1	
Mielitis transversa	1	
Renal		
Filtrado glomerular medido o calculado < 50%	1	
Proteinuria > 3,5 g/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3	
Pulmonar		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
Cardiovascular		
Angina o bypass coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si > 1)	1(2)	
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1	
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
Sistema vascular periférico		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo, pérdida de dedos o miembros). Score 2 si > 1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o estasis venoso)	1	
Gastrointestinal		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si > 1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
Musculoesquelético		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si > 1	1(2)	
Cutáneo		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
Fallo gonadal prematuro	1	
Diabetes (indistintamente del tratamiento)	1	
Malignidad (excluyendo displasia). Score 2 si > 1	1(2)	
Total		
Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.		

FIGURA 18.2.
Systemic Lupus
International
Collaborating
Clinics-American
College of
Rheumatology
Damage Index for
Systemic Lupus
Erythematosus
(SLICC/ACR DI).

TABLA 18.1. Conjunto básico de parámetros de medida de actividad de la DMJ.

	Medidas de evaluación	IMACS	PRINTO
Valoración global del médico	Escalas de Likert o EVA	Sí	Sí
Valoración global del paciente	Escalas de Likert o EVA	Sí	Sí
Fuerza muscular	• MMT con escala de 0 a 10 puntos o 0-5 puntos ampliada para incluir músculos proximales, distales y axiales	Sí	Sí
	• CMAS	No	Sí
Función física	• CHAQ	Sí	Sí
	• CMAS		
Enzimas musculares	≥ 2 enzimas elevadas: CPK, LDH, Adolasa, AST, ALT	Sí	No
Evaluación global de actividad muscular y extramuscular	• <i>Myositis Disease Activity Assessment Tool</i> para evaluación extramuscular: piel, esqueleto, gastrointestinal, pulmón, corazón y constitucional	Sí	Sí
	• DAS	No	Sí
Calidad de vida relacionada con la salud	CHQ-PF50 Physical Summary score	No	Sí

EVA: Escala Visual Analógica; MMT: Muscle Manual Testing; CMAS: Childhood Myositis Assessment Scale; DAS: Disease Activity Score; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CHQ-PF50: Health Questionnaire-Parent Form de 50 ítems.

TABLA 18.2. Conjunto básico de parámetros de medida de daño de la DMJ.

	Medidas de evaluación	IMACS	PRINTO
Valoración global del médico	EVA	Sí	Sí
Valoración global del daño	<i>Myositis Damage Index</i>	Sí	Sí
Fuerza muscular	CMAS	Sí	Sí
Función física	CHAQ	Sí	Sí
Crecimiento y desarrollo	Altura, peso, menarquía y estadio pubertad de Tanner	Sí	Sí
Calidad de vida relacionada con la salud	CHQ-PF50 Physical Summary score	Sí	No

EVA: Escala Visual Analógica; MMT: Muscle Manual Testing; CMAS: Childhood Myositis Assessment Scale; DAS: Disease Activity Score; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CHQ-PF50: Health Questionnaire-Parent Form de 50 ítems

ACR y EULAR que miden actividad, daño y resultados referidos por los pacientes (*Patient Reported Outcomes Measures*, PROMs) (Tablas 18.1 y 18.2). Incluyen la valoración global de actividad (VGA) por médico y paciente, la fuerza muscular (FM) medida con el MMT-8 por IMACS y el CMAS (*Childhood Myositis Assessment Scale*) por PRINTO, la función física medida con el CHAQ, la actividad global extramuscular con el *Myositis Disease Activity Assessment Tool* (MDAAT) por el IMACS y el DAS (*Disease Activity Score*) por PRINTO, las enzimas musculares solo incluidas en IMACS, la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud medida por PRINTO y la valoración global de daño (MDI, *Myositis Damage Index*). Se ha consensuado el peso de cada parámetro en la evaluación de la actividad, siendo la

FM el más importante, seguido de la VGA por el médico y de la actividad extramuscular en último lugar. Todos disponibles en: www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/index.cfm.

Valoración global de actividad medida por el médico (VGM) y el paciente (VGP)

1. Escala Visual Analógica (EVA: 0-10 cm).

Fuerza muscular

1. MMT-8 (*Muscular Manual Testing*): preferido en mayores de 4 años, evalúa 8 grupos musculares (flexores cuello y, unilateralmente, deltoides, bíceps, extensores muñeca, glúteo mayor y medio, cuádriceps, dorsiflexores tobillo). Puntúa de 0 a 80.

2. El CMAS (*Childhood Myositis Assessment Scale*): mediante 14 ejercicios mide fuerza, resistencia y función. Es de elección en los menores de 4 años. Puntúa de 0 a 52.

Función física

1. *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) (rango 0-3).
2. CMAS.

Actividad global extramuscular

1. *Myositis Disease Activity Assessment Tool* (MDAAT): Evalúa 7 aspectos (síntomas constitucionales, afectación muscular, cutánea, articular, gastrointestinal, pulmonar y cardiovascular) combinando 2 índices: MYOACT (*Myositis Disease Activity Assessment Visual Analog Scale*) que aplica la EVA al grado de afectación en cada apartado y MITAX (*Myositis Intention to Treat Activities Index*) (rango 0-63) que valora la actividad del último mes, guiando la intención terapéutica del médico.
2. *Disease Activity Score* (DAS): valora musculatura esquelética y orofaríngea, piel y vasculitis cutánea (rango 0-20).

Enzimas musculares

En los brotes de la DMJ, los enzimas musculares (CPK, LDH, aldolasa, GOT, GPT) pueden elevarse, pero con frecuencia permanecen normales.

Calidad de vida relacionada con la salud

1. CHQ-PF50 (*Child Health Questionnaire-Parent Form*, de 50 ítems), cuestionario sobre bienestar físico y psicológico, vida participativa y efectos psico-sociales en la familia contestado por los padres y autocumplimentado por el niño.

Medida de daño

Miden cambios persistentes en la anatomía, fisiología o función presentes un mínimo de 6 meses, debidos a actividad de la enfermedad, yatrogenia u otras comorbilidades.

1. MDI puntúa 11 aspectos (músculo, esqueleto, piel, digestivo, respiratorio, cardíaco, vascular periférico, endocrino, ocular, infección, enfermedad maligna) valorando su presencia o ausencia y su gravedad mediante una EVA.

Biomarcadores y pruebas de imagen

Biomarcadores

Las enzimas musculares reflejan mal la actividad de la DMJ. La ferritina alta puede ser indicador de neumatopatía

intersticial. Los niveles séricos y expresión en músculo de IL-6, IL-17, IL-23, citocinas relacionadas con IFN- γ y la Galectina 9 se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Pruebas de imagen

1. Radiología simple: detecta afectación intersticial pulmonar, infección y calcinosis.
2. Ecografía: más inocua en detección de calcinosis, edema muscular y afectación articular.
3. Resonancia magnética: capaz de evaluar, en ausencia de cambios enzimáticos, actividad inflamatoria y/o daño muscular cuantificable según varias escalas, guiando decisiones terapéuticas.

Videocapilaroscopia

Es útil en el seguimiento de la actividad de la DMJ, siempre corregido por el aumento, con la edad, de la densidad de capilares de población infantil sana. Se correlaciona significativamente con parámetros de actividad, daño y calidad de vida (DAS cutáneo y muscular, CMAS, MDI, CHAQ). A los 16,8 años de evolución, es anormal en 36-40% de las DMJ. Las alteraciones evaluadas son:

- El número de capilares disminuido (NCD), constante al inicio de la DMJ, con tratamiento se normaliza en el 50% de los casos en el primer año. A medio y largo plazo indica enfermedad activa en piel y músculo. A los 16,8 años el 36% de las DMJ tienen un NCD.
- La neovascularización, presente en patrones de esclerodermia activos y tardíos, se puede observar en el 73% de los niños a los 4 años de evolución.

Medida de la respuesta al tratamiento

En 2016 ACR y EULAR aprobaron *nuevos criterios de respuesta al tratamiento*, consensuados por PRINTO e IMACS. Valoran 6 parámetros básicos (VGM, VGP, FM (MMT o CMAS), CHAQ, enzimas o CHQ PF50 y actividad extramuscular o DAS) con puntuación total de mejoría entre 0 y 100 resultado de sumar la puntuación ponderada de cada parámetro (Tabla 18.3). Definen 3 categorías de mejoría, mínima (≥ 30 puntos), moderada (≥ 45 puntos) y alta (≥ 70 puntos), pero no de remisión.

1. *Criterios de DMJ clínicamente inactiva* con o sin tratamiento (PRINTO): VGA por el médico $< 0,2$ cm y ≥ 2 de 3 criterios: CPK < 150 U/L, CMAS ≥ 48 , MMT-8 ≥ 78 .
2. *Criterios de brote o agravamiento* (PRINTO): deterioro de $\geq 20\%$ en cualquiera de 2 de los 6 parámetros básicos y mejoría del 30% en ≤ 1 de los parámetros básicos, siempre que no sea la fuerza muscular.

TABLA 18.3. Criterios ACR-EULAR 2016 de respuesta en DMJ.

Conjunto básico de parámetros	% absoluto de mejoría				
	≤ 5%	> 5-15%	> 15-25%	> 25-40%	> 40%
Valoración global del médico	0,0	7,5	15	17,5	20
Valoración global del paciente	0,0	2,5	5,0	7,5	10
Fuerza muscular (MMT o CMAS)	0,0	10,0	20,0	27,5	32,5
HAQ/CHAQ	0,0	5,0	7,5	7,5	10,0
Enzimas o CHQ-PF50	0,0	2,5	5,0	7,5	7,5
Actividad extramuscular o DAS	0,0	7,5	12,5	15,0	20,0

MMT: Muscle Manual Testing; CMAS: Childhood Myositis Assessment Scale; HAQ: Health Assessment Questionnaire; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CHQ-PF50: Health Questionnaire-Parent Form de 50 ítems; DAS: Disease Activity Score.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica juvenil (ESj) es una enfermedad multisistémica caracterizada por cambios fibróticos en piel y alteraciones en otros órganos o sistemas. En comparación con la forma del adulto, la ESj se caracteriza por variantes clínicas que sugieren una evolución particular y, por tanto, requiere evaluaciones específicas, aunque, globalmente, el pronóstico es mejor que en formas adultas.

Exploraciones complementarias específicas

Evaluación global de la esclerosis sistémica juvenil

1. Biomarcadores: no se requieren para el control evolutivo propio de la enfermedad, aunque sí se ha detectado una menor proporción de determinados auto-anticuerpos, como el anti-topoisomerasa I (Scl-70), el anti-centrómero y el anti-RNA-polimerasa III.

Evaluación patología cardíaca

1. *Electrocardiografía*: evidencia bloqueos de rama o arritmias supraventriculares.
2. *Ecocardiografía*: útil en la detección de derrame pericárdico o engrosamientos de pared ventricular, así como en el despistaje precoz de hipertensión arterial pulmonar sugerida por dilatación del ventrículo derecho con engrosamiento de la pared ventricular y reflujo tricuspídeo.
3. *Cateterismo cardíaco derecho*: confirma la presencia de hipertensión arterial pulmonar.
4. *Resonancia magnética cardíaca*: también puede ser utilizada para la detección precoz de afectación cardíaca.

Evaluación patología pulmonar

1. *Funcionalismo pulmonar*: monitoriza el grado de progresión la afectación intersticial.

2. *Tomografía axial computarizada de alta resolución*: mediante la evidencia de la presencia de áreas de vidrio deslustrado, micronódulos subpleurales, opacidades lineales y, tardíamente, patrón en panal de abeja, se puede sospechar la presencia de enfermedad intersticial asociada.

Evaluación patología gastrointestinal

1. *Esofagograma, gammagrafía esofágica*: ver apartado 'Dermatomiositis juvenil'.
2. *Manometría esofágica, pH-metría en 24 horas esofágica*: evalúan el tono del esfínter esofágico y la presencia de reflujo gastroesofágico.

Otras exploraciones

1. *Videocapilaroscopia*: permite evidenciar lesiones vasculares sugestivas de fenómeno de Raynaud secundario a ESj (Fig. 18.3), con presencia de capilares dilatados o megacapilares, áreas avasculares y fenómenos hemorrágicos.

Índices de actividad

Cutánea

1. *Índice cutáneo modificado de Rodnan, o mRSS* (ver Fig. 18.4, [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70566-3](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70566-3)). Se evalúa cada área individual obteniendo una puntuación de: 0, piel normal; 1, afectación leve (donde el examinador puede hacer fácilmente pliegues de piel entre 2 dedos); 2, afectación moderada (dificultad para hacer pliegues cutáneos y sin arrugas); 3, afectación grave (incapacidad para hacer pliegues de la piel entre 2 dedos examinadores).

Muscular

1. *Evaluación muscular: Childhood Muscle Activity Score* (ver apartado 'Dermatomiositis juvenil') o CMAS.

TABLA 18.4. Índice *Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S)*.

	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (end-stage)	Maximum possible score
General [†]	BMI ≥ baseline Hgb > 11.5 gm/dl	BMI < 1 st centile Hgb 10-11.4 gm/dl	BMI < 2 nd centile Hgb 9-9.9 gm/dl	BMI < 3 rd centile Hgb 7-8.9 gm/dl	BMI < 4 th centile Hgb < 7gm/dl	4
Vascular	No Raynaud's	Raynaud's requiring vasodilators	Digital tip scars	Digital tip ulcerations	Digital gangrene	4
Skin	MRSS 0	MRSS 1-14	MRSS 15-29	MRSS 30-39	MRSS > 40	4
Osteoarticular [‡]	No articular involvement		Presence of limited range of motion		Presence of arthritis and/or tendon friction rub	2
Muscle [‡]	Normal proximal muscle strength	CMAS 39-51	CMAS 26-38	CMAS 13-25	CMAS 0-12	2
GI [†]	Normal results of proximal GI tract investigations	GI symptoms Distal esophageal hypomotility GERD on 24-hour Ph-metry or scintiscan	Medium and/or high esophageal hypomotility	Malabsorption syndrome	Hyperalimentation	4
Respiratory [§]	DLCO > 80% FVC > 80% Normal HRCT sPAP < 30 mmHg	DLCO 70-79% FVC 70-79% Groundglass changes on HRCT sPAP 31-45 mmHg	DLCO 50-69% FVC 50-69% Honeycomb changes on HRCT sPAP 46-75 mmHg	DLCO < 50% FVC < 50% Fibrosis on radiography sPAP > 75 mmHg	O ₂ dependence	8
Cardiac [§]	Normal EKG LVEF > 50%	EKG conduction defect LVEF 45-49%	Arrhythmia LVEF 40-44%	Arrhythmia requiring treatment LVEF 30-39%	Congestive heart failure LVEF < 30%	8
Renal [¶]	GFR > 90 ml/minute	GFR 75-89 ml/minute	GFR 50-74 ml/minute	GFR 10-49 ml/minute	End-stage renal failure	4

*BMI: body mass index; Hgb: hemoglobin; MRSS: modified Rodnan skin thickness score; CMAS: Childhood Myositis Assessment Scale; GI: gastrointestinal; GERD: gastroesophageal reflux disease; DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide; FVC: forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; sPAP: estimated systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography; EKG: electrocardiogram; LVEF: left ventricular ejection fraction.

[†]Any of the parameters defines the score.

[‡]Each score should be multiplied by 0.5 to obtain the final score.

[§]Any of the parameters defines the score. Each score should be multiplied by 2 to obtain the final score.

[¶]The glomerular filtration rate (GFR) was used to measure creatinine clearance. Values are calculated as follows: for males ages 0-12 years, $0.55 \times \text{height (cm)} / \text{creatinine (mg/dl)}$; for males ages 12-18 years, $0.7 \times \text{height (cm)} / \text{creatinine (mg/dl)}$; for females ages 0-18 years, $0.55 \times \text{height (cm)} / \text{creatinine (mg/dl)}$; for males older than age 18 years, $(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)} / (72 \times \text{creatinine [mg/dl]})$; for females older than age 18 years, $(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)} / (72 \times \text{creatinine [mg/dl]}) \times 0.85$.

regiones anatómicas (cara/cuero cabelludo, cuello, tórax, abdomen, espalda superior e inferior, brazos, antebrazos, manos, muslos, piernas y pies).

3. mLoSSI mide la extensión e intensidad de las lesiones en su fase inflamatoria inicial puntuando de 0 a 3 tres dominios en el borde de la lesión: Eritema (ER): 0: ausente, 1: rosa, 2: rojo, 3: rojo intenso/violáceo; Grosor cutáneo (ST, *Skin Thickness*): 0: normal, 1: piel móvil con infiltración leve, 2: piel poco móvil con

infiltración moderada, 3: piel infiltrada no desplazable; Nueva lesión o extensión en el último mes de lesión preexistente (N/E) puntúa 3.

4. LoSDI también puntúa de 0 a 3 tres dominios: Atrofia dermis (DAT, *Dermal Atrophy*): 0: normal, 1: leve, piel brillante, 2: moderada, 3: severa; Atrofia subcutánea (SAT): 0: normal, 1: aplanamiento, pérdida de 1/3 de la grasa, 2: superficie cóncava obvia, 3: pérdida > 2/3 de la grasa; y Despigmentación (DP) tanto hiperpig-

mentación como hipopigmentación: 0: normal, 1: leve, 2: moderada, 3: despigmentación severa.

En cada región anatómica, si hay más de una lesión, se contabilizará la puntuación más alta de cada dominio.

El mLoSSI es válido, fiable y con una buena sensibilidad al cambio. El LoSDI es menos preciso en la evaluación del daño y con menor fiabilidad en la monitorización de las lesiones a lo largo del tiempo.

5. Valoración global de actividad medida por el médico.
6. Valoración global de daño medida por el médico.
7. Valoración global de gravedad de la EL medida por niño o padres.
8. Índice pediátrico de calidad de vida relacionada con enfermedad dermatológica (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI).

Métodos de imagen

Otros instrumentos de medida de la afectación cutánea como la termografía con radiación infrarroja, la ecografía, la RM, la flujometría de láser Doppler, la elastografía mediante ondas de cizalla y la tomografía computarizada de haz cónico (en lesiones orofaciales), además de no estar validados, son menos accesibles en la práctica habitual. La termografía tiene excelente correlación con el LoSCAT en la evaluación de lesiones activas.

Afectación extracutánea

Además de la piel, la evaluación y seguimiento de la EL en la práctica clínica diaria debe incluir una anamnesis y exploración cuidadosa, buscando detectar la afectación articular en la forma lineal de extremidades y especialmente, oftalmológica y/o de neurológica en afectación craneofacial.

Afectación craneofacial

RM siempre que aparezca nuevo síntoma neurológico. Supervisión de patología dental (revisiones, RX panorámicas).

Evaluación de la articulación témporomandibular.

Uveítis

En la EL craneofacial se recomienda un examen oftalmológico cada 6 meses los primeros 4 años de la enfermedad.

En la EL periférica se recomienda un examen oftalmológico anual los primeros 4 años.

Afectación osteoarticular

La ecografía y, con más precisión, la RM son indispensables para evidenciar la extensión de la fibrosis a la articulación y estructuras extraarticulares.

BIBLIOGRAFÍA

Lupus eritematoso sistémico juvenil

- Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11: S112-7.
- Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editores). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 342-91.

Dermatomiositis juvenil

- Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 782-91.
- Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), Physician Global Damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11: S118-57.

Esclerosis sistémica

- La Torre F, Martini G, Russo R, Katsicas MM, Corona F, Calcagno G, et al. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 4143-50.
- Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31: 576-95.

Esclerodermia localizada

- Kelsey C, Torok K. The Localized Scleroderma Assessment Tool (LoSCAT): responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 214-20.
- Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, Pálkás A, Höger P, Moll M, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr*. 2018; 177: 961-77.

Sección 5

Vasculitis sistémicas

Coordinador: **Jenaro Graña Gil**

- 19** Concepto y clasificación de las vasculitis pediátricas
Carlos García Porrúa, Carmen Almuiña Simón
- 20** Vasculitis de grandes vasos: Arteritis de Takayasu
Natalia Palmou Fontana, David González Pérez
- 21** Vasculitis de vasos medianos: Enfermedad de Kawasaki y panarteritis nodosa
Paz Collado Ramos, Natalia Palmau Fontana
- 22** Vasculitis de pequeño vaso (granulomatosas y no granulomatosas)
Pilar Espiño Lorenzo, Tomás Ramón Vázquez Rodríguez
- 23** Otras vasculitis: Enfermedad de Behçet
Alejandro Souto Vilas, María López Sousa

Concepto y clasificación de las vasculitis pediátricas

Carlos García Porrúa, Carmen Almuíña Simón

CONCEPTO

Las vasculitis son trastornos definidos por la presencia de inflamación en la pared de un vaso sanguíneo, lo que puede provocar lesiones tisulares resultantes de la isquemia y necrosis por estenosis, oclusión, aneurisma y/o ruptura vascular. La inflamación puede ocurrir como un proceso primario o secundario a una enfermedad subyacente. Los síntomas clínicos varían ampliamente según el tipo y la localización de los vasos involucrados, el grado de inflamación y el daño posterior de la pared del vaso con los cambios hemodinámicos asociados.

Las vasculitis son poco frecuentes en niños, con una incidencia reportada que varía de 12 a 53 casos por 100.000 niños menores de 17 años. La vasculitis por inmunoglobulina A (púrpura de Schönlein-Henoch) es la vasculitis más común, seguida de la enfermedad de Kawasaki. La arteritis de células gigantes no existe en niños.

La causa de la mayoría de las vasculitis es desconocida, aunque es probable que una interacción compleja entre factores ambientales como las infecciones y las respuestas heredadas del huésped desencadenen la enfermedad y determinen el fenotipo de vasculitis. Se han descrito varios polimorfismos genéticos en vasculitis que pueden ser relevantes en términos de predisposición a la enfermedad o desarrollo de complicaciones. Las formas monogénicas de vasculitis se han descrito recientemente, aunque son muy raras y probablemente representan una proporción muy pequeña de casos.

CLASIFICACIÓN

Conseguir una clasificación universalmente aceptada por todos los autores es una tarea difícil. Los criterios de clasificación se desarrollaron para definir pacientes y facilitar la investigación, no para diagnosticar enfermedades en individuos concretos. El diagnóstico debe ser lo más preciso posible, excluyendo en primer lugar otras

enfermedades que simulen vasculitis. Así, es aconsejable la realización de una biopsia de un órgano sintomático, a ser posible de fácil acceso. En ciertas vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki, la púrpura de Schönlein-Henoch y la granulomatosis con poliangeítis, el diagnóstico se basa más a menudo en el reconocimiento del síndrome que en la biopsia.

Una vez confirmado el diagnóstico mediante el estudio histopatológico procede llevar a cabo un estudio ordenado y cuidadoso, que nos permita identificar los órganos lesionados y clasificar las diferentes vasculitis. Si no disponemos de biopsia o esta no es concluyente de afectación vasculítica utilizaremos los estudios de imagen necesarios para la búsqueda de las lesiones características de cada tipo de vasculitis. La precisión diagnóstica de los criterios de clasificación para vasculitis específicas es baja y el incumplimiento de los mismos no excluye necesariamente un diagnóstico.

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció los criterios de clasificación propuestos para varias vasculitis sistémicas de inicio en el adulto; sin embargo, estos criterios no son aplicables en niños. El progresivo conocimiento en la fisiopatología de las vasculitis y la amplia disponibilidad de nuevos tests diagnósticos en la práctica clínica habitual ha llevado a convocar en 2012 una nueva Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) con el fin de mejorar la nomenclatura, definiciones y criterios de clasificación de las vasculitis (Tabla 19.1).

En la CHCC 2012 se incluye la categoría de vasculitis de vasos variables (que afectan a cualquier tipo y tamaño de vaso), vasculitis de un solo órgano, vasculitis asociada a enfermedad sistémica y vasculitis asociada a una probable etiología. Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (AAV) y las vasculitis por complejos inmunitarios son subcategorías de vasculitis de pequeños vasos que reflejan un conocimiento más reciente de los mecanismos patogénicos subyacentes.

TABLA 19.1. Clasificación de las vasculitis (Chapel Hill).

I. Vasculitis de vasos grandes (LVV)
• Arteritis de Takayasu (TA) • Arteritis de células gigantes (ACG)
II. Vasculitis de vasos medianos (MVV)
• Poliarteritis nodosa (PAN) • Enfermedad de Kawasaki (KD)
III. Vasculitis de vasos pequeños (SVV)
A. Vasculitis asociada a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA-AAV) • Poliangeítis microscópica (MPA) • Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener-GPA) • Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss-EGPA)
B. Vasculitis por inmunocomplejos • Enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-GBM) • Vasculitis crioglobulinémica (CV) • Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch/IgAV) • Vasculitis urticarial hipocomplementémica (VUH/vasculitis anti-C1q)
IV. Vasculitis de vasos variables
• Enfermedad de Behçet (BD) • Síndrome de Cogan (CS)
V. Vasculitis de órgano único
• Angéitis leucocitoclástica cutánea • Arteritis cutánea • Vasculitis primaria del sistema nervioso central • Aortitis aislada • Otros
VI. Vasculitis asociada a enfermedad sistémica
• Vasculitis del lupus • Vasculitis reumatoide • Vasculitis sarcoidea • Otros
VII. Vasculitis asociada a etiología probable
• Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C • Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B • Aortitis asociada a la sífilis • Vasculitis por complejos inmunitarios asociados a fármacos • Vasculitis asociada a ANCA asociada a drogas • Vasculitis asociada al cáncer • Otras

TABLA 19.2. Clasificación de las vasculitis pediátricas (EULAR/PRES).**Vasculitis predominantemente de vasos pequeños****Granulomatosis:**

- Granulomatosis de Wegener (ahora granulomatosis con poliangeítis-GPA)
- Síndrome de Churg-Strauss (ahora granulomatosis eosinofílica con poliangeítis-EGPA)

No granulomatosis:

- Poliangeítis microscópica
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada
- Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Vasculitis predominantemente de vasos medianos

- Poliarteritis nodosa pediátrica (PAN)
- Poliarteritis nodosa cutánea
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis predominantemente de vasos grandes

- Arteritis de Takayasu

Otras vasculitis

- Enfermedad de Behçet
- Vasculitis secundaria a infección (incluyendo PAN asociada a hepatitis B), cáncer y fármacos, incluyendo vasculitis por hipersensibilidad
- Vasculitis asociadas con otras enfermedades del tejido conectivo
- Vasculitis aislada del sistema nervioso central (PACNS pediátrica)
- No clasificadas

La vasculitis monogénica no se incluyó en la CHCC 2012, porque el conocimiento de esta etiología primaria surgió posteriormente. Las definiciones de la CHCC proporcionan un marco para desarrollar criterios de clasificación y diagnóstico, pero no se deben usar para clasificar o diagnosticar pacientes pediátricos con vasculitis, ya que no están validadas en niños.

El sistema de clasificación más frecuentemente utilizado en niños es el esquema de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo/Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica/Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica (EULAR/PRINTO/PRES). En 2005, el grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES) propuso los primeros criterios de clasificación de vasculitis en niños, avalados por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) en 2006. La clasificación general para vasculitis infantil se basó, como en pacientes adultos, en el tamaño del vaso involucrado (Tabla 19.2). En 2008, la

Conferencia de Consenso de Ankara, en un esfuerzo de EULAR, PRES y PRINTO, validó los criterios aprobados por EULAR y definió los criterios de clasificación de las principales vasculitis pediátricas: vasculitis IgA, granulomatosis con poliangeítis, poliarteritis nodosa, y arteritis de Takayasu, que se mencionan como los criterios EULAR/PRINTO/PRES.

El esquema de clasificación EULAR/PRINTO/PRES no incorpora las subcategorías de vasculitis de vasos pequeños asociadas a ANCA y vasculitis de vasos pequeños por complejos inmunes que se describieron más adelante. Tampoco incluye las categorías de vasculitis de vasos variables, vasculitis de un solo órgano, ni las vasculitis monogénicas que se descubrieron posteriormente. El marco de clasificación EULAR/PRINTO/PRES incluye una categoría de "otras vasculitis" para aquellas enfermedades que no encajan en las categorías basadas en el tamaño del vaso.

PRINCIPALES VASCULITIS PEDIÁTRICAS PRIMARIAS

En la tabla 19.3 se muestran los criterios de clasificación de las principales vasculitis pediátricas primarias.

Las siguientes vasculitis primarias se incluyeron en el esquema de clasificación EULAR/PRES, pero no se desarrollaron criterios específicos para su clasificación: poliangeítis microscópica, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss), vasculitis por hipersensibilidad, enfermedad de Behçet y angéitis primaria del sistema nervioso central (PACNS).

La poliangeítis microscópica es una vasculitis que involucra predominantemente a los vasos pequeños sin formación de granuloma y se asocia a p/MPO ANCA. Afecta principalmente a riñón y pulmón.

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente llamado síndrome de Churg-Strauss y también granulomatosis alérgica y angéitis) es una vasculitis necrotizante de vasos predominantemente pequeños que se acompaña de asma y eosinofilia y puede asociarse a p/MPO o c/PR3 ANCA.

La granulomatosis con poliangeítis (Wegener), poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss) se clasifican colectivamente como vasculitis asociadas a ANCA en CHCC 2012.

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica que puede afectar tanto las arterias como las venas de casi cualquier órgano, afecta a vasos de cualquier tipo y tamaño. Se incluye en la categoría de vasculitis de vasos variables, junto con el síndrome de Cogan.

La PACNS, también llamada vasculitis del SNC aislada, es una vasculitis inflamatoria que afecta únicamente a los vasos del SNC en ausencia de un proceso inflamato-

rio sistémico manifestado. Se deben descartar afecciones sistémicas identificables, como un proceso infeccioso, una vasculitis sistémica, enfermedades vasculares del colágeno, exposición a toxinas/fármacos o enfermedades malignas. Aún no se han formulado criterios específicos para el diagnóstico de PACNS pediátrica.

VASCULITIS SECUNDARIAS

Los niños poseen una mayor susceptibilidad a la inflamación vascular ante cualquier noxa externa que la mayoría de los adultos. Así, las causas de vasculitis secundaria incluyen:

- Infecciones: parvovirus B19, hepatitis B y C, VIH, varicela, *Rickettsia*, bacterias, hongos y micobacterias.
- Medicamentos: leflunomida, anti-TNF y agentes anti-tiroideos.
- Enfermedades sistémicas: lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil, artritis idiopática juvenil, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidad.

VASCULITIS MONOGENICAS

Recientemente se han identificado afecciones monogénicas que pueden presentarse con vasculitis de la piel y otros órganos:

- Las mutaciones de pérdida de función en el gen *CECR1* que codifica la adenosindeaminasa 2 (ADA2) pueden causar una enfermedad que simula la PAN, caracterizada por una vasculopatía de inicio temprano, con ictus hemorrágicos e isquémicos, citopenias y linfoproliferación.
- Las mutaciones en *TMEM173*, el gen que codifica el estimulador de los genes del interferón (STING), causando una enfermedad llamada vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), que se caracteriza por una inflamación sistémica de inicio temprano, vasculopatía cutánea e inflamación pulmonar.
- El síndrome CANDLE (dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada) puede presentarse con dermatosis neutrofílica que puede simular una vasculitis cutánea. CANDLE se ha relacionado con mutaciones en la ruta del proteasoma.
- La haploinsuficiencia de *A20* causada por mutaciones en *TNFAIP3*, condiciona una inflamación sistémica de inicio precoz, simulando la enfermedad de Behçet, con úlceras, afectación ocular y manifestaciones gastrointestinales.

Estas entidades nosológicas aún no se han considerado para su incorporación en ningún esquema de clasificación formal para vasculitis sistémica primaria o secundaria.

TABLA 19.3. Criterios de las principales vasculitis primarias en edad pediátrica.

Criterio	Descripción
1. Púrpura de Schönlein-Henoch (EULAR/PRINTO/PRES, Ann Rheum Dis. 2010)	
Púrpura (obligatorio)	Púrpura (generalmente palpable y en brotes) o petequias con predominio en extremidades inferiores no relacionada con trombopenia
1. Dolor abdominal	Dolor abdominal cólico difuso de comienzo agudo recogido en anamnesis y exploración física; puede incluir invaginación y sangrado digestivo
2. Histopatología	Vasculitis leucocitoclástica con predominio de depósitos IgA o glomerulonefritis con predominio de depósitos IgA
3. Artritis o artralgias	De comienzo agudo
4. Lesión renal	Proteinuria > 0,3 g/24 h o albumina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina matutina Hematuria ≥ 2+ o cilindros de hematíes > 5/campo o en sedimento
Clasificación	Púrpura más al menos uno de los cuatro
2. Enfermedad de Kawasaki (American Heart Association, Circulation. 2017)	
A. Fiebre persistente	≥ 5 días
B. Presencia de AL MENOS 4 de 5 de los siguientes:	
Cambios en extremidades	Agudo: eritema y edema de palmas y plantas. Subagudo/convalecencia: descamación de la piel de las yemas de los dedos
Descamación perineal	Modificación agregada por EULAR/PRES
Linfadenopatía	Cervical, al menos un ganglio ≥ 1,5 cm, generalmente unilateral
Exantema	Polimorfo, maculopapular, eritrodermia difusa o pseudoeritema multiforme, no vesículas ni costras
Cambios en labios o mucosa oral	Eritema o labios agrietados; lengua "aframbuesada"; o eritema difuso en la orofaringe
Conjuntivitis	Bilateral, bulbar, no supurativa
Clasificación	Forma clásica: Fiebre + al menos 4. Si forma incompleta: menos de 4 pero se demuestran aneurismas coronarios
3. Poliarteritis nodosa infantil (EULAR/PRINTO/PRES, Ann Rheum Dis. 2010)	
Histopatología	Vasculitis necrotizante en mediano y pequeño vaso
Angiografía o angio-RM	Aneurismas, estenosis u oclusiones de arterias de pequeño o mediano calibre en ausencia de displasia fibromuscular o causas no inflamatorias
Afectación cutánea Mialgia o tensión muscular	Livedo reticularis, nódulos subcutáneos, infartos cutáneos superficiales o profundos, otras lesiones vasculíticas cutáneas
Hipertensión arterial	Sistólica o diastólica > percentil 95
Neuropatía periférica	Polineuropatía: sensitiva, en guantes y calcetines Mononeuritis múltiple motora
Afectación renal	Proteinuria > 0,3 g/24 h o albumina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina matutina Hematuria ≥ 2+ o cilindros de hematíes > 5/campo o en sedimento Insuficiencia renal: medida o con filtrado glomerular < 50% (Schwartz)
Clasificación	Hallazgo histológico o angiográfico obligatorio más uno de los descritos

.../...

TABLA 19.3. (Continuación) Criterios de las principales vasculitis primarias en edad pediátrica.

Criterio	Descripción
4. Poliarteritis nodosa cutánea infantil	
EULAR/PRES, en 2005, aprobó una descripción de la misma como una entidad distinta de la PAN sistémica infantil que afectaba a la piel pero sin ninguna otra afectación sistémica (excepto mialgia, artralgia y artritis). EULAR/PRES no propuso criterios de clasificación formales para la PAN cutánea.	
5. Arteritis de Takayasu infantil (EULAR/PRINTO/PRES, Ann Rheum Dis. 2010)	
Anomalías angiográfica obligatoria	Angiografía (convencional, TC o RM) de la aorta o sus ramas y arterias pulmonares: aneurisma/dilatación, estrechamiento, oclusión o engrosamiento de la pared arterial no debidos a displasia fibromuscular. Hallazgos generalmente focales o segmentarios
1. Déficit de pulso o claudicación	Pérdida/disminución/desigualdad de pulso de arterias periféricas y/o claudicación inducida por la actividad
2. Discrepancia en la tensión arterial	Diferencia en la presión arterial sistólica > 10 mmHg entre las extremidades.
3. Soplos	Soplos o frémitos sobre la aorta y/o sus ramas principales.
4. Hipertensión arterial	Sistólica o diastólica > percentil 95
5. Elevación de reactantes de fase aguda	VSG > 20 o PCR elevada
Clasificación	Hallazgo angiográfico + uno de los citados
6. Granulomatosis con poliangitis (Wegener) (EULAR/PRINTO/PRES, Ann Rheum Dis. 2010)	
1. Histopatología	Inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular en la biopsia
2. Compromiso de la vía aérea superior	Secreción nasal crónica/recurrente purulenta o sanguinolenta o costras, epistaxis recurrente, perforación del tabique nasal/deformidad de la nariz en silla de montar o inflamación sinusal crónica/recurrente
3. Lesión laringo-tráqueo-bronquial	Estenosis subglótica, traqueal o bronquial
4. Lesión pulmonar	Radiografía de tórax o tomografía computarizada que muestra nódulos, cavidades o infiltrados fijos
5. ANCA	p/MPO o c/PR3 ANCA (+) por ELISA
6. Afectación renal	Proteinuria > 0,3 g/24 h o albumina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina matutina Hematuria ≥ 2+ o cilindros de hematíes > 5/campo o en sedimento Glomerulonefritis necrotizante pauciimmune
Clasificación	Al menos 3 de los 6 criterios

BIBLIOGRAFÍA

- Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28: 29-38.
- Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 279-90.
- Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 1: i94-103.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1-11.
- Kone-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 958-64.
- Ozen S, Acar-Ozen NP. Recent advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 1-5.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa,

- childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 798-806.
- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 790-7.
 - Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; 31: 558-75.
 - Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014; 370: 911-20.

Vasculitis de grandes vasos: Arteritis de Takayasu

Natalia Palmou Fontana, David González Pérez

DEFINICIÓN

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis granulomatosa idiopática que afecta a los grandes vasos, con más frecuencia a la aorta y sus ramas principales, y en menor grado a las arterias pulmonares.

La inflamación y el daño endotelial producen engrosamiento de la pared arterial, formación de trombos y lesiones estenóticas y oclusivas. La lesión de las láminas elástica y muscular originará dilatación y formación de aneurismas.

Esta enfermedad ha tenido varios nombres en el pasado como síndrome del arco aórtico, enfermedad sin pulsos, aortitis idiopática, aortitis estenosante, aortoarteritis y tromboarteriopatía.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia aproximada de la arteritis de Takayasu (AT) es de 2/1.000.000 en el mundo. Es la cuarta causa de vasculitis en la edad pediátrica en disputa con la PAN infantil por el tercer puesto.

Los niños de África, Asia y Latinoamérica parecen presentar mayor riesgo de padecerla. La alta presencia de *Mycobacterium tuberculosis* puede desempeñar un papel en algunas de estas áreas geográficas. La AT es más frecuente en mujeres (90% de los casos publicados en adultos). Algunos autores encuentran dos picos de incidencia: 10-15 y 20-24 años. Las niñas tienen mayor incidencia entre los 15 y 19 años. Es una de las causas más prevalentes de hipertensión renovascular en la infancia y tiene una mortalidad del 35%.

PATOGENIA

Es desconocida. En huéspedes susceptibles ante determinados estímulos se alteraría la inmunoregulación, provocando la inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales. Como consecuencia de la inflamación crónica se producirían estenosis, trombosis, dilata-

ción postestenótica y formación de aneurismas. Todas las capas del vaso se afectan de forma segmentaria con una distribución parcheada. Se trata de una panarteritis en la que la infiltración de la adventicia ocurre precozmente en el curso de la enfermedad con papel de los *vasa vasorum*. En la túnica media se pueden observar cambios granulomatosos, con infiltrados de células de Langerhans y fenómenos de necrosis central en fibras elásticas y miocitos. Posteriormente, la fibrosis de la media y el engrosamiento acelular de la íntima pueden comprometer la luz del vaso. También se libera factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGDF), con posterior proliferación de miofibroblastos, que engrosa aún más la pared vascular. Las metaloproteinasas de la matriz debilitan las arterias, lo que favorece la formación de aneurismas. No hay infiltrado inflamatorio de la íntima; se piensa que los cambios son reactivos a la inflamación en la media y adventicia. La estenosis es la lesión más común (90%).

A nivel genético se ha establecido susceptibilidad con la presencia de HLA-B-MICA, HLA-DQB1/HLA-DRB1, y FCGR2A/FCGR3A en pacientes de Turquía y Norteamérica.

Renauer y cols. identificaron variaciones en IL6, RPS9/LILRB3 y en el *locus* del cromosoma 21q22. Existe una asociación entre el HLA-BW52 y una mayor incidencia en eventos cardiovasculares, así como un peor pronóstico.

Terao y cols. demostraron que la interleucina IL12-23 y HLAB52:01 se asocian con la gravedad de la regurgitación de la aorta en esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas iniciales consisten en síntomas constitucionales, como fiebre, pérdida de peso, astenia, etc.; debido a esto el diagnóstico correcto puede retrasarse meses o años. La enfermedad clásica sin pulso es más común en adultos y en las formas más evolucionadas.

TABLA 20.1. Diagnóstico diferencial.

Infecciones sistémicas	Enfermedades autoinmunes sistémicas	Condiciones inflamatorias crónicas
• HIV • Brucelosis • Aortitis infecciosa • Aortitis sífilítica • Aortitis tuberculosa	• Vasculitis primaria: panarteritis nodosa, Kawasaki • Fiebre reumática • Lupus eritematoso sistémico • Sarcoidosis • Espondiloartritis • Enfermedad de Behçet	• Ehlers-Danlos IV • Coartación de la aorta congénita • Displasia fibromuscular • Síndrome de Marfan

La enfermedad suele comenzar con una primera fase preestenótica, que puede durar desde meses a años y, posteriormente, una fase crónica de la enfermedad, también llamada sin pulsos, en la que puede auscultarse un soplo característico sobre las arterias carótidas y subclavias. Se estima que un tercio de los pacientes pediátricos se presentan con una fase estenótica/fibrosa de la enfermedad. Es erróneo pensar que el proceso se encuentra inactivo, ya que esta situación puede deberse a una actividad vasculítica persistente de bajo nivel con reactantes de fase aguda no elevados.

Las cefaleas y la hipertensión arterial son los síntomas más frecuentes en la infancia.

Las recaídas de la enfermedad ocurren en nuevos territorios arteriales y se produce coexistencia de lesiones activas e inactivas.

Clínica cardiovascular

Se observa en el 75-85% de los pacientes pediátricos. La hipertensión está presente en el 80% de los casos. La disección aórtica es menos frecuente en pacientes pediátricos, siendo su prevalencia del 11%. Los soplos en la aorta y sus ramas principales están presentes en el 50% de los pacientes.

La estenosis de la arteria renal se manifiesta por hipertensión renal hiperreninémica, asintomática en el 50% de los pacientes. La insuficiencia valvular aórtica y la insuficiencia cardíaca congestiva son causa de mortalidad. El infarto de miocardio es una complicación que ocurre solo en el 5% de la población pediátrica.

Clínica cutánea

Se observa en el 2,8% de los pacientes, e incluye *livedo reticularis*, púrpura, eritema nodoso, edema subcutáneo, urticaria, gangrena digital y úlceras similares a pioderma gangrenoso.

Clínica neurológica

Los pacientes pediátricos manifiestan una clínica heterogénea, a diferencia de los adultos. El 20% de los

casos comienzan con cefalea intensa, disfunción cognitiva, meningitis, ictus, encefalitis y convulsiones. Los aneurismas intracraneales son frecuentes en la arteria cerebral media.

Clínica digestiva

Ocurre en el 10% de los pacientes. Los dolores abdominales se pueden asociar a vómitos o náuseas, sangre oculta en heces y diarrea. Ocasionalmente se produce perforación intestinal.

Clínica ocular

Las manifestaciones oculares pueden aparecer como consecuencia de la oclusión o estenosis grave de las arterias carótidas. Los hallazgos más frecuentes en los vasos de la retina incluyen tortuosidad, dilatación, *shunts* arterio-venosos y microaneurismas. La pérdida brusca de visión puede deberse a uveítis, edema macular o atrofia del nervio óptico.

Clínica renal

Incluye proteinuria, hematuria microscópica, descenso del filtrado glomerular secundario a glomerulonefritis o síndrome nefrótico IgA. Es rara en niños.

Clínica pulmonar

Las manifestaciones pulmonares son raras en la infancia. Pueden presentar tos y disnea, derrame pleural, hemorragia alveolar, insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe hacerse con enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y otras condiciones no inflamatorias (Tabla 20.1).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (ver Tabla 19.3)

La ausencia de hallazgos clínicos o biológicos característicos de AT y su carácter silente o paucisintomático dificulta en gran medida el diagnóstico, que suele

retrasarse dos o más años, con el consiguiente deterioro pronóstico de la enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Imagen

Las pruebas de imagen son esenciales tanto para el diagnóstico como en la monitorización de la actividad de la AT. Clásicamente, la angiografía era la prueba más usada, pero ha sido reemplazada por otras técnicas menos invasivas como la resonancia magnética (RM), la angio-RM y la angio-TC. Su sensibilidad para el diagnóstico es mayor en los grandes vasos, pero disminuye con el tamaño de estos de forma comparable a la angiografía. Son útiles para evaluar el grado de actividad.

La tomografía computarizada (TC) tiene mejor resolución anatómica pero expone a altas dosis de radiación, lo que no la hace recomendable para el seguimiento de la enfermedad. La ecografía Doppler proporciona información sobre la morfología de los vasos y detecta complicaciones como trombosis o aneurismas.

Los hallazgos típicos son similares a los de los pacientes adultos: estenosis, dilataciones, engrosamiento y trombosis mural. La distribución de las lesiones permite la clasificación (Tabla 20.2).

La tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-desoxi-glucosa (FDG-PET) proporciona información sobre la actividad y alteraciones en la pared antes de que se produzcan los cambios morfológicos, aunque existe discrepancia sobre sus valores de especificidad y sensibilidad.

Pruebas de laboratorio

No existe ninguna prueba específica de laboratorio para el diagnóstico de la AT. Los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR son los más útiles para monitorizar la actividad de la enfermedad, aunque hasta un tercio de los pacientes presentan valores normales al inicio de la enfermedad.

En fases de actividad suele haber anemia normocítica-normocrómica, leucocitosis y trombocitosis.

MEDIDAS DE ACTIVIDAD

El *Pediatric Vasculitis Activity Score* (PVAS), el *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS) o el *Pediatric Vasculitis Damage Index* (PVDI) son propuestas no validadas que se han empleado en la AT de inicio pediátrico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la AT es similar al de los adultos (recomendaciones EULAR 2009). Las recomendaciones en el manejo pediátrico están pendientes de consenso

TABLA 20.2. Clasificación angiográfica de la arteritis de Takayasu.

Tipo	Afectación
I	Ramas de arco aórtico
IIA	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
IIB	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas; aorta torácica y descendente
III	Aorta torácica, aorta abdominal y/o renales
IV	Aorta abdominal y/o arteria renales
V	Afectación combinada IIB y IV

(programa SHARE). El objetivo terapéutico es controlar la inflamación de la pared vascular y la afectación de órganos.

Dentro de las medidas generales, se encuentran:

- Control de la presión arterial (betabloqueantes, IECAs, inhibidores del canal de calcio). Aunque la afectación de las arterias renales puede limitar esta estrategia.
- Antiagregación plaquetaria o anticoagulación: su uso reflejado en algunas series está muy cuestionado.

En la fase activa, la combinación de corticoides sistémicos a altas dosis asociados a inmunosupresores es la primera línea de tratamiento. La azatioprina (2-3 mg/kg), el metotrexato (10 mg/m²) y el micofenolato mofetilo (600 mg/m²) son los más usados tanto en la inducción como en el mantenimiento. Ozen y cols. publicaron una serie de 6 casos tratados con ciclofosfamida y corticoides sistémicos como inducción y metotrexato de mantenimiento, con resultado de remisión. Las terapias biológicas como los inhibidores de TNF o el inhibidor de IL-6, tocilizumab, demostraron eficacia en pacientes refractarios al uso de inmunosupresores clásicos en pequeñas series o casos aislados de AT de debut pediátrico.

La cirugía vascular al momento del diagnóstico es menos frecuente que en la edad adulta, aunque puede llegar a ser necesaria en un tercio de los niños con AT. La estenosis irreversible de las arterias renales (Fig. 20.1) es la principal indicación en la infancia frente a las arterias coronarias en los adultos. La colocación de *stent* vía percutánea en niños con fallo renal agudo ha mostrado mejor resultado que la angioplastia percutánea con balón.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz y el tratamiento intenso de inicio son importantes para un pronóstico favorable.

Los niños presentan tasas de remisión más bajas que los adultos y necesitan mantener el tratamiento con inmunosupresores hasta en el 80% de los casos.



FIGURA 20.1. Angiorresonancia: estenosis de la arteria renal bilateral.

El tratamiento con agentes biológicos parece mejorar los resultados de los inmunosupresores clásicos. Los pacientes tratados de inicio con agentes biológicos tienen mayor probabilidad de alcanzar remisión y presentan mayor tiempo libre de recaída.

La supervivencia global para la AT es del 70-93%. Las principales causas de muerte incluyen complicaciones graves como la disección de la aorta, hipertensión maligna, infarto de miocardio, fallo renal o infecciones.

La presencia de hipertensión, la edad del paciente y la extensión de la afectación del árbol arterial son los principales marcadores del pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, Benseler SM, Hebert D, Khalidi N, et al. Presentation and disease course of childhood-onset versus adult-onset Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 315-23.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 919-29.
- Ladapo TA, Gajjar P, McCulloch M, Scott C, Numanoglu A, Nourse P. Impact of revascularization on hypertension in children with Takayasu's arteritis-induced renal artery stenosis: a 21-year review. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 1289-95.
- Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J RheumDis.* 2016; 19:116-26.
- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 93-9.
- Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, Adler A, Aksu K, Keser G, et al. Identification of susceptibility loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an intergenic locus on chromosome 21q22 in Takayasu arteritis in a genome-wide association study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1361-8.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 798-806.
- Russo RAG, Katsicas MM. Takayasu arteritis. *Front Pediatr.* 2018; 6: 265.
- Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol.* 2017; 70: 278-85.
- Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from cross-country research in Japan: Age and sex specificity. *Circulation.* 2015; 132: 1701-9.

Vasculitis de vasos medianos: Enfermedad de Kawasaki y panarteritis nodosa

Paz Collado Ramos, Natalia Palmau Fontana

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Definición

La enfermedad de Kawasaki (EK), o síndrome mucocutáneo ganglionar, es una vasculitis aguda febril que afecta a vasos de mediano calibre, con predilección por las arterias coronarias, lo que marca su morbi-mortalidad. Es la vasculitis más frecuente en la infancia tras la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) o vasculitis IgA. Aunque la EK es de naturaleza limitada, puede desarrollar aneurismas arteriales coronarios (AAC) con secuelas, por lo que constituye la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en la edad pediátrica en países desarrollados.

Aunque la EK tiene una distribución mundial, predomina en niños asiáticos, menores de 5 años y varones. No es frecuente en niños mayores de 5 años o menores de 3 meses, pero son los que tienen un mayor riesgo de formación de AAC.

Etiopatogenia

La etiología de esta enfermedad sigue siendo desconocida. El predominio de EK en determinadas estaciones del año ha llevado a la búsqueda de agentes infecciosos como desencadenantes. Se ha sugerido la mucosa bronquial y la intestinal como puerta de entrada del posible patógeno bacteriano y/o vírico. Aunque, hasta la fecha, no hay identificado ningún agente infeccioso, existe cierto debate sobre la causa infecciosa de la EK centrado en el mecanismo de activación del sistema inmune a través de un antígeno convencional *versus* un superantígeno. Por otro lado, existen múltiples estudios encaminados a identificar marcadores genéticos de susceptibilidad de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias

Clínica

En ausencia de una prueba diagnóstica o característica clínica patognomónica, el diagnóstico de la EK se basa

en la combinación de criterios clínicos y hallazgos de laboratorio junto con la exclusión de otros procesos infantiles (ver Tabla 19.3) (Figs. 21.1 y 21.2). La observación de 5 de las 6 características principales satisface el diagnóstico de la conocida como forma "clásica o completa" de EK según las Directrices de Diagnóstico del Comité de Investigación de la EK en Japón. A diferencia de las directrices japonesas, las recomendaciones norteamericanas establecen la presencia de fiebre como criterio obligatorio para alcanzar el diagnóstico junto a 4 de los 5 criterios restantes.

La forma "incompleta" de EK puede diagnosticarse con menos de 4 de estas características si se detectan alteraciones típicas en las arterias coronarias (ecografía o arteriografía). La forma "atípica" de EK se identificaría ante síntomas poco habituales (afectación renal, abdomen agudo quirúrgico, derrame pleural) con un alto nivel de sospecha de EK y evidencia de inflamación sistémica activa (PCR y VSG elevadas). Otros hallazgos clínicos descritos son: marcada irritabilidad, dolor abdominal, vómitos y diarrea (25%), distensión de la vesícula biliar (hidrops), disfunción hepática leve (40%), artralgias y artritis (10-20%) y meningitis aséptica (25%). Raramente hay afectación renal, pero puede observarse una uretritis con piuria estéril.

La vasculitis clínica afecta principalmente a las arterias coronarias, aunque otros vasos, como la arteria axilar, también pueden afectarse. Las anomalías coronarias aparecen típicamente entre la 1ª y 4ª semana del inicio de los síntomas; la ectasia o leve dilatación coronaria constituye una lesión precoz detectada mediante ecocardiografía y suele resolverse tras 6-8 semanas del inicio de los síntomas o puede evolucionar hacia aneurisma. Otras manifestaciones cardíacas adicionales son miocarditis, pericarditis, anomalías electrocardiográficas, insuficiencia valvular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio.

Laboratorio

Datos inespecíficos. En la fase aguda se pueden encontrar reactantes de fase aguda elevados (PCR, VSG),



FIGURA 21.1. Exantema polimorfo en enfermedad de Kawasaki. (Cortesía del Dr. Antonio Torrelo).

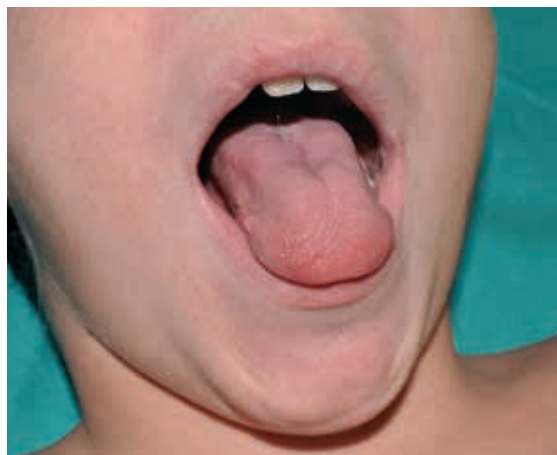


FIGURA 21.2. Labios agrietados y lengua "aframbuesada" en enfermedad de Kawasaki. (Cortesía del Dr. Antonio Torrelo).

leucocitosis, anemia y plaquetas inicialmente normales, que se elevan a $> 1 \times 10^6/\text{mm}^3$ en la 2ª-4ª semana (fase subaguda). Otros hallazgos son: elevación de transaminasas, alteración del perfil lipídico, hipoalbuminemia, hiponatremia, piuria estéril y pleocitosis en el LCR.

Imagen

El ecocardiograma es fundamental en la fase aguda, ya que permite realizar una primera estratificación de los pacientes por alteraciones coronarias en base al diámetro de la luz vascular (pequeños < 4 mm y gigantes > 8 mm) y según la desviación del estándar considerado en el segmento proximal de la coronaria valorada (pequeños, Z-score $> 2,5$ y gigantes Z-score ≥ 10). En niños mayores y jóvenes, la RM cardíaca permite mejor valoración de las estructuras vasculares y de la función cardiovascular (movimiento y fibrosis miocárdica).

Diagnóstico diferencial

Incluye procesos infecciosos (adenovirus, sarampión, escarlatina y parvovirus), alérgicos o tóxicos y reumatólogicos (artritis idiopática juvenil sistémica, síndromes autoinflamatorios...).

Tratamiento

El objetivo es controlar el proceso inflamatorio agudo para reducir la formación de AAC, administrando precozmente inmunoglobulina intravenosa (IGIV) más ácido acetilsalicílico. Una vez pasada esta fase, el objetivo es reducir el riesgo de trombosis coronaria.

- **Ácido acetilsalicílico (AAS).** En todos los niños con EK se recomienda una dosis inicial antiinflamatoria (30-

50 mg/kg/día) durante 48 horas hasta que la fiebre se controle, mejore la clínica y la PCR. A partir de ahí, se reduce a dosis antiagregante (2-5 mg/kg/día), que se mantiene hasta que el control ecocardiográfico (a la ≥ 6 ª semana) muestre la desaparición de los aneurismas. A considerar el clopidogrel como antiplaquetario alternativo.

- **Inmunoglobulinas IV.** Administrar una dosis alta única (2 g/kg a pasar en 10 horas) al diagnóstico o antes del 10º día del inicio (mayor eficacia). La fiebre suele desaparecer al terminar la infusión.
- **Glucocorticoides (GC).** Recientemente se recomienda la combinación de IGIV con pulsos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg /día (1-3 pulsos), en particular, en pacientes:
 - Identificados como **resistentes a IGIV**, esto es, con fiebre persistente y/o inflamación mantenida o signos clínicos ≥ 48 horas después de haber recibido IGIV (dosis única de 2 g/kg).
 - Con **hallazgos de imagen al inicio**: presencia de aneurisma arterial coronario o periférico, dilatación coronaria llamativa y/o manifestaciones extracoronarias (insuficiencia mitral y derrame pericárdico).
 - Con **enfermedad grave** (por tanto, mayor probabilidad de presentar AAC), en particular los niños más pequeños, con los siguientes hallazgos: PCR elevada refractaria a IGIV, elevación de transaminasas, hipoalbuminemia, anemia, y otros hallazgos característicos de síndrome hemofagocítico y/o shock.
- **Otras opciones terapéuticas.** Se han ensayado terapias biológicas, como infliximab, etanercept, anakinra, tocilizumab y rituximab en EK refractaria. Aún está

TABLA 21.1. Escalas de valoración del riesgo de resistencia a inmunoglobulinas intravenosas.

	Egami	Puntos	Kobayashi	Puntos	Sano	Puntos
	≤ 4 días de enfermedad	1	≤ 4 días de enfermedad	2		
			Na ≤ 133	2	Bilirrubina total ≥ 0,9 mg/dl	1
	ALT > 100 U/L	1	ALT ≥ 100 U/L	1	AST ≥ 200 U/L	1
	Plaquetas ≤ 300 x 10 ⁹ /L	1	Plaquetas ≤ 300 x 10 ⁹ /L	1		
	PCR ≥ 80 mg/L	1	PCR ≥ 100 mg/L	1	PCR ≥ 70 mg/L	1
	Edad ≤ 6 meses	2	Edad ≤ 12 meses	1		
			≥ 80% neutrófilos	2		
Alto riesgo	≥ 3 puntos		≥ 5 puntos		≥ 2 puntos	
Test en pacientes	Japoneses vs. no japoneses		Japoneses vs. no japoneses		Japoneses vs. no japoneses	
Sensibilidad	78% vs. 42%		86% vs. 33%		77% vs. 40%	
Especificidad	76% vs. 85%		67% vs. 87%		86% vs. 85%	

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; PCR: proteína C-reactiva.

(Adaptado de: Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2014; 99: 74-83).

por aclarar si otros fármacos inmunosupresores (ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamida o micofenolato mofetilo) proporcionan respuesta adecuada. También de utilidad incierta, el abciximab, anticuerpo monoclonal trombolítico que previene la agregación plaquetaria, se ha empleado en caso de AAC gigante en la fase subaguda con objeto de reducir el diámetro del aneurisma.

Pronóstico y seguimiento

El pronóstico está fuertemente marcado por las secuelas cardíacas de la EK. La alteración de las arterias coronarias va desde un 20% en niños no tratados a un 5% en tratados. El infarto de miocardio (IM) por trombosis de AAC es la causa más frecuente de muerte.

Se han descrito factores de riesgo de aparición de AAC: PCR persistentemente aumentada, aumento de ALT, hiponatremia, trombopenia, edades extremas (< 6 meses o > 8 años) y la resistencia a IGIV. Para valorar el riesgo de **resistencia a IGIV** se han propuesto diferentes escalas (Kobayashi, Egami y Sano) (Tabla 21.1); sin embargo, cuando se testaron estas tres escalas sobre una población no japonesa con EK se obtuvo una alta especificidad pero baja sensibilidad.

El seguimiento se basa en la **estratificación de riesgo relativo de isquemia miocárdica**, marcado por las mediciones ecocardiográficas coronarias en evaluaciones al diagnóstico, a las 2 y a las 6-8 semanas del debut (Newburger, 2004). Otras pruebas de seguimiento son el test para inducir isquemia en cualquier niño con secuelas car-

diacas y la monitorización anual con Holter en pacientes con antecedentes de IM y taquicardia ventricular residual.

El seguimiento a largo plazo ha demostrado resolución angiográfica del 50-70% de los AAC "no gigantes" (< 8 mm) a 1-2 años del debut. No obstante, esta mejora se puede ver acompañada de aparición de estenosis por fibrosis de la pared del vaso afecto, que obliga al seguimiento del paciente durante los 5 primeros años. El peor pronóstico de estos pacientes se asocia principalmente con los AAC "gigantes" (> 8 mm). En estos se recomienda añadir anticoagulación al AAS. Incluso procedimientos invasivos como trombólisis o angioplastia coronaria, podrían ser necesarios en algunos pacientes. La tasa global de mortalidad en la EK con secuelas cardíacas es 2,4 veces mayor que en la población normal en varones, sin diferencia en el sexo femenino.

Entre las recomendaciones de estilo de vida están evitar vida sedentaria y seguir las recomendaciones de prevención de riesgo cardiovascular para reducir la aparición de IM. El riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes con EK sin AAC es desconocido y la información sobre la EK como un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis precoz en la edad adulta debido a una disfunción endotelial es controvertida.

PANARTERITIS NODOSA

Definición

El término de periarteritis/panarteritis nodosa (PAN), se utiliza para la vasculitis primaria sistémica caracteri-

zada y definida por cambios inflamatorios y necrotizantes en arterias de mediano y pequeño calibre con o sin nódulos aneurismáticos.

Niños y adultos difieren en algunas características clínicas. De hecho, se utiliza el término PAN infantil para identificar una entidad propia de la población pediátrica. Kawakami propone que bajo el término de PAN infantil solo se incluyan los tipos PAN cutánea y PAN sistémica. Así, se excluye, a diferencia de en los adultos, la PAN microscópica (PAM) y la asociada a infección por virus B.

Patogenia

La etiología es desconocida, aunque se cree que existen procesos infecciosos (como el estreptococo en la PAN cutánea) o inmunológicos (como ciertos anticuerpos) que actuarían como desencadenantes. Kawakami y cols. identificaron en una serie de pacientes la presencia del complejo anticuerpo antiofosfatidilserina-protrombina. Este complejo, junto con los anticuerpos antifosfolípidos, sería responsable de la activación de las células endoteliales, creando un estado de hipercoagulabilidad que predispone a trombosis.

La PAN presenta varios fenotipos, desde formas benignas hasta graves y con potencial riesgo vital. Además, se ha señalado la asociación de la PAN con diferentes enfermedades vasculíticas monogénicas (fiebre mediterránea familiar, el síndrome de déficit de la enzima adenosina deaminasa 2 –DADA 2– y la vasculitis IgA).

Epidemiología

La PAN ocurre con frecuencia similar en ambos sexos. La edad de comienzo está entre los 9 y los 11 años. Es muy rara en la infancia y se considera la tercera en frecuencia tras las relativamente más frecuentes PSH y EK, en disputa con la arteritis de Takayasu.

Características clínicas y diagnóstico

PAN sistémica

Suele iniciarse como un síndrome constitucional (fatiga, anorexia, pérdida de peso, mialgias), pero puede debutar con síntomas inespecíficos. Los síntomas más comunes son hipertensión arterial, fiebre y malestar general.

Las manifestaciones sistémicas más importantes son: neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, afectación intestinal y renal y dolor testicular. La progresión de la enfermedad puede llegar a ser grave y complicarse hasta alcanzar riesgo vital, como sucede en casos de hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia y/o aneurismas gastrointestinales con riesgo de perforación intestinal, infarto hepático, insuficiencia renal aguda, hematoma renal y perirrenal o insuficiencia cardíaca. La

presencia de glomerulonefritis tiene que hacer pensar en un cuadro de solapamiento con poliangeítis.

El diagnóstico de PAN infantil se apoya fundamentalmente en la biopsia y/o en la imagen, con visualización de anomalías arteriales, junto con la presencia de al menos 2 de los 5 criterios clínicos de clasificación (ver Tabla 19.3).

PAN cutánea

Se caracteriza por manifestaciones cutáneas sin afectación sistémica, excepto mialgias, artralgias y artritis no erosiva. Dentro de las manifestaciones cutáneas encontramos los nódulos subcutáneos (la más frecuente), *livedo racemosa*, ulceraciones cutáneas (pueden asociarse a neuropatía y gangrena periférica en miembros inferiores), fenómeno de Raynaud y necrosis digital. Las lesiones nodulares, de 1-5 cm de diámetro, son dolorosas, rojas y sobrelevadas levemente en miembros inferiores. El estudio histológico del nódulo demuestra vasculitis necrotizante, caracterizada por necrosis fibrinoide en la pared del vaso afecto e infiltración neutrofílica en la periferia vascular. La *livedo racemosa* y las ulceraciones cutáneas son indicativas de afectación de pequeño y mediano vaso en la dermis profunda o tejido subcutáneo.

Estudios complementarios

- **Laboratorio.** Suele ser inespecífico. La PAN infantil activa se caracteriza por anemia, PCR y VSG moderadamente elevados, leucocitosis y trombocitosis. Generalmente con ANCA negativos.
- **Imagen.** Detecta anomalías arteriales (aneurisma y oclusión) por angiografía o angio-RM. Los microaneurismas son difícilmente detectables por RM. La angio-RM y la angio-TAC, además de mostrar anomalías arteriales, detectan áreas de isquemia/infarto de los órganos afectados. La alta radiación de la angio-TAC la hace poco recomendable en niños.

Diagnóstico diferencial

Incluye otras vasculitis primarias infantiles: artritis idiopática juvenil, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, sarcoidosis, Behçet, infecciones virales, endocarditis subaguda, enfermedades autoinflamatorias, linfoma y otras neoplasias.

Kawakami y cols. crearon una nueva versión de un algoritmo para ayudar en el diagnóstico de PAN cutánea (Fig. 21.3).

Tratamiento de PAN infantil

El tratamiento de ajustará a la gravedad de la afectación. Inicialmente se basa en dosis medias o altas de glucocorticoides (GC).

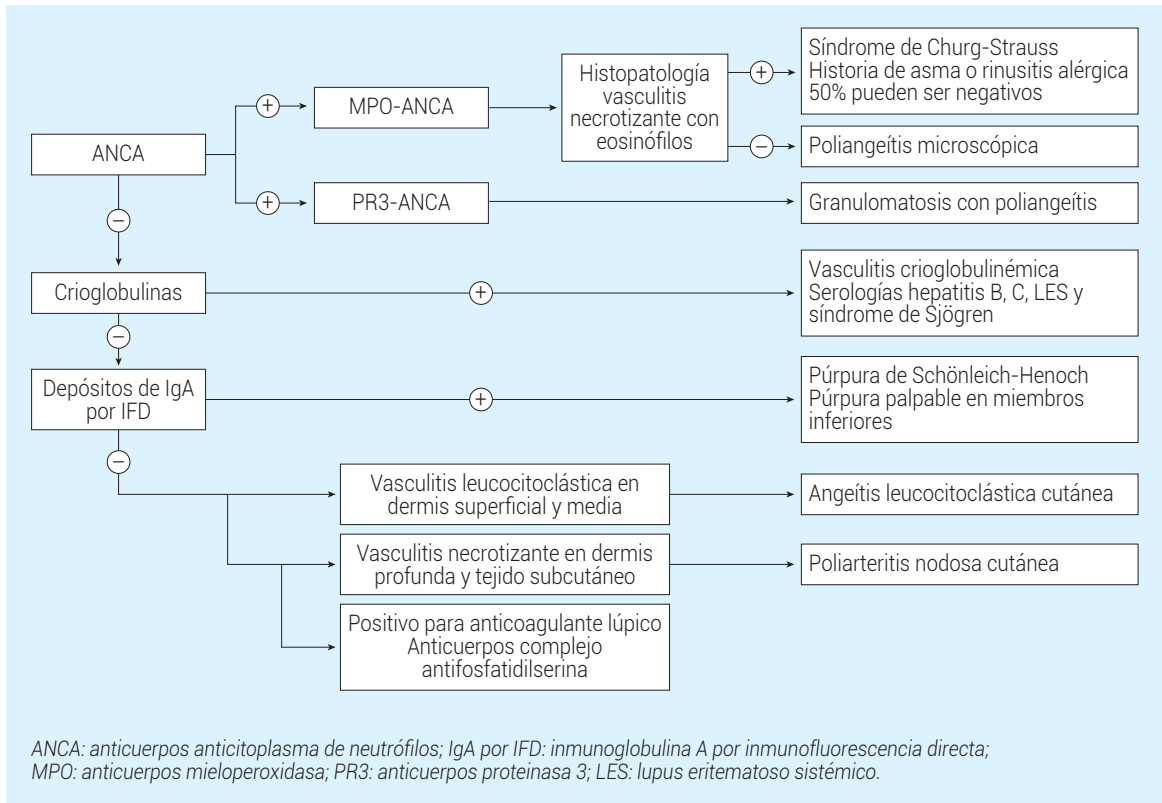


FIGURA 21.3. Algoritmo diagnóstico de PAN cutánea. (Adaptado de: Kawakami T. A review of pediatric vasculitis with a focus on juvenile polyarteritis nodosa. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13: 389-98).

Inmunosupresores

En caso de vasculitis refractaria o grave se utilizan altas dosis de GC junto a agentes inmunosupresores como ciclofosfamida (CF), metotrexato (MTX), micofenolato mofetilo (MMF) y azatioprina (AZA). No hay una guía pediátrica que indique la duración y dosis del GC sistémico ni del inmunosupresor, por lo que se administra siguiendo la pauta de adultos, pero según rango de peso o área corporal.

A pesar de sus efectos adversos (mielosupresión, infección, infertilidad y malignidad) en niños se utiliza la CF como agente inductor de remisión en casos graves con afectación del sistema nervioso central, mesentérica, renal o cardíaca. Se recomienda la CF en pulsos intravenosos mensuales frente a la administración oral, porque es de similar eficacia y su perfil de seguridad es más ventajoso.

La AZA y el MMF también pueden inducir remisión. Dillon y cols. observaron que el MMF no era inferior a la CF como terapia de inducción en niños.

Para casos de difícil control y daño orgánico grave, la administración de altas dosis de inmunoglobulinas endovenosas o la plasmaféresis podría estar indicada.

Tratamientos biológicos

Los anti-TNF (infliximab) y el rituximab son efectivos en la PAN sistémica.

Otros

Para los eventos isquémicos están indicados los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes. Estos agentes conducen a la destrucción del trombo en los procesos vasculíticos como la PAN sistémica. El iloprost (análogo de prostaciclina natural, endovenoso) se utiliza en jóvenes adultos para el síndrome de Raynaud y úlceras isquémicas secundarias a conectivopatías y otras vasculitis necrotizantes. Argatroban (anticoagulante inhibidor de la trombina) o lipoprostaglandina E1 (prostanoides con muchas acciones biológicas como la inhibición de la agregación plaquetaria, citoprotección, vasodilatación e inhibidor de la formación de anticuerpos) se consideran cuando los tratamientos de primera línea son inefectivos en niños con vasculitis.

Para la PAN cutánea sin clínica sistémica se recomiendan inicialmente medidas generales y físicas, la

elevación de los miembros inferiores afectados y evitar la bipedestación, sumadas a un régimen terapéutico de antiinflamatorios no esteroideos. Aunque el curso de la PAN cutánea generalmente suele ser benigno, se indicará tratamiento con GC sistémicos a dosis bajas cuando la enfermedad sea moderada o persistente. Como alternativa están la dapsona o la colchicina. Los agentes inmunosupresores y tratamiento anticoagulante se reservan para niños con afectación cutánea grave, úlceras, o en asociación a artralgias y mialgias.

Está en debate el uso de antibióticos (anti-estreptococo) como tratamiento o de forma profiláctica en niños con PAN.

Pronóstico

La PAN es una enfermedad rara y con múltiples fenotipos de presentación, lo que condiciona un diagnóstico tardío. La tasa de mortalidad del 100% presente en la era pre-GC, se ha reducido al 4% en la actualidad. Los tratamientos actuales permiten alcanzar la remisión o cierta estabilidad de la enfermedad con mejor calidad de vida. Sin embargo, la naturaleza recidivante de la afectación intestinal ensombrece el pronóstico en estos pacientes. Las complicaciones cardiovasculares derivadas de la lesión crónica vascular son responsables de la mortalidad tardía que ocurre en algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1641-52.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 74-83.
- Karadag O, Jayne DJ. Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 Suppl. 111: S135-S142.
- Kawakami T. A review of pediatric vasculitis with a focus on juvenile polyarteritis nodosa. *Am J Clin Dermatol*. 2012; 13: 389-98.
- Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer antiphosphatidylserine- prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 1507-13.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Burns JC. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1738-49.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004; 114: 1708-33.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Macnochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD004000.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 798-806.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 222-7.

Vasculitis de pequeño vaso (granulomatosas y no granulomatosas)

Pilar Espiño Lorenzo, Tomás Ramón Vázquez Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La clasificación de las vasculitis de pequeño vaso basada en los criterios de consenso aprobados por el EULAR/PRoS, las divide en granulomatosas y no granulomatosas.

VASCULITIS GRANULOMATOSA DE PEQUEÑO VASO

Las vasculitis granulomatosas de pequeño vaso engloban dos entidades:

- Granulomatosis con poliangéitis (anteriormente granulomatosis de Wegener).
- Poliangéitis con granulomatosis eosinofílica (anteriormente síndrome de Churg-Strauss).

Granulomatosis con poliangéitis (GPA)

Definición y epidemiología

La GPA, anteriormente granulomatosis de Wegener (GW), es una vasculitis sistémica crónica, que afecta a arterias de pequeño y mediano tamaño, caracterizada por glomerulonefritis pauciinmune necrotizante e inflamación granulomatosa principalmente del tracto respiratorio superior e inferior, aunque puede afectar a otros órganos, y normalmente asociada a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).

Los datos epidemiológicos en la GPA pediátrica son escasos. Un estudio canadiense de 2010 demostró un incremento en la incidencia de la GPA infantil, en un periodo de 5 años, de 0,28 a 0,64 por 100.000 personas/año. En la población adulta predomina en varones con una relación V/M de 1,6:1 y el pico de incidencia es entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. En la población pediátrica ocurre generalmente en la segunda década de la vida con predominio en niñas. En ambas poblaciones existe mayor incidencia en latitudes altas y en la raza caucásica.

Clasificación

Los criterios ACR 1990 de clasificación de la GPA derivan principalmente de datos de adultos y son subóptimos para su aplicación en niños. Debido a ello, se llevó a cabo una adaptación pediátrica estos criterios, que mejoraron la sensibilidad y fueron publicados en 2010, con el aval de EULAR/PRINTO/PRoS (Tabla 22.1 y Tabla 19.3).

Etiología y patogenia

La causa de la GPA es desconocida. Han sido implicados en la etiología y patogénesis factores genéticos y ambientales, así como defectos en el sistema inmune innato y adaptativo, con una disregulación de células B, producción de ANCA, activación de neutrófilos y un desbalance en la respuesta de células T *helper* y T efectoras. Los neutrófilos activados por agentes infecciosos y ANCA promueven la activación del complemento y son las principales células que inician el daño endotelial y tisular, y provocan la inflamación de la pared de los vasos y la formación de granulomas.

Otro mecanismo descubierto recientemente es la liberación de fibras de cromatina (llamadas NETs, trampas extracelulares de neutrófilos) por neutrófilos estimulados por ANCA, que pueden depositarse en el riñón y desencadenar vasculitis.

Clínica

La forma clásica de GPA se presenta con la tríada de inflamación del tracto respiratorio superior e inferior y enfermedad renal. La GPA generalmente se caracteriza por afectación del área otorrino (oído, nariz y faringe), seguida por síntomas constitucionales, afectación renal, del tracto respiratorio inferior, musculoesquelética y cutánea. Las características clínicas frecuentes son: rinitis, sinusitis, costras nasales, epistaxis, otitis media e hipoacusia de conducción o neurosensorial. En algunos

TABLA 22.1. Comparación de los criterios ACR y EULAR/PRINTO/PReS para clasificación de la granulomatosis con poliangeítis (GPA).

ACR	EULAR/PRINTO/PReS
Un paciente tiene GPA cuando 2 de los siguientes 4 criterios están presentes: 1. Inflamación nasal u oral 2. Rx tórax anormal 3. Uroanálisis anormal 4. Inflamación granulomatosa en biopsia	Un paciente tiene GPA cuando 3 de los siguientes 6 criterios están presentes: 1. Afectación de vía aérea superior: inflamación nasal, oral o de senos; epistaxis; perforación del tabique nasal 2. Afectación pulmonar: radiografía o TAC de tórax anormal 3. Afectación renal: uroanálisis anormal o glomerulonefritis pauciinmune necrotizante 4. Inflamación granulomatosa: en una arteria o áreas perivascular o extravascular 5. Afectación laringo-traqueo-bronquial: con estenosis 6. Positividad de los ANCA: MPO/p o PR3/c ANCA

ACR: Colegio Americano de Reumatología; EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo; PRINTO: Organización de ensayos internacionales en Reumatología Pediátrica; PReS: Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica. MPO/p: mieloperoxidasa/patrón perinuclear. PR3/c: proteinasa 3/patrón citoplasmático.

casos, pueden presentar perforación del tabique nasal. Las lesiones pulmonares más frecuentes son nódulos con tendencia a cavitarse. La afectación renal puede ir desde anomalías urinarias aisladas hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Pueden presentar lesiones cutáneas como púrpura palpable, *livedo reticularis* y nódulos. Y hasta un tercio de los pacientes presentan artralgias, mialgias y artritis. La afectación neurológica es infrecuente y el riesgo de estenosis subglótica es mayor que en la población adulta con GPA.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de GPA se basa en la combinación de características clínicas, presencia de marcadores serológicos (específicamente PR3/c-ANCA) y hallazgos histopatológicos característicos (granulomas necrotizantes del tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis granulomatosa o necrotizante predominantemente de arterias y venas de pequeño tamaño, y glomerulonefritis pauciinmune necrotizante segmentaria y focal). Si la enfermedad está limitada a un solo órgano es deseable y conveniente la confirmación histológica para excluir otros procesos.

El diagnóstico diferencial incluye infecciones, neoplasias, sarcoidosis/síndrome de Blau y en niños pequeños la enfermedad granulomatosa crónica. También se incluyen otras vasculitis y colagenosis.

Tratamiento y pronóstico

No hay guías de manejo específicas para la GPA pediátrica. Por ello, las recomendaciones de tratamiento se adaptan a partir de ensayos clínicos en adultos y consenso de expertos.

En pacientes adultos con enfermedad grave (amenazante para la vida u órgano mayor), el EULAR/ERA-EDTA (Liga Europea Contra el Reumatismo/Asociación Renal Europea-Asociación de Trasplante y Diálisis Europea) recomienda, como tratamiento de inducción a la remisión, una combinación de glucocorticoides (GC) a dosis altas y ciclofosfamida (CF) (oral o intravenosa) durante 3-6 meses o rituximab (RTX). En niños, el pilar básico del tratamiento también es la combinación de GC y CF, la cual suele administrarse en pulsos intravenosos (iv) debido a su menor toxicidad. Actualmente existe un uso cada vez mayor del RTX como terapia de inducción de primera línea tanto en niños como en adultos. En formas limitadas o no graves (no amenazantes para órgano mayor) se recomienda como tratamiento de inducción metotrexato (MTX) en combinación con GC.

El EULAR/ERA-EDTA recomienda como tratamiento de mantenimiento una combinación de GC a dosis bajas y azatioprina (AZA), RTX, MTX o micofenolato mofetilo (MMF). La terapia de mantenimiento debe prolongarse durante al menos 18-24 meses.

En caso de enfermedad recurrente, el EULAR/ERA-EDTA recomienda cambio de RTX a CF y viceversa. Y en aquellos que presentan actividad de la enfermedad persistente puede usarse, como terapia adyuvante, inmunoglobulina (IG) iv. La plasmaféresis debe ser considerada en niños con hemorragia pulmonar grave o glomerulonefritis rápidamente progresiva que no responde de forma adecuada al tratamiento con GC y CF o RTX.

Como consecuencia de la enfermedad, los niños con GPA pueden presentar secuelas como perforación del tabique nasal con deformidad en silla de montar y

estenosis subglótica. La enfermedad renal también es un importante determinante del pronóstico y la morbilidad a largo plazo. Sin embargo, la tasa de mortalidad es baja y no suele exceder el 5-10%. También pueden presentar daño debido a la toxicidad de los fármacos.

Poliangeítis con granulomatosis eosinofílica (EGPA)

Definición y epidemiología

La EGPA, anteriormente síndrome de Churg-Strauss, fue descrita por primera vez en 1951 por Jacob Churg y Lotte Strauss. Se trata de un trastorno que aparece en pacientes con asma grave o rinitis alérgica, y se caracteriza por vasculitis necrotizante sistémica, que afecta predominantemente a vasos de pequeño calibre, formación de granulomas extravasculares y eosinofilia. Se asocia a ANCA en el 25% de los casos pediátricos, normalmente con patrón de inmunofluorescencia perinuclear (p) y especificidad anti-mieloperoxidasa (MPO).

La EGPA es una enfermedad rara con una incidencia anual estimada de 1-3 casos por millón. Presenta predilección por países de latitudes altas y áreas urbanas, y suele aparecer en niños con una edad media de 12 años y ligero predominio en mujeres (ratio V:M de 0,7).

Clasificación

No se han formulado criterios específicos para la EGPA de comienzo en la infancia, por lo que el diagnóstico de EGPA en niños todavía se basa en el empleo de los sistemas de clasificación de adultos (Tabla 22.2).

Etiología y patogenia

La etiología es desconocida. Se cree que están involucrados factores genéticos, inmunoalérgicos (eosinófilos y células T *helper* 2), así como los ANCA. Podría existir una disregulación de células B y T autorreactivas que induciría a la hipereosinofilia y la presencia de ANCA. Los ANCA participan en la patogenia de las lesiones endoteliales vasculíticas. Las citocinas producidas por los linfocitos T *helper* 2 activan a los eosinófilos, quienes a su vez liberan sus productos de degranulación que son los principales responsables de muchas de las manifestaciones clínicas como la cardiotoxicidad o la neuropatía periférica.

Clínica

Al igual que en adultos, la forma pediátrica de la EGPA normalmente se presenta con asma, eosinofilia, sinusitis, pólipos nasales e infiltrados pulmonares. Otras manifestaciones clínicas son las lesiones cutáneas (normalmente púrpura o rash urticarial), la afectación gastrointestinal, renal (generalmente leve y no suele progresar), la neuropatía periférica y la enfermedad

TABLA 22.2. Criterios de EGPA (adultos).

Criterios de Churg y Strauss (Am J Pathol 1951)

1. Asma
2. Eosinofilia periférica
3. Vasculitis necrotizante, infiltración por eosinófilos y granulomas

Criterios de Lanham (Medicine (Baltimore)1984)

1. Asma
2. Eosinofilia periférica (> 1.500 eosinófilos/mm³)
3. Vasculitis de 2 o más órganos extrapulmonares

Criterios ACR (Arthritis Rheum 1990)

1. Asma
2. Eosinofilia periférica (>10% de los leucocitos totales o > 1.500 céls/mm³)
3. Afectación de senos paranasales. Dolor agudo o crónico paranasal u opacidad de senos
4. Infiltrados pulmonares radiológicos, migratorios o transitorios, atribuibles a vasculitis sistémica
5. Mononeuritis múltiple o polineuropatía atribuible a vasculitis sistémica
6. Histología compatible con vasculitis con eosinófilos extravasculares en arteria, arteriola o vénula

El diagnóstico se establece cuando están presentes 4 de estos 6 criterios

cardíaca. Otros órganos ocasionalmente afectados incluyen ganglios linfáticos, órbitas, glándulas salivares y mamarias, testículos, timo y aparato musculoesquelético (artralgias y mialgias). Con respecto a la afectación orgánica existen diferencias entre adultos y niños. En adultos son menos frecuentes los infiltrados pulmonares y la enfermedad cardíaca, y hay mayor frecuencia de neuropatía periférica y mialgias.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los criterios de clasificación no han sido validados en población pediátrica. Para el diagnóstico hay que hacer una valoración clínica, analítica, de pruebas de imagen, histopatológica (mostrando infiltración eosinofílica de granulomas y vasculitis) y de exclusión de otras enfermedades que pudieran remedar a la EGPA. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con síndromes pulmonares eosinofílicos y otras vasculitis, en particular GPA y poliangeítis microscópica (PAM).

Tratamiento y pronóstico

No hay ensayos clínicos en niños ni adultos con EGPA que ayuden a establecer guías de tratamiento. Por tanto, los principios del tratamiento deben ser similares a los

descritos en la GPA: los glucocorticoides, inicialmente a dosis altas, son el pilar del tratamiento. La elección de asociar un fármaco inmunosupresor va a ser determinada por la gravedad de la enfermedad. En caso de enfermedad amenazante para la vida u órgano debe iniciarse tratamiento de inducción con CF. En enfermedad menos grave o dependiente de esteroides pueden utilizarse inmunosupresores como MTX, AZA o MMF. El interferón alfa (IFN- α) y el RTX se han usado en pacientes con enfermedad refractaria.

La EGPA pediátrica tiene una supervivencia más baja que otras vasculitis asociadas a ANCA (tasa de mortalidad 15-18%) y ello probablemente debido a una frecuencia relativamente alta de enfermedad cardíaca. Como secuelas a largo plazo pueden presentar sinusitis crónica y asma residual.

VASCULITIS NO GRANULOMATOSA DE PEQUEÑO VASO

La clasificación EULAR/PreS de las vasculitis no granulomatosas de pequeño vaso engloba cuatro entidades:

- Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH).
- Poliangeítis microscópica (PAM).
- Vasculitis urticarial hipocomplementémica.
- Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada.

Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)

Definición y epidemiología

La vasculitis por inmunoglobulina A, también conocida como PSH, es una vasculitis de pequeño vaso sistémica, con predominio de depósitos inmunes IgA. Se caracteriza por la tetrada de púrpura palpable, síntomas articulares, dolor abdominal y clínica renal. La gravedad de esta última es la que condiciona el pronóstico. Su etiología es desconocida, pero se asocia a factores precipitantes, sobre todo infecciones del tracto respiratorio superior o toma de fármacos. Se ha postulado una teoría patogénica basada en la glicosilación aberrante de IgA. Es la vasculitis más frecuente de la infancia (incidencia 3-26 casos/100.000) sobre todo entre los 4 y los 7 años, con predominio en varones 1,5:1.

Clínica

La tríada clásica de púrpura, artralgias y dolor abdominal no suele ser la constante clínica. El hallazgo más habitual es la afectación cutánea, una púrpura palpable y simétrica de predominio en extremidades inferiores (97% de pacientes). Hasta en un tercio de casos las lesiones pueden hacerse necróticas o hemorrágicas. A nivel articular las artralgias se presentan en más del 60% de casos, con artritis no erosiva en el 30%, afectando rodillas y tobillos preferentemente. El dolor abdominal es el

TABLA 22.3. Criterios de diferenciación entre vasculitis por hipersensibilidad (VH) y púrpura de Schönlein-Henoch (PSH).

- Púrpura palpable. Lesiones purpúricas sobreelevadas sin trombocitopenia.
- Ángor abdominal. Dolor abdominal difuso que empeora con la ingesta.
- Sangrado gastrointestinal. Incluye sangre oculta en heces o melenas.
- Hematuria (> 5 hematíes/campo). Hematuria macroscópica o microhematuria.
- Edad menor o igual a 20 años. Inicio de los primeros síntomas a los 20 años o menos.
- Ausencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome.

Si al menos se cumplen 3 criterios se clasifica correctamente de PSH en el 87,1% y con 2 o menos, de VH en el 74,2%.

(Tomado de Michel BA, et al. J Rheumatol. 1992; 19: 721-8)

tercer elemento de la clínica clásica, se observa en 2/3 de casos y se presenta como dolor cólico. La presencia de náuseas, vómitos (14%), rectorragia (12%) o test de sangre oculta en heces positivo (10%) son menos frecuentes; otras manifestaciones incluyen la perforación intestinal y la intususcepción. La clínica renal aparece en 40-80% de los pacientes, normalmente de forma leve. La microhematuria es el signo más frecuente, seguido de proteinuria, síndrome nefrítico agudo o síndrome nefrótico. Raramente puede acabar con un fallo renal agudo. La afectación del sistema nervioso es rara y se presenta como deterioro del nivel de conciencia, convulsiones, déficit focal o pérdida visual. Otras manifestaciones son excepcionales e incluyen miocarditis, orquitis, hemorragia alveolar o epiescleritis.

Diagnóstico

No hay pruebas diagnósticas específicas, por lo que se basa en una clínica sugestiva acompañada de la demostración histopatológica en biopsia cutánea de depósitos de IgA mediante inmunofluorescencia directa. Puede presentar también leucocitosis, elevación de reactivantes de fase aguda o anemia, o niveles bajos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico o crioglobulinas. La biopsia renal puede presentar varios patrones histológicos, siendo el más frecuente la proliferación mesangial.

Los criterios clasificatorios EULAR/PRINTO/PreS se pueden consultar en la tabla 19.3.

El diagnóstico diferencial se hace con la vasculitis de hipersensibilidad, mediante el empleo de los criterios de Michel (Tabla 22.3).

Tratamiento y pronóstico

Las manifestaciones más benignas (artralgias, púrpura no necrótica,...) se manejan de forma sintomática con reposo y analgesia, evitando el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en caso de clínica digestiva o renal. Alrededor del 50% de los pacientes precisarán tratamiento inmunosupresor, principalmente GC. Son útiles sobre todo en la artritis empleados a dosis bajas. En manifestaciones gastrointestinales el empleo de dieta y GC acelera la recuperación y evita complicaciones tales como invaginaciones y hemorragias. La clínica renal requiere el control de la tensión arterial y el empleo de IECAs en casos de proteinuria. Los esteroides también son útiles en las manifestaciones renales, pero no en su prevención. El uso de otros inmunosupresores incluye MMF (como ahorrador de esteroides e inductor de remisión), AZA, ciclosporina (CsA) o CF. El empleo de inmunoglobulinas se ve avalado por pequeñas series de casos con afectación grave, fundamentalmente renal.

Atendiendo a su evolución en el tiempo se considera una enfermedad de buen pronóstico y suele ser autolimitada. La recuperación completa se alcanza en el 80% de los casos. Las secuelas renales son las más frecuentes, suelen ser leves y se presentan como hematuria asociada o no a proteinuria. La insuficiencia renal crónica es rara y tendría, como factores asociados la presencia de proteinuria >1,5 gramos al inicio, macrohematuria, o la aparición de HTA o proteinuria en la evolución de la enfermedad. Las recaídas son frecuentes en adultos, hasta en un 30% de pacientes, y se asocian como predictores de recaída la afectación articular y la gastrointestinal. Sin embargo, la historia de infección previa puede ser un marcador de protección de recaída.

Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica (PAM) es una vasculitis de pequeño vaso asociada a ANCA. Se caracteriza por afectación de múltiples órganos, principalmente riñón. Puede ser dividida en primaria y secundaria en función de la presencia de un agente causal. La PAM secundaria se asocia frecuentemente al empleo de fármacos antitiroideos, sobre todo al propiltiouracilo.

Epidemiología

Es la vasculitis asociada a ANCA más frecuente en niños (si bien la prevalencia de granulomatosis con poliangeítis es más habitual en el norte de Europa que la PAM). Afecta al género femenino fundamentalmente, con una edad media de inicio de entre 10 y 12 años.

Clínica

El órgano más afectado es el riñón, presentándose de forma inicial como hematuria y proteinuria, leve o mode-

rada, con un escaso número de pacientes que evolucionan a síndrome nefrótico. El fallo renal agudo y la enfermedad renal crónica son más frecuentes en niños que en adultos, si bien la incidencia de hipertensión arterial (HTA) es menor.

Otros datos clínicos frecuentes son fiebre irregular y anemia en diferentes grados.

También se pueden observar manifestaciones extra-renales: el pulmón es el órgano que más se afecta tras el riñón (19%) con clínica de tos, taquipnea y hemoptisis. A nivel del sistema nervioso central puede presentarse como cefalea, convulsiones e incluso epilepsia sintomática. La piel es otro órgano afectado con úlceras, necrosis, petequias o eritema, de predominio en extremidades inferiores. A nivel musculoesquelético los pacientes se quejan de artralgias, mialgias e incluso artritis. La afectación digestiva (úlceras, hemorragias) u oftálmica es muy poco frecuente.

La PAM secundaria a antitiroideos tiene unas características similares a la PAM primaria, sobre todo si es el propiltiouracilo el fármaco responsable. El metimazol suele dar una clínica más leve.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz es difícil, con lo que al establecerse ya se pueden observar diferentes grados de fibrosis intersticial renal en las muestras de biopsias como señal de enfermedad renal crónica. En los estudios analíticos, los ANCA son los marcadores específicos para su diagnóstico, sobre todo los perinucleares antimieloperoxidasa (MPO) (p-ANCA). Otras alteraciones inmunes pueden ser la presencia de ANA en hasta el 40% de casos, y anti DNA de doble cadena (con el consiguiente diagnóstico diferencial de lupus eritematoso sistémico). Los reactantes de fase aguda pueden estar elevados, asociándose la VSG elevada con una supervivencia reducida.

Histológicamente la PAM se presenta como una glomerulonefritis pauciinmune con necrosis capilar glomerular y formación de semilunas. Las lesiones se encuentran en diferentes fases de actividad, coincidiendo semilunas celulares, fibrocelulares y fibrosas en la misma muestra de biopsia. Si bien es pauciinmune, se pueden encontrar pequeñas cantidades de inmunocomplejos inespecíficos (IgM, IgG, IgA, C3 y C1q).

Tratamiento y pronóstico

El diagnóstico precoz y el tratamiento rápido mejoran el pronóstico. La base del mismo son los esteroides (prednisona 1-2 mg/kg/día con descenso gradual en 4-8 semanas) junto al empleo de CF 0,75 g/m²/mes durante 6 meses. En caso de afectación grave (hemorragia alveolar, glomerulonefritis rápidamente progresiva,

hemorragia digestiva, afectación del sistema nervioso central), se pueden beneficiar del inicio con pulsos de metilprednisolona 7,5-15 mg/kg cada 48 horas, entre 3 y 6 dosis. El mantenimiento posterior se hace con prednisona a dosis bajas (5-10 mg/día) y CF trimestral (0,5-0,75 g/m²). Como alternativa disponemos de MMF 20-30 mg/kg cada 12 horas.

El manejo de la HTA se realiza con antagonistas del calcio (nifedipino). Si no se controla se pueden emplear IECA, betabloqueantes o alfa antagonistas. Además, los IECA son útiles en pacientes que no alcanzan la remisión completa y que no llegaron a un grado 5 de enfermedad renal.

Si bien la mayoría de pacientes responden a la terapia de inducción, algunos progresan a enfermedad crónica renal, lo que se atribuye al retraso en el diagnóstico o a un tratamiento no óptimo. Es por ello que se precisa un seguimiento estrecho a fin de mejorar los resultados.

Síndrome de urticaria-Vasculitis hipocomplementémica

La vasculitis urticarial (VU) se considera una vasculitis de pequeño vaso caracterizada por presentar erupciones urticariales que, a diferencia de la urticaria, persisten más de 24 horas, y que se resuelven dejando pigmentación residual. Dentro de las VU se engloban tres entidades diferentes:

- Vasculitis urticariforme normocomplementémica.
- Vasculitis urticariforme hipocomplementémica.
- Síndrome vasculitis urticariforme hipocomplementémica o síndrome de Mc Duffie.

El síndrome vasculitis urticariforme con hipocomplementemia (SVUH) es la vasculitis incluida como tal en la clasificación EULAR/PRESS, y se define como un cuadro caracterizado por una erupción urticariforme de > 24 horas de evolución, que se acompaña de hipocomplementemia y anticuerpos anti-C1q.

Epidemiología y patogenia

Su incidencia exacta no es conocida, pero se considera rara aun entre los diagnósticos de vasculitis urticariforme, y en niños solo hay descritos casos aislados en la literatura. Su patogenia tampoco está definida, postulándose la teoría de un individuo predispuesto que se expone a antígenos específicos; parece necesaria la presencia de autoanticuerpos contra formas del colágeno similar a C1q. Por ello se considera una reacción tipo III de Coombs y Gell.

Clínica

La afectación cutánea es la constante, presentándose como exantema urticariforme de > 24 horas de duración

que cura dejando hiperpigmentación residual. La mayoría de las veces es pruriginoso, pero puede dar dolor o tumefacción. Aparece en áreas de presión y se acompaña de petequias o hematomas. Si se ve angioedema traduce afectación de vasos más profundos.

La clínica articular se presenta como artralgiyas y artritis erráticas en codos, muñecas, rodillas y tobillos. El ojo se afecta de forma frecuente con conjuntivitis, epiescleritis, o incluso uveítis. La afectación renal es más frecuente y de peor pronóstico en niños, presentando hematuria y proteinuria, pero con evolución a insuficiencia renal y glomerulonefritis. El tubo digestivo da una clínica inespecífica de dolor, náuseas, vómitos y diarrea. Otros órganos que se pueden afectar, descritos principalmente en adultos, serían pulmón, corazón y sistema nervioso central o periférico.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en demostrar vasculitis leucocitoclástica en biopsia dérmica, con infiltración neutrofílica y depósito de fibrinógeno con destrucción de vasos pequeños. En la inmunohistoquímica se ven depósitos de inmunocomplejos y complemento en las paredes vasculares. El anticuerpo más asociado es el anti-C1q, si bien se han descrito otros frente a IL-1, IgE, receptores de alta afinidad de IgE o antígenos microsomiales tiroideos; estos anticuerpos también se pueden asociar a otras entidades como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, Felty o incluso en personas sanas a títulos bajos.

El diagnóstico diferencial de SVUH se debe realizar con la urticaria crónica y con otras vasculitis de pequeño vaso, fundamentalmente la vasculitis urticarial normocomplementémica. También se puede presentar como secundario a otras enfermedades tales como LES, síndrome de Sjögren, vasculitis necrosante sistémica, infecciones (VHB, VEB, Lyme), síndrome de Schnitzler, neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Muckle-Wells, síndrome de Cogan, fármacos o exposición solar o al frío.

Tratamiento

El tratamiento de SVUH viene determinado por la gravedad del cuadro. En formas leves el empleo de antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos puede ser suficiente, si bien no controlan la formación de inmunocomplejos y tampoco alteran el curso de la enfermedad. Por ello se emplean esteroides en la práctica totalidad de los pacientes, asociando otros inmunosupresores. La hidroxicloroquina (HCQ) es el fármaco de primera línea en casos de menor gravedad. El resto de inmunosupresores se emplean en procesos graves o recidivantes: AZA, CF, MMF o MTX. En pacientes con enfermedad muy grave o de riesgo vital se puede asociar de forma precoz plasmáferesis para reducir los complejos circulantes, si bien

su eficacia es transitoria y la enfermedad reaparece al suspenderla si no se instaura un tratamiento inmunosupresor.

Vasculitis leucocitoclástica aislada a la piel

Esta patología se refiere a la clínica de vasculitis leucocitoclástica sin glomerulonefritis ni vasculitis sistémica. Histológicamente la biopsia de piel presenta un infiltrado neutrofílico en la pared de los vasos y perivascular, acompañado de depósitos de fibrina y leucocitoclasia. El tratamiento suele requerir esteroides solos o combinados con otros fármacos: colchicina, HCQ, AZA o MTX.

BIBLIOGRAFÍA

- Al Mosawi ZS, Al Hermi BE. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in an 8-year-old boy: a case report and review of literature. *Oman Med J*. 2013; 28: 275-7.
- Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic vasculitis. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editores). *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 483-97.
- Cabral D, Benseler S. Granulomatous vasculitis. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editores). *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 521-32.
- Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramirez GA, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2017; 43: 46.
- Calvo-Rio V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Álvarez L, et al. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain. Clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 106-13.
- Castellano Cuesta JA, González Domínguez J, Fernández-Llanio Comella N. Síndrome de Churg-Strauss. En: Belmonte MA, Castellano Román JA, Rosas JC (editores). *Enfermedades reumáticas. Actualización SVR*. Valencia: Sociedad Valenciana de Reumatología; 2013. p. 417-29.
- Jariwala MP, Laxer RM. Primary vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front Pediatr*. 2018; 6: 226.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon M, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRIS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 936-41.
- Sun L, Wang H, Ying J, Yre Z, Huang L, Liu T. Clinical and pathological features of microscopic polyangiitis in 20 children. *Rheumatol*. 2014; 41: 1712-9.
- Twilt M, Benseler S, Cabral D. Granulomatosis with polyangiitis in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; 14: 107-15.

Otras vasculitis: Enfermedad de Behçet

Alejandro Souto Vilas, María López Sousa

INTRODUCCIÓN

Definición

La enfermedad de Behçet (EB) es un proceso inflamatorio multisistémico de etiología desconocida y curso crónico recidivante, caracterizado por la presencia de aftas orales recurrentes asociadas a algunas de sus distintas manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen aftas genitales, afectación ocular, lesiones cutáneas, articulares, vasculares, neurológicas o gastrointestinales. Recibe su nombre por el dermatólogo turco Hulusi Behçet, que la describió en 1937, aunque las primeras descripciones de la enfermedad se remontan hasta Hipócrates.

El sustrato patogénico de la enfermedad es una vasculitis en la que predomina la afectación de vasos de pequeño calibre, preferentemente capilares y vénulas, aunque es el único síndrome vasculítico que puede afectar a arterias y venas de cualquier tamaño.

Epidemiología

La enfermedad tiene una distribución universal, pero es mucho más frecuente en los países relacionados con la antigua Ruta de la Seda, desde el Mediterráneo hasta el este asiático, y mucho menos frecuente en Norteamérica y en el norte de Europa. Se estima que Turquía es el país con mayor prevalencia (80-370 casos/100.000 habitantes), mientras que España presenta una prevalencia intermedia, estimada en 5-10 casos/100.000 habitantes. La distribución entre ambos sexos es similar, aunque los varones suelen tener formas más graves.

La edad de inicio habitual se sitúa en torno a la tercera o cuarta década de la vida, pero también puede iniciarse antes de los 16 años en un 4-26% de los casos. La edad media de debut de la enfermedad en los pacientes de inicio juvenil está en torno a los 12 años de edad, aunque se han descrito incluso casos neonatales transitorios

en niños nacidos de madres afectadas. Además, en las formas juveniles es más frecuente la agregación familiar (9-47%), habiéndose sugerido un patrón de herencia autosómico recesivo, y la enfermedad tiende a tener un debut más temprano en las sucesivas generaciones (anticipación genética).

ETIOPATOGENIA

La causa subyacente de la EB continúa siendo desconocida. Como en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias, se considera que corresponde a una respuesta aberrante del sistema inmune al ser expuesto a ciertos agentes externos, posiblemente infecciosos, en pacientes genéticamente predispuestos.

La naturaleza episódica de la enfermedad, la participación del sistema inmune innato y la ausencia general de autoanticuerpos, han llevado a considerarla también una enfermedad autoinflamatoria.

La asociación genética más fuerte y consistentemente confirmada en distintas poblaciones es la descrita con el HLA-B51, cuya presencia se ha asociado además con mayor gravedad de la enfermedad. También se ha relacionado con otros genes HLA (B57, A26, B15, B27...), así como con polimorfismos en genes no HLA (MEFV, TNF, ICAM1, eNOS, VEGF, CYP450...).

Se han implicado distintos mecanismos en la patogenia de la enfermedad:

- a. Respuesta alterada a infecciones. Se ha identificado un posible papel patogénico de ciertos antígenos bacterianos como proteínas *heat-shock* o estreptocócicos y de ciertos microorganismos como *H. pylori*, VHS o parvovirus B19, que presentan reactividad cruzada con ciertos péptidos humanos.
- b. Alteraciones en la inmunidad innata. Deficiencias de la lectina unida a manosa, alteraciones en la expresión de los receptores *Toll-like* TLR-2 y TLR-4.

- c. Alteraciones en la inmunidad adquirida. Activación de células T, con respuesta predominante Th1, aunque la Th2 también se encontraría aumentada, evidencias cada vez mayores sobre el papel de las células Th17.

- d. Activación neutrofílica.

También se ha descrito la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de células de la mucosa oral, retinianas, endoteliales, alfatropomiosina, alfaenolasa... la mayoría con un papel patogénico todavía poco claro.

Por último, también es característica de la enfermedad la presencia de disfunción endotelial, posiblemente mediada por óxido nítrico y que juega un papel importante tanto en la inflamación vascular como en la presencia de trombosis, así como un estado generalizado de hipercoagulabilidad.

A nivel histológico, la lesión clásica de la EB es una perivascularitis leucocitoclástica necrotizante obliterativa y trombosis venosa con infiltración linfocítica de capilares, venas y arterias de todos los tamaños.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la EB son muy variadas y a menudo aparecen a lo largo de varios años. Cursa de manera habitual en forma de exacerbaciones y remisiones, con tendencia a disminuir la actividad con el tiempo. La morbilidad se debe fundamentalmente a la afectación neurológica y ocular; las tasas de mortalidad son bajas tanto en adultos como en niños y se deben fundamentalmente a la afectación vascular. Son factores de riesgo de mala evolución el sexo masculino, la afectación arterial y el mayor número de brotes.

Manifestaciones mucocutáneas

Úlceras orales y genitales

Las úlceras orales son el síntoma más frecuente de la enfermedad (95%) y a menudo el primero en aparecer (87-98%). Consisten en brotes de úlceras dolorosas en labios, lengua y paladar, de 3-10 días de duración, que recurren a intervalos variables y que generalmente curan sin dejar cicatriz. Son lesiones redondeadas u ovaladas, cubiertas por una pseudomembrana amarillenta y rodeadas por un halo eritematoso.

Las úlceras genitales son menos frecuentes que las orales (55-83%) y habitualmente más tardías en la evolución, apareciendo en general después de la pubertad. Son menos frecuentes que en los adultos y predominan en el sexo femenino. Aparecen en escroto, pene o área perianal en varones, y en vulva y vagina en mujeres. Son morfológicamente similares a las orales pero más grandes y profundas y pueden dejar cicatriz.

Lesiones cutáneas

La EB puede cursar con una gran variedad de lesiones cutáneas. Las lesiones papulopustulosas son la tercera manifestación más frecuente de la enfermedad en niños (50-60%). También puede aparecer foliculitis necrotizante, lesiones acneiformes (más frecuentes en varones), eritema nodoso (más frecuente en niñas), púrpura, otros exantemas neutrofílicos y trombosis superficiales.

El test de patergia es una inusual reacción pustular que aparece 24-48 horas después de puncionar con una aguja de 20G en la dermis. Es muy específico pero no patognomónico. Es frecuentemente positivo en zonas endémicas, pero poco común en nuestro medio.

Afectación ocular

La frecuencia de la afectación ocular en los niños con EB varía ampliamente en las distintas series desde un 14% a un 70%. El hallazgo más típico es la uveítis posterior bilateral con vasculitis retiniana, aunque también puede presentarse como panuveítis, uveítis anterior o intermedia. Suele ser bilateral y es más común en varones. Acostumbra a presentar brotes frecuentes y puede condicionar pérdida de visión, aunque parece tener mejor pronóstico que en adultos.

Afectación del sistema nervioso central

La frecuencia de síntomas neurológicos en niños también es muy variable entre las distintas series (5-30%). Existen dos formas de afectación neurológica: la parenquimatosa, que suele desarrollarse años después del debut y que puede causar déficits severos, y la trombosis del seno dural, que causa hipertensión intracraneal y se asocia con trombosis venosas profundas periféricas, pero que tiene mejor pronóstico y es la forma más frecuente en niños. También se han descrito casos de meningoencefalitis, mielitis y trastornos psiquiátricos.

Afectación musculoesquelética

El 20-40% de los niños presentan artritis episódica en forma oligo o poliarticular, que afecta predominantemente a rodillas, tobillos y muñecas, asimétrica y no deformante.

Afectación vascular

La EB se asocia con trombosis tanto arteriales como venosas y con aneurismas y oclusiones de arterias de cualquier tamaño. Las trombosis venosas son frecuentes en adultos, pero solo afectan a un 5-20% de los niños con Behçet, generalmente varones. La trombosis de la arteria pulmonar es rara, pero es una de las formas más graves de la enfermedad, con elevada morbilidad. También puede producirse trombosis de vena cava y síndrome de Budd-Chiari.

Afectación gastrointestinal

Los niños con EB presentan síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea) con mayor frecuencia que los adultos (40%). Las lesiones pueden afectar a todo el tracto digestivo, pero son más frecuentes en íleon terminal y suelen consistir en úlceras profundas, con tendencia a penetrar la pared intestinal y causar perforaciones.

Otras manifestaciones poco frecuentes

Fiebres recurrentes, salpingitis o epididimitis, afectación renal, amiloidosis AA, enfermedad cardíaca o pulmonar, sordera.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EB debe realizarse en base a las manifestaciones clínicas, ya que no hay ningún signo ni síntoma ni prueba complementaria patognomónica. La aftosis oral recurrente es el signo característico, las otras manifestaciones pueden no aparecer durante años. Sin embargo, las aftas orales son frecuentes en la población general, por lo que debemos considerar el diagnóstico si se acompañan de otras manifestaciones sistémicas. Se establecieron diversos criterios de clasificación en adultos que pueden ser de utilidad en Behçet infantil, aunque no están validados en población pediátrica y pueden dar lugar a un retraso en el diagnóstico de varios años, ya que en muchas ocasiones no presentan todos los signos ni síntomas de la enfermedad. Los del Grupo Internacional de estudio (ISG) de 1990 son los más utilizados. Los del Equipo Internacional para la Revisión de los Criterios Internacionales (ITR-ICBD) de 2013 son más recientes, más sensibles pero menos específicos. En 2016, Koné-Paut elaboró unos criterios para Behçet infantil (Tabla 23.1). Las pruebas complementarias no son diagnósticas de la enfermedad pero sirven de apoyo ante la sospecha clínica. En los análisis de laboratorio puede encontrarse elevación de reactantes de fase aguda. Los autoanticuerpos como los antinucleares, anticardiolipina, factor reumatoide o ANCA suelen ser negativos. En la EB parece haber un estado procoagulante aunque este aspecto todavía no está claro. Se han sugerido alteraciones en los niveles de factores de coagulación, incremento del factor de von Willebrand o descenso de los niveles de trombomodulina. En estudios histopatológicos de biopsias cutáneas, sinoviales y oculares se han encontrado infiltrados inflamatorios predominantemente constituidos por neutrófilos.

Los estudios de imagen como la resonancia magnética y la angiografía son especialmente útiles para la evaluación de lesiones del sistema nervioso central. Se deben escoger aquellas que produzcan menos radiación como la resonancia magnética, aunque como contrapar-

TABLA 23.1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet.

O'Duffy-Goldstein 1976

- Aftas orales
- Aftas genitales
- Sinovitis
- Uveítis posterior
- Vasculitis cutánea pustular
- Meningoencefalitis

Behçet completo: Aftas orales + otras 2

Behçet incompleto: Aftas orales + otra

Grupo Internacional (ISG) 1990

- Aftas orales
- Aftas genitales
- Lesiones cutáneas
- Lesiones oculares
- Test de Patergia positivo

Diagnóstico: Aftas orales + otras 2

Equipo Internacional para la revisión de criterios Internacionales (ITR-ICBD) 2013

- Aftas orales (2 puntos)
- Aftas genitales (2 puntos)
- Lesiones oculares: uveítis anterior, posterior o vasculitis retiniana (2 puntos)
- Lesiones cutáneas: pseudofoliculitis, aftosis cutánea, eritema nodoso (1 punto)
- Afectación del sistema nervioso central (1 punto)
- Lesiones vasculares: flebitis, trombosis de grandes venas, aneurismas y trombosis arterial (1 punto)
- Test de patergia positivo (1 punto)

Diagnóstico: 4 puntos (5 puntos si se incluye el test de Patergia)

Behçet pediátrico Koné-Paut 2016

- Aftas orales: al menos 3 episodios al año
- Aftas genitales típicas con cicatrices
- Lesiones cutáneas: foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nodoso
- Uveítis: anterior, posterior o vasculitis retiniana
- Afectación del sistema nervioso central (excluida cefalea aislada)
- Afectación vascular: trombosis arterial, trombosis venosa, aneurismas arteriales

Diagnóstico: 3 o más

tida, en ocasiones requieran la sedación del paciente. Las lesiones agudas y subagudas son hipointensas o isointensas en T1, hiperintensas en T2, FLAIR y ponderadas por difusión; en la fase crónica, las lesiones pueden ser más pequeñas o presentar atrofia.

TABLA 23.2. Diagnóstico diferencial de enfermedad de Behçet.

Aftosis oral	Aftosis genital	Otras
• Infección por herpes simple • Infección por VIH • Enfermedad celíaca • Enfermedad inflamatoria intestinal • Neutropenia cíclica • PFAPA • Síndrome de hiperinmunoglobulina D • Agranulocitosis • Enfermedades ampollosas autoinmune: penfigoide,... • Liquen plano • Farmacológico (AINE,...)	• Herpes genital • Infección por VIH • Lúes • Enfermedad inflamatoria intestinal • Penfigoide vulvar • Pioderma gangrenoso	• Síndrome MAGIC (policondritis recidivante) • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reactiva • Espondiloartropatía • Sarcoidosis • Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada • Vasculitis sistémicas (asociadas a ANCA) • Haploinsuficiencia de A20

El diagnóstico diferencial de la EB incluye todas aquellas enfermedades que producen aftosis oral o genital (Tabla 23.2). El síndrome MAGIC es un síndrome de solapamiento entre la policondritis recidivante y la EB consistente en úlceras orales y genitales, condritis (inflamación de cartílago auricular,...) y frecuentemente asocia aortitis y aneurismas de aorta torácica. La haploinsuficiencia de A20 es una enfermedad autoinflamatoria recientemente descrita causada por una mutación en TNFAIP3 que produce una activación de la vía NF- κ B. Los pacientes presentan una herencia autosómica dominante, con síntomas de inicio en infancia tanto sistémicos (fiebre recurrente) como síntomas Behçet-like (aftosis oral y genital recurrente, artralgias, lesiones cutáneas y dolor abdominal).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe individualizarse según las manifestaciones clínicas, la gravedad y las características de los pacientes. No hay estudios en niños por lo que nos basamos en estudios en adultos. Algunos autores sugieren que el Behçet infantil tiene un peor pronóstico que en adultos, por lo que recomiendan un tratamiento más agresivo. La *European League Against Rheumatism* (EULAR) desarrolló unas recomendaciones para adultos que fueron publicadas en el año 2008 y actualizadas en el 2018, basadas en la evidencia científica disponible y en las opiniones de expertos y que se resumen a continuación.

Para el tratamiento de las úlceras orales y genitales pueden emplearse medidas tópicas como corticoides, sucralfato, ácido hialurónico o anestésicos tópicos. Durante la fase aguda también puede ser útil prednisona oral. En lesiones mucocutáneas recurrentes debe usarse colchicina como prevención, especialmente si la lesión dominante es una úlcera genital o eritema nodoso. La talidomida se ha utilizado en úlceras severas, pero

se debe limitar su uso debido a los efectos secundarios como la neuropatía periférica. En casos refractarios puede usarse AZA, IFN α o los inhibidores del TNF. El apremilast ha demostrado su eficacia en la aftosis orogenital refractaria. El tratamiento inicial de la artritis es la colchicina y para afectación severa el uso de GC. En casos recurrentes y crónicos se puede considerar AZA o inhibidores del TNF.

La afectación ocular, vascular, gastrointestinal y del sistema nervioso central se asocia a un peor pronóstico, por lo que se suele realizar un tratamiento más agresivo que incluye una combinación de GC a altas dosis e inmunosupresores (MTX, CsA –no para afectación neurológica–, AZA, CF) y en ocasiones terapias biológicas. El manejo de la afectación ocular debe ser multidisciplinar y requiere de la colaboración estrecha del oftalmólogo. Los corticoides tópicos, aunque carecen de una fuerte evidencia científica, son utilizados ampliamente durante brotes agudos. El tratamiento inicial de la uveítis, especialmente si es recurrente, son los GC sistémicos en combinación con AZA u otro inmunosupresor. Cualquier paciente con enfermedad ocular inflamatoria que afecte al segmento posterior debe recibir tratamiento con GC orales e inmunosupresores (AZA, CsA, IFN α o antagonistas del TNF). En pacientes con persistencia de episodios de uveítis a pesar de AZA, afectación severa de agudeza visual, vasculitis retiniana o afectación macular, se recomienda además tratamiento con altas dosis de GC y asociar CsA, un antagonista del TNF o IFN α . Se han publicado casos refractarios con buena respuesta a antagonistas de IL-1 como anakinra o canakinumab y a antagonistas de IL-6 como tocilizumab. También se han publicado casos de eficacia con RTX, alemtuzumab y MMF.

La afectación gastrointestinal debe ser confirmada por endoscopia o técnica de imagen para descartar úlceras por AINE, tuberculosis o enfermedad inflamatoria intestinal.

En casos de perforación, hemorragia grave u obstrucción intestinal es necesaria una valoración quirúrgica urgente. Los GC deben considerarse en exacerbaciones agudas junto con inmunosupresores como 5-ASA, AZA y, en casos refractarios, considerar antagonistas del TNF o talidomida.

Para las manifestaciones vasculares, disponemos de menor evidencia científica, ya que no hay estudios controlados ni evidencias del tratamiento de la afectación de grandes vasos ni de beneficios con el uso de antiagregantes o anticoagulantes. Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda se recomienda el uso de GC e inmunosupresores (AZA, CsA o CF) y para aquella refractaria, el uso de antagonistas del TNF. Puede asociarse anticoagulación oral siempre que el riesgo de sangrado sea bajo y se hayan descartado aneurismas de arteria pulmonar. Para el manejo de aneurisma de arteria pulmonar se recomiendan dosis altas de GC y CF y para casos refractarios antagonistas de TNF. Para pacientes con alto riesgo de hemorragia, se recomienda la embolización antes que la cirugía abierta. Ante aneurismas aórticos y de arterias periféricas se recomienda el tratamiento con CF y GC previamente a la cirugía, aunque esta no se debe diferir si el paciente está sintomático.

Los ataques parenquimatosos agudos del SNC deben tratarse con dosis elevadas de GC (inicialmente intravenosos y posteriormente reducción lentamente progresiva de prednisona oral) e inmunosupresores (AZA, CF), y para casos graves o refractarios considerar el uso de antagonistas del TNF. En estos pacientes se recomienda evitar el uso de CsA. La trombosis venosa cerebral debe tratarse como las trombosis periféricas.

BIBLIOGRAFÍA

- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990; 335: 1078-80.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 808-18.
- Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 10.
- Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD (Pediatric Behçet's Disease study). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 958-64.
- Ozen S, Petty RE. Behçet disease. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editores). *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 552-7.
- Seyahi E, Özdoğan H. Juvenile Behçet's syndrome. En: Yazici Y, Yazici H (editores). *Behçet syndrome*. New York: Springer-Verlag; 2010. p. 205-14.
- Smith EL, Yazici Y. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome. UpToDate; 2018. Waltham MA. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [Acceso 5 de diciembre 2018].
- Smith EL, Yazici Y. Pathogenesis of Behçet syndrome. UpToDate; 2018. Waltham MA. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [Acceso 5 de diciembre 2018].
- Urruticoechea-Arana A, Cobo-Ibáñez T, Villaverde-García V, Santos Gómez M, Loza E, Vargas-Ororio K, et al. Efficacy and safety of biological therapy compared to synthetic immunomodulatory drugs or placebo in the treatment of Behçet's disease associated uveitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2019; 39: 47-58.

Sección 6

Síndrome de activación macrofágica

Coordinadora: **Marta Medrano San Ildefonso**

- 24** Síndrome de activación macrofágica: Concepto y clasificación
Estefanía Moreno Ruzafa, Andrea Martín-Nalda
- 25** Síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil sistémica
Almudena Román Pascual, Jaime de Inocencio Arocena

Síndrome de activación macrofágica: Concepto y clasificación

Estefanía Moreno Ruzafa, Andrea Martín-Nalda

CONCEPTO

El término "síndrome de activación de macrofágica" (SAM) se reconoce como una forma secundaria de "hemofagocitosis linfohistocitaria" en el contexto de enfermedades autoinmunes. Fue descrito por Stephan y cols. en la década de los 80 en niños con un inicio severo y complicado de una artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica.

Se trata de una situación de extrema gravedad con una mortalidad que oscila entre el 8-23% según series publicadas.

En reumatología pediátrica, la enfermedad a la que con mayor frecuencia se asocia es a la AIJ de comienzo sistémico (AIJs) con una incidencia de entre el 7-13% de forma manifiesta, aunque también se ha relacionado a otras enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad de Kawasaki o algunas de las enfermedades autoinflamatorias.

El diagnóstico de SAM en estos pacientes en ocasiones puede pasar desapercibido y existen publicaciones que evidencian que puede darse un SAM subclínico en hasta la mitad de los casos de inicio de AIJs o LES.

El mecanismo patogénico del SAM no es totalmente conocido aunque se sabe que al igual que la linfohistocitosis hemofagocítica, se caracteriza por una proliferación de células T (especialmente CD8+), una activación excesiva de los macrófagos (con actividad "hemofagocítica") y una hipersecreción de citocinas proinflamatorias: IL-1 β , IL-6, interferón- γ y TNF α .

En la forma familiar de la linfohistocitosis hemofagocítica, estos cambios se deben a mutaciones en el gen de la perforina u otros genes relacionados.

La perforina induce la apoptosis de las células tumorales o infectadas, eliminando así el estímulo antigénico. Si este mecanismo falla, existirá una proliferación de los macrófagos y las células T.

En el SAM existe una condición de hiperinflamación debida a una activación "anormal" del sistema inmune causando una inflamación excesiva que conlleva una afectación tisular. El mecanismo patogénico inicial es una disminución de la actividad citolítica de las células NK (*natural killer*) y de la función citotóxica del linfocito T (gracias a gránulos citotóxicos que contienen proteínas como "perforina" y "granzimas"), esto condiciona una persistencia del estímulo inicial (ya sea infección, tumoral o por la misma enfermedad de base) con una activación de los macrófagos tisulares (histiocitos) los cuales producen una "tormenta" de citocinas (interferón- γ , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18) y, como consecuencia, una hiperinflamación y fenómenos de hemofagocitosis que ocasionan una destrucción de los tejidos (Fig. 24.1).

Entre las células implicadas en este proceso, se han descrito en los últimos años dos tipos de macrófagos activados (M1 y M2). El receptor CD163 = se encuentra predominantemente en la superficie de M2, pudiendo tener un papel como marcador bioquímico para detectar "actividad" en los pacientes que presentan un SAM incluso después de haber iniciado tratamiento con tocilizumab.

En ocasiones, el *trigger* que desencadena esta situación es un proceso infeccioso de tipo viral (principalmente virus Epstein-Barr y otros herpes virus); esto se añade a la condición de disminución de la actividad citolítica de las células NK y a niveles anómalos de expresión de la perforina detectados en la AIJs, aumentando la susceptibilidad de estos pacientes a presentar un SAM.

El inicio del SAM suele ser agudo. La fiebre es el principal signo guía que hace sospechar una activación macrofágica tanto primaria como secundaria y suele ser persistente. Linfadenopatías, hepato-esplenomegalia y facilidad para el sangrado son otros de los rasgos clínicos característicos.

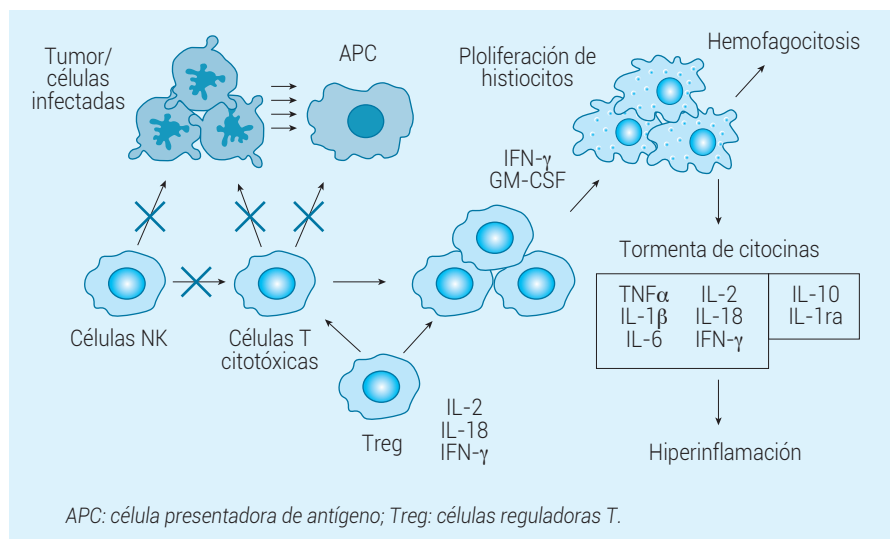


FIGURA 24.1. Esquema de la patogénesis del síndrome de activación macrofágica. (Adaptado de: Carter SJ, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58: 5-17).

La afectación neurológica puede variar desde alteraciones del ánimo/personalidad al coma, puede presentarse de forma precoz y se ha definido como marcador de mal pronóstico.

El fallo renal agudo puede estar presente hasta en el 62% de los casos y un tercio de estos pacientes tendrán una enfermedad renal crónica a los 6 meses.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán afectación pulmonar definida como factor de mal pronóstico. En algunos casos en los que existe un distrés respiratorio, será necesaria la ventilación mecánica.

De entre los marcadores bioquímicos, uno de los más importantes y esenciales es la ferritina. Hay estudios que describen que niveles > 10.000 mg/L tienen un 96% de especificidad y un 90% de sensibilidad para SAM y que los descensos de ferritina se relacionan con una disminución de la actividad inflamatoria, por lo que está indicada su monitorización. Los niveles de ferritina no se han definido como marcadores de pronóstico o de gravedad.

Otras determinaciones analíticas importantes son: disminución de cifra de plaquetas y descenso de la VSG, y un aumento de las transaminasas (AST/ALT), lactato deshidrogenasa, triglicéridos y dímero D.

La hipofibrinogenemia se produce como consecuencia de la actividad procoagulante de la citocina TNFα o de una degradación del fibrinógeno.

Los fenómenos de hemofagocitosis se pueden producir de manera tardía y no se consideran esenciales para hacer el diagnóstico.

Otros marcadores como CD25 (receptor soluble de IL-2-α) y CD163 soluble podrían orientar al diagnóstico

en el SAM subclínico en aquellos pacientes con una AIJs en los que no se encuentran elevados otros marcadores analíticos (por ejemplo, pacientes tratados con tocilizumab por su enfermedad de base).

Gorelik y cols. observaron niveles de FSTL-1 elevados de forma más importante en aquellos pacientes con SAM respecto a pacientes con AIJs.

Recientemente, se han descrito mutaciones de ganancia de función en el inflamósoma NLRC4 asociadas a niveles elevados de IL-18 de forma persistente y a casos de SAM recurrente.

Las interleukinas que actualmente se están estudiando, tanto por su implicación patogénica como posibles vías de tratamiento, son la IL-18 y el IFNγ aunque, de momento, con resultados muy preliminares.

CLASIFICACIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica se clasifica según su etiología como primaria y secundaria (Tabla 24.1).

Las causas primarias son ocasionadas por mutaciones en los genes implicados en la regulación de la citotoxicidad de los linfocitos T citotóxicos (CTLs) y las células NK.

En la actualidad se han descrito mutaciones en 9 genes implicados en la linfohistiocitosis hemofagocítica.

Entre las causas secundarias, podríamos clasificarlas según su origen en: las secundarias a infecciones, especialmente a virus como Epstein-Barr y citomegalovirus, las asociadas a malignidad y, por último, las secundarias a enfermedades reumáticas como la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Still del adulto.

TABLA 24.1. Susceptibilidad familiar y adquirida a linfohistiocitosis hemofagocítica (LH).

Primaria/familiar	Defecto de gen	Defecto de proteína	Función
FHL1	Cr 9q21, desconocida	–	–
FLH2	<i>PRF1</i>	Perforina	Formación del poro
FHL3	<i>UNC13D</i>	MUNC 13-4	Preparación de la vesícula
FHL4	<i>STX11</i>	Sintaxina 11	Fusión vesicular
FHL5	<i>STXBP2</i>	Proteína de unión a la sintaxina	Fusión vesicular
Síndromes de inmunodeficiencias			
Enfermedad linfoproliferativa ligada a X tipo1 (XLP1)	<i>SH2D1A</i>	SH2D1A/SAP	Vías de señalización
Enfermedad linfoproliferativa ligada a X tipo 2 (XLP2)	<i>XIAP</i>	XIAP	Vías de señalización
Chediak Higashi	<i>LYST</i>	lq42.1-q42.2	Tráfico vesicular
Griscelli tipo 2	<i>RAB27A</i>	15q21	Fusión vesicular
Hermansky-Pudlak 2	<i>AP3B1</i>	Subunidad beta-1 del complejo AP-3	Tráfico vesicular
Secundaria/adquirida	Población susceptible de HL secundario o SAM		
Enfermedades reumáticas	• Artritis idiopática juvenil sistémica • Enfermedad de Still del adulto • Lupus eritematoso sistémico		
Infecciones	• Familia herpes (VEB, VVZ, VHS, CMV) • Influenza H1N1 • Dengue • Ébola		
Malignidad	• Tumores hematológicos (células T, leucemia de células NK o linfoma, linfoma difuso de células B, linfoma Hodgkin, leucemia mieloide aguda)		
Miscelánea	• Quimioterapia • Portadores de trasplante de médula ósea • Fiebre de origen desconocido • Fallo multiorgánico/Pacientes en unidades de críticos • Pacientes inmunodeprimidos (trasplantados de órganos sólidos, enfermedades autoinmunes, trasplante de células madre o médula ósea)		

Adaptado de: Carter SJ, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58: 5-17.

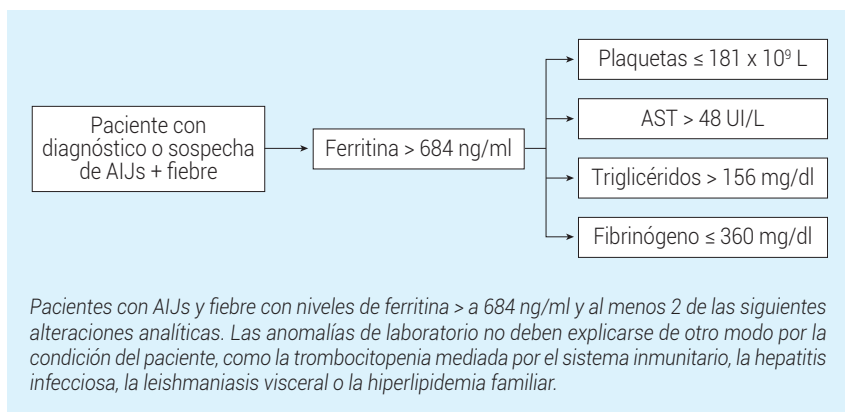
**FIGURA 24.2.** Clasificación del síndrome de activación macrofágica en AIJs. (Adaptado de: Ravelli A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 481-9).

TABLA 24.2. Criterios utilizados para el diagnóstico de la hemofagocitosis linfohistocitaria primaria y secundaria.

	Linfohistocitosis hemofagocítica primaria HLH-2004 Henter JI, et al ¹	Linfohistocitosis hemofagocítica secundaria y SAM	
		HScore Fardet L, et al ^{2,3}	Criterios PRINTO Ravelli A, et al ⁴
Población diana	Linfohistocitosis hemofagocítica primaria	Adultos	Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (sJIA)
Fiebre	+	< 38,4°C (0) 38,4-39,4°C (33) > 39,4°C (49)	+
Hepatomegalia Esplenomegalia	+	No (0) Una de las dos (23) Ambas (38)	+
Inmunosupresión		No (0) Sí (18)	
Citopenia en más de dos series	Hemoglobina < 9 g/dL, Plaquetas < 100 x10 ⁹ /L Neutrófilos < 1 x10 ⁹ /L	Una serie (0) Dos series (24) Tres series (34)	
Plaquetas			≤ 181 x10 ⁹ /L
Ferritina (ng/mL)	≥ 500	< 2.000 (0) 2.000-6.000 (35) > 6.000 (50)	> 684
Hipertrigliceridemia (mmol/L)	≥ 3	< 1,5 (0) 1,5-4 (44) > 4 (64)	> 1,76
Hipofibrinogenemia (g/L)	≤ 1,5	> 2,5 (0) < 2,5 (30)	≤ 3,6
AST (UI/L)		< 30 (0) > 30 (19)	> 48
Citotoxicidad NK disminuida o ausente	+		
CD25 soluble (U/ml)	≥ 2.400		
Fenómenos hemofagocitosis	+	No (0) Sí (35)	+
Cumplimiento de criterios	Diagnóstico molecular compatible con linfohistocitosis hemofagocítica primaria o cinco o más de ocho criterios	Puntuaciones > 169 son 93% sensibles y 86% específicas para linfohistocitosis hemofagocítica	Paciente febril con AIJs confirmada o sospechada, ferritina > 684 ng/ml y dos o más criterios adicionales

¹Henter JI, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 12431. ²Fardet L. <http://saintantoine.aphp.fr/score/>. ³Fardet L, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 261320. ⁴Ravelli A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 4819.

Adaptado de: Carter SJ, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58: 5-17.

La linfohistocitosis hemofagocítica secundaria a enfermedades reumáticas se conoce como síndrome de activación macrofágica.

Se han publicado diferentes criterios diagnósticos para la hemofagocitosis linfohistocitaria primaria. Los

definidos por la *International Histiocyte Society* en 2004 pueden no ser aplicables en los casos de SAM dado que marcadores de actividad inflamatoria como las linfadenopatías, la esplenomegalia o el aumento de ferritina pueden estar presentes en los pacientes con una enfermedad reu-

matológica. Este hecho condiciona que el SAM pueda ser infradiagnosticado si aplicamos estos criterios diagnósticos. Por este motivo en 2016 Ravelli y cols. desarrollaron unos criterios de clasificación de SAM en pacientes con AIJs en los que se establecieron los puntos de corte de los niveles de las alteraciones analíticas que diferenciaban entre SAM y AIJs (Fig. 24.2).

Fardet y cols. desarrollaron en 2014 una herramienta llamada HScore (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) que integra datos clínicos y de laboratorio y calcula la probabilidad de presentar una linfocitosis primaria.

En la tabla 24.2 se resumen los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de linfocitosis hemagocítica en el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

- Aytaç S, Batu ED, Ünal S, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016; 36: 1421-9.
- Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 55.
- Borgia RE, Gerstein M, Levy D, Silverman ED, Hiraki LT. Features, treatment and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 616-24.
- Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58: 5-17.
- Dunmire SK, Odumade OA, Porter JL, Reyes-Genere J, Schmeling DO, Bilgic H, et al. Primary EBV infection induces an expression profile distinct from other viruses but similar to hemophagocytic syndromes. *PLoS One*. 2014; 9: e85422.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile Idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 481-9.
- Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine*. 2018; 110: 459-65.
- Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 3329-35.
- Yasin S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30: 514-20.

Síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil sistémica

Almudena Román Pascual, Jaime de Inocencio Arocena

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una forma de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria que cursa con una intensísima inflamación sistémica asociada a una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias ("tormenta de citoquinas"). Es una complicación potencialmente mortal de algunas enfermedades reumáticas como la artritis idiopática juvenil forma sistémica (AIJs), donde es particularmente frecuente, así como, de forma más esporádica, del lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad de Kawasaki y la dermatomiositis juvenil.

La prevalencia estimada de SAM asociado a AIJs (SAM-AIJs) es, aproximadamente, del 10% utilizando los criterios de Ravelli y cols. de 2016; este porcentaje aumenta hasta el 40% en el caso de SAM subclínico.

ETIOPATOGENIA

El desarrollo de un SAM en pacientes con AIJs se asocia a factores genéticos y ambientales, y cursa con una alteración inmunitaria característica. Muchos autores han demostrado que estos pacientes presentan mutaciones en genes que codifican la perforina, las mismas alteraciones genéticas presentes en pacientes con HLH primarias.

Asimismo, se conocen múltiples factores ambientales que en pacientes genéticamente predispuestos pueden favorecer el desarrollo de esta complicación. Los más destacados son la actividad persistente de la AIJs, infecciones (sobre todo por virus de Epstein-Barr y otros virus del grupo herpes) y la introducción de medicaciones (metotrexato, sales de oro, etanercept, anakinra, tocilizumab, canakinumab).

Finalmente, se conoce que existe un defecto en la función de los linfocitos NK (*natural killer*) y de los linfocitos T citotóxicos (LTC) que produce una activación masiva y expansión de linfocitos T y macrófagos con actividad hemofagocítica, así como una elevación de los niveles

de interleuquina (IL)-18 e interferón gamma (INF γ). La expansión incontrolada de los LTC y la activación de los macrófagos a nivel hepático y en médula ósea produce una tormenta de citoquinas (IL-1 β , IL-6, TNF α) responsable de las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio de la enfermedad.

El conocimiento de la etiopatogenia del SAM está permitiendo el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos frente a las moléculas implicadas, como es el caso de la IL-18.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAM es un cuadro de instauración aguda o subaguda e intensidad variable. Clínicamente los pacientes pueden presentar fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia, afectación del sistema nervioso central (SNC) (convulsiones, deterioro del nivel de conciencia, irritabilidad, cefalea), clínica hemorrágica (petequias, púrpura, sangrado de mucosas, hemorragia gastrointestinal o coagulación intravascular diseminada), afectación cardíaca (pericárdica, cardiomegalia, arritmias, fallo cardíaco), renal (proteinuria, hematuria o fallo renal) o pulmonar (derrame pleural, afectación intersticial parenquimatosa, hemorragia pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo). La frecuencia de aparición de estas manifestaciones varía según las series (Tabla 25.1).

La fiebre y el exantema de los pacientes con SAM-AIJs son diferentes de los presentes en pacientes con AIJs. Los pacientes con SAM presentan fiebre persistente en lugar de en picos, y un exantema petequeal o purpúrico en lugar de asalmonado.

Las manifestaciones clínicas del SAM-AIJs difieren un poco de las del SAM asociado a otras enfermedades reumáticas pediátricas. En el SAM-AIJs es más frecuente la presencia de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, manifestaciones típicas de la enfermedad de base y que se intensifican en el SAM, que en el asociado al LES. En

TABLA 25.1. Manifestaciones clínicas del síndrome de activación macrofágica asociada a AIJs según las diferentes series. Los valores representados corresponden al porcentaje de pacientes que presentó cada manifestación clínica.

	Ravelli y cols. (n=70)	Minoia y cols. (n=362)	Kostik y cols. (n=18)
Fiebre	98,5	96,1	100
Hepatomegalia	74,6	70	88,9
Esplenomegalia	56,9	57,9	18
Linfadenopatías	55,4	51,4	72,2
Artritis	60,9	65	70,6
Afectación SNC	47,7	35	27,8
Manifestaciones hemorrágicas	38,8	20,4	27,8
Afectación cardíaca	18,8	25,5	33,3
Afectación pulmonar	18,8	21,9	55,6
Afectación renal	18,8	15,3	33,3
Exantema	—	—	94,1

el SAM-LES, sin embargo, la afectación del SNC es más frecuente que en el asociado a AIJs. Por tanto, la afectación del SNC en pacientes con AIJs debe hacer sospechar la posibilidad del desarrollo de un SAM.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos de laboratorio característicos del SAM-AIJs incluyen el descenso de algunos parámetros (plaquetas, leucocitos, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular [VSG], fibrinógeno, sodio y albúmina) y el ascenso de otros (ferritina, transaminasas, triglicéridos, dímero D, proteína C reactiva [PCR] y lactato deshidrogenasa [LDH]).

La elevación de ferritina es especialmente marcada y aparece como resultado de la activación de los macrófagos. En los pacientes con SAM los niveles de ferritina glicosilada son llamativamente inferiores al presente en controles sanos (inferior al 20% en comparación con el valor normal del 60-80%), por lo que la determinación de ferritina glicosilada podría ser útil en la identificación de estos pacientes.

La monitorización continua y no la determinación aislada de estos parámetros en pacientes con sospecha clínica de SAM es lo que ofrece mayor utilidad para realizar el diagnóstico precoz de esta entidad. Minoia y cols. demostraron que la variación observada entre los niveles de algunos de estos parámetros (plaquetas, GOT/GPT, ferritina, LDH, triglicéridos y dímero D) antes del desarrollo del SAM y al comienzo de este era superior al 50%.

Además de los parámetros de laboratorio descritos, existen otros posibles biomarcadores en desarrollo aún no disponibles en la práctica clínica habitual. Así, se ha demos-

trado, que estos pacientes presentan una disminución de la actividad de los linfocitos NK respecto a los controles. En el sentido contrario, se han observado incrementos muy notables de los niveles de cadena alfa del receptor soluble de IL-2 (también denominado sCD25, marcador de activación linfocitaria) y del CD163 soluble (marcador de actividad macrofágica/monocítica). Otras moléculas que intervienen en el desarrollo de SAM son IL-18 e IL-6.

La biopsia de médula ósea, ganglios linfáticos o hepática puede demostrar hemofagocitosis con una frecuencia variable; este hallazgo, sin embargo, no es obligatorio para el diagnóstico y puede no estar presente en los estadios iniciales de la enfermedad. Por estos motivos, el criterio histológico no está incluido en la actualidad en los criterios de clasificación del SAM-AIJs.

DIAGNÓSTICO

A lo largo de los años se han realizado múltiples intentos de establecer unos criterios de clasificación con alta sensibilidad y especificidad para el SAM-AIJs y que, además, permitieran el reconocimiento precoz de la enfermedad.

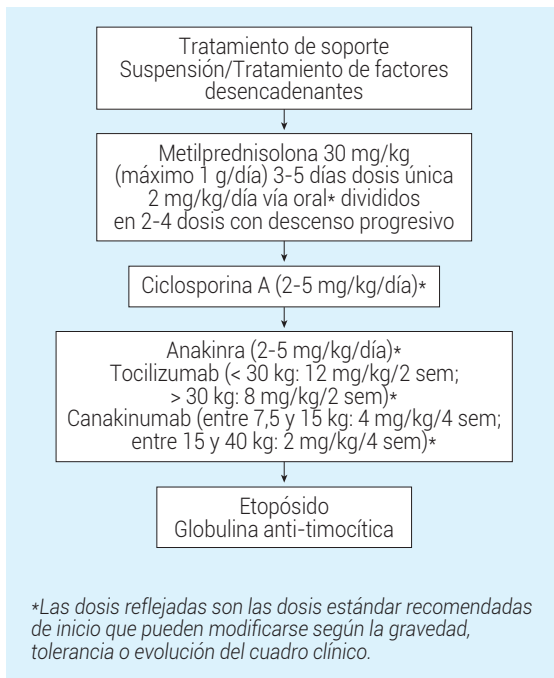
En 2016, EULAR (*European League Against Rheumatism*), ACR (*American College of Rheumatology*) y PRINTO (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) desarrollaron los criterios de clasificación del SAM-AIJs vigentes en la actualidad (Tabla 25.2). Estos criterios tienen una sensibilidad de 0,73, una especificidad de 0,99, un valor predictivo negativo del 85,9% y un valor predictivo positivo del 97,4%.

La histología (presencia de hemofagocitosis) no está incluida en estos criterios dado que se trata de un

TABLA 25.2. Criterios de clasificación 2016 del síndrome de activación macrofágica asociado a artritis idiopática juvenil sistémica.

Paciente con AIJs o sospecha de la misma con **fiebre y ferritina > 684 ng/ml** y al menos **2 de los siguientes criterios**:

- Plaquetas $\leq 181 \times 10^9/L$
- GOT > 48 unidades/L
- Triglicéridos > 156 mg/dl
- Fibrinógeno ≤ 360 mg/dl

**FIGURA 25.1.** Esquema terapéutico del SAM-AIJs.

procedimiento invasivo y que no siempre se demuestra hemofagocitosis.

En la práctica clínica real, el diagnóstico precoz se basa en: 1) sospechar la entidad ante cambios en el patrón de la fiebre o del exantema, o la aparición de clínica neurológica y/o hemorrágica, y 2) el cambio en los parámetros de laboratorio respecto a los basales del paciente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uno de los grandes retos diagnósticos del SAM-AIJs es, además de su reconocimiento precoz, su diferenciación respecto a un brote de la enfermedad de base (Tabla 25.3).

TABLA 25.3. Diagnóstico diferencial entre artritis idiopática juvenil forma sistémica (AIJs) y síndrome de activación macrofágica (SAM).

Manifestaciones	AIJs	SAM
Clínicas		
Fiebre	Diaria, en picos	No remitente
Exantema	Evanescente, maculopapular	Papular, petequeal, purpúrico
Hepatomegalia	+	+++
Linfadenopatías	+	+++
Artritis	+	±
Serositis	+	±
Encefalopatía	-	++
De laboratorio		
Hemoglobina	Normal o ↓	Normal o ↓
Plaquetas	↑↑	↓
VSG	↑↑	Normal o ↓
Dímero D	↑	↑↑
Ferritina	Normal o ↑	↑↑
GPT/GOT	Normal o ↑	↑↑

Adaptado de: Ravelli A, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 481-9.

Además de esto, han de considerarse las siguientes enfermedades:

- Síndrome de Reye:** suele ir precedido de síntomas prodrómicos virales, vómitos y encefalopatía aguda y niveles elevados de amoníaco en sangre sin datos de coagulopatía (a diferencia del SAM).
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):** a diferencia de lo que sucede en el SAM, en la PTT podemos encontrar datos de anemia microangiopática (esquistocitos en sangre periférica).
- Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) asociadas a neoplasias y a infecciones virales,** sobre todo por virus del grupo herpes.

TRATAMIENTO

Dada la alta mortalidad de esta complicación de la AIJs, la sospecha diagnóstica de un SAM es criterio suficiente para iniciar el tratamiento. En la actualidad, no se dispone de guías de tratamiento para el SAM-AIJs.

El esquema de tratamiento se muestra en la figura 25.1. En primer lugar se administra tratamiento de soporte y se valora la presencia de posibles desencadenantes (infecciones, fármacos). Desde el punto de vista farmacológico, se inicia tratamiento con corticoides en pulsos

intravenosos a dosis elevadas que se siguen de corticoides orales a dosis altas; en SAM subclínicos y/o leves los corticoides pueden ser suficiente, mientras que en SAM establecidos y/o refractarios a corticoides es frecuente asociar a los pulsos de metilprednisolona IV ciclosporina A (CyA), también vía parenteral, teniendo muy presente que su nefrotoxicidad obliga a realizar un seguimiento muy estrecho de la tensión arterial y de la función renal.

El papel de la terapia biológica en el SAM-AIJ, esto es, qué fármaco usar y cuándo, sigue siendo discutido. Un estudio multicéntrico internacional en el que colaboraron reumatólogos pediátricos (78%) y hemato-oncólogos infantiles (22%), publicado en 2014, incluyó a 362 pacientes y resultó muy revelador. El 98% de los pacientes de la serie recibieron corticosteroides, el 61% CyA, el 36% gammaglobulina IV y, en 4º lugar, el 15% recibió terapia biológica. Dentro de estos últimos la estrategia más utilizada fue el bloqueo de IL1 (12%), en particular con anakinra (9,7%), mientras que el bloqueo de IL6 con tocilizumab se utilizó en el 1,5% de los pacientes.

Es importante tener en cuenta que las dosis de biológicos requerida para el tratamiento del SAM suele ser superior a la utilizada en el manejo de la AIJs. Así, es frecuente tener que utilizar el doble de la dosis habitual de anakinra que, además, se administra en dos dosis diarias.

La utilización de fármacos biológicos puede modificar el perfil de citoquinas y la expresión clínica y analítica del mismo (síntomas más sutiles y/o menores niveles de ferritina), pudiendo retrasar su diagnóstico.

En pacientes refractarios a lo anterior se utiliza el etopósido, reservándose en último lugar la globulina anti-timocítica.

Otros tratamientos, como las inmunoglobulinas intravenosas, la ciclofosfamida, y la plasmaféresis, no han demostrado utilidad.

El estudio de la patogenia del SAM ha revelado nuevas dianas terapéuticas (IL18, IFN- γ) que permitirán el desarrollo de nuevos fármacos.

PRONÓSTICO

El síndrome de activación macrofágica es una enfermedad potencialmente mortal.

Se han identificado factores de mal pronóstico, como son el retraso en el diagnóstico, la afectación del SNC, la neutropenia severa, las alteraciones de la coagulación y

el fallo multiorgánico. De acuerdo con distintas series, hasta un 35% de pacientes precisa ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos. Las tasas de mortalidad varían según los centros y la enfermedad subyacente. En el caso del SAM asociado a AIJs oscilan entre el 8% y el 23%.

BIBLIOGRAFÍA

- Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 55.
- Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, et al. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 166-72.
- Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12: 259-68.
- Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, et al. Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 218-28.
- Lerkvalekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 2018; 10: 117-28.
- Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthr Rheumatol*. 2014; 66: 3160-9.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 481-9.
- Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, KonÉ-Paut I, et al. Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70: 409-19.
- Yasin S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30: 514-20.

Sección 7

Síndromes autoinflamatorios

Coordinador: **Jordi Antón López**

- 26** Síndromes autoinflamatorios
Daniel Clemente Garulo, Alina-Lucica Boteanu
- 27** Manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinflamatorias
Daniel Clemente Garulo, Marisol Camacho Lovillo
- 28** Tratamiento de los síndromes autoinflamatorios
Carmen Vargas Lebrón, Esmeralda Núñez Cuadros

Síndromes autoinflamatorios

Daniel Clemente Garulo, Alina-Lucica Boteanu

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios son un conjunto heterogéneo de síndromes clínicos en los que existe una inflamación marcada debida a una alteración predominante de la inmunidad innata. Se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre e inflamación sistémica con afectación de diferentes órganos y sistemas. Suelen aparecer en la infancia, muchas veces durante los primeros días o meses de vida, aunque se han descrito casos de inicio en la edad adulta. Muchas de estas enfermedades se agrupan en familias en las que se identifican mutaciones en un gen que codifica para proteínas con una función relevante en la respuesta inflamatoria y/o su regulación. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la demostración de elevación de reactantes de fase aguda en pruebas complementarias, pudiéndose confirmar en algunos casos mediante estudios genéticos a pacientes y familiares. Aunque se consideran enfermedades raras (menos de 5 casos/10.000 habitantes), es importante conocer su existencia dado que suponen una importante morbi-mortalidad en ausencia de un tratamiento adecuado y la posibilidad de remisión completa de los síntomas con tratamientos específicos. Aparte de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias (o monogénicas), cada vez hay más evidencia de que una disregulación de la inmunidad innata es la base de enfermedades como el síndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenopathy*), la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico o la enfermedad de Behçet, que se consideran síndromes autoinflamatorios multifactoriales o poligénicos.

PATOGÉNESIS

Desde el descubrimiento en 1997 del defecto genético responsable de la fiebre mediterránea familiar (FMF) y gracias a los avances en técnicas de secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*) se ha ampliado enormemente el conocimiento de genes y de mecanismos

patogénicos implicados, permitiendo la caracterización de un número creciente de enfermedades autoinflamatorias. El concepto de enfermedad autoinflamatoria caracterizada por una afectación del sistema inmune innato fue propuesto en 1999 por el Dr. Daniel L. Kastner, como contraposición con las enfermedades autoinmunes en las que hay una desregulación de la inmunidad adquirida. Posteriormente se ha encontrado una relación entre autoinflamación, autoinmunidad e inmunodeficiencia en algunas de estas enfermedades lo que ha llevado a replantearse la ausencia de células T autorreactivas o autoanticuerpos en la definición de lo que se considera un proceso autoinflamatorio. Los episodios de autoinflamación se caracterizan por un aumento en la producción de citocinas o quimiocinas proinflamatorias, debido a la presencia de mutaciones en genes que codifican para proteínas que participan y regulan las vías de la inmunidad innata. Dichas mutaciones pueden producir una ganancia de función de proteínas que estimulan la inflamación o una pérdida de función de proteínas que inhiben las vías de inflamatorias resultando en una producción anómala de citoquinas proinflamatorias.

En los últimos años se han realizado varias propuestas de clasificación de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas. Una forma de clasificar estas enfermedades es su agrupación mediante el mecanismo patogénico predominante, dividiéndolas en inflamasomopatías, alteraciones en el plegamiento de proteínas, activación de la vía NF- κ B, interferonopatías, alteraciones en citoquinas, alteraciones del complemento, etc. Algunas enfermedades, como la deficiencia de adenosina deaminasa 2 o las enfermedades autoinflamatorias asociadas a PLCG2, presentan un mecanismo patogénico único que no puede incluirse en ninguno de los grupos anteriores (Tabla 26.1). También puede clasificarse a estas enfermedades mediante criterios clínicos (síntomatología predominante y órgano afectado) o según la periodicidad o persistencia del proceso inflamatorio (síndromes

TABLA 26.1. Enfermedades autoinflamatorias según principales mecanismos patogénicos.

Enfermedad	Gen/Proteína	Mecanismos patogénicos
Inflamasomopatías		
FMF	<i>MEFV</i> /pirina	Activación constitutiva del inflamasoma pirina, ↑ IL-1 β
MKD (HIDS)	<i>MVK</i> /MVK	Defecto en geranilgeranilación de Rhoa con activación de inflamasoma pirina, ↑ IL-1 β
NLRP3-AID (CAPS)	<i>NLRP3</i> /criopirina	Activación constitutiva de inflamasoma NLRP3, ↑ IL-1 β
PAID	<i>PSTPIP1</i> /PSTPIP1	Activación constitutiva del inflamasoma pirina, ↑ IL-1 β
CNO-LPIN2	<i>LPIN2</i> /LPIN2	↑ flujo de K ⁺ a través de P2X7R, activación inflamasoma NLRP3, ↑ IL-1 β
NLRP12-AID (FCAS2)	<i>NLRP12</i> /NLRP12	Defecto en la función inhibitoria de NLRP12, ↑ actividad NF- κ B
NLRC4-MAS	<i>NLRC4</i> /NLRC4	Activación de inflamasoma NLRC4, ↑ IL-1 β e ↑ IL-18
PFIT	<i>WDR1</i> /WDR1	Disregulación citoesqueleto actina con activación de inflamasoma pirina, ↑ IL-1 β
Alteración plegamiento de proteínas		
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> /TNFR1	Déficit de plegamiento de proteína mutada, ↑ MAPK, ↑ IL-1 y otras citoquinas
Estimulación NF-κB		
Enfermedad granulomatosa asociada a NOD2	<i>NOD2</i> /NOD2 (CARD15)	Activación constitutiva de NOD2,
CAMPS	<i>CARD14</i>	Activación constitutiva de NF- κ B, ↑ IL-17, ↑ IL-23
HA20	<i>TNFAIP3</i> /A20	Alteraciones ubiquitinación y desubiquitinación, ↑ actividad NF- κ B y múltiples citoquinas
Otulipenia/ORAS	<i>OTULIN</i> /Otulina	Alteraciones ubiquitinación y desubiquitinación, ↑ actividad NF- κ B y múltiples citoquinas
Interferonopatías		
PRAAS/CANDLE	Múltiples genes y proteínas de proteasoma	Defectos en ensamblaje de proteasoma, ↑ interferón de tipo 1
SAVI	<i>TMEM173</i> /STING	Activación constitutiva de STING, ↑ interferón de tipo 1
AGS	Múltiples genes/hTREX1	Disregulación en procesamiento de ácidos nucleicos, ↑ interferón de tipo 1
Síndrome de Singleton-Merten	<i>IFIH1</i> , <i>DDX58</i> /MDA5, <i>RIG1</i>	Activación constitutiva de sensores de ARN, ↑ interferón de tipo 1
.../...		

hereditarios de fiebre periódica como FMF, deficiencia de mevalonato quinasa [MKD], síndrome periódico asociado al receptor del TNF [TRAPS] o con manifestaciones inflamatorias persistentes como enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRP3 [NLRP3-AID], enfermedades granulomatosas asociadas a NOD2, etc.).

Dado el avance tecnológico importante en la última década y el descubrimiento exponencial de nuevos defectos genéticos y nuevas vías patogénicas, además de una

mejor caracterización fenotípica, la clasificación y definición de estas enfermedades sufre cambios y actualizaciones continuas. En este capítulo vamos a considerar la clasificación de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas según el mecanismo etiopatogénico.

Inflamasomopatías

Los inflamasomas son complejos intracelulares formados por varias proteínas que se ensamblan en res-

TABLA 26.1. (Continuación) Enfermedades autoinflamatorias según principales mecanismos patogénicos.

Enfermedad	Gen/Proteína	Mecanismos patogénicos
Otras enfermedades autoinflamatorias		
DIRA	IL1RN/IL-1RA	Déficit del antagonista del receptor de IL-1, ↑ IL-1
DITRA	IL36RN/IL-26RA	Déficit del antagonista del receptor de IL-36, ↑ IL-36
EII asociada a deficiencia de IL-10	IL-10, IL10RA, IL10RB	Pérdida de función
DADA2	CECR1/ADA2	↓ macrófagos con perfil antiinflamatorio (M2), alteraciones endoteliales, ↑ IL-1, ↑ TNF
PLAID/APLAID	PLCG2/PLCγ2	↑ inositol trifosfato, diacilglicerol y Ca ²⁺ , ↑ IL-1 y otras citoquinas
SIFD	TRNT1/TRNT1	Déficit de la maduración de ARNt, síntesis de proteínas; múltiples citoquinas

FMF: fiebre mediterránea familiar; MVK/HIDS: deficiencia de mevalonato quinasa/síndrome Hiper IgD; síndrome periódico asociado a criopirina; NLRP3-AID/CAPS: enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP3/síndrome de fiebre periódica asociado a criopirina; PAID: enfermedades inflamatorias asociados a PSTPIP1; CON-LPIN2: osteomielitis crónica no bacteriana asociada a LPIN2; NLRP12-AID/FCAS2: enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP12/síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío 2; NLRC4/MAS: enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRC4; PFIT: fiebre periódica, inmunodeficiencia y trombocitopenia; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; CAMPS: psoriasis asociada a CARD14; HA20: haploinsuficiencia de A20; ORAS: síndromes autoinflamatorios asociados a otulina; PRAAS: síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma; SAVI: vasculopatía de inicio en la infancia asociado a STING (estimulador de genes de interferón); AGS: síndrome de Aicardi-Goutières; DIRA: deficiencia del antagonista del receptor de IL-1; DITRA: deficiencia del receptor de IL-36; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; DADA2: deficiencia de adenosina deaminasa 2; PLAID/APLAID: disregulación inmune y déficit de anticuerpos asociado a PLCG2/autoinflamación, disregulación inmune y déficit de anticuerpos asociado a PLCG2; SIFD: anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas y retraso en el desarrollo.

puesta al reconocimiento de señales de daño interno (DAMP, *damage associated molecular patterns*) o patógenos (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*) por receptores citosólicos. Estos receptores citosólicos pertenecen a la familia de receptores NLR (*nod-like receptors*), receptores ALR (*absent in melanoma-2 like receptors*) y proteínas con un motivo tripartito (TRIM), incluyendo a la pirina. Su activación conduce a la oligomerización y el reclutamiento de una enzima efectora caspasa-1, siendo necesario en algunos casos la unión a través una molécula accesoria ASC (*apoptosis-associated speck like protein containing a caspase activation and recruitment domain*). Finalmente, la activación de la enzima caspasa-1 conduce a la maduración y liberación de las citoquinas proinflamatorias IL-1 e IL-18 y a una forma de muerte celular conocida como piroptosis.

Las mutaciones en genes que codifican alguno de los componentes del inflamasoma o sus reguladores están asociadas con la mayoría de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas, especialmente con los síndromes de fiebre periódica.

Entre las inflamomasopatías se incluyen FMF, MKD, TRAPS, NLRP3-AID, enfermedades inflamatorias asociadas a PSTPIP1 (PAID), osteomielitis crónica no bacteriana (CNO)-LPIN2, enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRC4, enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP12

y el síndrome de fiebre periódica, inmunodeficiencia y trombocitopenia (PFIT) (Tabla 26.1).

Fiebre mediterránea familiar

La FMF está causada por mutaciones en el gen *MEFV* que codifica para una proteína denominada pirina. El resultado es una activación constitutiva del inflamasoma pirina debido a una menor afinidad de la proteína mutada para interactuar con proteínas C quinastas (PKN1 y PKN2), que en condiciones normales bloquean su actividad en respuesta a otra proteína denominada RhoA.

Déficit de mevalonato quinasa (síndrome hiper IgD o HIDS)

La mevalonato quinasa es una enzima implicada en la síntesis de colesterol e isoprenoides como el geranilgeranil-pirofosfato. La geranilgeranilación de RhoA es necesaria para su activación y para la activación de la quinasa PI3K, que a su vez disminuye la expresión de pirina. La deficiencia parcial de esta enzima, resultado de mutaciones bialélicas en el gen *MVK*, ocasiona una disminución de los niveles de geranilgeranil-pirofosfato, ocasionando la inactivación de RhoA y disminuyendo la actividad de PI3K, siendo el resultado final la potenciación del inflamasoma pirina.

Enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRP3 (síndrome de fiebre periódica asociado a criopirina, CAPS)

Las mutaciones con ganancia de función en el gen *NLRP3* (también conocido como *CIAS1*) son la causa de este grupo de enfermedades, distinguiéndose cuadros de gravedad variable entre los que se encuentran la urticaria familiar inducida por frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el síndrome crónico infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA)/Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID). Aunque algunas mutaciones se han relacionado con los fenotipos más graves de la enfermedad, este fenotipo no siempre se corresponde con la región del gen en la que la mutación se localiza. En algunos individuos en los que no pueden detectarse mutaciones germinales en *NLRP3* y que presentan manifestaciones clínicas compatibles con NLRP3-AID, es posible encontrar mutaciones somáticas en células mieloides.

Enfermedades inflamatorias asociadas a PSTPIP1

La proteína de interacción prolina-serina-treonina fosfatasa 1 (PSTPIP1) es una proteína implicada en la activación del inflammasoma-pirina que se expresa principalmente en células hematopoyéticas. Las mutaciones con ganancia de función en el gen *PSTPIP1* dan lugar a un aumento de la IL-1 β y a una serie de enfermedades caracterizadas por la inflamación articular, ósea y cutánea entre los que destaca el síndrome PAPA (*PSTPIP1*-associated arthritis, pyoderma gangrenosum and acne).

Osteomielitis crónica no bacteriana-LPIN2 (síndrome de Majeeed)

El gen *LPIN2* codifica a la proteína lipina 2, una enzima y factor de transcripción implicada en el metabolismo lipídico que se expresa principalmente en tejido muscular y adiposo. Las mutaciones con pérdida de función de este gen ocasionan una disminución de la lipina 2 en macrófagos, dando lugar a un aumento del flujo de K⁺ que a su vez estimula la activación del inflammasoma NLRP3.

Enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRC4

Las mutaciones con ganancia de función en el gen *NLRC4* originan una proteína constitutivamente activa, capaz de generar niveles muy elevados de IL-1 y, especialmente, de IL-18 en comparación con mutaciones en *NLRP3*. La proteína NLRC4 se expresa sobre todo a nivel intestinal, siendo frecuente su presentación como enterocolitis de inicio precoz, fiebres periódicas y síndromes de activación macrofágica recurrente.

Alteraciones en el plegamiento de proteínas

El prototipo de enfermedad autoinflamatoria por alteración en el plegamiento de proteínas es el síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) o TRAPS, originado por mutaciones heterocigotas en el gen *TNFR1* que codifica el receptor de TNF. El resultado es una alteración en la porción extracelular del receptor que es importante para el plegamiento de la proteína, que queda retenida en el retículo endoplásmico. Esto a su vez provoca estrés celular y la activación de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la inducción de citoquinas proinflamatorias.

Activación de la vía NF- κ B

En este grupo se incluyen las enfermedades granulomatosas asociadas a *NOD2*, la psoriasis asociada a *CARD14*, la otulipenia o síndrome autoinflamatorio asociado a otulina (ORAS) y la haploinsuficiencia de A20 (Tabla 26.1).

Enfermedades granulomatosas asociadas a NOD2

El síndrome de Blau y la sarcoidosis de inicio precoz hacen referencia a formas familiares y esporádicas de una misma enfermedad, ocasionada por mutaciones con ganancia de función en el gen que codifica a la proteína NOD-2 (o *CARD15*). Otras enfermedades incluidas en este grupo son la sarcoidosis familiar y la enfermedad de Crohn familiar. Esta activación constitutiva ocasiona la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), su transferencia al núcleo y la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias.

Psoriasis asociada a CARD14 (CAMPs)

CARD14 se expresa predominantemente en los queratinocitos que se encuentran en la piel. En este cuadro se produce una mutación con ganancia de función en el gen *CARD14* que ocasiona una activación de la vía NF- κ B y un aumento de citoquinas proinflamatorias a nivel cutáneo.

Haploinsuficiencia de A20

A20 o TNFAIP3 (*tumor necrosis factor alpha-induced protein 3*) es una proteína implicada en la regulación negativa de la vía NF- κ B, mediante la adición o retirada de cadenas de ubiquitina a proteínas, determinando su función y niveles al marcarlas para la degradación por proteasomas. Las mutaciones con pérdida de función de A20 provoca la acumulación de complejos macromoleculares de proteínas NEMO, TRAF6 y RIPK1 y un incremento de la actividad de NF- κ B. A20 es también un regulador negativo del inflammasoma NLRP3.

Otulipenia/Síndrome autoinflamatorio asociado a otulina

Las mutaciones en el gen *OTULIN* dan lugar a una deubiquitinasa con una actividad insuficiente, que ocasiona el acúmulo de NMO, RIPK1, ASC Y TNFR1 y, al igual que en la haploinsuficiencia de A20, a un incremento de la activación de la vía NF- κ B, MAPK e IL-1.

Interferonopatías

Entre las interferonopatías tipo I se incluyen los síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma (PRAAS), el síndrome SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*), el síndrome de Aicardi-Goutières, el síndrome de Singleton-Merten, la deficiencia de ISG15 o la disregulación inmune asociada a espondilocondrodisplasia (SPENCDI) (Tabla 26.1).

Síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma

Los proteasomas son complejos proteicos de forma cilíndrica encargados de la degradación y reciclaje de proteínas intracelulares que ya no son necesarias, previa ubiquitinización o proceso de señalización de estas proteínas sobrantes con ubiquitina. El proteasoma se encuentra presente de forma constitutiva en todas las células, pudiendo distinguirse un complejo 20S, compuesta por una subunidad α y una subunidad β , responsable de la actividad proteolítica, y un complejo 19S, responsable del reconocimiento de las proteínas ubiquitinizadas. Cuando es necesario un aumento de la actividad catalítica (por ejemplo, durante infecciones) se induce un cambio en algunas subunidades, determinado principalmente por el interferón de tipo 1, que da lugar al inmunoproteasoma, cuya función es similar al proteasoma pero añadiendo también la capacidad para eliminar proteínas extrañas al organismo. El resultado es la producción de péptidos de pequeño tamaño que son fácilmente eliminables o pueden entrar al retículo endoplasmático para ser presentados a linfocitos T junto a moléculas MHC de tipo 1 en la superficie celular. El síndrome CANDLE (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature*) y otros PRAAS están ocasionados por mutaciones con pérdida de función que afectan a distintas subunidades del proteasoma y que provocan una disminución de la actividad catalítica del inmunoproteasoma o no permiten su ensamblaje. El resultado es la acumulación de proteínas poli-ubiquitinizadas en el citoplasma de las que la célula no se va a poder desprender, provocando un importante estrés celular y un incremento de la producción de interferón de tipo 1 que da lugar a un círculo vicioso de inflamación.

Síndrome SAVI

El síndrome SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) está ocasionado por mutaciones con ganancia de función en el gen *TMEM173*, que dan lugar a un incremento de la actividad de la proteína STING (*STimulator of INterferon Genes*). Esta proteína actúa como un sensor de ADN citoplasmático que finalmente activa IRF3, un factor de transcripción de interferón de tipo 1 y genes relacionados.

Síndrome de Aicardi-Goutières

El síndrome de Aicardi-Goutières se relaciona generalmente con mutaciones con pérdida de función autosómica recesivas en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de nucleótidos: la exonucleasa TREX1, las ribonucleasas RNASEH2A, RNASEH2B y RNASEH2C, la nucleasa SAMHD1 y una adenosina deaminasa específica de ARN de doble cadena ADAR1. También se han descrito mutaciones con ganancia de función autosómico dominantes en IFH1 y en DDX58, que codifican MDA5 y RIG-I, respectivamente. El resultado es una deficiente destrucción de material genético vírico, dando lugar a la acumulación de ácidos nucleicos y un aumento de la producción de interferón por las células infectadas que origina el cuadro inflamatorio.

Otras enfermedades autoinflamatorias

Citocinopatías

La deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA) y la deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA) están ocasionadas por mutaciones con pérdida de función de los genes que codifican al antagonista de IL-1 e IL-36, respectivamente. La pérdida de estos reguladores negativos determina un aumento de la actividad proinflamatoria mediada por IL-1 e IL-36. Las mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica al receptor de la IL-10 o la misma citoquina IL-10, otro regulador negativo de señales proinflamatorias está implicado en la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz.

Alteraciones del complemento

Algunas enfermedades caracterizadas por una inapropiada activación del complemento también se consideran como autoinflamatorias. El síndrome hemolítico urémico atípico está ocasionado por una mutación en CHF que codifica para el factor H, que previene la formación de C3bBb convertasa en la vía alternativa del complemento. La hemoglobinuria paroxística nocturna es debida a la mutación en PIGA, que codifica una enzima necesaria para la síntesis del anclaje de glicosilfosfatidilinositol requerido para asegurar las proteínas inhibitoras del complemento CD55 y CD59 a la membrana celular.

Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2)

La adenosina deaminasa 2 (ADA2) es una proteína dimerica expresada en células mieloides y excretada al espacio extracelular que interviene en el metabolismo de purinas, en la diferenciación de monocitos macrófagos hacia el subtipo 2 y como factor de crecimiento de las células endoteliales vascular. Las mutaciones con pérdida de función en el gen *CECR1* que la codifica, dan lugar a un déficit de ADA2 que origina una polarización de los monocitos-macrófagos hacia el subtipo 1 proinflamatorio y alteraciones endoteliales.

Enfermedades autoinflamatorias asociadas a PLCG2

El síndrome APLAID (autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation) está provocado por una mutación con pérdida de sentido en PLCG2, ocasionando un aumento de la producción de inositol trifosfato y diacilglicerol. Ambos aumentan la liberación de calcio en el citosol y la activación del inflammasoma NLRP3. El mecanismo mediante el cual se produce autoinflamación y al mismo tiempo una inmunodeficiencia de células B no ha sido todavía establecido.

Anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas y retraso en el desarrollo (SIFD)

La causa de esta enfermedad son mutaciones autosómicas recesivas en *TRNT1*, que codifica para una enzima crítica para la síntesis de ARN-t citosólico y mitocondrial. La deficiencia de esta enzima ocasiona un grado de estrés celular variable en función del nivel de deficiencia, dando lugar a anemia sideroblástica y a alteraciones en el desarrollo neurológico y de linfocitos B.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

La incidencia de las enfermedades autoinflamatorias es muy variable, siendo la FMF la más conocida y con el mayor número de pacientes diagnosticados, mientras que las más recientemente diagnosticadas son más infrecuentes, algunas de ellas con escasos pacientes diagnosticados en todo el mundo. Esto hace que el diagnóstico sea un reto. Clínicamente se caracterizan por la aparición de fiebre y/o manifestaciones inflamatorias recurrentes o persistentes en diversos órganos y sistemas, destacando las manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, digestivas y oculares. Las pruebas de laboratorio muestran una elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, proteína C reactiva, amiloide sérico A) durante los periodos de actividad en la mayoría de los casos, así como leucocitosis, trombocitosis y una anemia multifactorial. En un 10-20% de los casos van a encontrarse antecedentes familiares, siendo el patrón de herencia concreto variable

para cada entidad concreta. El diagnóstico genético permite la identificación de las mutaciones responsables y la confirmación diagnóstica, conociéndose hasta la fecha aproximadamente 50 enfermedades monogénicas. La importante diversidad, asociada al hecho de que son enfermedades raras y de la práctica ausencia de criterios diagnósticos o clasificatorios, ha hecho muy complejo el diagnóstico de estas enfermedades. Con el propósito de ayudar a los clínicos para seleccionar en qué pacientes con fiebre periódica sería más rentable realizar el estudio genético se desarrolló un score diagnóstico (disponible en la página web <https://www.printo.it/ARCHIVE/periodicfever/index.asp>) basado en 6 variables independientes: edad al inicio de los síntomas (en meses), antecedentes familiares y presencia (nunca, a veces, a menudo, siempre) de dolor abdominal, dolor torácico, estomatitis aftosa y diarrea. Tras introducir los datos del paciente y en base a un algoritmo se proporciona la probabilidad, alta o baja, de que el paciente sea portador de una mutación patogénica de un síndrome monogénico de fiebre periódica (FMF, TRAPS, MKD, NLRP3-AID). En los casos en los que la probabilidad sea baja, como ocurre en los pacientes con síndrome PFAPA, se recomienda mantener el seguimiento para vigilar la aparición de nuevas manifestaciones clínicas. En los casos en los que la probabilidad sea alta se recomienda la realización del estudio genético dirigido. El desarrollo de unos criterios de clasificación clínicos de los síndromes de fiebre periódica a partir de la información disponible en el registro internacional de enfermedades autoinflamatorias (Eurofever) también ha permitido extraer una serie de variables clave y elaborar una herramienta que facilita que estudio genético realizar. Accediendo a <http://www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp> e introduciendo las características clínicas de un paciente concreto es posible saber la probabilidad de cada uno de los síndromes de fiebre periódica. Recientemente, se han propuesto unos nuevos criterios (*criterios clasificatorios Eurofever/PRINTO*) para la clasificación de los síndromes de fiebre periódica en pacientes con mutaciones genéticas confirmatorias, pacientes con mutaciones no confirmatorias, y pacientes en los que no se les ha podido realizar un estudio genético

PRONÓSTICO

El mayor conocimiento del mecanismo patogénico de las enfermedades autoinflamatorias ha permitido realizar tratamientos dirigidos que han conseguido controlar las manifestaciones inflamatorias de muchos pacientes, disminuyendo complicaciones como la amiloidosis provocada por el proceso inflamatorio crónico. El desarrollo de índices de actividad (p.ej., AIDA1) y de daño (p.ej., ADDI) y las recomendaciones de manejo (p.ej., Recomendaciones

SHARE) han contribuido a la mejoría de la calidad de vida y del pronóstico a largo plazo de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1558-65.
- Canna SW, Goldbach-Mansky R. New monogenic autoinflammatory diseases—a clinical overview. *Semin Immunopathol.* 2015; 37: 387-94.
- De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis.* 2016; 22: 591-604.
- Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014; 28: 263-76.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 799-805.
- Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017; 18: 832-42.
- Moghaddas F, Masters SL. The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132: 1901-24.
- Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017; 70: 1-8.
- Stoffels M, Kastner DL. Old dogs, new tricks: Monogenic autoinflammatory disease unleashed. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2016; 17: 245-72.
- Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 821-30.

Manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinflamatorias

Daniel Clemente Garulo, Marisol Camacho Lovillo

SÍNDROME PFAPA

Se caracteriza por episodios de fiebre de entre 3 y 6 días de duración, que aparecen de forma regular, acompañados de aftas orales, adenopatías laterocervicales y/o faringoamigdalitis con exudados, sin que se identifique una causa infecciosa, tumoral o autoinmune subyacente. El acrónimo PFAPA engloba los síntomas cardinales de la enfermedad (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy*).

La fiebre suele iniciarse de forma brusca, y puede alcanzar temperaturas de hasta 40-42°C. Tiene una duración entre 3 y 6 días.

Las aftas se presentan en número de entre 1 y 4 y son menores de 1 cm. Menos frecuentemente pueden aparecer en forma de agrupaciones aftosas de muy pequeño tamaño. Generalmente, se localizan en labios, mucosa bucal o faringe. En ocasiones, pueden persistir entre los episodios de fiebre. La faringitis se caracteriza por la aparición de una hiperemia de la mucosa faríngea o por exudados amigdalares generalmente en forma de placas y constituyen el síntoma acompañante más frecuente. Las adenopatías de los pacientes con PFAPA son de localización laterocervical. Su presencia en otras localizaciones debe hacernos dudar del diagnóstico. En ocasiones se ha descrito dolor abdominal leve, dolor de miembros inferiores o cefalea, que generalmente coincide con el ascenso térmico. Hasta un 62% de los casos refieren un periodo prodrómico que se inicia con una media de 20 horas (4-48 h) antes del inicio de la fiebre. La duración de los brotes es de 3-7 días, con una media de 4 días y característicamente existe un intervalo entre los mismos de 2-8 semanas (4 semanas de media) en las que los niños están libres de síntomas y la analítica se normaliza, incluido el amiloide sérico. Generalmente los episodios se presentan con intervalos regulares, hasta tal punto que la familia puede predecir su comienzo. Con el tiempo estos episodios pueden evolucionar, siendo más cortos, irre-

gulares y con mayor intervalo libre de síntomas. El inicio del tratamiento corticoideo puede acortar el intervalo libre entre brotes y afectar a su periodicidad.

Su diagnóstico se realiza a partir de criterios clínicos y la exclusión de otras causas que pudieran dar una clínica similar. La presencia de otros síntomas como exantema, dolor abdominal moderado-intenso como síntoma predominante, edema palpebral, hipoacusia, diarrea, inicio precoz, intervalos irregulares o retraso estaturoponderal, nos deben hacer dudar del diagnóstico y descartar otras enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes. Por su frecuencia en niños se deben descartar siempre las infecciones, sobre todo por virus en menores de 3 años. Por su gravedad deben excluirse causas tumorales, fundamentalmente leucemias o linfomas.

Clásicamente se han utilizado los criterios de Marshall, definidos en 1989 y revisados posteriormente. Su sensibilidad es buena, pero presentan poca especificidad, por lo que recientemente se han propuesto unos nuevos criterios basados en consenso de expertos que han resultado más restrictivos y de difícil aplicación (Tabla 27.1).

Al contrario de lo que sucede en otras enfermedades autoinflamatorias, el PFAPA se considera una enfermedad benigna, dado que no presenta complicaciones, no afecta al crecimiento ni al desarrollo del niño y suele autolimitarse en unos años (alrededor de 4 años desde el primer brote), aunque a veces pueden reaparecer en la edad adulta. Sin embargo, los brotes de fiebre se relacionan con una importante interferencia en las actividades del niño y su familia afectando a su calidad de vida.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Es la enfermedad autoinflamatoria monogénica más frecuente. Su distribución es mundial, aunque es mucho

TABLA 27.1. Comparación criterios de Marshall y nuevos criterios diagnósticos del síndrome PFAPA.

Criterios de Marshall modificados	Nuevos criterios propuestos (Vanoni y cols.)*
1. Episodios de fiebre recurrente de inicio precoz (< 5 años)	1. Episodios de fiebre periódica durante al menos 6 meses: a. Fiebre diaria de al menos 38,5° de 2-7 días de duración b. Al menos 5 episodios, de manera regular, con intervalo máximo de 2 meses entre episodios
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección acompañante, con al menos 1 de los siguientes signos: a. Estomatitis aftosa o aftas orales b. Adenitis cervical c. Faringitis con o sin exudado amigdalario	2. Faringoamigdalitis, adenopatías cervicales, aftas orales. Al menos 1 en cada episodio, y 2 en la mayoría de episodios
3. Exclusión de neutropenia cíclica	3. Exclusión de otras causas de fiebre recurrente
(Inicio en menores de 5 años)	4. Exclusión de infecciones, inmunodeficiencias y neutropenia cíclica
4. Asintomático entre episodios	5. Inicio de la enfermedad antes de los 6 años de edad
5. Normal crecimiento y desarrollo	6. Normalización clínica y analítica entre episodios.
	7. Normal crecimiento y desarrollo

*Adaptado de: Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16: 60.

más prevalente en la población con origen en el Mediterráneo oriental (judíos, árabes, turcos y armenios), registrándose la mayor prevalencia en población turca (1 por 400-1 por 1.000).

Se caracteriza por brotes de fiebre y serositis de corta duración (entre 12 y 72 horas). Suele haber una intensa actividad clínica y analítica en los brotes y subclínica entre ellos. La periodicidad es variable, de semanas a años. Los síntomas pueden variar en un mismo individuo en ataques consecutivos y también diferir entre pacientes, aunque pertenezcan a una misma familia y sean portadores de la misma mutación. Los síntomas se inician antes de los 10 y 20 años de edad en el 65% y 90% de los pacientes, respectivamente. Es típico que 1 o 2 días antes del brote aparezcan síntomas prodrómicos (síntomas constitucionales, disminución del apetito y dolor en la región donde aparecerá el brote).

La fiebre suele ser alta y persistente, presente en casi el 100% de los brotes. En el 80% aparece dolor abdominal debido a peritonitis que puede simular un abdomen agudo (apendicitis). El 15-30% de los pacientes presentan dolor pleurítico unilateral. La artritis aguda no erosiva suele ser oligoarticular y afectar a las grandes articulaciones de miembros inferiores o articulaciones sacroilíacas. Menos frecuentes son la pericarditis que suele durar de 1-14 días y recurrir, y el dolor testicular unilateral que debe diferenciarse de la torsión testicular. En el 25% de los pacientes pediátricos se observa

un exantema erisipeloide que suele localizarse entre las rodillas y el dorso de los pies, pudiendo asociarse a artritis. La mialgia febril prolongada aunque rara, es muy incapacitante, y se caracteriza por fiebre y reactantes muy elevados con enzimas musculares normales y EMG inespecífico. Puede aparecer mialgia tras el ejercicio, cefaleas y afectación ocular (conjuntivitis, uveítis). Los brotes recurrentes aumentan el riesgo de desarrollar una amiloidosis secundaria, siendo el riñón el órgano más frecuentemente afectado. Se ha descrito su asociación con vasculitis, fundamentalmente poliarteritis nodosa y púrpura de Shönlein-Henoch.

Existen varios criterios diagnósticos, siendo los de Tel-Hashomer simplificados de los más utilizados (Tabla 27.2), si bien se establecieron en población judía adulta. En 2009, Yalçinskaya y cols. propusieron unos criterios diagnósticos de FMF para población pediátrica, validados en población turca. De acuerdo con estos criterios, la presencia de al menos dos de las siguientes características tienen una sensibilidad del 86,5% y una especificidad del 93,6% para diagnosticar de FMF: fiebre (que dura 6-72 h, ≥ 3 ataques), dolor abdominal (de duración 6-72 h, ≥ 3 ataques), dolor torácico (duración de 6-72 h, ≥ 3 ataques), artritis (con una duración de 6-72 h, ≥ 3 ataques, oligoarticular), e historia familiar de FMF. En la actualidad se están elaborando criterios diagnósticos que combinan por primera vez clínica y genética para los cuatro síndromes de fiebre periódica.

TABLA 27.2. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar (Tel-Hashomer, 1997).

Criterios	Manifestaciones clínicas
Mayores	Brotos típicos • Peritonitis generalizada • Pleuritis unilateral o pericarditis • Monoartritis de cadera, rodilla o tobillo • Fiebre aislada
Menores	Brotos incompletos que afectan a uno o más de: • Abdomen • Tórax • Articulaciones Dolor muscular tras esfuerzo Respuesta favorable a colchicina
De soporte	Historia familiar de FMF Origen étnico apropiado Edad < 20 años al debut Características de los brotes • Intenso y requiere descanso en cama • Remisión espontánea • Asintomático intercrisis • Elevación transitoria de algún reactante de fase aguda Proteinuria o hematuria episódica Necesidad de laparotomía o apendicectomía sin signos de apendicitis Padres consanguíneos Proteinuria o hematuria episódica
Brotos típicos: ≥ 3 episodios similares de 12-72 horas de duración con fiebre > 38°C. Brotos incompletos/atípicos: brotes recurrentes de dolor con temperatura normal o < 38°C, o más cortos o más largos que los previos (pero no < 6 horas o > 1 semana), o sin signos de peritonitis durante el ataque abdominal, o dolor abdominal localizado. Para el diagnóstico de FMF se requieren: ≥ 1 criterios mayores, o ≥ 2 criterios menores, o 1 criterio menor junto a ≥ 5 criterios de soporte, o 1 criterio menor junto a ≥ 4 de los primeros 5 criterios de soporte.	

Déficit de mevalonato kinasa (MKD)

El MKD se inicia habitualmente en los 6 primeros meses de vida con episodios de fiebre que duran de 3 a 7 días habitualmente, separados por periodos asintomáticos de 1-2 meses. Están provocados por desencadenantes específicos en casi el 50% de los casos, la mayoría por vacunación, estrés o infecciones. Frecuentemente se asocian síntomas digestivos (98%) como dolor abdominal,

vómitos y/o diarrea, irritabilidad y adenopatías cervicales (90%) (también axilares, inguinales e intraabdominales). Se puede encontrar esplenomegalia en alrededor de la mitad de los casos durante los episodios agudos. Las manifestaciones mucocutáneas son frecuentes, apareciendo aftas orales y genitales. Puede haber un exantema maculopapular difuso, nodular, urticarial o morbiliforme, no migratorio. En cuanto a la afectación articular, puede haber artralgias (80%) o artritis no destructiva (68%), habitualmente en grandes articulaciones y la presentación suele ser poliarticular. Como manifestaciones neurológicas puede haber cefalea y en los casos graves retraso mental y síndrome cerebeloso.

En la mayoría de los casos existe aumento de IgD (> 100 UI/ml) tanto en los episodios de fiebre como en condiciones basales entre episodios. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este no es un dato específico del MKD y que además existen casos en los que las concentraciones de IgD son normales. Durante los episodios de fiebre se observa aumento de ácido mevalónico en orina. Se han descrito casos de síndrome de activación macrofágica y en un 4% desarrollo de amiloidosis.

Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)

Se caracteriza por episodios de fiebre de larga duración, entre 1 y 3 semanas, con una media de 10 días, junto con mialgias migratorias (85%), dolor abdominal (74%), rash urticarial, edematoso o macular (63%), afectación ocular (45%) como edema periorbitario y conjuntivitis. La media de edad de inicio es de 4.3 años, si bien el 9% de los pacientes debutan con más de 30 años de edad. En niños son frecuentes las linfadenopatías, el edema periorbitario y el dolor abdominal. Se han descrito también síntomas neurológicos como cefalea, meningitis, neuritis óptica y alteración del comportamiento, y síntomas menos frecuentes como dolor escrotal, pleuritis, pericarditis, faringitis, artralgias y artritis. En los brotes suele haber un marcado aumento de leucocitos y reactantes de fase aguda, pudiendo permanecer elevados en los casos graves entre brotes. La amiloidosis se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP3 (NLRP3-AID) o síndrome de fiebre periódica asociada a criopirina (CAPS)

Es una enfermedad rara que afecta a 1-3 por millón, sin predominio de sexo ni origen étnico. El inicio es precoz, en muchos desde el periodo neonatal. Se conocen 3 formas clínicas según la severidad, aunque hoy día se consideran dentro de un espectro continuo de la misma enfermedad. Tiene en común la fiebre, el rash urticari-



FIGURA 27.1. Síndrome periódico asociado a criopirina.

forme (Fig. 27.1), afectación articular y conjuntivitis. El rash suele no ser pruriginoso y en la biopsia se encuentran infiltrado de polimorfonucleares perivasculares. De menor a mayor gravedad son:

- Urticaria familiar o síndrome autoinflamatorio inducido por frío (FCAS): se caracteriza por episodios inducidos por frío, que comienzan una o dos horas tras la exposición, de fiebre, urticaria (100%), artralgias (96%) y en ocasiones conjuntivitis (84%) con una duración menor de 2 días. Puede aparecer cefalea, mareo, sudoración profusa, náuseas o sed excesiva. La amiloidosis secundaria es poco frecuente (menos del 2%).
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS): episodios de fiebre, urticaria, síntomas articulares, así como manifestaciones oculares (conjuntivitis, epiescleritis) y sordera neurosensorial secundaria al daño causado por la inflamación en el órgano de Corti. La amiloidosis aparece en el 25% de los pacientes.
- Síndrome crónico infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA)/Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID): es la forma más grave, de inicio en las primeras semanas de vida, que suele tener un curso crónico y persistente. Se caracteriza por fiebre, rash, uveítis, artropatía y típicamente afectación del sistema nervioso central (cefalea intensa, meningitis crónica). La meningitis crónica da lugar a aumento de la presión intracraneal e hidrocefalia, atrofia cerebral y papiledema. El papiledema crónico conduce a atrofia óptica y pérdida de visión, así como la hidrocefalia da lugar a una facies típica con frente abombada. La artropatía deformante se debe a calcificación epifisaria y sobrecrecimiento del cartílago articular, siendo característicos la calcificación y sobrecrecimiento prematuro de la rótula. La mortalidad es elevada si los pacientes no reciben tratamiento. La amiloidosis aparece con mayor frecuencia.

Dada la gravedad de estos pacientes, se han elaborado y validado unos criterios clínicos que permiten, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 94%, diagnosticar de forma rápida a un paciente de CAPS si presenta aumento de reactantes (PCR/SAA) y al menos dos de los siguientes: rash urticariforme, episodios desencadenados por frío/estrés, sordera neurosensorial, síntomas musculoesqueléticos (artralgia, artritis, mialgia), meningitis aséptica crónica y anomalías esqueléticas (sobrecrecimiento epifisario/abombamiento frontal).

La tabla 27.3 resume las características clínicas de los síndromes de fiebre periódica.

SÍNDROMES PIOGÉNICOS

Enfermedades inflamatorias asociadas a PSTPIP1

El síndrome PAPA (*PSTPIP1-associated arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*), la primera de las enfermedades inflamatorias asociadas a PSTPIP1 en describirse, suele presentarse antes de los 10 años de edad. Se manifiesta como brotes de monoartritis piogénicas, deformantes y muy dolorosas que afectan a grandes articulaciones (codos, tobillos y rodillas), y pueden estar desencadenados por traumatismos. El líquido sinovial se caracteriza por ser muy purulento, con abundantes neutrófilos y cultivos negativos. No suele haber fiebre, y sí leucocitosis con aumento de reactantes. Los brotes articulares pueden persistir hasta la edad adulta con importante destrucción articular. El pioderma gangrenoso (ulceras cutáneas violáceas únicas o múltiples) y el acné noduloquístico aparecen en la pubertad. Puede haber fenómeno de patergia.

El síndrome PAMI (*PSTPIP1-Associated myeloid-related-proteinemia inflammatory syndrome*) o síndrome de hiperzincemia e hipercalecprotectinemia se presenta como una inflamación sistémica persistente, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, retraso del crecimiento, artralgias/artritis y lesiones cutáneas variables. Son característicos valores extremadamente elevados de zinc y calprotectina en las determinaciones analíticas, así como de las proteínas S100A8 y A9.

Se ha descrito también el síndrome PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidrosadenitis supurativa) que suele comenzar en la adolescencia, no hay afectación articular y raramente fiebre, el síndrome PASS (pioderma gangrenoso, acné, hidrosadenitis supurativa y espondiloartritis seronegativa) que se caracteriza por afectación ósea axial, el PAPASH (pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa y artritis piogénica) y el PsAPASH (artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa).

TABLA 27.3. Manifestaciones clínicas de los síndromes hereditarios de fiebre periódica.

	FMF	MKD	TRAPS	NLRP3-AID
Inicio	2,7 años (1,1-5,3 años)	< 1 año (0,1-1,4 años)	4,3 años (0-63 años)	< 1 año (0-3 años)
Duración brote	1-3 días	3-7 días	1-3 semanas (10 años media)	< 2 días-continuo
Desencadenante	Estrés, menstruación, infección	Vacunas, estrés, infección	Estrés, menstruación, fatiga, infección, vacunación	Frío
Cutáneo	<i>Rash</i> erisipeloide	<i>Rash</i> maculopapular	<i>Rash</i> migratorio sobre mialgia	<i>Rash</i> urticariforme
Músculo-esqueléticos	Monoartritis en miembros inferiores	Artralgia, mialgia	Mialgia grave, artralgia	Artralgia, artritis, sobrecrecimiento óseo (NOMID)
Abdominal	Dolor abdominal grave, peritonitis	Dolor abdominal, vómitos, diarreas	Dolor abdominal	
Ocular			Edema periorbital, conjuntivitis	Conjuntivitis, epiescleritis, uveítis, papiledema
Síntomas específicos	Erisipela, serositis	Adenopatías cervicales, aftas, cefaleas, síntomas abdominales	Mialgia, <i>rash</i> y edema periorbitario	Urticaria, meningitis crónica, sordera neurosensorial

Osteomielitis crónica no bacteriana-LPIN2 (Síndrome de Majeed)

Se caracteriza por osteomielitis multifocal recurrente de inicio precoz (entre 3 semanas y 2 años) y anemia diseritropoyética congénita. Algunos pacientes presentan lesiones cutáneas, típicamente dermatosis neutrofílica, aunque también se han descrito lesiones psoriasiformes. La localización más frecuente de la osteomielitis son las clavículas, el esternón y los huesos largos, siendo la mandíbula y los cuerpos vertebrales menos frecuentemente afectados. La anemia es hipocroma microcítica, de aparición en el primer año de vida, pudiéndose ser moderada o grave y precisar transfusiones. Los brotes son cortos pero muy frecuentes (3-4 al mes) acompañados de fiebre. Suelen presentar fallo de medro, retraso del crecimiento, contracturas articulares y atrofia muscular. La biopsia cutánea muestra infiltrado neutrofílico.

Osteomielitis crónica no bacteriana (CNO)

Afecta a niños entre 7 y 12 años. El espectro clínico va de lesiones únicas (10-20%) asintomáticas, a las formas más graves que son la osteomielitis crónica recurrente multifocal (CRMO) y el SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis). Se caracteriza por episodios de dolor e inflamación ósea. Suele afectar a la metáfisis de los huesos largos, sobre todo fémur y tibia, a las vertebrae, siendo las más frecuentemente afectadas las dorsales y la clavícula, que se afecta con frecuencia en su tercio

proximal. La afectación de la mandíbula es poco frecuente y generalmente unifocal, siendo muy rara la afectación de los huesos del cráneo. Puede presentarse con síntomas sistémicos, aunque no siempre hay fiebre y aumento de reactantes. Se asocia a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo a enfermedad inflamatoria intestinal, pero también psoriasis, artritis y vasculitis.

Su diagnóstico es de exclusión y se necesita la combinación de clínica, pruebas de imagen e histología. La RNM es más sensible que la radiografía o gammagrafía, detectando edema óseo en fases precoces y posteriormente lesiones osteolíticas o escleróticas. Jansson et al han propuesto unos criterios diagnósticos (Tabla 27.4). El diagnóstico diferencial ha de hacerse con osteomielitis, histiocitosis y neoplasias.

Síndrome DIRA (Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1)

Se caracteriza por pustulosis generalizada, periostitis y osteomielitis multifocal con aumento de reactantes de fase aguda. Debuta en las primeras semanas de vida. Primero suelen aparecer las lesiones cutáneas, desde lesiones pustulosas escasas a una dermatitis pustular generalizada e incluso ictiosiforme. La biopsia cutánea muestra pústulas corneales, acantosis e hiperqueratosis. Los niños pequeños no tratados pueden presentar onicomadesis en las uñas. No suele haber fiebre, y si aparece, es de bajo grado o secundaria a infecciones cutáneas

TABLA 27.4. Criterios diagnósticos de CNO/CRMO.

Criterios mayores	Criterios menores
- Lesiones radiológicas osteolíticas/escleróticas - Lesiones óseas multifocales - Pustulosis palmoplantar o psoriasis - Biopsia ósea estéril con signos de inflamación y/o fibrosis, esclerosis	- Hemograma normal y buen estado general - VSG y PCR leve o moderadamente elevadas - Duración mayor de 6 meses - Hiperostosis - Asociación con otras enfermedades autoinmunes diferentes a psoriasis - Familiares de 1^{er} o 2^o grado con enfermedad autoinmune o autoinflamatoria o con CNO
Para confirmar el diagnóstico se requieren 2 criterios mayores o 1 mayor y 3 menores	

TABLA 27.5. Resumen de las características de las enfermedades autoinflamatorias con afectación ósea.

	PAPA	CNO-LPIN2	CRMO	DIRA
Fiebre	Infrecuente	Frecuente	No típica	Infrecuente
Localización osteomielitis	Codos, rodillas y tobillos	Clavícula, esternón y huesos largos	Fémur, tibia, pelvis, calcáneo, tobillo, vertebras y clavícula	Huesos largos (sobre todo fémur proximal), cuerpos vertebrales, costilla y clavícula
Manifestaciones cutáneas	Pioderma gangrenoso, acné, patergia	Dermatitis neutrofílica	Pustulosis palmoplantar, psoriasis, acné	Pustulosis
Otras manifestaciones extraóseas	Tracto gastrointestinal y pulmón	Anemia diseritropoyética congénita, fallo de medro, contracturas articulares	Artritis, EII	Periostitis, afectación sistémica
Reactantes	Normales o moderado aumento	Elevados	Normales o moderadamente elevados	Elevados

La osteítis se detecta semanas tras la aparición del rash, suele ser severa y extensa, con osteolisis multifocal y periostitis. Típicamente afecta a los huesos largos, costillas, clavículas y vertebras, con especial predilección por el fémur proximal, pudiendo aparecer calcificaciones heterotópicas. Otras manifestaciones menos frecuentes son la afectación pulmonar intersticial, la subluxación atloaxoidea secundaria a destrucción de la odontoides y la vasculitis de sistema nervioso central.

En la tabla 27.5 se resumen las características principales de las enfermedades autoinflamatorias piogénicas.

SÍNDROMES ASOCIADOS A PSORIASIS

Síndrome DITRA (Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36)

Se caracteriza por episodios recurrentes de lesiones pustulosas extensas sobre una base eritematosa (Fig.



FIGURA 27.2. Síndrome DITRA.

27.2) seguido de una descamación superficial posterior, con o sin lesiones de psoriasis vulgar previamente. Los episodios tienen una frecuencia y gravedad variable, pudiendo asociar fiebre, astenia y malestar general pero

sin afectación de otros órganos, a diferencia del síndrome DIRA. Algunos casos se presentan como psoriasis vulgar o lesiones pustulosas distales y onicodistrofia como una acrodermatitis continua de Hallopeau. Las lesiones cutáneas pueden cronificarse y adquirir la forma de placas eritematosas sin pústulas. Las manifestaciones clínicas suelen comenzar en la infancia, aunque también se ha descrito su inicio en la edad adulta. Se han identificado numerosos desencadenantes, como infecciones, fármacos o la menstruación. En las pruebas complementarias destaca la elevación de reactantes de fase aguda y niveles bajos de albúmina, zinc y calcio.

Psoriasis asociada a CARD14 (CAMPS)

CARD14 se expresa predominantemente en los queratinocitos que se encuentran en la piel. Las variantes con ganancia de función de CARD14 producen una predisposición de la activación de la vía NF- κ B, dando lugar a manifestaciones cutáneas como psoriasis pustulosa generalizada, psoriasis vulgar o pitiriasis rubra pilaris.

SÍNDROMES CON PANICULITIS Y LIPODISTROFIA

La denominación de síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma (*PRoteasome-Associated Autoinflammatory Syndrome* o PRAAS) incluye al síndrome CANDLE (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated temperature*), síndrome JMP (*Joint contractures, Muscle atrophy, microcytic anemia and Paniculitis-induced lipodystrophy*) y al síndrome de Nakajo-Nishimura. Todos ellos cursan con lipodistrofia, dermatitis e inflamación multisistémica siendo el paradigma de las proteasomopatías el síndrome CANDLE.

Síndrome CANDLE

Se caracteriza por la aparición en los primeros meses de vida de fiebre diaria o casi diaria, sin gran afectación del estado general, y la aparición progresiva de lesiones cutáneas de tres tipos principales:

- Lesiones perióticas en regiones acras, consistentes en placas edematosas, eritematosas o violáceas, localizadas en nariz, pabellones auriculares y dedos de manos y pies, sobre todo durante los primeros años de vida.
- Placas anulares edematosas violáceas, recurrentes, que tienden a desaparecer en días o semanas, dejando una coloración purpúrea residual. Lesiones nuevas pueden coexistir con lesiones antiguas, siendo más aparentes en la infancia y menos visibles según se llega a la edad adulta.
- Edema perioral y periocular persistente.

Las lesiones cutáneas presentan alteraciones histológicas muy características que permiten el diagnóstico en las primeras fases de la enfermedad, destacando la presencia de células mononucleares con núcleos grandes e irregulares que infiltran dermis papilar y reticular y que se extienden al tejido adiposo subcutáneo en forma de paniculitis lobulillar.

La pérdida del tejido adiposo comienza a ser aparente desde los 2 años de edad, primero en la cara y después afectando a tronco y extremidades superiores. Los pacientes con síndrome CANDLE tienen un retraso ponderoestatural variable, con una atrofia muscular progresiva y hepatoesplenomegalia, lo que junto con las alteraciones cutáneas proporcionan un fenotipo muy reconocible. Las artralgias son frecuentes y puede aparecer cierta tumefacción en las articulaciones interfalángicas de las manos sin llegar a evidenciarse artritis. Con el tiempo pueden aparecer contracturas en dedos de manos y pies, que pueden ser discapacitantes. No cursa con retraso mental, pero pueden aparecer manifestaciones neurológicas como meningitis aséptica. Otras manifestaciones inflamatorias menos frecuentes son la aparición de linfadenopatías, conjuntivitis, epiescleritis y condritis crónica en cartilago nasal y en pabellones auriculares.

Es posible encontrar una elevación intermitente o persistente de reactantes de fase aguda, apareciendo elevación de transaminasas y de triglicéridos debido a las complicaciones metabólicas que ocasiona la lipodistrofia.

SÍNDROMES ASOCIADOS A VASCULOPATÍA

Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2)

Las manifestaciones clínicas aparecen antes de los 10 años en la mayoría de individuos, siendo variables incluso entre miembros de una familia portadores de una misma mutación, pudiendo distinguirse tres fenotipos principales que pueden superponerse entre sí:

- Vasculopatía e inflamación: niveles disminuidos de adenosina deaminasa 2 se han asociado con alteraciones endoteliales y una polarización de monocitos-macrófagos hacia el subtipo M1, proinflamatorio y asociado a daño tisular, siendo la descripción inicial del cuadro como una vasculopatía o vasculitis de pequeño y mediano que afecta especialmente a piel y sistema nervioso y que puede ser indistinguible de una panarteritis nodosa. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes son la livedo racemosa o reticularis, seguidas de nódulos subcutáneos, púrpura o pápulas eritematosas. Las manifestaciones neurológicas incluyen infartos cerebrales isquémicos (que pueden ser la forma de debut), hemorragias intracraniales y neuropatías de pares craneales (oftalmo-

plejía, sordera neurosensorial) o nervios periféricos (paraplejía espástica). Al igual que en otros procesos inflamatorios sistémicos, pueden encontrarse síntomas constitucionales como fiebre recurrente, pérdida de peso y malestar general en forma de artromialgias, así como elevación de reactantes de fase aguda.

- Inmunodeficiencia: una disminución de los niveles de IgM e IgG pueden aparecer con o sin las manifestaciones anteriores, pudiendo presentarse exclusivamente como infecciones recurrentes de aparición más tardía.
- Alteraciones hematológicas: citopenias variables, en especial una aplasia de la serie roja similar a una anemia de Blackfan-Diamond, pueden ser la forma de presentación inicial del cuadro.

Este síndrome tiene una elevada mortalidad, falleciendo un 8% de los pacientes antes de los 30 años, como consecuencia de infartos cerebrales recurrentes o infecciones.

Síndrome SAVI

El síndrome SAVI (*STING-Associated vasculopathy with onset in infancy*) se encuadra dentro del grupo de enfermedades autoinflamatorias mediadas por IFN de tipo I, como el síndrome de Aicardi-Goutières, el lupus pernio familiar o la deficiencia de C1q. La proteína STING (*Stimulator of Interferon Genes*) se expresa ampliamente en células alveolares y endoteliales y su hiperfunción ocasiona fenómenos vasooclusivos y lesiones pulmonares por la activación de los macrófagos o los neumocitos alveolares. Las manifestaciones clínicas se inician durante el primer año de vida como lesiones telangiectásicas, pustulosas y/o bullosas en nariz, mejillas y partes acras, que progresan con la exposición al frío a nódulos y/o placas violáceas que se necrosan y ocasionan la pérdida de tejido (perforación septo nasal, gangrena digital, resorción de falanges distales, oncodistrofia). A las manifestaciones cutáneas se añade fiebre recurrente, retraso del crecimiento y una afectación pulmonar grave, con adenopatías hiliares o paratraqueales y una enfermedad pulmonar intersticial causada por un infiltrado inflamatorio linfocítico.

SÍNDROMES HISTIOCÍTICO-MACROFÁGICOS

Síndrome de Blau y sarcoidosis de inicio precoz

Ambas entidades pueden englobarse bajo el término de enfermedades granulomatosas asociadas a NOD-2 o de artritis granulomatosas pediátricas dada la presencia de granulomas no caseificantes con histiocitos, linfocitos y eosinófilos y células gigantes multinucleadas en los tejidos afectados.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se caracteriza por un inicio temprano (< 4 años) y la triada

de dermatitis, artritis y uveítis. Las manifestaciones cutáneas suelen ser las primeras en aparecer durante el primer año de vida en forma de un exantema micropapuloso eritematoso o marrónáceo en troco y extremidades y que puede afectar a palmas y plantas. Con el tiempo puede dejar una pigmentación residual y descamación leve, pudiendo confundirse con dermatitis atópica. Se han descrito también cuadros ictiosiformes, paniculitis similar al eritema nodoso y vasculitis leucocitoclástica. La artritis suele aparecer entre los 2-4 años en forma de una poliartritis bilateral y simétrica con afectación predominante de muñecas, rodillas, tobillos y articulaciones interfalángicas proximales. Es llamativo el componente de tenosinovitis asociado, con un aumento de tamaño de las vainas tendinosas que contrasta con el poco dolor durante la exploración. Mientras que la evolución en grandes articulaciones suele ser buena, las articulaciones interfalángicas proximales pueden desarrollar contracturas en flexión descritas como camptodactilia. La uveítis se presenta como una iridociclitis granulomatosa que puede evolucionar a una panuveítis con coroiditis multifocal y la presencia habitual de vitritis que puede mantenerse activa durante años. Son frecuentes complicaciones como cataratas, glaucoma y/o pérdida de la agudeza visual. Otras posibles manifestaciones en las artritis granulomatosas pediátricas incluyen la presencia de fiebre, neuropatías periféricas, nefritis intersticial, linfadenopatías generalizadas y esplenomegalia.

Síndrome H

El síndrome H recibe su denominación por algunas de las manifestaciones clínicas características que presenta como son la aparición de placas hiperpigmentadas con hipertrichosis de predominio en extremidades inferiores y abdomen, hepatoesplenomegalia, hipogonadismo, alteraciones cardíacas (*Heart anomalies*) y sordera (*Hearing loss*).

OTROS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Enfermedades autoinflamatorias asociadas al gen *PLCG2*

El síndrome PLAID (*PLCG2-Associated antibody deficiency and immune dysregulation*) o urticaria familiar por frío atípica y el síndrome APLAID (*Autoinflammation and PLCG2-Associated antibody deficiency and immune dysregulation*) son enfermedades hereditarias ocasionadas por mutaciones en el gen que codifica la fosfolipasa $\text{C}\gamma 2$ (*PLCG2*).

El síndrome PLAID se caracteriza por la aparición desde los primeros años de vida de urticaria pruriginosa, localizada o generalizada, tras la exposición al frío o la

ingesta de comidas o bebidas frías, siendo la prueba del cubito de hielo negativa. En un 75% de los casos se detecta una hipogammaglobulinemia, con niveles disminuidos de IgM e IgA principalmente, que ocasiona a infecciones pulmonares y sinusitis recurrentes. Por el contrario, los niveles de IgE suelen estar elevados y no es infrecuente la asociación con asma o rinoconjuntivitis alérgica. Aunque muchos pacientes van a tener anticuerpos antinucleares positivos, es menos habitual el desarrollo de enfermedades autoinmunes como vitiligo y tiroiditis autoinmune.

Las manifestaciones autoinflamatorias en el síndrome APLAID incluyen la aparición en los primeros meses de vida de un exantema vesículo-ampolloso generalizado que se intensifica con el calor y la exposición solar, la afectación ocular con evolución a erosiones y úlceras corneales, hipertensión ocular y cataratas y una enterocolitis similar a una enfermedad inflamatoria intestinal. Recientemente se ha descubierto una nueva mutación que asocia cutis laxa y sordera neurosensorial. También aparecen infecciones respiratorias recurrentes por hipogammaglobulinemia aunque los anticuerpos antinucleares, las manifestaciones alérgicas y la urticaria inducida por frío no se han descrito en estos pacientes.

Enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRP4

Los individuos afectados presentan una inflamación crónica persistente sobre la que aparecen episodios agudos recurrentes superponibles a un síndrome de activación macrofágica asociado o no a enterocolitis desde los primeros días de vida. Otro posible fenotipo del cuadro es la presencia de fiebre recurrente, artralgias y exantemas urticariformes en relación con la exposición al frío.

Síndrome autoinflamatorio con linfedema

El síndrome autoinflamatorio asociado con linfedema (AISLE) se caracteriza por lesiones cutáneas urticariformes asociado a fiebre y edema de escroto y extremidades inferiores. La biopsia cutánea demuestra disminución del número y tamaño de vasos linfáticos en el área.

Autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis

El síndrome NAIAD (NLRP1-Associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis) se manifiesta

con pápulas hiperqueratósicas de coloración eritematosa-marrónácea en tronco y extremidades y disqueratosis. La fiebre recurrente y la artritis también son habituales en este síndrome causado por mutaciones con ganancia de función de NLRP1 y el consecuente incremento de la actividad de la caspasa 1 de los niveles de IL-18.

BIBLIOGRAFÍA

- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017; 36: 1707-13.
- Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. Clin Dermatol. 2016; 34: 482-6.
- Buch K, Thuesen ACB, Brons C, Schwarz P. Chronic non-bacterial osteomyelitis: A review. Calcif Tissue Int. 2018.
- Harel L, Hashkes PJ, Lapidus S, Edwards KM, Padeh S, Gattorno M, et al. The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome. J Pediatr. 2018; 193: 265-74 e3.
- Hernandez-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirotagoras G, Nogueira-Morel L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Autoinflammatory diseases in pediatric dermatology-Part 1: Urticaria-like syndromes, pustular syndromes, and mucocutaneous ulceration syndromes. Actas Dermosifiliogr. 2017; 108: 609-19.
- Hernandez-Ostiz S, Xirotagoras G, Prieto-Torres L, Nogueira-Morel L, Torrelo A. Autoinflammatory diseases in pediatric dermatology-Part 2: Histiocytic, macrophage activation, and vasculitis syndromes. Actas Dermosifiliogr. 2017; 108: 620-9.
- Holzinger D, Roth J. Alarming consequences - autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28: 550-9.
- Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017; 31: 596-609.
- Lee PY. Vasculopathy, immunodeficiency, and bone marrow failure: The intriguing syndrome caused by deficiency of adenosine deaminase 2. Front Pediatr. 2018; 6: 282.
- Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLRP4 inflammasomopathies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17: 398-404.
- Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers. Curr Rheumatol Rep. 2017; 19: 41.
- Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2013; 39: 735-49.
- Torrelo A. CANDLE syndrome as a paradigm of proteasome-related autoinflammation. Front Immunol. 2017; 8: 927.
- Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. Pediatr Rheumatol Online J. 2014; 12: 33.

Tratamiento de los síndromes autoinflamatorios

Carmen Vargas Lebrón, Esmeralda Núñez Cuadros

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias constituyen un grupo de procesos caracterizados por inflamación sistémica, crónica o periódica, secundarios a errores en la regulación de la respuesta inflamatoria innata. La mayoría de ellos tienen inicio en la infancia temprana, antes de la primera década, aunque ocasionalmente se presentan en la juventud, y en otras se retrasa el diagnóstico hasta la edad adulta.

El espectro de conocimiento sobre estas enfermedades avanza rápidamente de la mano de la mejor comprensión y caracterización de los errores genéticos. Este capítulo intenta aproximar a los clínicos a estas enfermedades raras, a sus características básicas y a la medicación que los mejora.

Dado que se trata de enfermedades raras y existen pocos ensayos randomizados, el tratamiento se basa en la experiencia de los médicos y en el resultado del empleo de distintos fármacos en grupos de pacientes.

Los objetivos del tratamiento de estas enfermedades serán: prevenir los brotes, reducir la inflamación crónica y prevenir la amiloidosis y otras secuelas o daño orgánico que llevan a la pérdida de calidad de vida de estos pacientes.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

I. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGENICAS

Enfermedades autoinflamatorias mediadas por alteraciones del inflamasoma – vía de la IL-1 β

Los síndromes de fiebre periódica incluyen a tres enfermedades monogénicas: fiebre mediterránea familiar (FMF), deficiencia de mevalonato quinasa (MWK) y síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS).

Junto a estas, el síndrome PFAPA constituye el síndrome periódico más frecuente en niños y aunque tiene un cuadro clínico similar, no se ha detectado mutación genética asociada (ver apartado enfermedades autoinflamatorias poligénicas).

En otras enfermedades, un *rash* urticarial característico se acompaña de otras manifestaciones clínicas, constituyendo el síndrome autoinflamatorio inducido por el frío, cuyo espectro de gravedad varía desde la urticaria inducida por el frío (FCAS) al síndrome de Muckle-Wells o al síndrome infantil neurológico, cutáneo-articular (CINCA), conociéndose todos ellos como criopirinopatías.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

La FMF es la enfermedad inflamatoria monogénica más frecuente. La colchicina continúa siendo el tratamiento principal en esta enfermedad, ya que consigue reducir el número de brotes, mejora la calidad de vida y previene la amiloidosis secundaria. Las dosis iniciales son 0,5 mg/día para menores de 5 años, 0,5-1 mg/día para niños de 5 a 10 años y 1-1,5 mg/día para mayores de 10 años y adultos. La dosis se puede dar dividida en dos tomas o en dosis única diaria, sin diferencias en su eficacia.

Aproximadamente un 2-5% de pacientes no toleran la colchicina (por efectos secundarios gastrointestinales, principalmente) o son resistentes a la misma. En estos casos se puede utilizar un antagonista IL-1 (anakinra o canakinumab). Los anti-TNF se han utilizado también en pacientes con afectación articular importante.

EULAR (*European League Against Rheumatism*) da las siguientes recomendaciones para su tratamiento:

- El objetivo del tratamiento es el control completo de los brotes y minimizar la inflamación subclínica entre los mismos.
- La colchicina debería iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico.

- La persistencia de los brotes o de la inflamación subclínica entre los mismos es indicación de incrementar la dosis de colchicina. Los pacientes con buena adherencia al tratamiento, que no responden a la dosis máxima tolerada, se consideran no respondedores o resistentes. De forma alternativa se debe indicar biológicos a estos pacientes.
- El tratamiento de FMF se debe intensificar en amiloidosis AA, usando la dosis máxima tolerada de colchicina que se complementará con biológicos cuando sea necesario.
- Los periodos de estrés físico o emocional desencadenan brotes.
- La adherencia, respuesta y toxicidad debe ser monitorizada cada seis meses.
- Las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas. Si se elevan al doble de sus niveles normales se deben reducir las dosis de colchicina.
- Las dosis de colchicina se deben ajustar en pacientes con alteración de la función renal.
- La colchicina no es necesario suspenderla durante la concepción, el embarazo o la lactancia. No existen evidencias de que sea necesaria la amniocentesis en las gestantes.
- En general, los hombres no precisan suspender colchicina antes de buscar descendencia, excepto en casos raros de oligospermia o azoospermia.
- En mialgias prolongadas febriles, los esteroides permiten la resolución de los síntomas. AINE y anti-IL-1 son también opciones terapéuticas.

Síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del TNF (TRAPS)

Los AINE proveen alivio sintomático en aproximadamente el 75% de los pacientes con TRAPS, pero es raro que sean eficaces para controlar el episodio inflamatorio. La eficacia de los esteroides se ha demostrado en estudios retrospectivos, pero desafortunadamente la respuesta inicial suele disminuir con el tiempo. Anakinra ha demostrado su eficacia hasta en dos tercios de los enfermos, sin embargo, también se ha observado fallo de respuesta. Etanercept ha demostrado ser efectivo, pero su eficacia también es menor con el tiempo, siendo esta la causa más frecuente de su interrupción. Debido a que la actividad inflamatoria a largo plazo causa amiloidosis AA y el uso prolongado de esteroides provoca efectos secundarios, se recomienda, a día de hoy, el tratamiento con bloqueo de IL-1 o etanercept en pacientes con brotes frecuentes o inflamación subclínica. En estudios retrospectivos el bloqueo de IL-1 parece superior, de hecho son estos fármacos los únicos aprobados por la EMA. No obstante, se reconoce la eficacia del *switching*, es decir,

el cambio de uno por otro, cuando el primer grupo falla. Para el bloqueo de IL-1 se ha demostrado que puede ser necesario subir las dosis para alcanzar la respuesta completa, como también sucede en CAPS.

Adalimumab e infliximab producen respuestas variables que incluyen algún fallo y empeoramiento de los síntomas y por ello no se recomiendan.

Deficiencia de mevalonato quinasa/Síndrome hiper IgD

La mayoría de los pacientes se benefician del uso de AINE durante los brotes de inflamación, sin embargo, estos no son eficaces para su control. La mayoría de los pacientes también notan alguna mejoría con esteroides. Colchicina y estatinas son ineficaces.

Anakinra ha mostrado eficacia en un pequeño grupo de pacientes mejorando todas las características del cuadro febril. Cuando los pacientes presentan brotes frecuentes o inflamación subclínica, las guías actuales recomiendan mantener tratamiento continuo con anti-IL1, anakinra o canakinumab, o, en caso de fallo terapéutico, con anti-TNF α (etanercept o adalimumab), con beneficio en aproximadamente dos tercios de los enfermos. No obstante, con los datos disponibles no es posible demostrar la superioridad de un fármaco sobre otro, aunque canakinumab es el único con indicación en ficha técnica. Puede ser preciso cambiar de un grupo de fármacos a otro o escalar dosis si no se consigue la respuesta adecuada. En casos seleccionados, graves, con pobre calidad de vida, resistentes a los medicamentos mencionados, el trasplante alogénico de médula ósea podría considerarse.

Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)

En la actualidad se utilizan tres bloqueantes de IL-1 para el tratamiento de CAPS.

Anakinra ha sido eficaz en estudios observacionales de pacientes con CINCA/NOMID (de 9 meses a 42 años), MWS (de 3 a 75 años) y adultos con FCAS. La dosis inicial de anakinra varía de 0,5 a 2 mg/kg de peso/día en niños a 100 mg/día en adultos administrada por vía subcutánea. Algunos niños precisan escalar dosis hasta 5 a 8 mg/kg/día para alcanzar una respuesta sostenida. En general, los niños pequeños necesitan dosis más altas.

Canakinumab ha sido eficaz en dos ensayos randomizados en pacientes con CAPS (MWS y CINCA/MWS *overlap*), en pacientes de 9 a 74 años, y en cuatro estudios observacionales de todos los fenotipos y edades. Se administra por vía subcutánea a dosis de 2 mg/kg en niños hasta 150 mg en adultos cada 8 semanas. Alrededor del 25% de los pacientes precisaron escalar dosis hasta 8 mg/kg y/o acortar intervalo entre dosis, especialmente los fenotipos más severos y los pacientes pediátricos.

TABLA 28.1. Características genéticas, clínicas y terapéuticas de las enfermedades autoinflamatorias mediadas por alteraciones del inflamasoma.

Enfermedad	Herencia/Gen	Proteína	Clínica	Tratamiento
FMF	AR MEFV 16p13.3	Pirina	Fiebre 24-48 horas Dolor abdominal y torácico (serositis) Alta incidencia de amiloidosis si no se trata Eritema erisipela-like	Colchicina Anti-IL1
MKD/HIDS	AR MKD 12q24	Mevalonato quinasa	Inicio < 1 año. Fiebre 4-5 días. Dolor abdominal, vómitos, diarrea, adenopatías, esplenomegalia. Amiloidosis rara	Anti-IL1
TRAPS	AD TNFRSF1A 12p13	Receptor TNFp55	Fiebre 1-3 semanas Edema periorbitario. Fascitis monocítica Amiloidosis 15-25%	Anti-IL1 Anti-TNF α
DIRA	AR IL1RN2q	IL1RA	Osteomielitis multifocal neonatal, periostitis, pustulosis	Anti-IL1
PAAND	AD MEFV S242R	Pirina	Fiebre, dermatosis neutrofilica, artralgia, mialgia/miositis, miocardiopatía, artritis piogénica, serositis	Anti-IL1
Síndromes relacionados con NLRC4	AD	NLRC4	SAM recurrentes, enterocolitis, exantema	Anti-IL1 Anti-IL18
Criopirinas				
FCAS			Fiebre, rash, artralgias tras exposición al frío	
MWS	AD NLRP3 1q44	Criopirinas	Lesiones urticaria like recurrentes, pérdida audición, amiloidosis	Anti-IL1
CINCA/NOMID			Similar a CINCA + deformidades óseas + retraso mental + meningitis aséptica	

FMF: fiebre mediterránea familiar; MKD: déficit de mevalonato-quinasa; HIDS: síndrome de hiper IgD; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; DIRA: déficit del antagonista del receptor de IL1; PAAND: autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofilica; FCAS: urticaria familiar inducida por el frío; MWS: síndrome de Muckle-Wells; CINCA: síndrome infantil neurológico, cutáneo-articular.

La eficacia de rinolacept (2,2 mg/kg o 160 mg/semana) se ha demostrado en un ensayo clínico en pacientes adultos con MKW o FCAS y dos estudios observacionales en MWS y FCAS en pacientes de 12-80 años. Sin embargo, este fármaco no está autorizado en Europa.

No hay evidencia de la eficacia de otros fármacos en pacientes con CAPS. Algunos pacientes notan alivio con AINE o esteroides hasta que se alcanza el efecto de los anti-IL1. No obstante, no se recomienda el uso de AINE o esteroides sin uso concomitante de anti-IL1.

El daño neurológico, auditivo y óseo causa una morbilidad considerable, de ahí la necesidad de iniciar los anti-IL1 tan pronto como sea posible. En los enfermos con daño irreversible pueden resultar de ayuda la fisioterapia, la colocación de ortesis o la implantación de audífonos.

Síndromes asociados al gen NLRC4

Estos cuadros suelen debutar de forma precoz (primeras semanas de vida) con cuadros de fiebre, diarrea

secretora no infecciosa y datos de marcada inflamación sistémica compatibles con síndrome de activación macrófaga (SAM), que pueden ser recurrentes. Actualmente no existe ningún fármaco con indicación para esta enfermedad. Los pacientes que han presentado SAM han precisado inmunosupresión según los protocolos internacionales. No obstante, se ha comprobado buena respuesta con el bloqueo de IL1. El bloqueo de IL18 se ha propuesto como un tratamiento futuro debido al papel que juega esta citoquina en la fisiopatología de la enfermedad.

En la tabla 28.1 se resumen las principales características y la aproximación terapéutica de este grupo de enfermedades en cuya patogenia está implicada la IL1.

Enfermedades autoinflamatorias mediadas por alteraciones de la vía del interferón tipo I

Los glucocorticoides, los inmunosupresores clásicos, la inmunoglobulina iv y los fármacos biológicos no han resultado eficaces en este grupo de enfermedades. Sin

TABLA 28.2. Características genéticas, clínicas y terapéuticas de las enfermedades autoinflamatorias mediadas por alteraciones del interferón tipo I.

Enfermedad	Herencia/Gen	Proteína	Clínica	Tratamiento
PRAAS	AR PSMB8	Proteasoma	Exantema anular, lipodistrofia, diarrea, hepatomegalia, contracturas articulares y atrofia muscular, edema violáceo periorbitario, meningitis aséptica	Inhibidores JAK- quinasas
SAVI	AD TMEM173	STING	Vasculopatía/vasculitis de pequeño vaso, microtrombosis y telangiectasias. Necrosis acra, gangrena digital. Enfermedad intersticial pulmonar, adenopatías hiliares, miositis y atrofia muscular. Hallazgos de autoinmunidad: ANA, ANCA y anticuerpos antifosfolípido pueden ser positivos	Inhibidores JAK- quinasas
CANDLE	AR PSMB8	PSMB8	Inicio precoz, fiebre recurrente, facies típica, paniculitis, lipodistrofia, miositis, artropatía	Inhibidores JAK- quinasas

PRAAS: síndrome autoinflamatorio asociado a proteasoma; SAVI: vasculopatía de comienzo en la infancia asociada a estimulador de genes de interferón; CANDLE: dermatosis crónica neutrofílica con lipodistrofia y elevación de la temperatura.

embargo, el empleo de inhibidores de la JAK como baricitinib, tofacitinib o ruxolitinib podrían tener un papel, ya que bloquearían la vía de activación de los genes relacionados con el interferón mediante la inhibición de la fosforilación del factor de transcripción STAT-1. En la tabla 28.2 se recogen las características principales de este grupo de enfermedades.

Enfermedades autoinflamatorias mediadas por la vía de NF- κ B (alteraciones de la ubiquitinación)

- **Síndrome de Blau:** en 2001 se describió la primera enfermedad autoinflamatoria mediada por la vía NF- κ B. Se caracteriza por formación de granulomas y por la triada clínica: dermatitis, uveítis y artritis. La respuesta a corticoides es parcial, habiéndose obtenido buenos resultados con el uso de anti-TNF α , y en algunos casos con anakinra.
- **Otulipenia:** todos los pacientes descritos en la literatura respondieron a corticoides. Un paciente respondió a anti-IL1 y otros dos lo hicieron a anti-TNF α . Los estudios experimentales apoyan el uso de este último grupo de fármacos.
- **Haploinsuficiencia de A20:** la mayoría de los casos no presentaron buena respuesta a colchicina aunque sí a corticoides. Cuatro pacientes respondieron adecuadamente a anti TNF α y dos tuvieron respuesta parcial. Un paciente fue tratado con anakinra aunque precisó aumento de dosis hasta 500 mg/día.
- **Deficiencias del complejo LUBAC:** se incluyen la deficiencia de HOIL-1 y HOIP. Por asociar datos de inmunodeficiencia se han incluido en el apartado siguiente y en la tabla 28.4.

En la tabla 28.3 se recogen las características principales de este grupo de enfermedades.

Enfermedades autoinflamatorias con hallazgos de inmunodeficiencia

Más recientemente se han descrito enfermedades que presentan características de autoinflamación e inmunodeficiencia, como el déficit de adenosin deaminasa 2 (ADA2). Esta enfermedad cursa con manifestaciones clínicas y lesiones vasculares prácticamente indistinguibles de las de la poliarteritis nodosa. El tratamiento con anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab) consigue un buen control de la actividad de la enfermedad y detiene la progresión de la oclusión vascular. Sin embargo, el tratamiento con anti-IL1 no parece detener la progresión de las lesiones vasculares cerebrales. En estos pacientes se contraindica el uso de AAS. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se ha utilizado con buenos resultados en pacientes con ADA2 con inmunodeficiencia asociada y ha logrado la recuperación completa, con cese de la vasculopatía oclusiva y normalización de la actividad de ADA2 circulante.

Por otro lado, los pacientes afectados de deficiencia de HOIL-1 presentan cuadros de inflamación sistémica asociada a infecciones piogénicas recurrentes por bacterias capsuladas (*S. pneumoniae* y *H. influenzae*) y amilopeptinosis (atrofia muscular y cardiomiopatía). La deficiencia de HOIL-1 se engloba realmente dentro de las alteraciones de la vía NF- κ B, ya que esta proteína se engloba dentro del complejo LUBAC, el cual promueve la ubiquitinación. No obstante, hemos considerado incluirlo en este apartado para facilitar al clínico la tarea de clasificación

TABLA 28.3. Características genéticas, clínicas y terapéuticas de las enfermedades autoinflamatorias mediadas por la vía del factor NF- κ B.

Enfermedad	Herencia/Gen	Proteína	Clínica	Tratamiento
S. de Blau	AD NOD2 16q12	CARD15 (NOD2)	Inicio precoz < 5 años Artritis poliarticular Uveítis y exantema Granulomas en biopsia	Anti-TNF α
Urticaria familiar inducida por frío (FCAS2)	AD NLRP12	NLRP12	Fiebre, exantema inducido por frío, artralgias, mialgias	Anti-TNF α
Psoriasis pustulosa asociada a CARD14	AD CARD14	CARD14	Psoriasis pustulosa y pitiriasis rubra pilaris	Anti-TNF α
Otulipenia (ORAS)	AR FAM105B	Otulin	Fiebre, afectación cutánea (exantema eritematoso o pustular, dermatosis neutrofílica, paniculitis y lipodistrofia), diarrea y retraso en el crecimiento	Respuesta corticoides Anti-TNF α (1ª opción) Anti-IL1
Haploinsuficiencia de A20	AD TNFAIP3	A20	Aftas orales y genitales (más frecuentes). Uveítis y vasculitis retiniana, poliartrosis, dolor abdominal (úlceras gastrointestinales) y afectación cutánea (foliculitis, acné, abscesos cutáneos)	Respuesta corticoides Anti-IL1 Anti-TNF α
Haploinsuficiencia de RELA	AD RELA	RELA	Úlceras orales y enfermedad inflamatoria intestinal	Anti-TNF α

ORAS: OTULIN-related autoinflammatory syndrome.

TABLA 28.4. Características genéticas, clínicas y terapéuticas de las enfermedades autoinflamatorias con hallazgos de inmunodeficiencia.

Enfermedad	Herencia/Gen	Proteína	Clínica	Tratamiento
HOIL-1	AR RBCK1	HOIL-1	Inflamación sistémica recurrente. Hepatoesplenomegalia, linfadenopatías. Déficit de respuesta a bacterias. Atrofia muscular	Trasplante de médula ósea (TMO)
APLAID	AD PLCy2	PLCG2	Lesiones cutáneas ampollosas. Enfermedad pulmonar intersticial inespecífica, artralgias, uveítis, enf. inflamatoria intestinal, deficiencia variable de células B	Anti-IL1 Inhibidores JAK-kinasas
Alteraciones del citoesqueleto	AR WDR1 WIP ARCP1B MLK1	Aip1	Fiebre recurrente, lesiones cutáneas con inflamación estéril. Infecciones recurrentes. Estomatitis. Neutropenia. Trombopenia	Trasplante de médula ósea (TMO)
Déficit ADA2	AR CECR1	ADA2	Fiebre recurrente, rash livedoide, ictus precoz, inmunodeficiencia, vasculitis	Anti-TNF α TMO

APLAID: Autoinflamación, déficit de anticuerpos y síndrome de disregulación inmune.

de las enfermedades autoinflamatorias. En la deficiencia de HOIP, que comparte el mismo mecanismo etiopatogénico, solo se ha observado una linfangiectasia sistémica y linfopenia T grave.

En la tabla 28.4 se recogen las características clínicas y genéticas, así como el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias descritas que asocian datos de inmunodeficiencia.

TABLA 28.5. Características genéticas, clínicas y terapéuticas de otras enfermedades autoinflamatorias.

Enfermedad	Herencia/Gen	Proteína	Clínica	Tratamiento
PAPA	AD PSTPIP1 15q24-q25.1	PSTPIP1	Artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné quístico	Respuesta corticoides Anti-IL1 Anti-TNF α
DITRA	AR IL36RN 2q13	IL36RA	Psoriasis pustulosa generalizada. Fiebre recurrente	Corticoides Anti-IL1
Sd. de Majeed	AR LPIN2 18p	LPIN2	Osteomielitis multifocal. Anemia congénita diseritropoyética. Dermatitis inflamatoria	Corticoides Anti-IL1

PAPA: Artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné; DITRA: deficiencia del receptor antagonista de IL-1.

Otras enfermedades autoinflamatorias

Existe un grupo de trastornos, mucho más raros, que muestran inflamación piogénica estéril. Entre ellos se incluyen la artritis piogénica estéril con pioderma gangrenoso y acné (PAPA), el síndrome de Majeed, la deficiencia del receptor antagonista de IL-36 DITRA, singularizado por psoriasis pustulosa, y la deficiencia del receptor antagonista de IL-1 (DIRA) caracterizado por osteomielitis multifocal, periostitis y pustulosis desde el nacimiento. En la tabla 28.5 se recoge el tratamiento de este grupo de enfermedades.

II. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS POLIGÉNICAS

Describiremos el tratamiento de la enfermedad autoinflamatoria más frecuente, el síndrome PFAPA. El tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico y la enfermedad de Behçet se tratan de forma específica en su capítulo correspondiente.

Síndrome PFAPA

No existe un tratamiento de elección basado en ensayos clínicos randomizados y aleatorizados, no obstante, los más empleados son:

- Glucocorticoides: la prednisona a dosis de 0,6-2 mg/kg, en dosis única o 2 dosis al inicio del brote, ha demostrado ser efectiva en el 90% de los pacientes para el control de los síntomas, sin embargo, no previenen la aparición de nuevos episodios.
- Amigdalectomía: se ha mostrado eficaz en la resolución total del síndrome en más del 80% de pacientes; en otros parece reducir la intensidad y la frecuencia de los brotes febriles.
- Colchicina: ha resultado útil para reducir la intensidad y la frecuencia de los brotes en algunos pacientes. En otros, ha inducido la remisión de la enfermedad, tanto completa como parcial.

El hecho de ser una enfermedad autolimitada en el tiempo, obliga a valorar el riesgo-beneficio a la hora de ofrecer un tratamiento a estos pacientes, siendo necesario tomar la decisión de forma conjunta entre el médico y el paciente/familia.

En la tabla 28.6 se recogen las dosis y vías de administración, así como las indicaciones recogidas en ficha técnica y los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos más empleados en el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias.

SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN

La utilización de índices de actividad validados es crucial en las enfermedades autoinflamatorias. Uno de ellos es AIDAI (*Autoinflammatory Disease activity Index*) que tiene una sensibilidad de 89% y especificidad de 92%. Una puntuación superior o igual a 9 en este índice detecta a los pacientes activos.

Durante su evolución los pacientes pueden sufrir crisis atípicas, siendo imprescindible descartar en estos episodios infecciones intercurrentes, más frecuentes en estos pacientes por su enfermedad de base y el uso de tratamientos inmunosupresores. La complejidad de este grupo de pacientes obliga a su seguimiento en unidades especializadas.

Se ha descrito en la literatura, el posible papel de las proteínas S100 (A8, A9 y A12), también denominadas calprotectinas séricas, como biomarcadores para este grupo de enfermedades. Podrían jugar un papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento, en la predicción de recaídas o en el diagnóstico diferencial con cuadros infecciosos. No obstante, solo se dispone de la técnica para su determinación en centros específicos.

Por su parte, sí resulta útil la determinación periódica de amiloide sérico A para valorar la respuesta al tratamiento, siendo necesario mantenerlo en niveles bajos

TABLA 28.6. Dosificación, indicaciones y efectos secundarios recogidos en ficha técnica (FT) de los principales fármacos empleados en enfermedades autoinflamatorias.

Fármaco		Dosis	Indicaciones aprobadas en FT	Efectos secundarios
Colchicina		< 5 años: 0,5 mg/día 5-10 años: 0,5-1 mg/día > 10 años: 1-1,5 mg/día	FMF	Dependientes de la dosis: diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos
Anti-TNF α	Infliximab	3-5 mg/kg en infusión a las 0, 2, 4 y cada 8 semanas	No	Reacción anafiláctica, infecciones
	Etanercept	0,8 mg/kg/sem. SC	No	Reactivación TB, susceptibilidad a infecciones, reacción en punto de inyección, cefalea, artromialgias
	Adalimumab	10-30 kg: 20 mg > 30 kg: 40 mg c/2 sem. SC	No	
Anti-IL-1	Anakinra	Dosis inicial ¹ : 1-2 mg/kg/ día SC	En > 8 meses o > 10 kg de peso: FCAS CINCA MWS	Reacción local en lugar de inyección, cuadro pseudogripal, neutropenia, cefalea, mialgias, susceptibilidad infecciones
	Canakinumab	CAPS ² 7,5-15 kg: 4 mg/kg 15-40 kg: 2 mg/kg > 40 kg: 150 mg c/8 sem. SC TRAPS/HIDS/FMF ² 7,5-40 kg: 2 mg/kg > 40 kg: 150 mg c/4 sem. SC	En > 2 años: Criorinopatías (FCAS, CINCA y MWS) TRAPS HIDS FMF	Neutropenia, hipersensibilidad, toxicidad hepática transitoria, aftas.
Anti-IL-6	Tocilizumab	< 30 kg: 12 mg/kg > 30 kg: 8 mg/kg	No	Neutropenia, trombopenia, hipertransaminasemia, infecciones
Inhib. JAK kinasas ³	Tofacitinib	Adultos: 5 mg c/12 h VO	No	Infecciones, reactivación infecciones virales
	Ruxolitinib	Adultos: 15-20 mg c/12 h VO	No	Mielosupresión, infecciones
	Baricitinib	Adultos: 4 mg c/24 h VO	No	Neutropenia, linfopenia, infecciones

¹En CAPS graves puede ser necesario un aumento de dosis en los primeros 1-2 meses en función de la respuesta terapéutica. La dosis de mantenimiento habitual en estos casos es de 3-4 mg/kg/día que puede ajustarse hasta un máximo de 8 mg/kg/día. ²Si no se alcanza respuesta satisfactoria 7 días después de iniciar tratamiento se puede considerar una segunda dosis y si se alcanza respuesta completa se debe mantener la pauta de dosis elevada (doble de dosis inicial) con la misma frecuencia. ³Hay publicaciones con experiencia en el tratamiento con inhibidores de las JAK-kinasas 1 y 2 en pacientes pediátricos afectados de S. CANDLE, SAVI y otras interferonopatías. No obstante, no existen dosis estandarizadas para niños.

para evitar su depósito en órganos diana como riñón, hígado o bazo.

Se debe vacunar a los pacientes siguiendo las recomendaciones EULAR y evitar vacunas vivas.

En todos los pacientes la monitorización debe incluir:

- Examen general, del crecimiento y desarrollo de los niños.
- Analítica, incluyendo hemograma, bioquímica, PCR, VSG y amiloide sérico, proteinuria.

- Índices de actividad de la enfermedad.
- Audiometría y examen oftalmológico (en las enfermedades que los afectan).

BIBLIOGRAFÍA

- Broderick L. Hereditary autoinflammatory disorders: Recognition and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019; 39: 13-29.
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of

- autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1908-19.
- Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. *Clin Immunol*. 2018 [En prensa]. doi: 10.1016/j.clim.2018.10.016.
 - Ozen S, Demir S. Monogenic periodic fever syndromes: Treatment options for the pediatric patient. *Paediatr Drugs*. 2017; 19: 303-11.
 - Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 644-51.
 - Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol*. 2017; 70: 1-8.
 - Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1-6.
 - Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19: 41.
 - Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Haskes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018; 128: 3041-52.
 - Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1636-44.

Sección 8

Infecciones musculoesqueléticas y relacionadas

Coordinador: **Juan Carlos López Robledillo**

- 29 Artritis séptica**
Esmeralda Núñez Cuadros, M^a Dolores Toledo Coello
- 30 Osteomielitis aguda**
Rosa María Alcobendas Rueda, Cristina Calvo Rey
- 31 Piomiositis**
Clara Moriano Morales, Manuel Muñiz Fontán
- 32 Artritis reactivas y relacionadas con la infección**
Martina Steiner, Alfredo Tagarro García

Artritis séptica

Esmeralda Núñez Cuadros, M^a Dolores Toledo Coello

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Se denomina artritis séptica (AS) a toda infección aguda del espacio articular de etiología generalmente bacteriana. Habitualmente es monoarticular, siendo las localizaciones más frecuentes las articulaciones de extremidades inferiores: rodilla, cadera y tobillo. En recién nacidos, niños con inmunodeficiencia o aquellos casos producidos por *S. aureus* meticilín-resistente (SAMR) aumenta el riesgo de afectación multifocal.

Presenta una incidencia de 4-10/100.000 niños, con un pico en la primera década. La mayoría de casos ocurren en menores de 3 años y con cierto predominio del sexo masculino (1,5-2:1).

La coexistencia de osteomielitis y AS se denomina osteoartritis. Esto ocurre especialmente en localizaciones donde el hueso metafisario es intracapsular y la infección ósea puede propagarse a la articulación como ocurre en fémur y húmero proximal o región distal de tibia o peroné. Esto es especialmente frecuente en menores de 18 meses, puesto que la vascularización de metafisis y epífisis es común.

FACTORES DE RIESGO

1. Traumatismo previo. Hasta un tercio de los pacientes refieren este antecedente, por lo que la historia de trauma previo no descarta la infección.
2. Infecciones cutáneas (*S. aureus* o *S. pyogenes*)
3. Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías (*Salmonella* spp).
4. Antecedente de aftas bucales o infección respiratoria las 2 semanas previas (principalmente asociado a *K. kingae*).
5. Varicela (relacionada especialmente con *S. pyogenes*).
6. Recién nacidos con factores de riesgo: prematuridad, bacteriemia o candidemia secundaria a infección relacionada con catéter.
7. Procedimientos quirúrgicos de las articulaciones.

8. Cirugía o instrumentación de vías urinarias o intestinales.

En la tabla 29.1 se recogen otros factores de riesgo y la posible etiología excepcional implicada.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de AS se producen por diseminación hematógena de microorganismos hacia la sinovial. También la infección puede llegar a la articulación desde focos contiguos de osteomielitis, heridas penetrantes o secundarias a técnicas como artroscopias o inyección intraarticular de fármacos (menos común en niños).

Los patógenos más frecuentes son los que colonizan de forma habitual la orofaringe y que son capaces de entrar en el torrente sanguíneo a través de la mucosa dañada. *S. aureus* es el agente más frecuente en niños de todas las edades, sin embargo, *Kingella kingae* se ha descrito en los últimos años como el de mayor prevalencia en menores de 4 años (exceptuando el periodo neonatal). En la tabla 29.1 se recogen los gérmenes predominantes implicados según edad y factores de riesgo asociados. No obstante, se pueden obtener cultivos negativos en esta patología, dada la escasa rentabilidad de las pruebas microbiológicas.

CLÍNICA

Existe una amplia variedad de manifestaciones clínicas en función, principalmente, de la edad, localización y articulación afecta. La mayoría de los pacientes consultan por limitación dolorosa o impotencia funcional de la articulación afecta. En el caso de afectación de miembros inferiores, lo más frecuente, se manifiesta con cojera o rechazo de la marcha. Se podrá observar tumefacción local, rubor (poco frecuente) y aumento de la temperatura, aunque en articulaciones profundas como la cadera, solo se observará disminución del rango articular acompañado de dolor muy intenso en la ingle o irradiado a muslo. La presencia de

TABLA 29.1. Etiología de la artritis séptica según edad y factores de riesgo.

Edad	Patógeno
Lactantes 0-3 meses	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> Enterobacterias Gram- <i>Candida</i>
< 5 años	<i>S. aureus</i> <i>K. kingae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> ¹ <i>H. influenzae</i> tipo B ²
> 5 años	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>
Adolescentes	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>N. gonorrhoeae</i>
Factor de riesgo	Patógeno
Picadura garrapata en zona endémica de enfermedad de Lyme	<i>B. burgdorferi</i>
Viajes/Contacto con bacilíferos/Inmigrantes	<i>M. tuberculosis</i>
Contacto con gatos/perros	<i>B. henselae</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Mordedura roedores	<i>Streptobacillus</i> <i>moniliformis</i> <i>Spirillum minus</i>
Herida pie punzante	<i>Pseudomonas</i> <i>S. aureus</i>
Drepanocitosis	<i>Salmonella</i> <i>S. aureus</i>
Enfermedad granulomatosa crónica	<i>Aspergillus</i> <i>Serratia</i> <i>S. aureus</i>
Sinusitis, otitis, mastoiditis	Anaerobios
Infección viral	Parvovirus B19 VZV, VHB, V. herpes
Inmunosupresión	<i>H. capsulatum</i> <i>C. neoformans</i>
Neonato con catéter central	<i>Candida</i> <i>S. aureus</i>

¹Especialmente en menores de 2 años. ²Excepcional en poblaciones bien vacunadas.

fiebre (desde febrícula a temperatura elevada) puede estar presente en los días iniciales, no obstante, su ausencia no excluye el diagnóstico (hasta un 20-30% pueden cursar afebriles, principalmente en menores de 4 años).

En recién nacidos o lactantes pequeños, pueden aparecer síntomas más inespecíficos como irritabilidad, rechazo de la alimentación, vómitos o pseudoparálisis del miembro afecto.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis y exploración física

Son la base de un correcto diagnóstico. Es fundamental preguntar sobre la progresión de los síntomas a nivel osteoarticular (tiempo de evolución, intensidad del dolor, grado de limitación funcional) y la presencia de síntomas acompañantes (fiebre, síntomas respiratorios, digestivos, oculares...). La exploración debe ser completa por aparatos, no solo del locomotor, y debe incluir todas las articulaciones para poder establecer el diagnóstico diferencial, especialmente con artritis inflamatorias oligo/poliarticulares. Se buscarán signos sugestivos de enfermedades con las que se asocian. En último lugar se explorará la zona afectada: posición antiálgica, tumefacción, sensibilidad dolorosa, calor, eritema, limitación del arco de movimiento, grado de dolor a la movilización. Desde que el paciente entre en consulta se deberá valorar el tipo de marcha, ya que posteriormente puede mostrar su negativa a la exploración o resultar muy dificultosa.

Pruebas complementarias

**Hemograma + Proteína C reactiva (PCR)/
Procalcitonina (PCT) + Velocidad de sedimentación
globular (VSG)**

Aunque habitualmente se elevan los reactantes de fase aguda (de forma discreta), no son marcadores específicos que nos permitan diferenciar estos cuadros de otros de origen inflamatorio. La combinación de PCR+VSG resulta de utilidad para la valoración inicial del proceso, sin embargo, la PCR es claramente más útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y valorar el cambio de pauta de tratamiento antibiótico intravenoso a oral. Cuando el cuadro evoluciona favorablemente, la PCR se normaliza entre 7 y 10 días. Sin embargo, la VSG se normaliza alrededor de 3-4 semanas y podrá resultar de utilidad para la retirada final del tratamiento oral. La PCT no ha demostrado mayores ventajas en este tipo de infecciones y es una técnica cara, por lo que no se recomienda de rutina.

Hemocultivo

Resulta imprescindible su obtención, dado que la identificación del microorganismo supone la confirmación de la etiología infecciosa y orientará el tratamiento necesario según el antibiograma. Su rendimiento en AS es bajo (10-40%).

TABLA 29.2. Etiología de la artritis en función de las características bioquímicas del líquido sinovial.

Características	Normal	Mecánica	Inflamatoria	Séptica
Transparencia	Claro, amarillento	Claro, amarillento serohemorrágico (traumatismo)	Turbio Amarillo	Turbio purulento
Viscosidad	Alta	Alta	Baja	Baja
Leucocitos/mm ³	< 50	< 2.000	2.000-50.000	> 50.000
% PMN	< 25 %	< 30% (mononucleares)	> 50%	75% (50% en TBC y hongos)
Proteínas	1,5-3 g/dl	1,5-3 g/dl	> 2,5 g/dl	> 3 g/dl
Glucosa	Similar a plasma	Similar a plasma	Normal o baja	Muy baja
Ácido láctico	Normal	Alto	Alto	Alto

Artrocentesis

De obligada realización ante toda sospecha de AS, si es posible en las primeras 6-12 horas, y siempre antes de iniciar tratamiento antibiótico. La identificación del patógeno en cultivo de líquido sinovial (LS) (*gold standard*), solo se obtiene, según las series, entre un 20-80%, de ahí que en ocasiones sea la interpretación bioquímica la que nos oriente hacia la etiología infecciosa (Tabla 29.2).

En la tabla 29.3 se indican el tipo de tubo donde generalmente debemos depositar el LS y su procesamiento para aumentar el rendimiento diagnóstico. La PCR multibacteriana o específica para *K. kingae* en LS, así como el cultivo en medio de hemocultivo, ha permitido aumentar significativamente las tasas de aislamientos en los centros en los que se realiza de forma rutinaria.

Pruebas de imagen

- **Radiografía simple:** continúa teniendo un papel relevante si se localiza la región afectada, ya que nos permite descartar otras patologías como fracturas o tumores. Aunque su sensibilidad es muy baja, tras 2-3 semanas del comienzo del cuadro puede mostrar alteración patológica en caso de osteoartritis.
- **Ecografía:** es la técnica más rápida, barata y sensible para el diagnóstico de AS, aunque posee baja especificidad. Detecta derrame articular, señal Doppler o hipertrofia sinovial, sin embargo, ninguno de estos signos nos permiten diferenciarla de otro tipo de artritis.
- **RM:** aporta información muy completa de la articulación, no obstante, sus limitaciones en relación al coste, y sobre todo a la necesidad de sedación en los niños, indican su uso en caso de evolución tórpida o sospecha de complicaciones.

TABLA 29.3. Tipo de muestras de líquido sinovial y procesamiento de las mismas.

	Tipo de muestra	Procesamiento
Bioquímica	Tubo seco con Heparina 2% ¹ o Tubo con EDTA	Urgente solicitando: • Leucocitos (PMN) • Glucosa • Proteínas • Gram²
Cultivo	Tubo seco Botella hemocultivo	Microbiología
PCR <i>Kingella kingae</i> / multibacteriana	Tubo seco	Microbiología

¹Deberá contener al menos 1 ml de heparina para evitar la formación de agregados. ²En centros donde se realice de urgencia se puede enviar una jeringa cubierta con tapón.

TRATAMIENTO

Tratamiento antibiótico

No se debe demorar, aunque lo ideal es extraer cultivos de LS antes de iniciarlo.

La elección de la pauta antibiótica empírica dependerá de la edad del paciente, la vacunación previa, los antecedentes epidemiológicos y la enfermedad de base. No obstante, siempre se debe utilizar un antibiótico con buena actividad frente a *S. aureus* meticilin sensible y *S. pyogenes* por ser los agentes más frecuentes, así como frente a *K. kingae* en menores de 4 años. Los β -lactámicos, especialmente las cefalosporinas de primera generación y las penicilinas antiestafilocócicas, son los

TABLA 29.4. Tratamiento antibiótico intravenoso empírico según la edad

Edad	Antibioterapia empírica intravenosa
< 3 meses (incluye RN)	Cefazolina/Cloxacilina + Gentamicina Alternativa: Cloxacilina + Cefotaxima
3 meses-5 años	Cefuroxima Cloxacilina/Cefazolina + Cefotaxima ¹ Alternativas: • Amoxicilina-clavulánico • Cefazolina • Cloxacilina
≥ 5 años ²	Cloxacilina Cefazolina Clindamicina ³

¹Si antecedente de punción en la planta del pie o procedimiento quirúrgico reciente (posible implicación de *Pseudomonas spp*) valorar ceftazidima.

²En caso de adolescentes con factores de riesgo para infección *N. gonorrhoeae* se debe considerar asociar ceftriaxona.

³Si alta prevalencia de SAMR, posibilidad de implicación de anaerobios o alergia a β -lactámicos considerar clindamicina.

fármacos de elección por la experiencia en su uso y la buena tolerancia. Clindamicina puede resultar de utilidad en casos complicados, con escasa respuesta al tratamiento empírico inicial, y especialmente si alta prevalencia de SAMR adquirido en la comunidad.

Estudios recientes han comprobado la eficacia de tratamientos antibióticos simplificados y secuenciales. Inicialmente se inicia vía intravenosa para asegurar concentraciones elevadas, debido a la mala distribución de los mismos en hueso y estructuras articulares. Posteriormente, se pasa a vía oral cuando la evolución clínica es favorable y la PCR desciende al menos un 30-50% del valor inicial. Aunque aún no hay evidencia de que pacientes con AS puedan ser tratados vía oral (vo), se ha publicado una serie española de pacientes sin factores de riesgo, en su mayoría por *K. kingae*, tratados vo sin aumento en la incidencia de complicaciones o secuelas.

Tratamiento antibiótico intravenoso

Se muestra en la tabla 29.4.

Tratamiento antibiótico oral

Los fármacos de elección vo, tanto en pauta empírica para casos sin aislamiento microbiológico como dirigido, se recogen en las tablas 29.5 y 29.6.

Las dosis y vía de administración de los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis séptica se recogen en la tabla 29.7.

TABLA 29.5. Tratamiento antibiótico oral empírico sin aislamiento microbiológico.

Edad	Antibiótico
< 3 meses	Cefuroxima-axetilo/Amoxicilina-clavulánico
3 meses-5 años	Cefuroxima-axetilo/Cefadroxilo (> 2 años)/Amoxicilina-clavulánico
> 5 años	Cefadroxilo/Cefuroxima axetilo

TABLA 29.6. Tratamiento antibiótico oral dirigido.

Germen	Antibiótico
<i>S. aureus</i> meticilin sensible (SASM)	Cefadroxilo
HiB	Cefuroxima-axetilo Amoxicilina-clavulánico
<i>S. aureus</i> meticilin resistente (SAMR)	Clindamicina/Ciprofloxacino/ Trimetopim-sulfametoxazol $\pm$ Rifampicina Alternativa: Linezolid
<i>S. agalactiae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina
<i>Salmonella spp.</i>	Amoxicilina o quinolona (según antibiograma)

Duración

La duración ideal del tratamiento, así como la actuación en caso de evolución tórpida se recogen en la tabla 29.8.

Tratamiento coadyuvante

- **Analgésicos:** los AINE pueden resultar útiles para el control sintomático de la fiebre y el dolor.
- **Corticoides sistémicos:** una revisión sistemática recientemente publicada, y que incluye dos ensayos clínicos randomizados, concluye que su uso puede favorecer una aceleración en la mejoría clínica sin aumento de efectos secundarios. No obstante, no han comprobado una reducción de las secuelas, por lo que no se recomiendan de forma rutinaria. Su uso se deberá limitar a situaciones con alto componente inflamatorio, especialmente si la etiología infecciosa se confirma o es muy probable. Si se considerase su empleo se podría utilizar dexametasona 0,15-0,2 mg/kg/6-8 horas durante 4 días.

TABLA 29.7. Dosis y vía de administración de los principales antimicrobianos.

Fármaco	Vía, dosis y pauta	Dosis máxima
Amoxicilina	80-100 mg/kg/día vo c/8 h	6 g/día
Amoxicilina-clavulánico	iv: 100-150 mg/kg/día c/6-8 h vo: 80-100 mg/kg/día c/8 h	6 g de Amoxicilina/día
Cefadroxilo	vo: 60-90 mg/kg/día c/8 h	4 g/día
Cefazolina	iv: 100-150 mg/kg/día c/6-8 h	6 g/día
Cefotaxima	iv: 150-200 mg/kg/día c/6-8 h	12 g/día
Ceftriaxona	iv: 75-100 mg/kg/día c/12-24 h	4 g/día
Cefuroxima	iv: 150-200 mg/kg/día c/8 h vo: 60-90 mg/kg/día c/8 h	iv: 6 g/día vo: 3 g/día
Ceftazidima	iv: 150 mg/kg/día c/8 h	6 g/día
Ciprofloxacino	iv/vo: 30 mg/kg/día c/12 h	iv: 400 mg/dosis vo: 750 mg/dosis
Clindamicina	iv/vo: 30-40 mg/kg/día c/6-8 h	iv: 2,7 g/día vo: 1.350 mg/día
Cloxacilina	iv: 150 mg/kg c/6 h	12 g/día
Gentamicina	iv: 5 mg/kg/día c/24 h	240 mg/día
Linezolid	iv/vo*: 30 mg/kg/día c/8 h	600 mg/dosis
Rifampicina	iv/vo: 15-20 mg/kg/día c/12-24 h	600 mg/24 h
TMP-SMX	iv/vo: 10-15 mg/kg/día vo: c/12 h; iv: c/6-12 h	160 mg de TMP/6-12 h

*En mayores de 12 años: 600 mg/12 horas.

TABLA 29.8. Duración del tratamiento y actuación en caso de evolución tórpida.

Buena evolución Mejoría clínica, afebril a las 48 horas y disminución de la PCR al menos 30-50%	IV: 2-7 días (salvo factores de mal pronóstico*) Oral: mantener hasta revisión en consulta externa en 7-14 días La duración global del tratamiento debe ser al menos 2-3 semanas
Mala evolución	• Modificar tratamiento (extracción nuevos cultivos/revisar antibiograma de cultivos previos) • Descartar complicaciones (pruebas imagen) • Replantear diagnóstico (diagnóstico diferencial con otras causas de artritis, sobre todo inflamatorias)

*Se consideran factores de mal pronóstico: *Salmonella*, *SARM*, *S. aureus* productor de LPV (leucocidina de Pantón-Valentine), menores de 3 meses e inmunodeprimidos.

Tratamiento quirúrgico

La evacuación de la articulación y el lavado se ha aceptado de forma universal, aunque no es tan evidente cuál es la mejor técnica para realizarlo, ya que no existen estudios que muestren la superioridad de una técnica sobre otra. Existen tres opciones:

- **Artrocentesis + lavados con suero fisiológico:** en general, los niños con clínica reciente, podrían ser

subsidiarios de artrocentesis evacuadora y antibióticoterapia. Es la técnica menos invasiva, no precisa anestesia general y se ha comprobado un descenso más rápido de los reactantes de fase aguda. En las AS de hombro y cadera, también sería posible, aunque la decisión dependerá de la precocidad de la actuación, de la evaluación analítica y de la experiencia del equipo responsable del paciente.

- **Artrotomía:** aunque algunos autores consideran esta técnica esencial en el abordaje de la cadera y el hombro, otros apuntan la posibilidad de abordajes no quirúrgicos en estas articulaciones. Aunque no hay unos criterios bien establecidos, en general, esta técnica podría estar indicada en aquellos casos con factores de mal pronóstico:
 - Retraso diagnóstico, con duración de los síntomas > 5-7 días.
 - Escasa respuesta a antibiótico, con persistencia de la fiebre > 72-96 horas, reaparición de la misma o elevación mantenida de la PCR.
 - Presencia de complicaciones como abscesos de partes blandas que precisan drenaje.
 - Lactantes menores de 3 meses o neonatos.
 - Infecciones por SARM o *S. aureus* productor de LPV.
 - Líquido sinovial muy purulento (> 50.000 neutrófilos), con dificultad para drenaje mediante artrocentesis.
 - Afectación de cadera u hombro.
- **Artroscopia:** solo se considera en centros con experiencia en su realización. Parece acortar la estancia hospitalaria.
En general, no se recomienda la inmovilización de la articulación tras este tipo de técnicas, ya que podría retrasar la recuperación. No obstante, algunos cirujanos la aconsejan tras la artrotomía de cadera para evitar subluxaciones de la articulación. Si se coloca drenaje, se debe retirar lo antes posible (< 48 horas) para facilitar la movilización precoz.

SEGUIMIENTO

- **Clínico:** citar en consulta externa en las primeras dos semanas tras el alta hospitalaria para comprobar tolerancia oral y control clínico. Nunca se debe retirar antibiótico oral hasta valoración en consulta. Despidaje mediante la exploración de secuelas anatómicas o funcionales. Posteriormente se puede revisar a las 4-6 semanas, 3 meses y 1 año.
- **Análítico:** previo a la retirada de antibiótico oral se puede valorar la realización de VSG.
- **Radiológico:** en las AS no complicadas no es necesario realizar prueba de imagen de control. Solo en caso de evolución tórpida/complicada se realizará ecografía ± RM.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

El algoritmo se muestra en la figura 29.1.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcobendas R, Remesal A, Murias S, Nuñez E, Calvo C. Out-patients with acute osteoarticular infections had favourable

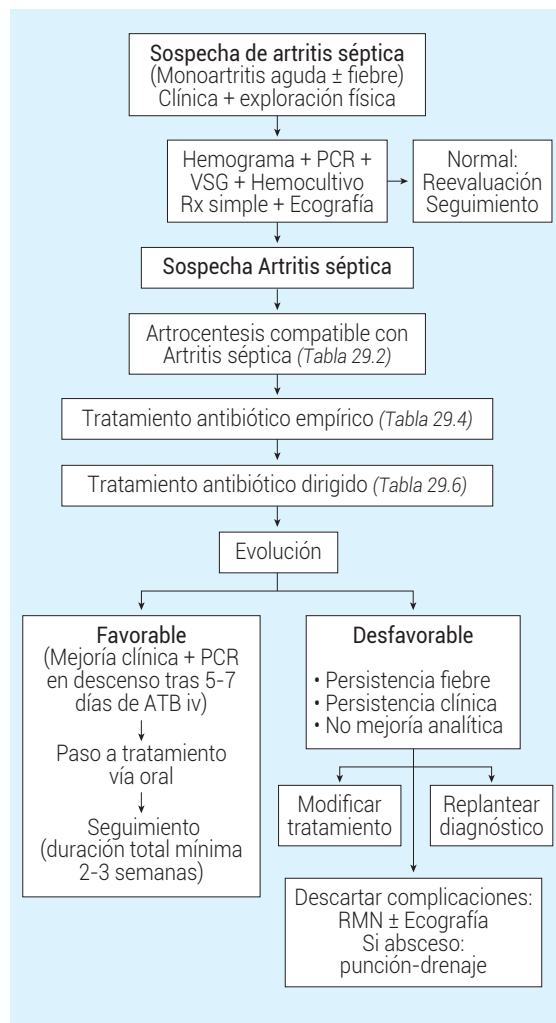


FIGURA 29.1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la artritis séptica.

outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics. *Acta Paediatr.* 2018; 107: 1792-7.

- Calvo C, Nuñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis: Spanish Multicenter Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35: 1288-93.
- Delgado-Noguera MF, Forero Delgadillo JM, Franco AA, Vazquez JC, Calvache JA. Corticosteroids for septic arthritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (11): CD012125.
- Mooney JF, Murphy RF. Septic arthritis of the pediatric hip: update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31: 79-85.
- Paakkonen M, Peltola H. Bone and joint infections. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 425-36.

- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antibiotic treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1201-10.
- Peralta JE, Chaves F, Viedma E, Rojo P. Artritis séptica con cultivos negativos, utilidad de las técnicas moleculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30: 655-6.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82: 273.e1-10.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiología y diagnóstico de artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83: 216.e1-10
- Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36: 788-99.

Osteomielitis aguda

Rosa María Alcobendas Rueda, Cristina Calvo Rey

INTRODUCCIÓN

El término osteomielitis aguda hace referencia a la inflamación ósea de causa bacteriana de menos de 2 semanas de evolución. Su incidencia está aumentando en los últimos años. Se estima que actualmente se encuentra entre 1-13/100.000 niños según distintas series y variando en función de la edad y el sexo por las diferencias en el proceso de maduración esquelética. Tiene preferencia por el género masculino (2:1), y aunque puede presentarse a cualquier edad, generalmente afecta a menores de 5 años. En la mayoría de los casos es unifocal y solo de manera excepcional en pacientes con factores de riesgo (neonatos, inmunodeficiencia congénita o adquirida, gérmenes agresivos) la localización puede ser múltiple.

La inflamación afecta predominante a metáfisis de huesos largos de extremidades inferiores, describiéndose el fémur y la tibia como las localizaciones más frecuentes. Entre los 6-16 años, las apófisis de huesos largos, así como las sincondrosis de huesos planos como la pelvis, que se encuentran intensamente vascularizadas por el crecimiento activo, son localizaciones relativamente frecuentes.

En los huesos en los que la metáfisis es intracapsular (como el tobillo), así como en los menores de 18 meses en los que la vascularización entre epífisis y metáfisis aún es común, es más frecuente la afectación conjunta de hueso y articulación (osteoartritis infecciosa).

ETIOLOGÍA

El agente etiológico variará en función de la edad del paciente, su competencia inmunitaria y la manera en la que el microorganismo accede al tejido óseo. En general, la vía de diseminación más frecuente es la hematógena a partir de gérmenes que colonizan de manera habitual la orofaringe. Determinadas condiciones, como infecciones de vía respiratoria superior o lesiones aftosas, que afectan

a la mucosa facilitan la entrada de los mismos al torrente sanguíneo y de ahí su diseminación a los tejidos. Las heridas penetrantes, cirugías o la afectación por contigüidad también se han descrito como posibles vías de acceso.

A nivel mundial, el *Staphylococcus aureus* se ha descrito como el principal microorganismo causal de infecciones osteoarticulares en todas las edades causando entre el 25-60% del total de casos entre los que el agente es identificado. En los últimos años, el *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM) ha ido cobrando de manera progresiva cada vez mayor protagonismo, volviéndose endémico en varios países desarrollados. SARM se asocia a formas severas o múltiples de osteomielitis, así como a manifestaciones extraóseas. Además, el complejo leucocidina panton valentine (PVL) es una citotoxina capaz de ser sintetizada por algunos *S. aureus* (más frecuentemente SARM) y es considerada, igualmente, un biomarcador independiente de mayor morbi-mortalidad.

Aunque de manera global el germen con mayor impacto sea el *S. aureus*, los nuevos avances en métodos de aislamiento microbiológico han permitido definir a la *Kingella kingae*, en algunos países, como el principal agente etiopatogénico en niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los cuatro años.

No obstante, la edad así como otros factores de riesgo pueden modificar de manera sustancial la sospecha del posible microorganismo causal, por lo que cada paciente debe ser valorado de manera individual (Tabla 30.1).

CLÍNICA

La osteomielitis se caracteriza por un punto óseo doloroso que produce limitación de la movilidad en la localización afecta, pudiendo presentarse en forma de pseudoparálisis, rechazo de gateo, cojera, etc. La fiebre puede estar presente pero no es imprescindible. Numerosos trabajos han demostrado que los pacientes con osteomielitis asociadas a *K. kingae* pueden cursar con

TABLA 30.1. Principales microorganismos según paciente.

Edad/situación	Microorganismo sospechoso
< 3 meses	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , Enterobacterias, <i>Haemophilus influenzae</i>
3 meses-5 años	<i>S. aureus</i> , <i>K. kingae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (< 2 años)
> 5 años	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
Adolescentes	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
No vacunados < 5 años	<i>H. influenzae</i>
Herida en pie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Varicela y heridas	<i>S. pyogenes</i>
Anemia falciforme	<i>Salmonella</i>
Área endémica de tuberculosis Tratamiento con anti-TNF	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Déficit de complemento	<i>Neisseria meningitidis</i>
Agammaglobulinemia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Enfermedad granulomatosa crónica	<i>S. aureus</i> , <i>Serratia marcescens</i> y <i>Aspergillus fumigatus</i> , entre otros
Otras inmunodeficiencias	<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Serratia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Nocardia</i>

buen estado general, ausencia de fiebre y con mínima repercusión analítica, por lo que el índice de sospecha, sobre todo en pacientes menores de 5 años, debe ser alto.

El antecedente traumático tampoco descarta la etiología infecciosa y puede estar presente hasta en un tercio de los pacientes. La alta frecuencia, en general, de traumatismos en la edad pediátrica, el hiperaflujo sanguíneo que ocasionan (secundario a la inflamación que puede favorecer la llegada del germen en caso de que exista una bacteriemia previa), así como el dolor causado por la infección (que puede ser el responsable de la "torpeza" que a veces relatan los padres, haciendo que las caídas sean más frecuentes), son algunos de los motivos que podrían justificar este alto porcentaje.

Aunque generalmente las osteomielitis se autolimitan a hueso, pueden afectar por contigüidad a tejido celular

subcutáneo, músculo o articulación. Además, en las asociadas a *S. aureus* se han descrito posibles complicaciones como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e incluso sepsis y fallo multiorgánico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Debe ser sistemática y meticulosa y no solo centrarse en el área afecta. La afectación múltiple, fallo multiorgánico o mal estado general, orientan a gérmenes agresivos. El hallazgo en la exploración de infección respiratoria, neumonía u otitis son datos de interés, pues orientan a determinados agentes causales. La dermatitis atópica intensa así como las soluciones de continuidad a nivel cutáneo permiten el paso de gérmenes al torrente sanguíneo, por lo que deben ser buscadas activamente.

La exploración del aparato locomotor comienza antes de desvestir al paciente y consiste en la observación de la actitud espontánea que adopta pues posiblemente nos ayudará en la localización, ya que los pacientes tienden a colocarse protegiendo la zona afecta. Las osteomielitis se caracterizan por presentar en la exploración un punto óseo doloroso que puede o no acompañarse de eritema cutáneo si existe afectación contigua de partes blandas. Localizar el sitio de mayor dolor puede ser complejo y requiere un examen minucioso, siendo de gran ayuda la comparación con el lado contralateral. Deben explorarse todas las articulaciones con el fin de descartar la presencia concomitante de artritis mediante la detección de tumefacción y/ o limitación dolorosa. Por último, se debe siempre explorar la marcha.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Análítica** incluyendo reactantes de fase aguda: proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG). La PCR es útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento normalizándose generalmente a partir del séptimo día de iniciada la antibioterapia adecuada. La VSG tiende a la normalización en semanas y, en ocasiones, se ha empleado para decidir el tiempo total de tratamiento. La presencia o no de leucocitosis dependerá del microorganismo causal, pudiendo no estar presente en niños pequeños en los que la *K. kingae* esté probablemente involucrada.
- **Microbiología:** se recomienda la extracción de hemocultivo previo al inicio de antibioterapia. La toma de muestra ósea no se realiza de forma sistemática y suele reservarse para aquellos pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento empírico o mala evolución. En conjunto, la rentabilidad microbiológica ronda el 30-50%, lo que representa una importante limitación en algunas ocasiones. Con el fin de mejorar estos resultados, en los últimos años se han desarro-

lado nuevas técnicas de detección molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa, que si están disponibles permiten mejorar el rendimiento diagnóstico. Las más empleadas en infecciones osteoarticulares son la específica de *K. kingae* y la universal bacteriana 16S. Su mayor limitación es que solo identifican genes, por lo que no permiten la definición del antibiograma. Por ello, se debe solicitar siempre cultivo simultáneo.

- **Radiografía:** es útil inicialmente sobre todo para descartar otras posibles causas de dolor óseo como fracturas o tumores. Los cambios radiográficos relacionados con las osteomielitis suelen ser evidentes a partir de las dos o tres semanas de evolución.
- **Ecografía:** es capaz de detectar irregularidades de la cortical, abscesos subperiósticos o edema de tejido blando a nivel profundo, que sugieren la presencia de afectación ósea. Además, determina la presencia o no de artritis concomitante.
- **Gammagrafía ósea con Tecnecio⁹⁹:** especialmente útil cuando no se ha identificado el área dolorosa, se sospecha afectación múltiple o existe demora para el resto de pruebas de imagen. Útil para localizar, pero no diferencia etiología.
- **Resonancia magnética:** aunque requiere sedación, es muy útil ya que permite identificar afectación de tejido blando adyacente y detecta lesiones asentadas en pelvis difícilmente valorables por otras técnicas.
- **Tomografía computarizada (TC):** es excelente para la identificación de lesiones en hueso. Sin embargo, la alta radiación que produce, la necesidad de sedación en niños pequeños y la precariedad en la definición de daño en tejido blando adyacente hacen que solo se realice en determinados escenarios, como punción guiada en los casos en los que se sospeche malignidad.

TRATAMIENTO

El manejo debe ser multidisciplinar con participación del traumatólogo, reumatólogo y pediatra infectólogo, según cada caso.

La antibioterapia debe ser instaurada, inicialmente, de manera empírica en la gran mayoría de los casos, antes de que se conozca el agente causal y su patrón de resistencia, atendiendo a la edad y a la existencia o no de factores de riesgo. Posteriormente se modificará de acuerdo al resultado del antibiograma en los casos en los que este se encuentre disponible.

En los pacientes menores de tres meses se comenzará tratamiento con cloxacilina ± cefotaxima/gentamicina siempre de manera intravenosa. Los betalactámicos son el tratamiento de elección en los casos en los que

TABLA 30.2. Tratamiento empírico inicial según paciente.

Edad/situación	Tratamiento empírico
< 3 meses	Cloxacilina + cefotaxima/gentamicina
3 meses-5 años	Cefuroxima o Amoxicilina-clavulánico o Cloxacilina + cefotaxima
> 5 años	Cloxacilina o cefazolina o clindamicina
Adolescentes con sospecha de <i>N. gonorrhoeae</i>	Penicilina G o ceftriaxona
Antecedentes de punción (herida en pie)	Ceftazidima + cloxacilina
Anemia falciforme	Cloxacilina + cefotaxima o Amoxicilina clavulánico
Situaciones graves (incluyendo sospecha de SARM)	Glucopéptido (o linezolid) ± rifampicina ± clindamicina*

*Si no existe confirmación diagnóstica de SARM, habría que añadir un betalactámico, debido a su mayor actividad frente a *S. aureus* sensible a meticilina.

se sospeche *K. kingae* como agente causal, así como en los debidos a *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus pneumoniae*. Cloxacilina o cefazolina son de elección en la sospecha de infección por *S. aureus*. En las regiones con alta prevalencia de SARM (>10%), se recomienda asociar al betalactámico, clindamicina. La mayoría de las cepas SARM son todavía susceptibles a clindamicina. No obstante, en pacientes inestables o áreas con alta tasa de resistencia a la clindamicina es la vancomicina el tratamiento de elección, reservando el linezolid para casos con escasa respuesta. En todos los casos, ante la sospecha o confirmación de infección por SARM, podría añadirse al tratamiento rifampicina. Clindamicina no debe usarse en monoterapia en menores de 5 años donde es frecuente *K. kingae* como agente causal.

El tratamiento según situaciones especiales se resume en la tabla 30.2. Asimismo, en los pacientes inmunodeprimidos se usará la combinación de diversos antibióticos, dependiendo de la patología de base así como de las características de la infección.

En los últimos años, se ha evidenciado que los tratamientos intravenosos cortos con rápido paso a oral son eficaces y seguros, evitando hospitalizaciones prolongadas. La duración de 2-4 días de antibiótico intravenoso completando un total de 3-4 semanas por vía oral está indicada en pacientes inmunocompetentes mayores de tres meses, en casos de osteomielitis no complicadas.

TABLA 30.3. Antibióticos más frecuentemente utilizados (por orden alfabético).

Antibiótico	Dosis (mg/kg/d)	Dosis máxima diaria	Intervalo
Amoxicilina-clavulánico	VO: 80-100 de amoxicilina IV: 100 de amoxicilina	4-6 g de amoxicilina	c/8 h
Cefadroxilo	VO: 60-90	4 g	c/8 h
Cefazolina	IV: 100-159	6 g	c/6-8 h
Cefotaxima	RN < 7 días: IV: 150 Resto: IV 150-200	12 g	c/8-12 h c/6-8 h
Ceftriaxona	IV/IM: 75-100	4 g	c/12-24 h
Cefuroxima	IV: 150-200 VO: 60-90	IV: 6 g VO: 3 g	c/8 h
Clindamicina	VO/IV: 30-40	IV: 2,7 g VO: 1.350 mg	c/6-8 h
Cloxacilina	IV: 150-200	12 g	c/4-6 h
Linezolid	VO/IV: 30	600 mg/dosis	c/8 h
Rifampicina	VO/IV: 15-20	600 mg/24 h	c/12-24 h
TMP-SMX	VO/IV: 10-15	160 mg de TMP/6-12 h	VO: c/12 h IV: c/6-12 h
Vancomicina	IV: 45-60	2-4 g	c/6-8 h

VO= vía oral; IV= intravenoso; IM= intramuscular; h= horas; d= día.

En aquellas causadas por SARM, *S. aureus*-PVL o *Salmonella*, pacientes inmunodeprimidos o en edad neonatal la longitud total e intravenosa del tratamiento debe ser individualizada. Las dosis de antibiótico deben ser siempre óptimas, en el rango alto disponible para garantizar niveles adecuados en el foco óseo (Tabla 30.3).

El tratamiento conservador sin cirugía suele ser efectivo en hasta el 90% de casos de osteomielitis aguda. En los casos en los que no existe respuesta en unos días tras la instauración de la terapia que se considera óptima o en aquellas causadas por gérmenes agresivos como SARM, una intervención como drenar un absceso o un desbridamiento intenso pueden ser necesarias para acelerar el proceso de curación.

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden ayudar en el alivio del dolor y la fiebre y, por lo tanto, se indican de manera complementaria a la antibioterapia. No hay datos que apoyen el uso de glucocorticoides en osteomielitis aguda. Si existen complicaciones, el tratamiento debe ser el específico en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al; Collaborative Group. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis: Spanish Multicenter Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: 1288-93.
- Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr*. 2017; 24(12S): S36-41.
- Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med*. 2014; 370: 352-60.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82: 273.e1-10.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiología y diagnóstico de artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83: 216.e1-10.

Piomiositis

Clara Moriano Morales, Manoel Muñiz Fontán

DEFINICIÓN

La piomiositis es una infección intramuscular, generalmente de grandes grupos musculares, secundaria a una diseminación hematógena del microorganismo en el interior del músculo estriado. Presenta habitualmente un curso subagudo y, sin un tratamiento adecuado, la evolución natural de la infección es hacia la formación de un absceso muscular. Por definición, no hablamos de piomiositis cuando la infección muscular se produce por extensión de una infección ósea o de tejidos blandos contigua, ni secundaria a un traumatismo penetrante.

EPIDEMIOLOGÍA

La piomiositis es una infección poco frecuente. Sin embargo, esta entidad es endémica en países tropicales, donde es responsable del 2,2-4% de los ingresos quirúrgicos. A pesar de considerarse clásicamente como una infección tropical, actualmente se está observando una incidencia aumentada en climas templados como el nuestro. Un estudio reciente en el que se ha implementado la resonancia magnética (RM) en la valoración inicial de pacientes febriles con cadera dolorosa muestra un importante infradiagnóstico de esta entidad, siendo diagnosticados erróneamente de "probable artritis séptica de cadera". La piomiositis tropical presenta dos picos de incidencia, niños de entre 2-5 años y adultos de entre 20-45 años; mientras que la mayoría de los casos de piomiositis en climas templados se producen en adultos. A pesar de estos picos de incidencia, el rango de edad de presentación de piomiositis abarca toda la edad pediátrica, comunicándose casos incluso en período neonatal. La población pediátrica representa aproximadamente el 35% de los casos publicados y existe un ligero predominio masculino (2:1).

La mayoría de los casos de piomiositis tropical se producen en pacientes sanos, sin comorbilidades, mientras que los pacientes de las regiones templadas suelen padecer alguna enfermedad de base o factor de riesgo (inmunodeficiencia, drogas por vía parenteral, desnutri-

ción, miositis viral o parasitaria). Se han sugerido como factores de riesgo el ejercicio físico intenso o el traumatismo previo; sin embargo, en diferentes series solo se identifica en un pequeño porcentaje de los pacientes.

- **Traumatismo:** en varias series aparece como antecedente en el 25-33% de los casos. El músculo esquelético es intrínsecamente resistente a la infección bacteriana debido al secuestro del hierro por parte de la mioglobina, esencial para el crecimiento bacteriano. Se postula que la presencia de un traumatismo, o la realización de ejercicio intenso, puede producir microrroturas musculares que faciliten la siembra bacteriana, mientras que el aumento de la perfusión sanguínea al músculo en este contexto, proporciona una cantidad adicional de hierro que favorece el crecimiento bacteriano.
- **Infecciones concomitantes:** de forma similar a los microtraumatismos, determinadas infecciones virales sistémicas pueden producir miositis virales que predispongan a la siembra y proliferación bacteriana. Por otro lado, se ha constatado el antecedente de varicela en varios casos de piomiositis pediátricas, justificado por la puerta de entrada que suponen las lesiones cutáneas varicelosas, así como el estado de inmunosupresión transitoria que facilitaría la infección bacteriana secundaria.
- **Otros factores de riesgo:** inmunodeficiencias primarias o adquiridas (VIH), neoplasias y tratamientos quimioterápicos, diabetes mellitus, cirrosis hepáticas, insuficiencia renal, así como trasplantes y tratamientos inmunosupresores son factores de riesgo conocidos tanto en adultos como en población infantil, siendo menos frecuentes en este último grupo.

MICROBIOLOGÍA

El principal agente etiológico de la piomiositis es el *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM), aislándose en el material purulento en aproximadamente el

90% de los casos en áreas tropicales y en más del 75% de las piomiositis en climas templados. Varias regiones del planeta están experimentando un incremento muy marcado de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), incluso por cepas adquiridas en la comunidad. Debido a esta modificación epidemiológica, el SARM está emergiendo como uno de los principales gérmenes responsables de la piomiositis en climas templados (especialmente el clon USA300 en Estados Unidos). En segunda posición, aunque muy lejos en frecuencia, se encuentra el *Streptococcus* beta-hemolítico de grupo A (*S. pyogenes*), responsable de entre el 1-5% de los casos. Otras causas menos comunes incluyen otros tipos de *Streptococcus* (B, C y G), neumococo y bacilos entéricos Gram negativos (*E. coli*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella* spp. y *Salmonella* spp.). La piomiositis por *Escherichia coli* es una infección emergente en pacientes con enfermedades malignas hematológicas, sobre todo por la cepa *E. coli* ST131, resistente a fluoroquinolonas y productora de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). En circunstancias puntuales, especialmente en pacientes diabéticos, la piomiositis puede ser una infección polimicrobiana.

CLÍNICA

La clínica inicial de la piomiositis es inespecífica e insidiosa presentando los primeros días del proceso fiebre de bajo grado, dolor y debilidad muscular y, en ocasiones, calambres musculares. Si a esta clínica poco específica sumamos la baja incidencia de la piomiositis en nuestro medio, se entiende que en numerosas ocasiones no se sospeche inicialmente esta entidad en los pacientes con fiebre y síntomas musculoesqueléticos. Además, la frecuente afectación de musculatura profunda, sin presencia de signos inflamatorios externos en fases iniciales, conduce a retrasos en el diagnóstico y al incremento de la morbi-mortalidad. Los pacientes pediátricos constituyen por su parte un subgrupo de pacientes especialmente difíciles de diagnosticar.

Cuando el proceso infeccioso evoluciona, a lo largo de días o pocas semanas, los síntomas y signos se hacen más evidentes con aparición de tumefacción, eritema, dolor y calor local junto con percepción de fluctuación en la palpación. Algunos autores diferencian tres estadios a lo largo del curso clínico de la piomiositis, que como veremos más adelante van a tener implicaciones terapéuticas específicas:

1. **Invasora:** caracterizado por dolor muscular localizado, tumefacción y febrícula. Puede aparecer una ligera induración de la zona afectada y el hemograma muestra una leve leucocitosis. La ausencia de abscesificación de esta fase determina la imposibilidad de obtener material purulento en la punción y aspiración muscular.

2. **Supurativa:** aparece entre los 10 y los 21 días del inicio de la sintomatología y se caracteriza por la presencia de fiebre, incremento de la tumefacción local junto con incremento del dolor a la palpación. Los estudios analíticos en esta fase muestran marcada leucocitosis e incremento de los reactantes de fase aguda. Suele evidenciarse la formación de abscesos, que ahora sí, permiten la extracción de material purulento en la punción y aspiración del músculo afecto. Este acúmulo de pus no se asocia a una marcada destrucción muscular, a tenor de la ausencia de elevación significativa de los enzimas musculares en esta fase. El curso clínico generalmente subagudo de la piomiositis determina que la mayor parte de los pacientes se diagnostiquen en esta fase de la enfermedad (90%).
3. **Sistémica:** alteración del estado general del paciente con empeoramiento de la clínica local, presentando intenso dolor y fluctuación de la región afecta. Aparecen también complicaciones propias de la diseminación hematógena de la enfermedad junto con datos de disfunción sistémica (endocarditis bacteriana, neumonía, abscesos cerebrales, artritis séptica, shock séptico, insuficiencia renal aguda e incluso fallo multiorgánico).

La piomiositis afecta predominantemente a músculos de extremidades inferiores aunque puede desarrollarse en cualquier grupo muscular, incluso musculatura extraorbitaria y cervical. El cuádriceps y el psoas ilíaco son los músculos afectados con más frecuencia, seguido de los glúteos. La afectación de los obturadores interno y externo es excepcional, pero más frecuente en niños y adultos jóvenes. La infección multifocal con afectación de más de un grupo muscular puede verse hasta en un 20% de los pacientes.

La piomiositis y absceso del músculo psoas se presenta como dolor abdominal bajo o posterior irradiado a la cadera y además de fiebre, el paciente puede presentar cojera y flexión fija de la cadera debido a la contractura muscular. Con mucha frecuencia se confunde esta entidad con la artritis séptica de cadera. Cabe recordar que el absceso del psoas es también una de las principales causas infecciosas incluidas en el diagnóstico diferencial de los niños con fiebre de origen desconocido. En ocasiones también puede desarrollarse como extensión de procesos abdominales como una apendicitis perforada aunque, como hemos comentado, por definición, no podemos hablar de piomiositis en este supuesto.

El *S. pyogenes* es una causa cada vez más importante de piomiositis con ciertas peculiaridades clínicas: puede presentarse como flemón localizado, absceso o miositis necrotizante fulminante. El dolor intenso es el síntoma

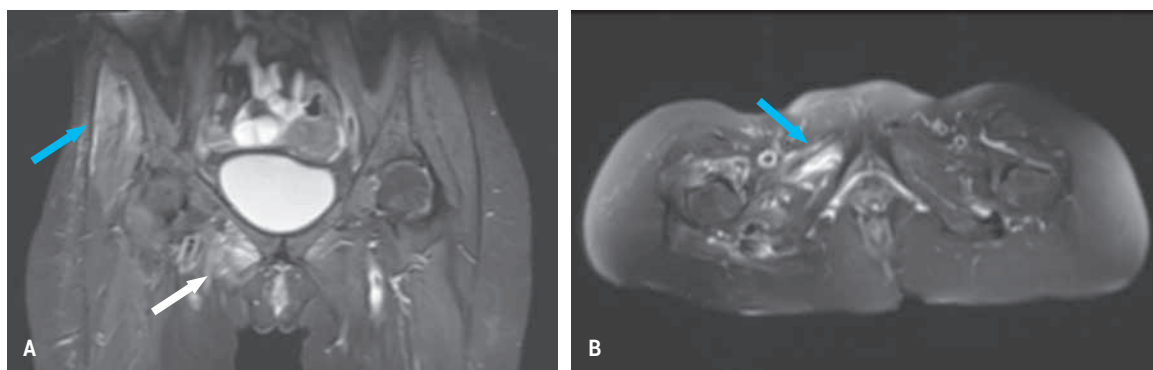


FIGURA 31.1. Secuencia STIR: A) Corte coronal, B) Corte transversal. Hiperseñal en músculos glúteos menor y medio derechos (flecha azul); y en músculos pectíneo y obturador externo (flecha blanca) derechos afectados por piomiositis. (Fuente: Servicio de Radiología del Hospital de León).

de presentación más frecuente, en ocasiones, desproporcionado con los signos inflamatorios. Evolutivamente se observa fiebre alta, tumefacción localizada y eritema suprayacente. Debemos estar atentos a la aparición de signos y síntomas de *shock* tóxico estreptocócico que con frecuencia pueden asociarse a esta entidad.

DIAGNÓSTICO

Identificar una piomiositis a menudo es difícil y el diagnóstico se retrasa como resultado de la gran variedad de presentaciones clínicas, un diagnóstico diferencial inespecífico, su relativa rareza y la falta de familiaridad de los médicos con la enfermedad.

Los **hallazgos de laboratorio** en la piomiositis son inespecíficos, presentándose con frecuencia leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). También pueden cursar con anemia y las enzimas musculares son característicamente normales en fases iniciales, pudiendo elevarse la creatin kinasa (CK) en fases tardías hasta en un 40-50%. La extracción de hemocultivos en etapas iniciales es clave para intentar aislar el germen responsable de la infección, pero los falsos negativos son comunes.

Múltiples **técnicas de imagen** se han empleado en el diagnóstico, siendo fundamentales para ello. La **radiografía simple** no es sensible para detectar infección en tejidos blandos en estadios precoces, pero ayuda a excluir otras patologías óseas. Para evaluar tejidos blandos mediante **ecografía**, se debe emplear un transductor lineal de alta frecuencia y explorar los planos longitudinal y transversal del área de interés. Se sospecha celulitis cuando existen áreas superficiales, hiperecoicas separadas por áreas hipoeoicas llenas de líquido (que reflejan edema), consistente con una apariencia de "adoquín". La ecografía es una técnica de bajo coste, en la que solemos observar hallazgos ines-

pecíficos como aumento de tejido celular subcutáneo y derrame articular en fases iniciales de la piomiositis. En estadios avanzados, es útil para identificar abscesos. Existe variabilidad en la apariencia ecográfica de los abscesos, pero suelen presentarse con bordes mal definidos que rodean un área hipoeoica, con realce acústico posterior, y se puede aplicar presión suave con el transductor para buscar la fluctuación de la masa. El **Doppler** también puede ser una herramienta útil, mostrando ausencia de flujo dentro del absceso (descarta patología vascular), e hiperemia en el tejido circundante. Si observamos engrosamiento de partes blandas con acumulación anormal de líquido en la fascia profunda y/o aire subcutáneo, podemos sospechar fascitis necrotizante, aunque la ecografía no es la técnica clave para su diagnóstico.

En la **tomografía computarizada (TC)**, podemos observar aumento de tamaño del músculo afectado, pérdida de nitidez de los planos musculares y presencia de colecciones hipodensas (abscesos intramusculares). Solo debe realizarse si la RM no está disponible.

La **resonancia magnética (RM)**, es la prueba de imagen de elección (*gold standard*), ya que permite identificar musculatura afectada (Fig. 31.1), presencia de abscesos y afectación ósea subyacente. La RM detecta alteraciones en tejidos blandos mejor que la TC y permite diagnosticar infección en estadios precoces (Tabla 31.1), lo que favorece el pronóstico. La administración de gadolinio identifica la presencia de abscesos, siendo de gran utilidad en casos que requieran drenaje percutáneo. La RM es altamente sensible para identificar patología ósea subyacente, aunque es difícil diferenciar si los cambios en la señal del hueso se deben a edema reactivo o presencia real de osteomielitis. En estos casos, tendría utilidad la **gammagrafía** con galio-67 o con leucocitos marcados con In o Tc.

TABLA 31.1. Hallazgos en RM según secuencia, en la fase inicial de piomiositis.

Secuencia RM	Fase inicial piomiositis
Spin eco: aumento tamaño musculatura	T1 Disminución difusa de la señal
	T2 Aumento de señal
STIR	Hiperseñal del músculo afectado
Contraste con gadolinio IV	Realce heterogéneo

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse con cuadros infecciosos y no infecciosos que pueden presentar una clínica similar. La afectación preferente por los músculos de la región de la cadera hace que muchas veces el diagnóstico diferencial sea extenso: artritis séptica, sinovitis transitoria, osteomielitis, enfermedad de Perthes y/o procesos intraabdominales (apendicitis, absceso perinefrítico). También nos puede plantear dudas diagnósticas con otras entidades clínicas no infecciosas en función del músculo o grupos musculares afectados: artritis idiopática juvenil, trombosis venosa profunda y sarcomas de tejidos blandos. De vital importancia es diferenciar esta entidad infecciosa de la fascitis necrotizante, dado el mal pronóstico de esta última.

TRATAMIENTO

El estadio de la piomiositis marca la opción terapéutica:

- En **estadios iniciales o fase invasora**: los antibióticos intravenosos son de elección, manteniéndolos

según recomendaciones clásicas, al menos, durante 3-4 semanas. No hay evidencia clara que defina la duración del tratamiento antibiótico, pero la mayoría de los estudios apoyan una pauta inicial intravenosa seguida de tratamiento oral completando de 3 a 6 o incluso un total de 8 semanas de terapia antibiótica.

- En la **fase supurativa**, donde se observa la formación de abscesos: se recomienda abordaje quirúrgico y/o drenaje percutáneo guiado por alguna prueba de imagen (ecografía o TC) además de la terapia antibiótica. En la literatura hay pocos casos de piomiositis con abscesos tratados solo con antibióticos, con éxito variable.
- En presencia de **sepsis sistémica**, el tratamiento conservador no es apropiado. Precisa instaurar antibioterapia de amplio espectro y drenaje quirúrgico urgente. En ocasiones, es necesario el desbridamiento de tejidos infectados.

El papel fundamental de los antibióticos sistémicos es prevenir la formación de más abscesos, especialmente en niños con bacteriemia comprobada. La literatura más reciente, sugiere realizar una transición rápida a la pauta oral en pacientes con infecciones musculoesqueléticas agudas, con buena evolución del proceso infeccioso y consiguiéndose disminuir las complicaciones asociadas a vías centrales y parenterales.

El agente etiológico de la piomiositis en más del 90% de los casos es el *Staphylococcus aureus* tanto en climas tropicales como templados y hay datos de aumento del porcentaje de SARM en todo el mundo. Esto puede condicionar la elección del antibiótico (Tabla 31.2).

Se han dado recomendaciones variables con respecto a la elección de antibiótico empírico: Zimbelman y cols. recomiendan clindamicina con o sin penicilina y Bickles y

TABLA 31.2. Tratamiento antibiótico IV en piomiositis.

Patógeno	Terapia antibiótica
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible	Cloxacilina 150-200 mg/kg cada 6 h
SARM (<i>Staphylococcus</i> metilicilín resistente)	- Clindamicina 15-40 mg/kg/día - Clindamicina + Cloxacilina - Clindamicina + Cloxacilina + Amikacina (en casos de sepsis fulminante)
Situaciones especiales	
Resistencia a clindamicina	- Vancomicina: - Niños: 60 mg/kg/día. - Adolescentes: 45 mg/kg/día. - Teicoplanina: 10 mg/kg/12 h 3 dosis → 10 mg/kg/24 h. - Linezolid: < 12 años: 30 mg/kg/día. > 12 años: 20 mg/kg/día.
Resistencia a vancomicina	Daptomicina 5-10 mg/kg/día (no indicado en niños < 1 año)

cols. recomiendan cloxacilina asociada a aminoglucósidos en pacientes inmunocomprometidos y en situaciones graves como sepsis.

PRONÓSTICO

Si el diagnóstico se realiza de forma precoz y se instaura tratamiento intensivo al inicio del cuadro clínico, la mayoría de los pacientes muestran una recuperación completa sin secuelas ni complicaciones a largo plazo. Si se permite que evolucione a etapas más avanzadas, las complicaciones pueden incluir hospitalización prolongada, extensión local a hueso o articulación adyacente, síndrome compartimental, infección a distancia, alteración de la función renal, septicemia y muerte. Se han notificado tasas de mortalidad entre el 0,9% y el 10%.

BIBLIOGRAFÍA

- Baleato González S, Vilanova JC, García Figueiras R, Álvarez Moreno A, Alonso Martín A, Ares Rego M. Papel de la resonancia magnética en el diagnóstico precoz de la piomiositis en niños. *Radiología*. 2008; 50: 495-501.
- Creech CB. Myositis, pyomyositis, and necrotizing fasciitis. En: Long SS (editor). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 473-479. e2
- Kattimani R, McConnell J, Waite J. Pyomyositis of gluteus medius: A case report and review of the literature. *J Orthop Case Rep*. 2017; 7: 48-50.
- Levitt DL, Byer R, Miller AF. Point-of-care ultrasound to diagnose pyomyositis in a child. *Pediatr Emerg Care*. 2019; 35: 69-71
- Mignemi ME, Menge TJ, Cole HA, Mencia GA, Martus JE, Lovejoy S, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of pericapsular pyomyositis of the hip in children. *J Pediatr Orthop*. 2014; 34: 316-25.
- Moriarty P, Leung C, Walsh M, Nourse C. Increasing pyomyositis presentations among children in Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 1-4.
- Spruiell MD, Searns JB, Heare TC, Roberts JL, Wylie E, Pyle L, et al. Clinical care guideline for improving pediatric acute musculoskeletal infection outcomes. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6: e86-93.
- Verma S. Pyomyositis in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18: 12.

Artritis reactivas y relacionadas con la infección

Martina Steiner, Alfredo Tagarro García

ARTRITIS REACTIVA

Introducción

El término artritis reactiva (ARe), anteriormente llamada síndrome de Reiter, se refiere a un cuadro de artritis aguda, autolimitada, relacionada con una infección extraarticular previa. Se trata de una de las enfermedades reumatológicas más comunes. Se suele clasificar según el microorganismo involucrado en la infección previa. Así, se habla de artritis postestreptocócica (ver apartado específico), artritis postentérica y artritis postgenitourinaria.

Epidemiología

La ARe es responsable de hasta el 40% de los casos de patología reumatológica infantil. La edad más común de presentar ARe está entre los 3 y los 12 años, sin clara predilección por ningún sexo.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la ARe no está todavía totalmente aclarada. Los avances tecnológicos en la detección de estructuras microbianas han aportado nueva luz sobre la fisiopatología. Se ha atribuido un claro potencial artrítogénico a los microorganismos con componente liposacárido en su membrana celular. A este grupo de microorganismos pertenecen *Chlamydia*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Yersinia*. En preadolescentes, hasta un 80% de las ARe está relacionado con infección entérica. En la fisiopatología de las espondiloartropatías, la relevancia del antígeno de histocompatibilidad clase I HLA B27 es bien conocida. No obstante, su papel en la ARe de la población pediátrica no está tan claro. Aunque en muchos casos, la ARe afecta a adultos HLA B27 positivos, su presencia en niños no es tan frecuente (30-50%). Su presencia no es necesaria para el diagnóstico. Se han descrito varios posibles mecanismos patogénicos. Se ha propuesto el mimetismo molecular por presentación de material artro-

togénico de las bacterias a los linfocitos T con posterior desencadenamiento de una respuesta autoinmune, así como la alteración de la respuesta del huésped en relación con la invasión de los microorganismos en el intestino.

Manifestaciones clínicas

Síntomas generales

La sintomatología articular se pueden acompañar de fatiga, fiebre y pérdida de peso. Los síntomas de la infección causante de la ARe no siempre son evidentes. Estas infecciones pueden cursar de forma paucisintomática, por lo que es necesario realizar una anamnesis dirigida, tanto hacia los síntomas gastrointestinales como hacia los genitourinarios.

Manifestaciones extraarticulares del cuadro infeccioso

Afectación de mucosas

La ARe puede cursar con úlceras orales indoloras. Los adolescentes con ARe en el contexto de una infección de transmisión sexual (ITS) causada por *Chlamydia* pueden presentar uretritis o cervicitis. El curso de la enfermedad infecciosa en las adolescentes suele ser leve o incluso asintomático. La piuria estéril puede ser la única manifestación.

Afectación ocular

La conjuntivitis suele estar presente en dos terceras partes de las ARe. En pacientes con infección causada por *Yersinia*, el cuadro de conjuntivitis suele ser más severo. Los pacientes con infección por *Salmonella* pueden presentar iridociclitis.

Afectación cutánea

La ARe puede cursar con afectación cutánea, incluyendo el eritema nodoso (sobre todo en relación con infección por *Yersinia*), balanitis circinada o queratoderma blenorragica, en forma de placas hiperqueratósicas

TABLA 32.1. Manifestaciones clínicas típicas y el subtipo de artritis correspondiente.

Manifestaciones clínicas	Tipo de artritis del cual es sugestiva
Presencia de conjuntivitis Balanitis circinada Queratodermia blenorragica	Síndrome de Reiter
Exantema facial característico "en bofetada"	Artritis relacionada con infección por parvovirus B19
Eritema nodoso	Artritis relacionada con infección por <i>Yersinia</i>
Eritema marginado	Fiebre reumática
Eritema crónico migratorio	Enfermedad de Lyme

palmoplantares o en cuero cabelludo, simulando en ocasiones una psoriasis. En la tabla 32.1 se resumen algunas manifestaciones clínicas que nos pueden orientar hacia un subtipo concreto de ARE.

Manifestaciones músculoesqueléticas reactivas al cuadro infeccioso

La aparición de los síntomas articulares suele ser de aparición brusca y manifestarse con dolor y tumefacción, sobre todo en las articulaciones de carga. Los síntomas articulares suelen aparecer entre 1 a 4 semanas después de la infección. Algunos pacientes pueden presentar cuadros de dolor articular días o semanas antes del inicio de la artritis. La articulación que se afecta con mayor frecuencia es la rodilla. No obstante, la afectación del tobillo, antepié, cadera y de las articulaciones sacroilíacas es también frecuente. Las pequeñas articulaciones del pie pueden estar afectadas en forma de dactilitis. La afectación de las extremidades superiores es menos frecuente, y su aparición está relacionada con infecciones por *Yersinia* o *Salmonella*.

El brote de ARE suele cursar con dolor importante, y en ocasiones puede presentar eritema local adyacente. Puede haber afectación de entesis, que puede cursar de manera aislada o en combinación con artritis, tenosinovitis o bursitis.

La duración de la ARE es variable. Suele durar desde semanas hasta meses. La evolución hacia una espondiloartropatía o hacia un subtipo de artritis idiopática juvenil (artritis relacionada con entesitis) ha sido descrita hasta en un 30% de los pacientes.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las partes fundamentales del diagnóstico son la anamnesis dirigida hacia la búsqueda de una infección desencadenante, y la evidencia en la exploración física de afectación músculo-esquelética. Los cuadros de ARE suelen cursar con comienzo agudo y con manifestaciones sistémicas extraarticulares. La artritis puede ser migrato-

ria con tumefacción periarticular y asociar rubor cutáneo desproporcionado. En pacientes HLA B27 positivo puede asociar afectación axial y, en general, responde de forma rápida al tratamiento con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los análisis de sangre suelen mostrar elevación de los reactantes de fase aguda, leucocitosis con neutrofilia o anemia dependiendo de la duración y la gravedad de la enfermedad. Aunque siempre se debe de realizar la búsqueda de los microorganismos causantes de infección a través de los cultivos dirigidos de orina o de heces, su presencia no suele ser detectada en el momento de la artritis. La radiografía simple es útil para descartar otras patologías. La ecografía músculo-esquelética es útil para confirmar el diagnóstico de la artritis, y sobre todo en casos de afectación de articulaciones profundas, para evaluación de entesis o tendinitis y para la realización de punciones guiadas.

El diagnóstico diferencial no difiere en grandes rasgos del de cualquier patología inflamatoria articular. No obstante, hay que tener en cuenta patologías cuyo retraso diagnóstico podría causar secuelas graves, como artritis séptica o presentaciones atípicas de patologías propias de la edad pediátrica que podrían cursar con síntomas similares a la ARE. Por ejemplo, artritis postestreptocócicas, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome PAPA (artritis piógena, piodermitis gangrenosa y acné) y artritis paraneoplásicas.

Tratamiento

Los AINE forman el pilar del tratamiento para las AR incluso en la era de las terapias dirigidas. Se recomienda su uso a dosis plenas (ibuprofeno a 10 mg/kg/dosis). La respuesta a los AINE suele ser rápida y mejor que en otros casos de artropatía crónica, como la artritis idiopática juvenil (AIJ). Se recomienda mantener el tratamiento hasta la resolución tanto de los hallazgos clínicos como analíticos. En caso de respuesta insuficiente a los AINE, y siempre después de haber descartado artritis infec-

TABLA 32.2. Diferencias entre las características de la artritis post-estreptocócica y fiebre reumática.

Característica	Artritis postestreptocócica	Fiebre reumática
Tiempo transcurrido desde la infección hasta el inicio de los síntomas	7-10 días	10-28 días
Características de la afectación articular	Persistente, aditiva, grandes y pequeñas articulaciones	Migratoria, transitoria, grandes articulaciones
Afectación axial	Si (no en todos los pacientes)	No
Reactantes de fase aguda	Elevación moderada	Elevación significativa
Respuesta a AINE	Escasa o moderada	Llamativa
Riesgo de afectación cardíaca	6% de los pacientes Afectación valvular	50% de los pacientes Afectación de todas las capas cardíacas

ciosa, se valorarían como siguiente opción terapéutica las infiltraciones articulares con corticosteroides de acción larga (por ejemplo, hexacetónido de triamcinolona). No suele ser necesario el uso de corticosteroides sistémicos en las ARe en edad pediátrica. En caso de que el cuadro persista durante un periodo superior a seis semanas a pesar del tratamiento mencionado, se podría valorar tratamientos de segunda línea como metotrexato, sulfasalazina o incluso tratamiento biológico. En estos casos, se debe reconsiderar el diagnóstico y la posibilidad de una AIJ.

ARTRITIS POSTESTREPTOCÓCICA

Introducción

La artritis postestreptocócica (APES) consiste en un cuadro de artritis que aparece a continuación de una infección reciente por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A) en un paciente que no cumple criterios de fiebre reumática aguda (FRA). Algunos autores consideran la APES parte del espectro de la FRA.

Epidemiología y etiopatogenia

Dado que para algunos autores la existencia de esta entidad es controvertida, conocer su incidencia es difícil. Tiene una distribución de la edad bimodal, con el primer pico entre los 8 y 14 años, y el segundo entre los 21 y 37 años. Afecta a ambos sexos por igual.

La infección inicial suele ser una faringoamigdalitis (FAA) con fiebre, adenopatías, faringe congestiva y muy eritematosa, en ocasiones con exudados amigdalares purulentos. El inicio de las manifestaciones clínicas suele ocurrir menos de 10 días después de la FAA (a diferencia de la FRA), que suele tardar alrededor de 3 semanas). Esta es la razón por la que tanto los cultivos de la orofaringe como el test rápido de detección de antígeno suelen ser positivos en mayor porcentaje que en la FRA.

Manifestaciones clínicas

El cuadro articular es una artritis asimétrica, no migratoria, que puede ser prolongada en algunos pacientes. Las articulaciones afectadas en la mayoría de los pacientes son las de miembros inferiores. La afectación del esqueleto axial puede aparecer en una cuarta parte de los pacientes. La duración de la artritis suele ser mayor que en la de la FRA. Hasta un 6% puede desarrollar carditis. La afectación cardíaca es tardía, con afectación valvular exclusiva. La afectación cardíaca de la de la FRA, sin embargo, suele ser precoz y afecta a todas las capas del corazón.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Clásicamente, el diagnóstico de la APES se basaba en las características de la artritis, en evidencia de la infección y en no cumplir los criterios de Jones de la FRA.

Aunque los pacientes con APES suelen presentar elevación de velocidad de sedimentación globular (VSG) y de proteína C reactiva (PCR), estos valores suelen ser menos elevados que en la FRA. El recuento leucocitario suele estar dentro de la normalidad. Tanto la PCR como la VSG son parámetros que se relacionan muy bien con la actividad de la enfermedad.

La detección de la infección desencadenante del cuadro es fundamental para el diagnóstico. El diagnóstico de certeza consiste en el cultivo de *S. pyogenes* en frotis faríngeo en el momento de la FAA. Se acepta también la detección de antígeno mediante test rápido del frotis faríngeo, aunque tiene menor sensibilidad (70%). Se acepta también la titulación de anticuerpos anti-antiestreptolisina O (ASLO) y los títulos de anti-desoxirribonucleasa B. La medición única de los ASLO es de poca utilidad, pues los niveles basales tienen una gran variación individual. Únicamente tiene valor una constatación de un aumento de los anticuerpos en 2 o más mediciones seriadas.

En la tabla 32.2 se reflejan las características clínicas tanto de la APES como de la FRA que pueden ser útiles a

la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

Tratamiento

Aún conociendo que la respuesta a los AINE no es tan espectacular como en la FRA, siguen siendo el tratamiento de elección. El ácido acetil salicílico está en desuso por su asociación con el síndrome de Reye y la existencia de alternativas válidas, como el ibuprofeno. Los pacientes con afectación persistente se pueden beneficiar de infiltraciones intraarticulares con corticosteroides de larga duración. Es aconsejable el tratamiento antibiótico para erradicar la infección por estreptococo grupo A, con penicilina o amoxicilina oral.

La necesidad de tratamiento antibiótico profiláctico y su duración sigue siendo un punto de debate. La Sociedad Americana de Cardiología recomienda seguimiento y profilaxis secundaria con penicilina o amoxicilina oral durante un año desde el inicio de los síntomas. En caso de que al año no haya evidencia de cardiopatía, se puede suspender dicho tratamiento. No obstante, dichas recomendaciones no son compartidas por todos los expertos.

FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

Introducción

La fiebre reumática (FRA) es una enfermedad inflamatoria que representa una complicación de una faringitis causada por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A) en niños predispuestos. Desde principios del siglo XX, su incidencia ha bajado de forma significativa por razones no completamente aclaradas. Probablemente han influido cambios seculares de serotipos, la mejora de las condiciones socioeconómicas, de higiene, el tratamiento de las faringitis postestreptocócicas y la implantación de estrategias de prevención de nuevos ataques. La enfermedad cardíaca es la complicación más preocupante, dado que puede causar valvulopatías irreversibles.

Epidemiología y etiopatogenia

En los países occidentales, la incidencia es menor de 5 por 100.000 niños. En zonas endémicas como India o poblaciones maoríes, puede ser de 50-80 por 100.000. Se calcula que menos de 3% de la población desarrolla la FRA después de la infección. Se apunta a un mimetismo molecular entre estreptococo grupo A y antígenos del huésped como principal mecanismo causante de las manifestaciones clínicas. Los pacientes con antecedentes de FRA tienen mayor riesgo de nuevos episodios si hay reinfección por *S. pyogenes*.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones mayores

El inicio de los síntomas suele ocurrir entre los 10 días y las 3 semanas después de la infección. Las manifestaciones neurológicas pueden tardar hasta 4-6 semanas.

Artritis

La poliartritis migratoria constituye el debut en casi el 70% de los niños. La artritis se denomina "migratoria" por el patrón en el que afecta a las articulaciones (una después de otra). La artritis cursa con dolor, eritema, aumento de temperatura local y limitación en el movimiento. En caso de afectación monoarticular, la inflamación puede desaparecer de manera espontánea incluso horas después de su aparición. Las rodillas, tobillos, codos y muñecas son las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia. Es menos frecuente la afectación de las pequeñas articulaciones y es muy rara la afectación del esqueleto axial.

Carditis

La inflamación cardíaca aparece entre el 30% y el 80% de los pacientes en el primer episodio de FRA. Suele manifestarse en fase temprana de la enfermedad y puede causar daño irreversible, de ahí el dicho clásico de que la FRA *"lame las articulaciones, pero muerde al corazón"*. Generalmente suele coexistir con la aparición de la artritis o como máximo una semana después. Las manifestaciones cardíacas pueden ser: pericarditis, miocarditis o endocarditis. La afectación del miocardio puede manifestarse en forma de taquicardia en reposo, en la desaparición de la arritmia respiratoria fisiológica o en la aparición de un soplo cardíaco, o cambios en uno ya existente. La válvula mitral es la más afectada, la válvula aórtica es menos frecuente y si ocurre, suele ser en combinación con la mitral.

Corea

La afectación neuropsiquiátrica clásica de la FRA es el corea de Sydenham (el baile de San Vito o Corea menor) por inflamación de los ganglios basales y el núcleo caudado. Generalmente aparece entre las 6-8 semanas posteriores a la infección. No obstante, en algunos casos puede tardar en aparecer hasta 8 meses. Se caracteriza por labilidad emocional, movimientos no coordinados y cansancio muscular. Puede haber afectación de todos los grupos musculares, pero la afectación de la musculatura de la cara, manos y pies suele ser la más evidente. Habitualmente los movimientos disminuyen en reposo y no suelen aparecer durante el sueño. El corea suele resolverse de manera espontánea en 2-3 semanas.

TABLA 32.3. Criterios de Jones modificados (2015).

Población de bajo riesgo	Población de riesgo moderado y alto
Criterios mayores	
Carditis (clínica o subclínica)	Carditis (clínica o subclínica)
Poliartritis	Poliartritis
Corea	Corea
Eritema marginado	Eritema marginado
Nódulos subcutáneos	Nódulos subcutáneos
	Monoartritis
	Monoartralgia (tras excluir otras causas)
Criterios menores	
Poliartralgia	Monoartralgia
Fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)
VSG ≥ 60 mm/h o PCR ≥ 30 mg/L	VSG ≥ 60 mm/h o PCR ≥ 30 mg/L
Intervalo PR prolongado para edad (excepto si carditis como criterio mayor)	Intervalo PR prolongado para edad (excepto si carditis como criterio mayor)

Población de bajo riesgo: incidencia de ≤ 2 por 100.000 niños en edad escolar, o prevalencia de enfermedades reumáticas ≤ 1 por 1.000 por año en cualquier edad. Para el diagnóstico es preciso siempre evidencia de infección reciente por *S. pyogenes*.

Diagnóstico de FRA inicial: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 criterios menores.

Diagnóstico de FRA recurrente: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 criterios menores, o 3 criterios menores.

Afectación cutánea

- **Eritema marginado.** Se trata de una manifestación cutánea poco frecuente (6% de los pacientes). Se trata de lesiones cutáneas evanescentes rosadas aclaradas en el centro, con márgenes tortuosas no pruriginosas. Aparecen generalmente en el tronco, región proximal de las extremidades, raramente en la parte distal de las extremidades y nunca en la cara. El eritema es transitorio, migratorio y suele exacerbarse con la aplicación de calor. Las lesiones pueden aparecer o desaparecer incluso en minutos. Suele aparecer en las fases tempranas de la enfermedad, pero puede persistir desde meses hasta años. Se considera que su presencia se asocia a la afectación cardíaca.
- **Nódulos subcutáneos.** Son nódulos que varían en tamaño desde milímetros hasta centímetros, que no se suelen acompañar de cambios inflamatorios cutáneos adyacentes. Sus localizaciones más frecuentes son las apófisis espinosas de la columna dorsal y lumbosacra; sobre las articulaciones y en el cuero cabelludo.

Manifestaciones menores

Fiebre

Se trata de fiebre sin un patrón característico, que aparece en la fase inicial de la enfermedad.

Artralgias

Es fundamental hacer la diferenciación con la artritis. Suelen afectar a las articulaciones grandes con diferentes grados de intensidad de dolor.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico de FRA se utilizan los criterios modificados de Jones del año 2015 (Tabla 32.3). Para el diagnóstico siempre es necesaria la evidencia de infección previa por estreptococo del grupo A. Es necesario cumplir la presencia de dos manifestaciones mayores o una mayor y dos menores para el diagnóstico de FRA. La evidencia de una infección previa en los últimos 45 días puede ser demostrada a través de los títulos elevados o en aumento de ASLO, cultivo positivo, test rápido del frotis faríngeo positivo o antecedente reciente de escarlatina. Es fundamental la detección de la afectación cardíaca. Se ha demostrado una superioridad del 90% de la ecocardiografía frente a la auscultación cardíaca en la identificación de la afectación cardíaca en FRA.

Prevención y tratamiento

Prevención primaria

Se basa en el correcto tratamiento de las faringoamigdalitis. Se consideran de elección la amoxicilina y la penicilina vía oral. En pacientes alérgicos a penicilinas

se puede usar cefalosporinas de primera generación (cefazolina) o cloxacilina. La medicación oral se mantiene durante 10 días. La penicilina intramuscular, utilizada ampliamente hace décadas, está en completo desuso.

Tratamiento

Artritis

Suele responder de manera excelente a salicilatos con dosis inicial 50-70 mg/kg/día. Esta respuesta suele ser tan llamativa, que en caso de que no se presente, deberíamos de reevaluar el diagnóstico de la FRA. Se recomienda mantener el tratamiento hasta la resolución del cuadro de artritis y hasta la normalización de los reactantes de fase aguda. El naproxeno o el ibuprofeno pueden ser una alternativa a los salicilatos.

Afectación cardíaca

En afectación leve o moderada se recomiendan el uso de salicilatos a dosis inicial de 100 mg/kg/día repartida entre 4-5 dosis durante 4-8 semanas, con posterior retirada progresiva a lo largo de las siguientes 4 semanas. En pacientes con alergia o intolerancia a los salicilatos se recomienda el uso de naproxeno a dosis de 10-20 mg/kg/día.

En casos de afectación cardíaca severa se recomienda el uso de corticoesteroides como prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día hasta un máximo de 80 mg al día. En casos de extrema gravedad se puede iniciar metilprednisolona intravenosa. Se recomienda mantener el tratamiento durante 2-3 semanas con posterior bajada semanal de 20-25% de la dosis inicial. Durante el periodo de bajada de los corticoesteroides se recomienda mantener el tratamiento con los salicilatos para evitar la recaída.

Corea

A pesar de lo llamativo, es autolimitada, por lo que generalmente no requiere un tratamiento específico. En un estudio, el uso de prednisona ha demostrado acortar su duración y disminuir la intensidad de los síntomas.

Prevención secundaria

Es fundamental realizar la correcta profilaxis después del primer ataque, dado que los pacientes que han presentado ya un ataque de FRA tienen mayor riesgo de presentar un nuevo ataque, especialmente aquellos con cardiopatía. Además, la infección no necesariamente tiene que ser sintomática para ser capaz de causar un nuevo ataque. Tradicionalmente, se ha usado penicilina G benzatina intramuscular. En niños con peso inferior a 30 kilos la dosis es de 600.000 unidades. A partir de 30 kilos de peso la dosis es de 1.200.000 unidades. La frecuencia es cada 3 semanas en poblaciones de alto riesgo y cada 4

semanas en poblaciones de menor riesgo. Sin embargo, hay problemas con la adherencia por lo dolorosas que son las inyecciones.

Estudios de los años 60 sugerían que la penicilina intramuscular era más efectiva que la formulación oral de penicilina G de la época. Los estudios tenían un diseño y un análisis cuestionable, y la fenoximetil penicilina (penicilina Va) –la formulación oral que existe hoy– y la amoxicilina se absorben mejor y consiguen niveles en sangre mejores.

La profilaxis vía oral, por tanto, es una buena alternativa y es más aceptable por los pacientes. La penicilina V se administra a dosis de 250 mg, 2 veces al día. En pacientes alérgicos se puede utilizar sulfadiacina a dosis de 0,5 g/día en niños con peso inferior a 30 kilos y de 1g/día a partir de los 30 kilos. En caso de alergia a ambos tratamientos previos se puede valorar el uso de macrólidos. La duración de la profilaxis secundaria en FRA en ausencia de afectación cardíaca es de 5 años o hasta cumplir los 21 años de edad (el de mayor duración). En los pacientes con FRA con carditis durante el ataque, pero sin afectación valvular residual, se mantiene la profilaxis durante 10 años o hasta cumplir los 21 años (el periodo más largo). En paciente con FRA con enfermedad cardíaca residual se indica mantener la profilaxis durante 10 años o hasta cumplir los 40 años de edad (el periodo de mayor duración), incluso de por vida.

ENFERMEDAD DE LYME

Introducción

La enfermedad de Lyme (EL) es una enfermedad multististémica causada por espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*). Las actividades al aire libre, en el campo, son un factor de riesgo para adquirir la enfermedad. El primer pico de grupo de riesgo son los niños en edad escolar. La enfermedad tiene un segundo pico de edad de riesgo, que es a partir de la quinta década de vida.

Epidemiología y etiopatogenia

Existen zonas endémicas de EL, como Europa central o regiones del este de Estados Unidos. En España es una enfermedad poco frecuente, y la mayoría de los casos se producen en la zona norte y La Rioja. La EL en Europa está causada por garrapata de oveja (*Ixodes ricinus*). La enfermedad en humanos se desencadena a través de varios mecanismos, entre otros el mimetismo molecular donde pueden estar involucrados varios auto-antígenos. Después de la inyección de *Borrelia* a través de la mordedura de garrapata, la espiroqueta se mantiene en la piel durante días o semanas. Se produce una bacteriemia y una diseminación. Posteriormente, se concentra en cier-

tas localizaciones del cuerpo. No se conoce la razón del tropismo selectivo. Las localizaciones con mayores concentraciones de la *Borrellia* es el sistema nervioso central (SNC) y las articulaciones. No está claro si la artritis es un fenómeno inmunológico o infeccioso directo. Aunque se ha hallado PCR de *Borrellia* en articulaciones, la primera posibilidad parece más plausible.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad cursa con periodos de actividad y periodos de remisión. Se distinguen tres estadios de la enfermedad. El estadio 1 o bacteriémico, la enfermedad está localizada en la piel (eritema migratorio), seguida al cabo de días o semanas del estadio 2 o enfermedad diseminada (lesiones cutáneas anulares, meningitis linfocitaria, neuropatía de pares craneales, bloqueo cardíaco, dolor articular migratorio). Meses o incluso años después aparece del estadio 3 de infección persistente, caracterizada por artritis intermitente. Las manifestaciones de la enfermedad pueden diferir entre personas. Hay algunos pacientes que solamente presentan la afectación cutánea y otros que solo presentan la afectación articular.

Manifestaciones cutáneas

El eritema migratorio (EM) es la lesión temprana y la más frecuente de la piel. Aparece 1-2 semanas después de la picadura. Se extiende alrededor de la picadura, pero puede aparecer también a distancia. Se trata de una lesión eritematosa parecida a una celulitis, pero con una zona central de color normal. Puede haber círculos concéntricos de color rojo. Suele extenderse hasta a 20-30 cm de longitud. Los síntomas cutáneos en esta fase de la enfermedad suelen ir acompañados con un síndrome pseudo-gripal.

El EM disminuye en 3-4 semanas tanto si la enfermedad ha sido tratada como si no. En este punto, el diagnóstico es puramente clínico. Otras lesiones causadas por EL son el linfocitoma y la acrodermatitis crónica atrófica.

Neuroborreliosis

Es la manifestación temprana más frecuente en el contexto de la afectación del SNC. En la población pediátrica se manifiesta como meningitis linfocitaria o parálisis facial. Otras manifestaciones como mioclonus, ataxia, mielitis transversa o hipertensión intracraneal idiopática son menos frecuentes.

Manifestaciones articulares

La artritis es una manifestación tardía que puede ocurrir meses o años después del contagio. Los niños presentan afectación articular con mayor frecuencia que los adultos. Puede tratarse de la única manifestación de

la enfermedad. La rodilla es la articulación afectada en la mayoría de los niños. Suele presentar un curso intermitente. El curso poliarticular es posible pero poco habitual.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la EL se basa en el antecedente de la residencia o viaje a las zonas endémicas, apoyado por la evidencia de la mordedura de la garrapata, y el cuadro clínico compatible. Los anticuerpos tipo IgM aparecen a las 3-6 semanas, y las IgG a partir de la sexta semana. Sin embargo, los falsos positivos son muy frecuentes, y la serología debe ser confirmada mediante Western Blot específico de las proteínas de la *Borrellia*. Las pruebas serológicas no pueden distinguir entre una infección activa y una infección previa, dado que se mantienen elevados en años y sus titulaciones no son útiles para la monitorización de la enfermedad. Recientemente se ha desarrollado una controversia sobre la relación de la fatiga crónica y otras patologías similares con la enfermedad de Lyme crónica. Se recomienda precaución a la hora de diagnosticar enfermedad de Lyme en base a pruebas serológicas.

En casos de monoartritis, se recomienda realizar diagnóstico diferencial con artritis séptica y reactiva. La VSG, la PCR y el recuento leucocitario intraarticular suele ser inferior al de las artritis sépticas. La PCR de *Borrellia* en el líquido sinovial se encuentra en menos de un 50% de los pacientes. A pesar del tratamiento antibiótico, la artritis puede persistir 6 meses hasta en un 40% de los niños.

Tratamiento

Los antibióticos mayormente utilizados son la amoxicilina y la doxiciclina oral. Para el tratamiento de la artritis se puede utilizar amoxicilina a 50 mg/kg/día repartido en 3 dosis durante o doxiciclina a 200 mg/día en 1-2 dosis, durante 4 semanas. El riesgo de decoloración dental no se ha demostrado con doxiciclina, a diferencia de otras tetraciclinas anteriores. En pacientes con respuesta insuficiente al primer ciclo se debe hacer un segundo ciclo. Si persiste artritis crónica a pesar del tratamiento antibiótico correcto, se considerará una artritis crónica similar a la de AIJ. Por lo tanto, habría que considerar metotrexato o infiltraciones.

SINOVITIS TRANSITORIA DE CADERA

Se trata de una patología con una etiología no del todo aclarada. Casi siempre hay un antecedente de infección del tracto respiratorio superior, por lo que se ha hipotetizado una relación entre ambas entidades. Afecta más a niños que a niñas, y el pico de su aparición está entre los 3-10 años de edad. Por debajo de los 2 años, el diagnóstico debe ponerse muy en duda. El dolor suele aparecer

TABLA 32.4. Manifestaciones clínicas y características de las artritis en infecciones víricas asociadas con artritis.

Virus	Manifestación clínica de la enfermedad vírica	Características de la artritis
Parvovirus B19	Eritema infeccioso (exantema "en bofetada" y "en encaje")	Poliartritis de pequeñas articulaciones de manos y pies, tras el exantema
Rubéola	Exantema maculopapular descendente	Poliartritis 1-6 días tras el inicio de exantema, duración 3 a 28 días
Hepatitis B	Exantema, fiebre, mialgias	Poliartritis aguda grave, autolimitada, simula artritis reumatoide
Varicela	Exantema vesicular centrífugo	Artritis oligoarticular, a menudo rodillas, 12 días tras el exantema
Virus de Epstein-Barr	Síndrome mononucleósico	Mono o poliartritis aguda
Citomegalovirus	Síndrome mononucleósico	Mono o poliartritis aguda
Adenovirus	Fiebre, conjuntivitis exudativa	Mono o poliartritis aguda
Herpes virus	Aftas y vesículas orales o genitales	Mono o poliartritis aguda
Alfavirus (por ej., Chikungunya)	Fiebre, cefalea, exantema, mialgias	Poliartritis durante 1-2 semanas

de forma brusca y obliga al niño a mantener la pierna en posición de flexión y abducción. En la exploración se objetiva cojera, signo de Thomas positivo y dolor a la rotación interna. El dolor se refiere frecuentemente a la rodilla. Solamente en un 4% suele aparecer de forma bilateral. La radiología simple es normal, y no está recomendada de entrada en la presentación del episodio típico agudo. La ecografía demuestra la existencia de derrame articular. Su pronóstico suele ser muy bueno. Los síntomas suelen ceder en un periodo de una a dos semanas con AINE.

ARTRITIS RELACIONADAS CON VIRUS

Existen cuadros de artritis bien caracterizados relacionados con infecciones víricas. Algunas de ellas son cada vez menos incidentes, dado que se relacionan con enfermedades de las que existe alta cobertura vacunal (hepatitis B, rubéola, varicela). En la tabla 32.4 se resumen los cuadros mejor conocidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Antoniou AN, Lenart I, Kriston-Vizi J, Iwawaki T, Turmaine M, McHugh K, et al. Salmonella exploits HLA-B27 and host unfolded protein responses to promote intracellular replication. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 74-82.
- Barash J, Mashlach E, Navon-Elkan P, Berkun Y, Harel L, Tauber T, et al. Differentiation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 2008; 153: 696-9.
- Cruz ALJ, Anari JB, Ramirez JM, Sankar WN, Baldwin KD. Distinguishing pediatric Lyme arthritis of the hip from transient synovitis and acute bacterial septic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2018; 10: e2112.
- Forrester JD, Brett M, Matthias J, Stanek D, Springs CB, Marsden-Haug N, et al. Epidemiology of Lyme disease in low-incidence states. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2015; 6: 721-3.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009; 119: 1541-51.
- Krbkova L, Stanek G. Therapy of Lyme borreliosis in children. *Infection*. 1996; 24: 170-3.
- Perl L, Kvint I, Matitau A, Levi A, Barash J, Uziel Y. Late cardiac assessment in children diagnosed with post-streptococcal reactive arthritis: a long term study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 578-82.
- Uziel Y, Perl L, Barash J, Hashkes PJ. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011; 9: 32.
- Wong K, Sequeira S, Bechtel K. Pediatric bilateral facial paralysis: An unusual presentation of Lyme disease. *Pediatr Emerg Care*. 2018 [En prensa]. doi: 10.1097/PEC.0000000000001648.

Sección 9

Tratamiento farmacológico

Coordinadora: **María Luz Gámir Gámir**

- 33 AINE y glucocorticoides**
Olaia Fernández Berrizbeitia, Francisco Javier Humayor Yáñez
- 34 FAME no biológicos**
Isabel Pastora Granados Bautista, Begoña Losada Pinedo
- 35 Inmunomoduladores e inmunosupresores clásicos**
Francisco Javier Nóvoa Medina, María Teresa Angulo Moreno
- 36 FAME biológicos**
Eugenia Enríquez Merayo, Jaime de Inocencio Arocena
- 37 Otros tratamientos: inmunoglobulinas, plasmaféresis, trasplante de progenitores hematopoyéticos y de células mesenquimales**
Esther Toledano Martínez, Esther Aleo Luján
- 38 Terapia intraarticular y de partes blandas**
Blanca Varas De Dios, Agustín López López
- 39 Fármacos moduladores de la formación y resorción ósea: Calcio, vitamina D y bifosfonatos**
Carlos Antonio Guillén Astete, Sheila Recuero Díaz

AINE y glucocorticoides

Olaia Fernández Berrizbeitia, Francisco Javier Humayor Yáñez

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Generalidades

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se usan ampliamente para tratar múltiples afecciones por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Los AINE están indicados para el tratamiento del dolor inflamatorio y no inflamatorio, tanto agudo como crónico. Su potencia antiinflamatoria es débil por lo que mejora los síntomas, pero no se considera un tratamiento de fondo de las enfermedades reumáticas, salvo en la espondilitis anquilosante mediante la prevención de sindesmofitos. Constituyen el tratamiento sintomático de primera línea en todos los procesos donde se produzca inflamación.

Mecanismo de acción

Los analgésicos no opioides incluyen paracetamol y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. El AINE tradicional de primera elección fue la aspirina aunque está en desuso, salvo excepciones, debido a problemas de dosis, toxicidad y síndrome de Reye.

Los AINE inhiben las vías proinflamatorias que conducen a la inflamación crónica. El principal efecto antiinflamatorio está mediado por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) en el metabolismo del ácido araquidónico a las prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina y tienen poco efecto sobre la vía de la lipoxigenasa, la otra vía principal del metabolismo del ácido araquidónico, salvo diclofenaco e indometacina. La COX tiene dos isoformas, COX-1 y COX-2 que están codificadas por distintos genes y catalizan la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas G₂ y H₂. La producción de enzimas COX-1 se distribuye ampliamente y se expresa de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos. Proporciona las prostaglandinas que se requieren para la función homeostática que resulta en la citoprotección, la agregación plaquetaria, la homeostasis vascular y el mantenimiento del

flujo sanguíneo renal. La COX-2 es una enzima inducible que aumenta en las áreas de inflamación por mediadores proinflamatorios (IL-1, TNF- α , endotoxinas bacterianas y mitogénicas y factores de crecimiento entre otras). COX-2 también se expresa en el cerebro, el riñón y el aparato reproductor femenino y media a nivel central el dolor y la fiebre. Los efectos cardiotoxicos de la inhibición de la COX-2 también apoyan el papel constitutivo de esta en el mantenimiento de la salud cardiovascular. Los AINE disponibles actualmente inhiben ambas isoformas de la COX, especialmente la COX-1, lo que produce efectos adversos indeseables, como la toxicidad gastrointestinal, a la vez que produce efectos antiinflamatorios deseables mediante la inhibición concurrente de la COX-2. Por lo cual, cuanto más selectiva la inhibición de COX-2 menores serán los efectos adversos. Celecoxib es el único inhibidor selectivo de la COX-2 aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en la artritis idiopática juvenil (AIJ).

Farmacocinética

La mayoría de los AINE están unidos a proteínas, principalmente a la albúmina. Por ello pueden producirse interacciones entre fármacos, enfermedades y hay que prestar atención ante hipoalbuminemia grave en la que aumenta potencialmente la toxicidad.

Los AINE pueden interactuar con el metotrexato (MTX) a través del desplazamiento de los puntos de unión a proteínas plasmáticas y compiten por la secreción renal, entre otros efectos, aunque rara vez tiene relevancia clínica.

La eliminación predominante es mediante el metabolismo hepático; solo pequeñas cantidades son excretadas sin cambios en la orina. Algunos AINE, como el sulindac o la indometacina, también se secretan en cantidades significativas en la bilis y se someten a recirculación enterohepática. La mayoría de los AINE se metabolizan por cinética de primer orden o lineal. Los salicilatos, en

cambio, se metabolizan por cinética de orden cero o no lineal y con frecuencia requieren ajuste de dosis y pequeños cambios en su dosificación pueden provocar grandes fluctuaciones en los niveles séricos de ácido acetil salicílico (AAS). La eliminación es más rápida en niños que en adultos y pueden requerir dosis más frecuentes para mantener una respuesta clínica. Debido a que el metabolismo hepático juega un papel importante en la eliminación de AINE, es necesario evaluar la función hepática antes de comenzar con el tratamiento y no debe iniciarse si hay una elevación significativa de los niveles de transaminasas (por ejemplo, tres veces lo normal o superior).

Indicaciones y posología

En la tabla 33.1, se exponen los fármacos más usados y, posteriormente, algunas puntualizaciones de los más relevantes.

El paracetamol es analgésico y antipirético, indicado para el dolor no inflamatorio. Puede administrarse por vía oral, rectal o intravenosa. La dosis oral es de 10-15 mg/kg cada 4-6 horas. Por vía rectal puede administrarse 10-20 mg/kg cada 4-6 horas (sin exceder de cinco dosis en 24 horas). La dosis intravenosa debe ajustarse a la edad y el peso del niño: en menores de 2 años 7,5-15 mg/kg cada 6 horas (dosis diaria máxima: 60 mg/kg/día); en mayores de 2 años y adolescentes con menos de 50 kg la dosis es 15 mg/kg cada 6 horas o 12,5 mg/kg cada 4 horas (dosis única máxima de 750 mg; dosis máxima diaria de 75 mg/kg/día y máximo 3.750 mg diarios) y aquellos con 50 kg o más 1 g/6 h o 650 mg/4 h (dosis máxima diaria de 4 g/día).

El ibuprofeno es el AINE más utilizado en niños. Puede usarse como analgésico y antipirético en niños a partir de los 3 meses y tiene indicación en enfermedades inflamatorias y procesos reumáticos en niños de más de 6 meses. La dosis de ibuprofeno es de 40 mg/kg/día cada 6-8 horas y puede incrementarse hasta 50 mg/kg/día cada 6-8 horas. Los pacientes con menor actividad pueden comenzar el tratamiento con 20 mg/kg/día cada 6-7 horas.

Otros AINE no selectivos de uso común incluyen ketoprofeno, naproxeno e indometacina. Los COX-2 se usan con menos frecuencia en niños.

Ninguno de estos AINE ha mostrado ventajas únicas para los niños con artritis idiopática juvenil sistémica, excepto posiblemente la indometacina, que es anecdóticamente eficaz para el control de la fiebre recalcitrante.

Podemos observar el uso de algunos fármacos en guías extranjeras, como fenoprofeno, oxaprozina, etodolaco, sundilaco y tolmetina, usados en reumatología pediátrica, que no están disponibles en España.

Seguridad y eventos adversos

Todos los AINE no selectivos disponibles, generalmente, inhiben ambas isoformas de COX, con la excepción de los salicilatos no acetilados; y los efectos tóxicos están relacionados con su principal modo de acción, la inhibición de síntesis de prostaglandinas.

Una mayor dosificación y tiempo de exposición de cualquier AINE se asocia con mayor riesgo de la toxicidad. Los pacientes que reciben tratamiento durante un largo periodo de tiempo deben ser controlados mediante una analítica con estudio de orina, hematemetría, función renal y hepática al inicio y cada 6-12 meses. No son habituales los casos de toxicidad grave en niños.

Los AINE pueden presentar los siguientes efectos adversos, que se agrupan por aparatos:

- **Digestivos:** dispepsia, úlcus péptico, elevación de transaminasas (aunque la insuficiencia hepática es rara). Se ha descrito hepatotoxicidad con la mayoría de los AINE, generalmente en las primeras 6 a 12 semanas de tratamiento, sin repercusión clínica. Si se duplica su valor normal de forma mantenida es necesario bajar la dosificación o retirarlo temporalmente con resolución dentro de las 4-8 semanas tras la interrupción del mismo. Presentan mayor riesgo digestivo de complicaciones aquellos con uso prolongado, dosis elevadas, combinación entre AINE, mayor tiempo de evolución de la enfermedad, uso concomitante con corticoides o anticoagulantes y alteraciones sistémicas serias de base. Se han observado lesiones en la mucosa en endoscopias que no suelen presentar clínica o suele ser inespecífica (dolor abdominal). En una revisión sistemática se observó que el ibuprofeno era el que se asociaba con menor riesgo; la indometacina, naproxeno, sundilac y AAS con riesgo moderado; y tolmetina, ketoprofeno y piroxicam los de mayor riesgo. Se recomienda la toma con el estómago lleno y el uso de gastroprotectores es controvertido, ya que evitan los síntomas pero no se ha visto que prevengan el efecto observado en la endoscopia.
- **Renales:** insuficiencia renal aguda por vasoconstricción renal, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar, aumento de la tensión arterial, anomalías de electrolitos y líquidos, incluye hiperpotasemia, hiponatremia y edema; y aumento de riesgo de cáncer de células renales.
- **Cardiovasculares:** infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, exacerbación de la insuficiencia cardíaca y efecto sobre los fármacos antiagregantes. Se ha descrito un aumento de riesgo de toxicidad cardiovascular.
- **Cutáneos:** erupciones, urticaria, eritema multiforme, fototoxicidad. Las reacciones graves y potencialmente mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica y el

TABLA 33.1. Analgésicos y AINE usados en reumatología pediátrica.

Fármacos	Dosificación	Máx. dosis (mg/día)	Tomas diarias	Observaciones
Derivado del para-aminofenol				
Paracetamol*	10 mg/kg/4 h o 15 mg/kg/6 h	4.000	Máx. 5	Interacción con warfarina (prolonga INR), isoniazida, fármacos inductores del CYP450
Agentes AINE¹				
Salicilatos				
Ácido acetil salicílico (AAS)	• Antiinflamatorio: < 25 kg: 80-100 mg/kg/día > 25 kg: 2.500 mg/m² • Antiplaquetario: 5 mg/kg/día	4.900	2-4	Enf. Kawasaki: dosis alta inicial y baja posterior. Niveles séricos terapéuticos (para terapia antiinflamatoria): 16-25 mg/dl (medida 5 días después del inicio de la terapia o alteración de la dosis, vigilar el salicilismo, síndrome de Reye)
Grupo de ácido propiónico				
Ibuprofeno*	30-40 mg/kg/día	2.400	3-4	Perfil de toxicidad/eficacia más favorable Asociado con meningitis aséptica en LES
Ketoprofeno	2-4 mg/kg/día	300	3-4	Perfil toxicidad/eficacia menos favorable
Naproxeno*	10-20 mg/kg/día	1.000	2	AINE con menor riesgo de cardiotoxicidad. Riesgo de pseudoporfiria en niños de piel clara
Derivados del ácido acético				
Diclofenaco	2-3 mg/kg/día	150	3	Potencia similar a indometacina Hepatotoxicidad
Indometacina*	1,5-3 mg/kg/día	150	3	Perfil toxicidad/eficacia menos favorable Útil en espondiloartropatías y fiebre/serositis de AIJS
Oxicams				
Meloxicam*	0,25 mg/kg/día	15	1	Dosis única diaria
Piroxicam	0,2-0,3 mg/kg/día	20	1	Perfil toxicidad/eficacia menos favorable Menos experiencia en niños pequeños
Nabumetona	30 mg/kg/día	2.000	1	Posible disolver en agua para obtener una suspensión
Derivados del pirazol				
Celecoxib	• > 2 años, 10-25 kg: 100 mg/día (2 tomas de 50 mg) • > 2 años, 25-50 kg: 200 mg/día (2 tomas de 100 mg)	200	2	Las cápsulas pueden abrirse y espolvorear sobre comida

LES: lupus eritematoso sistémico; AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica.

¹Los AINE se han relacionado con gastropatía, empeoramiento de la función renal e Inhibición reversible de función plaquetaria.

*Disponible en presentación líquida.

síndrome de Stevens-Johnson son poco frecuentes. Se han descrito casos de pseudoporfiria asociados a naproxeno, especialmente en niños con piel blanca y ojos azules (RR 2,96).

- **Musculoesqueléticos:** se está estudiando el posible efecto sobre las lesiones tendinosas. Los estudios en animales sugieren un impacto teórico adverso de

algunos AINE en la curación de las lesiones de tendones y ligamentos para los cuales se usan a menudo estos fármacos. Sin embargo, no hay datos en humanos publicados que demuestren tales efectos. También existen datos contradictorios sobre la falta de unión en fracturas óseas aunque no hay relación causal probada hasta el momento.

- **Respiratorios:** rara vez inducen problemas pulmonares, aunque se desconoce la incidencia real de los eventos adversos. Las principales reacciones pulmonares que pueden ocurrir incluyen broncoespasmo, que puede ser grave, e infiltrados pulmonares con eosinofilia.
- **Hematológicos:** incluye reacciones idiosincrásicas raras pero potencialmente graves, como la neutropenia y, con menos frecuencia, la anemia aplásica. Aumentan el riesgo de sangrado por varios mecanismos, ya que disminuyen la adhesión plaquetaria al interferir en la síntesis de prostaglandinas de las plaquetas, que es reversible salvo con AAS. Es especialmente problemático en pacientes con otros agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. Por otro lado, los AINE desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas, por lo que su efecto se potencia y aumenta así el riesgo de sangrado.
- **Neurológicos:** cefalea en un tercio de pacientes, fatiga, trastorno del sueño, hiperactividad. También se describen meningitis aséptica (especialmente con ibuprofeno y en LES), psicosis (descrito con indometacina y sundilaco), disfunción cognitiva, depresión, tinnitus (sobre todo con AAS), pérdida de audición y edema de córnea.
- **Anafilaxia:** reacción inmunológica mediada por Ig E. Los síntomas incluyen urticaria, angioedema, prurito generalizado, taquicardia o bradicardia, hipotensión, arritmias cardíacas, náuseas, vómitos, cefalea y mareos.
- **Malignidad:** su uso parece estar relacionado con disminución del riesgo de muchas neoplasias malignas, como el cáncer colorrectal, de próstata y de mama. Sin embargo, un estudio ha sugerido que pueden estar asociados con un mayor riesgo de cáncer de células renales, salvo la aspirina y el paracetamol.

GLUCOCORTICOIDES

Generalidades

Los corticoides son los antiinflamatorios más potentes que se conocen. Se utilizan en múltiples patologías y constituyen uno de los fármacos más usados para el control inicial de las enfermedades reumatológicas. Han constituido una de los grupos farmacológicos fundamentales para controlar la inflamación, pero sus efectos adversos, sobre todo cuando se administran a largo plazo, y el desarrollo de los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) ha disminuido su uso de forma importante. Hay 3 grandes formas de administrar los corticoides: a) intraarticulares, b) sistémica, fundamentalmente oral, en dosis diarias y c) en bolos intravenosos en ciclos de pocos

días. Además, también se usan por vía tópica en forma de colirio en los casos de uveítis asociados a enfermedades reumatológicas, sobre todo AIJ.

Los corticoesteroides o corticoides son hormonas secretadas en la corteza suprarrenal. Se dividen en glucocorticoides y mineralocorticoides. Los glucocorticoides, hidrocortisona o cortisol, son las hormonas que regulan funciones como la inflamación, el sistema inmune o el metabolismo de los hidratos de carbono junto con la respuesta a las situaciones de estrés. Los productos farmacológicos, prednisona o cortisona, deben metabolizarse en sus principios activos como prednisolona o hidrocortisona. Los mineralocorticoides regulan la homeostasis de electrolitos y líquidos. El patrón fisiológico lo marca la hidrocortisona y es la referencia sobre la que se compara el resto de los preparados farmacológicos. En este capítulo nos referiremos a los glucocorticoides como corticoides por su frecuente uso.

Mecanismo de acción

Entran en la célula a través de receptores lipofílicos (GRs tipoll) y se unen a receptores en el citoplasma. Una vez dentro, tienen un efecto genómico y otro no genómico. El genómico altera la transcripción de genes interfiriendo en la producción de citoquinas proinflamatorias y proliferación de linfocitos. Este es un efecto que tarda días en producirse. El no genómico se debe a fenómenos físico-químicos y es inmediato. Consiste en el bloqueo del metabolismo del ácido araquidónico, la inducción de apoptosis y disminución de maduración leucocitaria.

Sin embargo, como son fármacos similares a las hormonas secretadas por el organismo, tienen efectos en muchos sistemas. Inhiben la migración de los leucocitos y las reacciones inmunes estabilizando la membrana celular, pero, también, influyen en el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos, la función del sistema nervioso, vascular y renal y la integridad del sistema musculoesquelético.

Los corticoides tienen acción antiinflamatoria tanto en los estadios iniciales como tardíos de la inflamación. Disminuyen el edema, dilatación capilar, migración de leucocitos y actividad fagocitaria. Por otra parte, inhiben la proliferación de capilares y fibroblastos y el depósito de colágeno.

Farmacocinética

Los corticoides orales se absorben rápidamente en el tracto digestivo. La prednisona se metaboliza a prednisolona en el hígado y adquieren el máximo nivel en sangre al cabo de 2 horas. Su vida media varía según el preparado: los de acción corta (deflazacort) tienen una vida media de 8-12 horas, los de acción intermedia (pred-

TABLA 33.2. Características de los corticoides.

Fármaco	Equivalencia	Potencia respecto a hidrocortisona	Actividad mineralocorticoide	Vida media
Acción corta				
Hidrocortisona	20 mg	1	++	8-12 h
Prednisona	5 mg	4	+	12-36 h
Prednisolona	5 mg	5	+	12-36 h
Metilprednisolona	4 mg	5	0	12-36 h
Deflazacort	4 mg	5	0	12-36 h
Acción larga				
Dexametasona	0,75 mg	27	0	36-54 h
Betametasona	0,6 mg	33	0	36-54 h

nisona, prednisolona, metilprednisolona) 12-36 horas y los de acción prolongada (dexametasona) 36-72 horas. Se distribuyen de forma muy amplia por todo el organismo acumulándose principalmente en los músculos. Se metabolizan en el hígado y su eliminación principal es por la vía biliar.

Indicaciones y posología

Por regla general, se usan en las fases iniciales de la enfermedad, para su control rápido y posteriormente se aconseja usar la menor dosis efectiva y su retirada en cuanto sea posible. Lo más habitual es la administración por la mañana, en dosis única diaria, para mantener el ritmo circadiano de producción endógena y si es necesario un tratamiento prolongado, es mejor usar un régimen de administración alterna que disminuyen considerablemente los efectos adversos.

En los casos de AIJ se usan para mejorar la inflamación articular inicial, así como los síntomas generales de la forma sistémica, como pueden ser la fiebre, anemia grave, pericarditis, etc. A partir del desarrollo de los FAME, la duración de los tratamientos con corticoides se ha reducido de forma muy significativa. Se define como medicación puente, con el objetivo de dar tiempo a que los tratamientos con FAME sintéticos o biológicos hagan su efecto a largo plazo y poder retirar los corticoides. En las enfermedades más dependientes de los corticoides, como lupus eritematoso sistémico o miositis, también se usan los FAME como ahorradores de corticoides. Además, el control inicial de la artritis se puede conseguir mediante artrocentesis y posterior infiltración de corticoides intraarticulares de presentación depot. La principal indicación de corticoides en AIJ es en la forma sistémica y en síndrome de activación macrofágica (SAM).

En otras enfermedades de afectación multiorgánica o sistémica, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil, etc., los corticoides pueden ser necesarios a dosis mayores y durante periodos de tiempo prolongados. Es en estas situaciones donde tiene la máxima importancia encontrar la dosis menor que sea efectiva y, si es posible, usar dosis a días alternos. Las dosis recomendadas varían según la patología y la situación de cada paciente y precisa individualizar cada tratamiento. Según las recomendaciones para las vacunaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP y las publicadas por EULAR, se consideran dosis bajas de prednisona o equivalente a $< 0,5\text{--}2\text{ mg/kg/día}$ y dosis altas a $\geq 2\text{ mg/kg/día}$ o $\geq 20\text{ mg/día}$ durante 2 semanas. En adultos se consideran dosis bajas a: $\leq 7,5\text{ mg}$; dosis media a: $> 7,5\text{ y } < 30\text{ mg/día}$; dosis altas a: $\geq 30\text{ y } < 100\text{ mg/día}$ y muy altas a: $\geq 100\text{ mg/día}$. Las equivalencias entre los corticoides más empleados se recogen en la tabla 33.2 y las diferentes presentaciones en la tabla 33.3. La dosis de prednisona o equivalente que se recomienda como inicio de tratamiento es: $0,5\text{--}2\text{ mg/kg/día}$ (máximo 60 mg). Debido a la situación clínica a veces, puede darse cada 12 horas, preferentemente dosis única diaria con el desayuno y un inhibidor de la bomba de protones. El objetivo es preservar la síntesis endógena, fundamentalmente, por la noche.

En determinadas situaciones puede ser necesaria la administración de "pulsos" de altas dosis de metilprednisolona para conseguir un potente efecto antiinflamatorio y regenerar la membrana celular. La dosis de los pulsos es de $10\text{--}30\text{ mg/kg/dosis}$ (máximo 1 g). Puede administrarse de forma diaria durante 3 o 5 días o de forma alterna, con una dosis semanal durante 3 semanas. Los pulsos están especialmente indicados en los casos de afectación sistémica importante, serositis con derrame

TABLA 33.3. Presentaciones farmacéuticas.

Fármaco	Oral (mg)	Solución inyectable (mg)
Prednisona	2, 5, 10, 30, 50	
Prednisolona	Solución: 1 ml = 7 mg	
Metilprednisolona	4, 16, 40	8, 40, 125, 250, 500, 1.000
Dexametasona	1, 4, 8	4 mg/ml; 40 mg/5 ml
Deflazacort	6, 30	
Hexacetónido de triancinolona		20 mg/ml
Acetónido de triancinolona		40 mg/ml

TABLA 33.4. Supresión del eje en función del glucocorticoide.

Supresión adrenal	Dosis	Duración
Adultos		
Muy probable	Prednisona 20 mg/día Prednisona $\geq$ 5 mg/ 12 h Aspecto cushingoide	> 3 semanas Pocas semanas
Riesgo intermedio	Prednisona 10-20 mg/día Prednisona < 10 mg/día	< 3 semanas Pocas semanas
Poco probable	Prednisona a cualquier dosis Prednisona < 10 mg	< 3 semanas Días alternos
Niños		
Probable	Prednisona $\geq$ 2 mg/kg/día o > Prednisona 20 mg/día Prednisona 1 mg/kg/día	> 3 semanas > 3 semanas 30 días

pleural o pericárdico, SAM, escasa repuesta al tratamiento establecido o mala evolución de la enfermedad.

Para la realización de infiltraciones intraarticulares se usa la triancinolona en su forma de acetónida o hexacetónida. Esta última es la recomendada actualmente. Se usa para las articulaciones grandes. La dosis varía según la edad y la articulación. En muñeca se recomienda una dosis de 0,25-0,5 mg/kg; rodilla o cadera 1-1,5 mg/kg. En articulaciones pequeñas (metacarpofalángicas, interfalángicas) puede usarse 5-10 mg de acetato de metilprednisolona. Es aconsejable el lavado con suero fisiológico (1 ml) tras la infiltración.

Seguridad y eventos adversos

Los corticoides tienen múltiples efectos adversos y se relacionan con la dosis y duración del tratamiento, ya que cualquier dosis administrada superior a 0,1 mg/kg/día es superior a la producción fisiológica.

- **Supresión o insuficiencia adrenal por la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.** Las dosis

y su probabilidad de supresión se reflejan en la tabla 33.4. Ante riesgo de supresión adrenal el descenso de dosis debe ser progresivo y el patrón de descenso varía según la dosis y el tiempo de tratamiento. Cuanto mayor tiempo más lento debe ser el descenso y cuando la dosis sea baja interesa la pauta en días alternos. Influyen también la constitución física y étnica, las personas de raza negra tienen mayor probabilidad de supresión adrenal. Por lo general, se considera que todo tratamiento inferior a 1-10 días puede suspenderse sin pauta descendente. En los demás casos es obligado realizarla aunque no hay una pauta universalmente aceptada. En Pediamecum, para niños tratados con dosis antiinflamatorias, se recomienda la siguiente pauta descendente:

- Duración 7-14 días: ajustar a dosis única matutina y reducir 30% diario.
- Duración > 14 días: reducir 2,5-5 mg/día cada 3-7 días hasta 5 mg/m²/día, que se mantiene 3-7 días. Después dosis equivalente a hidrocortisona

5-7 mg/m²/día. Mantener dosis con control de cortisol y ACTH basales a primera hora del día y si los niveles son normales, suspender.

Cuando se han llevado a cabo tratamientos prolongados o hay aspecto cushingoide, se puede realizar la prueba de estimulación de ACTH. Si la diferencia es superior a 18 µg/dl se considera que el eje está indemne; y si es 10-18 µg/dl, puede retirarse el tratamiento manteniendo las pautas antiestrés. Cifras inferiores obligarían a mantener el tratamiento y hacer una reducción más prolongada. Las pautas antiestrés están indicadas siempre que se sospeche la posibilidad de escasa respuesta adrenal por la supresión de la administración exógena y puede durar hasta 12 meses tras la suspensión. Situaciones de estrés leve se consideran los cuadros febriles leves, procesos dentales, cirugía menor, etc. Situaciones de estrés grave son infecciones graves, cirugía mayor, vómitos con malestar general, etc. En estas situaciones está indicada el doble o triple dosis de la pauta de forma diaria.

- **Osteoporosis.** Aumentan la reabsorción de calcio y alteran la remodelación ósea, inhiben la formación de colágeno tipo I (componente de la matriz ósea) y disminuyen el anabolismo muscular inhibiendo el transporte de aminoácidos. En adultos, se considera que el riesgo de osteoporosis se produce a partir de 3-6 meses de tratamiento con dosis superiores a 2,5-7,5 mg de prednisona. En niños no hay una dosis ni tiempo establecidos. Varios trabajos refieren datos de Z-score < -2.0 DS en niños tratados durante más de 1 año. Los ciclos de prednisona oral o pulsos de metilprednisolona a lo largo de un año no generan descenso en el Z-score. Se aconseja realizar una densitometría periódicamente y estudio radiológico de la columna vertebral a todo niño que reciba corticoides de forma prolongada y debemos recomendarles dieta rica en calcio y ejercicio.
- **Supresión del crecimiento.** Uno de los efectos más graves del uso de corticoides a largo plazo. Inhiben la división y proliferación celular junto con la inhibición de la producción de Somatomedina C (Factor I de crecimiento insulina-like), dando como resultado un descenso en la proliferación de condrocitos. Se estima que dosis superiores de 3 mg/día de forma prolongada son suficientes para afectar al crecimiento.
- **Necrosis avascular/Osteonecrosis.** Es típico de los adultos. Hay pocos estudios que relacionen la existencia de osteonecrosis y tratamientos con corticoides por enfermedades reumatológicas en niños. En un estudio publicado por Horton DB en *BMJ*, en julio de 2017, encuentran que el riesgo de osteonecrosis en niños es indetectable.

- **Infecciones.** Los corticoides afectan al sistema inmune innato y adaptativo y aumenta así el riesgo de infecciones víricas y bacterianas. No está definida la dosis ni el tiempo de tratamiento de seguridad para evitar la inmunodepresión. El Comité Asesor de Vacunas de la AEP considera dosis inmunosupresoras de prednisona a partir de 2 mg/kg/día o 20 mg/día durante 2 semanas o 1 mg/kg/día durante 4 semanas. Respecto a las vacunas, las vivas atenuadas no deben ponerse un mes antes del inicio del tratamiento ni hasta 3 meses después de suspenderlo. El resto de las vacunas se pueden dar sin problema, siendo recomendable la vacunación completa frente al neumococo y la antigripal anual.
- **Hiperglucemia.** Es especialmente complicado su uso en pacientes diabéticos. Aumentan el apetito con ganancia de peso. Tratamientos prolongados producen aspecto cushingoide con "cara de luna llena" y estrías cutáneas.
- **Sistema nervioso central.** La alteración de la glucemia, electrolitos y sistema vascular pueden afectar al funcionamiento del SNC y producen reacciones psicóticas con alteraciones del comportamiento, crisis de manía y depresión, etc. También es frecuente la presencia de irritabilidad e insomnio. El pseudotumor cerebri es raro a las dosis que se usan en reumatología, pero pueden ocurrir durante el descenso y retirada del tratamiento.
- **Hipertensión. Hiperlipemia.**
- **Alteraciones hematológicas.** Pueden reducir los linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos; y aumentar los neutrófilos o producir policitemia.
- **Miopatía/atrofia muscular.** Se produce por afectación fundamental de las fibras tipo IIB. No suele asociar elevación de enzimas musculares y presenta un patrón miopático en el electromiograma. Produce dolor y debilidad muscular proximal.
- **Cataratas/Glaucoma.** Las cataratas se pueden producir con dosis equivalentes de prednisona mayores de 9 mg/m²/día durante 1 año. En los niños es muy rara la presencia de glaucoma, pero conviene vigilarlo.
- El principal efecto secundario de las infiltraciones articulares es la atrofia muscular y fundamentalmente, la subcutánea en el punto de inyección.

BIBLIOGRAFÍA

- Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2019; 39: 13-27.
- Becker ML, Lovell D, Leeder SJ. Pharmacology and drug therapy: nonbiologic therapies. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (editores). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed: Elsevier; 2016. p. 140-60.

- Bou R, Adan A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 777-85.
- Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 1095-110.
- Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 27.
- Friedrichsdorf SJ, Giordano J, Desai Dakoji K, Warmuth A, Daughtry C, Schulz CA. Chronic pain in children and adolescents: Diagnosis and treatment of primary pain disorders in head, abdomen, muscles and joints. *Children (Basel)*. 2016; 3: E42.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34,701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1240-8.
- Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, et al. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2017; 389: 909-16.
- Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, et al; Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 122-31.
- von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2014; 12: 289-99.

FAME no biológicos

Isabel Pastora Granados Bautista, Begoña Losada Pinedo

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) son parte fundamental del tratamiento de las enfermedades reumáticas pediátricas. Dentro de este grupo, el metotrexato es el fármaco más usado, y se cuenta con experiencia de uso en distintas entidades como uveítis, vasculitis, dermatomiositis juvenil, lupus eritematoso sistémico, etc., aunque donde más evidencia existe es como tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ).

METOTREXATO

Mecanismo de acción

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico e inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHFR) aunque sus mecanismos de acción se conocen solo parcialmente. También podría inhibir la timidilato sintasa (TS) e interferir con las reacciones de metilación, especialmente las involucradas en la síntesis de timidilato (TMP) y desoxinucleótidos de purina, que son componentes esenciales del ADN.

A nivel intracelular, MTX actúa a distintos niveles, además de su acción antimetabolito. Modula la acción de muchas de las células que participan en los procesos de inflamación, y afecta a la producción de varias citoquinas: reduce la producción de TNF- α (factor de necrosis tumoral), IFN- γ (interferón gamma), interleuquinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6 e IL-8). Al reducir la producción endotelial de moléculas de adhesión, también podría reducir la permeabilidad del endotelio vascular y podría también reducir el daño endotelial por neutrófilos.

Farmacología

Existe una gran variabilidad inter e intraindividual en la absorción y farmacocinética tras su administración. Esa variabilidad se ha relacionado con varios factores, como las diferencias en el primer paso hepático (diferencias en

la actividad de enzimas implicadas en la transformación de MTX a 7-OH-MTX) o la administración concomitante con fármacos que compiten por la unión a albúmina sérica (como salicilatos o anticonceptivos orales).

Además, una vez dentro de la célula, el MTX, por acción de la enzima poliglutamato-sintetasa, se transforma en MTX-poliglutamato (MTXPG). Estudios recientes han encontrado que el efecto de MTX en pacientes con AIJ se asociaría con la concentración de MTXPG intracelular, y la variabilidad genética en la actividad de la enzima conversora podría explicar las diferentes respuestas individuales.

La farmacocinética del metotrexato es trifásica. La primera fase, rápida, representa la distribución tisular y aclarado renal. La segunda, más prolongada, debido a una lenta liberación desde los tejidos, la reabsorción tubular y recirculación enterohepática. Finalmente, la tercera fase es plana entre las dosis semanales, reflejando la liberación gradual desde los tejidos.

La vida media de MTX es de unas 6 horas, y al excretarse fundamentalmente por el riñón, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular, requiere ajuste de dosis en pacientes con filtrado glomerular < 60 ml/min.

Eficacia

Metotrexato se recomienda como primer fármaco inductor de la remisión en AIJ por su eficacia y perfil de seguridad demostrados. En otras entidades (conectivopatías, vasculitis...) se usa tanto como ahorrador de esteroides como tratamiento de la afectación articular.

La mayoría de estudios prospectivos y ensayos clínicos han demostrado su eficacia en distintas categorías de AIJ y se han desarrollado diferentes consensos para homogeneizar su uso. También se han estudiado posibles factores de peor respuesta, fundamentalmente en AIJ de curso poliarticular, donde se encontró que el subgrupo de pacientes con mayor duración de la enfermedad, ANA

negativo, mayor discapacidad y afectación de carpos presentaban una peor respuesta a los 6 meses de iniciar el tratamiento.

Las recomendaciones de uso en AIJ dependen de la categoría, en general en formas monoarticulares se reserva para fallo a infiltraciones de glucocorticoides y AINE. En formas oligo o poliarticulares (categorías AIJ poliarticular factor reumatoide positivo o negativo, AIJ psoriásica o artritis relacionada con entesitis con afectación poliarticular, o AIJ sistémica sin componente sistémico) se recomienda su uso como primera línea de tratamiento, en monoterapia o en combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides (GC) (Tabla 34.1).

Además, se puede utilizar en combinación con otros FAME o con fármacos biológicos si el paciente lo precisa.

En cuanto a la interrupción del tratamiento, se considera en caso de ineficacia tras escalada de dosis, efectos adversos/intolerancia y una vez alcanzada la remisión.

Los datos de un ensayo clínico muestran resultados similares al suspender MTX a los 6 o a los 12 meses tras alcanzar remisión, por lo que no estaría indicado prolongar el tratamiento más de 6 meses tras la remisión.

Posología

Tras distintos estudios, y apoyado también en la experiencia clínica, la dosis de inicio recomendada es entre 10 y 15 mg/m²/semana con escalada de dosis si el paciente lo precisa hasta máximo de 25 mg/semana, aunque en pacientes con indicación por AIJ con afectación poliarticular o con uveítis se recomienda empezar directamente con dosis de 15 mg/m²/semana.

En cuanto a la vía de administración, se suele iniciar por vía oral, y para prevenir efectos secundarios se aconseja añadir un suplemento de ácido fólico o folínico (5 mg un día en semana, al menos 24 horas después de metotrexato, o 1 mg/d todos los días excepto el de la toma de metotrexato). Se conoce, por estudios realizados, que la biodisponibilidad de la administración oral y subcutánea es similar hasta dosis de 15 mg/m²/semana, pero a dosis mayores se recomienda el uso directamente de la forma subcutánea por mayor eficacia y tolerabilidad.

En cualquier caso, las decisiones respecto a la vía de administración y la dosis inicial deben ser valoradas con el paciente y la familia, según sus preferencias y circunstancias.

Monitorización

Previamente al inicio del tratamiento, deben tenerse en cuenta una serie de factores del paciente y un estudio basal previo, que incluirá, al menos:

TABLA 34.1. Indicación de metotrexato en AIJ (± AINE o GC).

Tipo de afectación	Indicación
Monoarticular	Difícil abordaje/mala respuesta a infiltraciones intraarticulares de GC
Oligoarticular	Indicación en primera línea (excepto respuesta a infiltración en monoarticulares)
Poliarticular	• AIJ psoriásica • Artritis asociada con entesitis • AIJ sistémica
Uveítis	Fallo a primera línea de tratamiento tópico

AIJ: artritis idiopática juvenil; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; GC: glucocorticoides.

- Hemograma, con recuento leucocitario.
- Bioquímica con función renal (creatinina) y función hepática (niveles de enzimas hepáticas).
Y se aconseja además, solicitar:
- Reactantes de fase aguda.
- Serologías de virus de hepatitis B y C.
- En mujeres adolescentes: test de embarazo.
- Mantoux en los 6 meses previos.

En cuanto a condiciones previas que contraindican el inicio del tratamiento se encontrarían: alergia al fármaco o excipientes, hepatopatía previa, insuficiencia renal, abuso de alcohol, citopenias preexistentes, embarazo y lactancia e infecciones graves, fundamentalmente.

La monitorización, una vez comenzado el tratamiento, además del control clínico periódico al paciente, debe consistir en la realización de analíticas de control, que incluyan hemograma y perfil hepático, al menos, al mes del inicio del tratamiento y posteriormente con cada incremento de dosis. Para el control del paciente con dosis estables, se puede hacer un seguimiento analítico cada 3-4 meses.

Efectos adversos

Los efectos adversos potenciales son múltiples. Cualquier signo o síntoma de toxicidad requiere una disminución de la dosis o una suspensión del metotrexato puesto que la aparición y la frecuencia de las reacciones adversas dependen de la dosis.

Los más relevantes son hematológicos y gastrointestinales.

Las citopenias hematológicas, (leucopenia, pero también anemia y trombocitopenia) y la elevación de enzimas hepáticas son la razón por la que hacemos controles ana-

líticos. Uno de cada 10 niños tiene epigastralgia, náuseas o vómitos en las 24-48 horas tras la administración. La suplementación con ácido fólico, tomarlo con el estómago vacío y/o el ajuste de dosis pueden mejorar los efectos adversos gastrointestinales.

También se describen, aunque con menos frecuencia, otras alteraciones del tracto digestivo (úlceras orales, diarrea), cambios cutáneos (exantema, prurito), síntomas del sistema nervioso como cefalea y somnolencia o alteraciones pulmonares como neumonitis intersticial que a menudo se asocia a eosinofilia. Además, en algunas ocasiones (mucho menos frecuente) puede aparecer caída de pelo, que puede ser causa de preocupación en el paciente o la familia.

La administración subcutánea de metotrexato se tolera bien localmente, con la administración intramuscular se han descrito reacciones locales o lesiones.

El metotrexato es teratogénico, por lo que se debe proporcionar información a los adolescentes sexualmente activos. Se debe evitar por completo el consumo de alcohol.

SULFASALAZINA

Mecanismo de acción

La sulfasalazina o salazopirina (SLZ) es un compuesto de ácido salicílico y sulfapiridina. Se utiliza solo por vía oral y se absorbe solo una pequeña parte (menos del 20%). En España no existe presentación con cubierta entérica y probablemente eso condiciona una peor tolerancia.

Ejerce su acción antiinflamatoria por diferentes mecanismos. Por una parte, disminuiría el crecimiento bacteriano y, por tanto, la presentación de antígenos bacterianos. Además, interfiere con múltiples enzimas que son determinantes en los procesos inflamatorios como la formación de leucotrienos y prostaglandinas, y reduce los niveles de citoquinas como IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6 e INF- γ .

Farmacología

Su vida media es de entre 5 y 10 horas. Se metaboliza primero por la flora intestinal que lo desdobra en sus dos componentes activos. La sulpiridina se metaboliza después en el hígado y se elimina sobre todo por la orina. El ácido aminosalicílico se elimina casi en su totalidad en heces.

Eficacia

Está especialmente indicado en las espondiloartropatías juveniles. En algunos estudios se ha encontrado mejoría frente a placebo pero no frente a metotrexato en AIJ oligoarticular y poliarticular.

Posología

La dosis recomendada es de 30-50 mg/kg y día, dividido en dos o tres dosis, en comprimidos de 500 mg. Se inicia habitualmente a dosis bajas (10-15 mg/kg/día), incrementando semanalmente hasta alcanzar la dosis completa. Se debería observar una respuesta clínica satisfactoria entre 4 y 8 semanas tras iniciar el tratamiento.

Monitorización y efectos adversos

Los efectos adversos que aparecen hasta en un tercio de los pacientes (náuseas, diarrea, exantema) son transitorios y reversibles al suspender el tratamiento.

También se debe observar la aparición de otras alteraciones dermatológicas, como úlceras orales o dermatitis, y se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson.

Se debe controlar con analíticas periódicas hematológicas (leucopenia, trombopenia, aplasia medular o incluso anemia megaloblástica).

Se puede mantener durante el embarazo y la lactancia.

LEFLUNOMIDA

Mecanismo de acción y farmacología

La leflunomida es un inmunomodulador que inhibe la síntesis de pirimidina. Es un inhibidor de la proliferación y activación de linfocitos T.

Se absorbe bien por vía oral y se transforma en un metabolito activo (A771726) en la pared del intestino delgado, hígado y plasma. Se absorbe entre el 80% y el 90% de la dosis y se une a la albúmina. Presenta una vida media muy larga (puede persistir en el suero hasta dos años). Se secreta por la bilis y posteriormente se elimina en orina y en heces.

El A771726 impide la proliferación de linfocitos activados y esto produce una depleción de pirimidina intracelular con reducción en la síntesis de ARN.

Eficacia y posología

Aunque no está aprobado su uso en niños, en un estudio en AIJ poliarticular ha demostrado su eficacia en AIJ pero no es superior al metotrexato.

Se utiliza fuera de ficha técnica en la práctica en adolescentes con más de 40 kg de peso que no toleran el metotrexato o debido al incumplimiento terapéutico tienen enfermedad activa. La dosis única diaria es de 20 mg; se han utilizado dosis de 10 mg en niños pequeños en ensayos aunque no está clara su eficacia.

Monitorización y efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes pero menos graves son alopecia, náuseas y diarrea (10-15%), úlceras

TABLA 34.2. Resumen fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

FAME	Metotrexato	Sulfasalazina	Leflunomida
Dosis	10-15 mg/m ² /semana	30-50 mg/kg/día en 2 tomas	10-20 mg al día
Vía	Oral, subcutánea	Oral	Oral
Presentaciones	Comprimidos 2,5 mg, jeringa precargada, pluma (diferentes dosis hasta 25 mg)	Comprimidos 500 mg	Comprimidos 10 y 20 mg
Indicaciones	- AIJ - Uveítis - Vasculitis	AIJ tipo artritis entesitis, mayores de 9 años	AIJ poliarticular, > 40 kg
Efectos adversos	- Citopenias hematológicas - Náuseas, vómitos	- Digestivos (náuseas, diarrea) - Exantema - Citopenias hematológicas	- Alopecia - Náuseas y diarrea - Alt. enzimas hepáticas - Úlceras orales

orales y aumento de enzimas hepáticas. La alteración de transaminasas se estima que ocurre en torno a un 5% de los casos pero requiere especial atención y valoración de condiciones previas como enfermedad hepática previa, hepatitis víricas o consumo de alcohol. La leucopenia es más rara pero se recomienda control analítico.

Leflunomida presenta interacciones farmacológicas con varios grupos de fármacos (aumenta los niveles plasmáticos de fármacos como fenitoína, tolbutamina y warfarina).

Está contraindicada en embarazo y lactancia, por lo que se recomienda información para adolescentes sexualmente activos.

BIBLIOGRAFÍA

- Becker M, Gaedigk R, Van Haandel L, Thomas B, Lasky A, Hoeltzel M, et al. The effect of genotype on methotrexate polyglutamate variability in juvenile idiopathic arthritis and association with drug response. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 276-85.
- Calvo I, Antón J, Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84: 177.e1-8.
- Cassidy M, Petty R, Laxer R, Lindsley C. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier and Saunders; 2016.
- Ferra G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16: 46.
- Foell D, Wulffraat N, Wedderburn L, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs. 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission. *JAMA.* 2010; 303: 1288-93.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, 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: 1043-9.
- Niehues T, Horneff G, Michels H, Höck MS, Schuchmann L; Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR); Pediatric Rheumatology Austria. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: A consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int.* 2005; 25: 169-78.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. 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: 2191-201.
- Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ.. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: A systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52: 825-31.
- Vilca I, García Munitis P, Pistorio A, Ravelli A, Buoncompagni A, Bica B, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1479-83.

Inmunomoduladores e inmunosupresores clásicos

Francisco Javier Nóvoa Medina, María Teresa Angulo Moreno

INTRODUCCIÓN

Los inmunomoduladores e inmunosupresores constituyen el primer escalón terapéutico del tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS). Van a realizar una regulación del sistema inmune para suprimir la inflamación y la respuesta inmune, alcanzar una remisión clínica de la enfermedad, evitar secuelas y desempeñar un papel ahorrador de corticoides.

Los fármacos que se consideran inmunosupresores clásicos se caracterizan por tener un mecanismo de acción lento y ejercer su acción previniendo la división celular o mediante toxicidad celular. Este grupo de medicamentos está constituido por la azatioprina, el micofenolato mofetilo, los agentes alquilantes y los anti-calcineurínicos.

Los fármacos inmunosupresores, debido a su mecanismo de acción, incrementan el riesgo de infecciones y requieren de unos controles analíticos periódicos (Tabla 35.1).

Se ha descrito que los fármacos antimaláricos más que ejercer una acción inmunosupresora presentan una acción inmunomoduladora, por lo que los incluiremos en el grupo de fármacos inmunomoduladores.

FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Antimaláricos

La hidroxicloroquina (HCQ) y la cloroquina (CQ) son los antimaláricos que más se emplean en reumatología. Debido a su menor toxicidad, está más extendido el empleo de la HCQ.

Mecanismo de acción y farmacología

Presentan una gran variedad de efectos fisiológicos, pero realmente no se conocen exactamente cuáles son sus mecanismos de acción. Se ha descrito que más que una acción inmunosupresora presentan una acción

inmunomoduladora. Entre sus mecanismos de acción conocidos destaca el efecto antiinflamatorio en la pared vascular, hipolipemiente, antiagregante plaquetario y supresor de la activación de los *toll-like receptors*.

Los antimaláricos son medicamentos de rápida absorción intestinal que presentan mayor concentración tisular que plasmática, teniendo especial predilección por los tejidos ricos en melanina. Su eliminación es fundamentalmente renal.

La dosis recomendada de HCQ es 5 mg/kg/día (dosis máxima 400 mg/día) y de CQ es 2,3 mg/kg/día (dosis máxima 155 mg de CQ base [250 mg de difosfato de CQ]).

Indicaciones

Su principal indicación es el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) juvenil y neonatal. También se emplean en el síndrome antifosfolípido juvenil, en el síndrome de Sjögren y en el manejo de las manifestaciones cutáneas de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) juveniles.

Seguridad

A las dosis recomendadas, los efectos secundarios son muy raros. Van a depender fundamentalmente del antimalárico empleado y de la dosis acumulada. Los efectos secundarios más leves y frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, anorexia).

La HCQ presenta menos efectos secundarios que otros antimaláricos. A partir del quinto año de su empleo son necesarios los controles oftalmológicos periódicos para monitorizar su posible toxicidad retiniana.

Otros efectos secundarios menos frecuentes son el prurito, la miopatía con debilidad proximal de miembros inferiores, la coloración de piel y mucosas y la afectación cardíaca.

Su empleo es seguro durante el embarazo y la lactancia.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un profármaco de la 6-mercaptopurina (6-MP) que va a inhibir la síntesis *de novo* de las purinas. La AZA ha reemplazado a la 6-MP en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Mecanismo de acción y farmacología

La AZA va a interferir en la síntesis y reparación de ADN. Su efecto inmunosupresor se relaciona con la inhibición de la división del linfocito T y en una disminución en la síntesis de anticuerpos.

Se absorbe a nivel intestinal y es metabolizada a nivel hepático y por los eritrocitos, entre otras enzimas, por la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) a 6-MP. Su eliminación es por vía renal.

La dosis habitual empleada en niños es 2-2,5 mg/kg/día (dosis máxima 150 mg/día).

Indicaciones

La AZA se emplea fundamentalmente como tratamiento de mantenimiento en las formas proliferativas de la afectación renal del LES juvenil, aunque su uso se extiende a otras manifestaciones del LES juvenil.

También se emplea en el manejo de las MII juveniles, vasculitis (vasculitis ANCA asociada (VAA), poliarteritis nodosa), enfermedad de Behçet juvenil y síndrome de Sjögren juvenil.

Seguridad

Los efectos secundarios se correlacionan con los niveles tisulares, no con los niveles plasmáticos.

Los efectos secundarios más frecuentes son a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos) y hepático. La toxicidad medular se relaciona con variantes genéticas de la TPMT que incrementan la concentración intracelular de 6-tioguanina nucleótido (6-TGN). La determinación de los niveles de TPMT, así como del genotipo, orientan sobre la dosis efectiva para cada paciente.

También se puede ajustar la dosis de AZA según el recuento de neutrófilos (evitar la neutropenia) y el aumento del volumen corpuscular medio (VCM). Si el VCM no alcanza incrementos de 3-8 fl y 6-8 fl a los 3 y 6 meses respectivamente, se puede aumentar la dosis 0,5 mg/kg/día; sin embargo, si el incremento es superior a dichos valores, habría que reducir la dosis 0,5 mg/kg/día.

Otros efectos secundarios menos frecuentes son la pancreatitis, la afectación cutánea y renal.

La AZA presenta interacciones medicamentosas con una gran cantidad de medicamentos comunes. Incrementa la toxicidad de los inhibidores de la xantina

oxidada. Aumenta el riesgo de toxicidad medular si se asocia a cotrimoxazol o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), incrementa la toxicidad general cuando se combina con aminosalicilatos (ácido acetil-salicílico, sulfasalazina), disminuye los efectos de la warfarina.

Se pueden administrar vacunas vivas en niños que tomen dosis de AZA inferiores a 1 mg/kg/día.

Su empleo durante el embarazo no está contraindicado, aunque pertenece a la clase D de la FDA. No se recomienda su empleo durante la lactancia materna.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un profármaco del ácido micofénolico (AMF) que cada vez se emplea más en el manejo de las enfermedades sistémicas autoinmunes.

Mecanismo de acción y farmacología

El MMF es un inhibidor selectivo, reversible y no competitivo de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa, enzima clave en la síntesis *de novo* de guanina, vía de la que son dependientes los linfocitos T y B para su proliferación. También inhibe la liberación de TNF-alfa y de óxido nítrico, aumentando la producción de IL-10.

El MMF presenta una rápida absorción intestinal con una alta biodisponibilidad. Se hidroxila a nivel hepático a AMF que se encuentra en sangre casi exclusivamente unido a la albúmina. El AMF sufre recirculación enterohepática, y es eliminado finalmente por vía urinaria y biliar.

Se comienza con una dosis inicial de 300 mg/m²/12 horas que se puede incrementar a 600 mg/m²/12 horas, siendo la dosis máxima 2-3 g/día.

Por vía oral debe administrarse en ayunas.

Indicaciones

El MMF se emplea fundamentalmente para el tratamiento de las manifestaciones renales y extrarrenales del LES juvenil, MII juveniles, esclerosis sistémica juvenil (afectación cutánea y pulmonar), tratamiento de mantenimiento en algunas formas de VAA juvenil y en la vasculitis aislada del sistema nervioso central juvenil.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes son a nivel gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, náuseas). Existe una formulación oral de AMF que puede presentar una mejor tolerancia gastrointestinal que el MMF. Otros efectos secundarios son la toxicidad medular (citopenias) y la elevación de enzimas hepáticas.

El empleo concomitante de inhibidores de la bomba de protones y antiácidos con hidróxidos de aluminio y magnesio disminuyen su absorción.

TABLA 35.1. Fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores.

Fármaco	Dosis y vía	Efectos adversos	Controles
Hidroxicloroquina	5 mg/kg/día, máximo 400 mg/día	Gastrointestinales Retinopatía Miopatía MMII Coloración piel y mucosas	Revisión oftalmológica basal y anual a partir del quinto año de tratamiento
Azatioprina	2-2,5 mg/kg/día, máximo 150 mg/día	Gastrointestinales Hepatotoxicidad Toxicidad medular Pancreatitis Neoplasias hematológicas y cutáneas	Hemograma, perfil hepático y renal c/4 semanas con el inicio del tratamiento; trimestral con dosis estable
Micofenolato mofetilo	300-600 mg/m ² /12 h, máximo 2-3 g/día	Gastrointestinales Toxicidad medular Hepatotoxicidad Neoplasias hematológicas	Hemograma, perfil hepático y renal c/4 semanas con el inicio del tratamiento y trimestral con dosis estable
Ciclofosfamida	Pulsos iv: 0,5-1 g/m ² c/2-4 semanas (en función del protocolo) vo: 1-2 mg/kg/día	Toxicidad medular Gastrointestinales Toxicidad gonadal Cistitis hemorrágica Neoplasia vesical, hematológicas y cérvix Alopecia	Hemograma, perfil hepático y renal antes de cada pulso iv. y al 12 ^o -14 ^o día post-pulso iv vo: Hemograma, perfil hepático y renal, c/4 semanas Sistemático y sedimento de orina c/3-6 meses
Ciclosporina	vo: 3-5 mg/kg/día dividido en dos tomas al día	Nefrotoxicidad Hipertensión arterial Hipertrofia gingival Hepatotoxicidad Hirsutismo Temblor Parestesias Alteraciones iónicas	Hemograma, iones, perfil hepático y renal c/4 semanas con el inicio del tratamiento y posteriormente c/8-12 semanas Control de las cifras de TA y niveles plasmáticos del fármaco
Tacrolimus	0,04-0,1 mg/kg/día	Nefrotoxicidad Hipertensión arterial Hipertrofia gingival Hepatotoxicidad Hirsutismo Temblor Parestesias Alteraciones iónicas	Hemograma, iones, perfil hepático y renal c/4 semanas con el inicio del tratamiento y posteriormente c/8-12 semanas Control de las cifras de TA

iv: intravenoso; vo: vía oral; MMII: miembros inferiores; c/: cada; TA: tensión arterial.

Se pueden administrar vacunas con virus inactivados. No deben administrarse vacunas de organismos vivos.

El MMF es teratogénico, pertenece a la clase D de la FDA. No se recomienda su uso durante la lactancia.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida (CFM) es uno de los fármacos más antiguos empleados en oncología y continúa siendo un pilar en el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas.

Mecanismo de acción y farmacología

La CFM es un derivado de la mostaza nitrogenada que pertenece a la familia de los agentes alquilantes (clorambucil, melfalán). Presenta un efecto independiente del ciclo celular, siendo las células más sensibles al tratamiento aquéllas que más rápidamente proliferan.

Se puede administrar por vía oral (vo) e intravenosa (iv). Presenta una alta absorción intestinal. Es metabolizada en el hígado por el citocromo p450 a sus formas activas. La eliminación es fundamentalmente por vía renal.

En pacientes con hemodiálisis es importante retrasar la diálisis hasta al menos 12 horas tras la administración iv del fármaco.

La CFM induce su propio metabolismo, ello ocasiona que su aclaramiento se incremente con la administración repetida y continuada de pulsos.

Indicación

La CFM está indicada en enfermedades autoinmunes que comprometan la vida, como por ejemplo las formas progresivas graves de nefritis lúpica y granulomatosis con poliangeítis.

También se emplea en otras afectaciones graves del LES juvenil, de la esclerosis sistémica juvenil y de la enfermedad de Behçet juvenil, así como en otros subtipos de VAA juvenil.

Existen varios protocolos de administración iv de la CFM en función de la patología (LES, VAA) y de la pauta del grupo de trabajo (NIH, Eurolupus, EUVAS). La dosis varía entre los 500-750 mg/m², con una dosis máxima de 1 g/m².

La dosis para la administración vo es 1-2 mg/kg/día.

Seguridad

El principal beneficio del empleo de la vía iv sobre la vo es que se consigue una menor dosis total o acumulada, disminuyendo la toxicidad con un porcentaje de éxito similar. El inconveniente es que asocia una mayor tasa de recidivas.

El efecto secundario más importante es la toxicidad medular (leucopenia, neutropenia, anemia, trombopenia). El nivel máximo de toxicidad medular ocurre entre el 8º y 14º día post-pulso iv de CFM, por lo que se recomienda realizar hemograma en este intervalo de tiempo y ajustar la dosis en función del recuento leucocitario. En caso de administración vo es necesaria la realización periódica de hemogramas.

Los efectos secundarios gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) son más frecuentes cuando se emplean dosis elevadas por vía iv, por lo que se recomienda la administración profiláctica de antieméticos.

La cistitis hemorrágica es la complicación vesical más frecuente, se relaciona con el efecto irritativo directo sobre la mucosa vesical de uno de los metabolitos de la CFM, la acroleína. Para reducir esta toxicidad se debe aportar hidratación abundante, administrar mercaptoetanol sulfonato de sodio (MESNA) y recomendar vaciamiento vesical frecuente.

La toxicidad ovárica es un factor importante a tener en cuenta. Existe una relación directa con la dosis acumulada de CFM y una relación inversa con la edad de la paciente. El empleo de análogos de las gonadotropinas puede proteger al ovario del efecto tóxico de la CFM, procediéndose a su administración entre el tercer y quinto

día de la menstruación. Tanto en niños como en niñas se puede considerar la realización de criopreservación de oocitos-óvulos o espermática.

El riesgo de desarrollo de cáncer asociado a la CFM parece estar relacionado con la dosis acumulada. El empleo rutinario de MESNA ha disminuido la incidencia de cáncer vesical. Las neoplasias más frecuentemente asociadas son la leucemia aguda y el cáncer de cervix.

La administración de cotrimoxazol previene la infección por *Pneumocystis jirovecii*.

Otros efectos secundarios son alopecia reversible, cardiotoxicidad y neumonitis intersticial.

Están contraindicadas las vacunas vivas, aunque existen algunas recomendaciones de expertos que aconsejan su administración en aquellos pacientes con dosis de CFM inferior a 0,5 mg/kg/día vo.

La CFM está contraindicada tanto en el embarazo (pertenece a la clase D de la FDA) como en la lactancia.

Anticalcineuríticos (ciclosporina A, tacrolimus)

La ciclosporina A (CyA) y el tacrolimus (TAC) son fármacos que proceden de los hongos y que van adquiriendo un papel cada vez más protagonista en el manejo de diversas enfermedades autoinmunes sistémicas.

Mecanismo de acción y farmacología

La CyA y el TAC son inhibidores de la calcineurina, enzima responsable de la activación y transcripción de la IL-2, proteína responsable de la estimulación del crecimiento y diferenciación de los linfocitos T.

El TAC es de 10 a 100 veces más potente que la CyA. Se puede administrar por vía tópica, vo e iv.

La absorción de ambos se realiza a nivel de intestino delgado, es lenta y escasa (20-30%). Son lipofílicos y por ello se distribuyen ampliamente por los tejidos corporales. La metabolización de ambos se realiza a nivel hepático, a través del citocromo p450. La excreción se realiza fundamentalmente por vía biliar y en menor medida por vía renal.

Indicación

Ambos medicamentos tienen indicación en ficha técnica para su empleo en el trasplante de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos y en la dermatitis atópica. Los agentes anticalcineuríticos han sido recomendados para el tratamiento de las MII juveniles y casos seleccionados de nefritis lúpicas.

La CyA presenta indicación en uveítis endógenas y relacionadas con la enfermedad de Behçet. La dosis de CyA habitualmente empleada es 3-5 mg/kg/día repartida en dos tomas. En pacientes con uveítis se llegan a emplear dosis más altas.

La dosis de TAC empleada vía oral oscila entre 0,04-0,1 mg/kg/día. En función de la formulación de presentación se puede administrar 1-2 veces/día.

Seguridad

En general, los fármacos anticalcineúricos se toleran bien con escasa toxicidad grave. Los efectos adversos más importantes asociados son la hipertensión y la nefrotoxicidad, por lo que se debe tener precaución en el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos.

Otros efectos adversos leves son alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), hipertricosis, hiperplasia gingival, temblor, parestias, hiperpotasemia, hiperuricemia e hiperlipidemia.

Presentan muchas interacciones farmacológicas debido a su metabolismo por el citocromo p450. Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem) o nicardipino, amiodarona, macrólidos (eritromicina, claritromicina), antifúngicos azoles, alopurinol o colchicina incrementan su concentración plasmática. Inductores de las enzimas hepáticas tipo rifampicina, fenitoína, fenobarbital, naftalina, barbitúricos o sulfinpirazona reducen su concentración plasmática.

Se pueden administrar vacunas vivas en pacientes con dosis de CyA inferior a 2,5 mg/kg/día.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvaro-Gracia Álvaro JM, García Arias M. Fármacos modificadores de la enfermedad. Inmunosupresores. En: Alperi López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R, Hernández Cruz B, Medina Luezas J, Muñoz Fernández S, et al (editores). Manual SER de enfermedades reumáticas, 6ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2014. p.163-172.
- Becker ML, Lovell D, Leader SJ. Pharmacology and drug therapy: nonbiological therapies. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editores). Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016. p. 140-60.
- Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 329-40.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1788-96.
- Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1965-73.
- Grott N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in pediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17: 46.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, et al. EULAR recommendations for the vaccination in pediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1704-12.
- Higgins GC. Complications of treatments for pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 827-54.
- Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; 31: 576-95.

FAME biológicos

Eugenia Enríquez Merayo, Jaime de Inocencio Arocena

INTRODUCCIÓN

Los fármacos biológicos se definen como medicamentos obtenidos de microorganismos vivos u otras fuentes biológicas mediante una variedad de técnicas, entre las que se incluyen las biotecnológicas y el ADN recombinante. El principal beneficio de las utilizadas en Reumatología es que van dirigidas contra dianas terapéuticas muy específicas, inicialmente citocinas responsables de la inflamación articular o tisular, como el $\text{TNF}\alpha$, la interleucina (IL) 1 o la IL-6, posteriormente contra moléculas coestimuladoras (CD80/86), o distintos receptores implicados en la función celular (CD20, BlyS) o en la transmisión intracelular de señales de activación mediadas por citocinas (Janus quinasas)

El pronóstico de las enfermedades reumatológicas en la infancia ha cambiado drásticamente en los últimos años gracias a la aparición de nuevos fármacos, sobre todo para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ). Desde la aprobación en 1999 del primer anti- $\text{TNF}\alpha$ para la AIJ hemos asistido a una revolución en el manejo de esta enfermedad, disponiendo de una alternativa terapéutica para el 30-40% de los pacientes refractarios a metotrexato (MTX); su utilidad en otras patologías, como las enfermedades autoinflamatorias o las enfermedades autoinmunes sistémicas, ha supuesto un punto de inflexión importante en el futuro de los niños con enfermedades reumatológicas.

FÁRMACOS ANTI- $\text{TNF}\alpha$

$\text{TNF}\alpha$ fue la primera citocina proinflamatoria que se demostró que estaba implicada en el desarrollo y mantenimiento de la artritis, siendo su bloqueo muy efectivo en el tratamiento de la AIJ y de numerosas enfermedades inflamatorias.

Etanercept

Enbrel® (etanercept) fue el primer anti- $\text{TNF}\alpha$ aprobado por la FDA en el año 1999. Es una proteína dimérica cons-

truida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral. Es el biológico más empleado para AIJ; de acuerdo con el registro Pharmachild, el registro internacional más extenso de biológicos en AIJ con más de 8.000 pacientes, más del 42% de los pacientes con biológico reciben etanercept (ETN). Esto es así porque este fármaco ha demostrado su eficacia y seguridad en numerosos estudios en niños a partir de los 2 años con diferentes formas de AIJ, tanto en combinación como en monoterapia, dado su bajo perfil inmunogénico.

Los biosimilares de ETN, Benepali® y Erelzi® tienen, como cualquier biosimilar, las mismas indicaciones que el fármaco original y ya están comercializados en España. Estos fármacos solo están disponibles como jeringa precargada de 25 mg y 50 mg, y como pluma precargada de 50 mg. Por lo tanto, no es posible administrarlos en pacientes pediátricos que necesiten una dosis inferior a 25 mg o 50 mg.

Adalimumab

El adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que bloquea tanto la forma soluble del $\text{TNF}\alpha$ como la unida a la membrana. Humira® se aprobó por la FDA en el año 2008 y actualmente tiene indicación en AIJ (Tabla 36.1) y uveítis pediátricas. La presencia de anticuerpos anti-adalimumab se podría asociar a una pobre respuesta al fármaco. Según diferentes registros, alrededor del 20% de los pacientes con AIJ que siguen tratamiento con biológicos reciben ADA.

Los fármacos biosimilares de ADA aprobados por la EMA con indicación pediátrica son Amgevita®, Cyltezo®, Halimatoz®, Hefiya®, Hulio®, Hyrimoz® e Imraldi®, aunque todavía no están comercializados.

Infliximab

El infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 quimérico murino-humano, que blo-

TABLA 36.1. Fármacos biológicos en Pediatría. Vía de administración, dosificación e indicaciones.

Fármaco	Vía adm.	Dosis	Indicaciones
Etanercept	sc	0,8 mg/kg (máx. 50 mg) una vez a la semana	AIJ poliarticular y oligoarticular extendida en > 2 años AIJ psoriásica y ArE en > 12 años
Adalimumab	sc	24 mg/m ² /14 días (máx. 40 mg). En < 30 kg 20 mg, en ≥ 30 kg 40 mg/14 días	AIJ poliarticular > 2 años ArE > 6 años Uveítis pediátrica
Infliximab	iv	6 mg/kg/8 semanas iv (inicialmente dosis de carga semanas 0-2-6)	No autorizado para uso pediátrico
Golimumab	sc	50 mg o 30 mg/m ² una vez al mes	AIJ poliarticular > 40 kg
Certolizumab pegol	sc	400 mg dosis de carga en las semanas 0, 2 y 4. Después 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas	No autorizado para uso pediátrico
Anakinra	sc	- AIJs: < 50 kg: 1-2 mg/kg/d > 50 kg 100 mg/d - CAPS: de 1-2 mg/kg/d (inicial) a máx. 8 mg/kg/d	AIJ sistémica y CAPS > 8 meses y > 10 kg
Canakinumab	sc	- AIJ sistémica cada 4 sem: ≥ 7,5 kg: 4 mg/kg (máx. 300 mg) - CAPS cada 8 semanas: ≥ 7,5 kg y < 15 kg: 4 mg/kg ≥ 15 kg y ≤ 40 kg: 2 mg/kg > 40 kg: 150 mg - TRAPS, HIDS/MKD y FMF cada 4 semanas: ≥ 7,5 kg y < 40 kg: 2 mg/kg > 40 kg: 150 mg	AIJ sistémica: Autorizado en > 2 años Enf. autoinflamatorias. Autorizado en > 2 años como tratamiento de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF
Rilonacept	sc	Dosis inicial 4,4 mg/kg (máx. 320 mg), después 2,2 mg/kg semanal hasta un máx. de 160 mg	No autorizado para uso pediátrico
Tocilizumab	iv sc	- AIJ sistémica: ≥ 30 kg: 8 mg/kg cada 14 días; < 30 kg: 12 mg/kg cada 14 días - AIJ poli, AIJ oligo extendida iv: < 30 kg: 10 mg/kg/28 días ≥ 30 kg: 8 mg/kg/28 días; - AIJ poli preparado sc: < 30 kg: 162 mg/3 sem. ≥ 30 kg: 162 mg/2 sem.	AIJ sistémica, AIJ poliarticular y AIJ oligoarticular extendida en > 2 años. Administración sc no autorizada para uso pediátrico
Sarilumab	sc	No está determinada la dosis pediátrica	No autorizado para uso pediátrico
Abatacept	iv (sc)	10 mg/kg/4 semanas (máx. 1 g) iv. Inicialmente dosis de carga a las semanas 0-2-4	AIJ Poliarticular en pacientes ≥ 6 años con respuesta inadecuada a otros FAME, incluyendo al menos un inhibidor del TNF, en combinación con MTX
Secukinumab	sc	150 mg las semanas 0,1,2,3,4 y después cada mes	No autorizado para uso pediátrico
Ustekinumab	sc	45 mg cada 12 semanas (dosis de carga de 45 mg las semanas 0 y 4)	No indicación en AIJ. Psoriasis cutánea > 12 años
Rituximab	iv	500-750 mg/m ² (máx. 1.000 mg) iv a las 0 y 2 semanas, o 375 mg/m ² 4 dosis semanales	No autorizado para uso pediátrico
Belimumab	iv (sc)	10 mg/kg cada 4 semanas (dosis de carga las semanas 0, 2 y 4)	No autorizada para uso pediátrico
Tofacitinib	vo	5 mg/12 horas	No autorizada para uso pediátrico
Baricitinib	vo	2-4 mg cada 12 horas	No autorizada para uso pediátrico

Vía adm.: vía de administración; sc: subcutánea; iv: intravenoso; vo: vía oral.

quea tanto la forma soluble del TNF α como la unida a membrana. No está aprobado para su uso en pacientes con AIJ, pero existe un ensayo clínico de 2007 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que sugería que Remicade® era efectivo en el tratamiento de la AIJ poliarticular. De acuerdo con este ensayo clínico, las reacciones infusionales fueron más frecuentes en pacientes que recibían las dosis más bajas de las dos utilizadas (3 y 6 mg/kg). Asimismo, la estructura quimérica de IFX favorece el desarrollo de anticuerpos anti-infliximab, lo que parece que podría disminuirse con su administración en biterapia con metotrexato. Actualmente hay un ensayo clínico en marcha que compara diferentes estrategias de tratamiento en pacientes con AIJ poliarticular agresiva de inicio reciente (IFX+MTX, combinación fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad –FAME– y MTX en monoterapia).

A pesar de la ausencia de indicación en AIJ, múltiples estudios y la práctica clínica han demostrado su utilidad en el tratamiento de pacientes con AIJ poliarticular y con uveítis asociada a AIJ, por lo que entre un 1,7% y un 8% de los pacientes con AIJ reciben IFX.

Dado que las indicaciones de los fármacos biosimilares son las de la molécula original, ningún biosimilar de IFX está indicado en el tratamiento de la AIJ.

Golimumab

El golimumab (GOL) es un anticuerpo monoclonal IgG1k humano recombinante contra la fracción soluble y la anclada a membrana del TNF α . Está aprobado en pacientes con AIJ cuyo peso sea de al menos 40 kg. Según datos de práctica clínica se utiliza entre el 3,1% y 1,9% de los pacientes con AIJ.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo que comparaba la eficacia de golimumab asociado a MTX con MTX en monoterapia, no demostrándose que la combinación con biológico fuera superior a MTX solo en los pacientes respondedores en la fase de optimización. Actualmente hay un ensayo clínico en marcha para evaluar la farmacocinética del golimumab intravenoso en pacientes con AIJ poliarticular.

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (CTZ) es una molécula formada por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol. El certolizumab pegol reconoce y neutraliza tanto el TNF α soluble como el unido a la membrana. Actualmente está en marcha un ensayo que estudia la eficacia y seguridad en pacientes con AIJ poliarticular. En

los datos de los registros menos de 0,5% de los pacientes reciben este fármaco.

FÁRMACOS ANTI-INTERLEUQUINA 1 (IL-1)

El bloqueo de IL-1 es el tratamiento fundamental de todas las enfermedades asociadas a activación del inflammasoma, lo que incluye la AIJ sistémica y los síndromes autoinflamatorios. Hay que destacar dentro de estos últimos el síndrome autoinflamatorio asociado a criopirina (CAPS), en el que esta terapia ha supuesto un cambio muy importante en la evolución de la enfermedad.

Anakinra

El anakinra (ANK) es un antagonista del receptor humano para la interleucina 1 producido por tecnología de ADN recombinante. Tiene una vida media corta, lo que implica la necesidad de una administración subcutánea diaria. Aproximadamente la mitad de los pacientes con AIJ sistémica responden a anakinra y la otra mitad presentan una respuesta incompleta o nula. Se ha sugerido que los pacientes que mejor responden son aquellos con un menor número de articulaciones afectadas y un menor recuento de leucocitos. Según los datos del registro Pharmachild, más del 4% de los niños con AIJ reciben ANK. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico postcomercialización en pacientes con CAPS.

Canakinumab

El canakinumab (CNK) es un anticuerpo monoclonal humano. Tiene una vida media mucha mayor que ANK, lo que permite su administración subcutánea cada 4-8 semanas, dependiendo de la indicación. Ha demostrado ser muy eficaz en pacientes con AIJ sistémica activa en dos ensayos clínicos controlados, con una rápida mejoría de la enfermedad que se mantiene en el tiempo. Dado que solo está indicado en pacientes con la forma sistémica, su uso en niños con AIJ es limitado; solo lo reciben el 0,2-1,8% de los pacientes. La indicación en CAPS se obtuvo a partir de un ensayo clínico donde se demostró la eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab en estos pacientes en el año 2014.

Rilonacept

Rilonacept es una proteína de fusión que se fija y bloquea la actividad de la citocina IL-1. No está aprobado por la EMA. Existen estudios que han demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas sistémicos, pero parece que es menos eficaz que tocilizumab y canakinumab. Actualmente hay dos ensayos clínicos completados en AIJ sistémica, que están pendientes de resultados.

FÁRMACOS ANTI-INTERLEUQUINA 6 (IL-6)

La IL-6 juega un papel muy importante en la inflamación y su bloqueo ha demostrado ser eficaz tanto en la AIJ sistémica como en la poliarticular.

Tocilizumab

El tocilizumab (Roactemra®) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6 que compete con la forma soluble y la unida a membrana. Un ensayo clínico demostró su eficacia en hasta el 91% de los niños con AIJ sistémica; el fármaco fue eficaz desde la semana 6 hasta el final del ensayo (48 semanas) en el 98% de los pacientes. De acuerdo con el registro Pharmachild el 7,7% de los pacientes con AIJ recibían tocilizumab.

Actualmente disponemos de la forma intravenosa y está pendiente de aprobación la vía subcutánea en el tratamiento de la AIJ.

Sarilumab

El sarilumab (Kevzara®) es un anticuerpo monoclonal humano selectivo contra el receptor de la interleucina-6 aprobado en artritis reumatoide. Actualmente hay dos ensayos clínicos en fase 2 en marcha, uno para AIJ poliarticular y otro para la AIJ sistémica, por lo que en la actualidad no tiene indicación pediátrica.

ABATACEPT

Abatacept (ABT) es una proteína de fusión que modula selectivamente la señal coestimuladora CD80/CD86:CD28 necesaria para la activación de linfocitos T.

Su presentación intravenosa está indicada en pacientes con AIJ poliarticular, ya que ha demostrado ser eficaz en pacientes que no han respondido a un FAME.

Hay estudios que sugieren que los pacientes que no responden a fármacos anti-TNF α responden peor a ABT, probablemente porque se trate de enfermos cuya enfermedad es más activa o agresiva. De acuerdo con varios registros postcomercialización entre el 2,5% y el 5,1% de los pacientes con AIJ que reciben biológicos son tratados con ABT.

Actualmente existe un ensayo clínico en fase III para evaluar la farmacocinética, seguridad y eficacia de abatacept subcutáneo en niños y adolescentes con AIJ poliarticular.

SECUKINUMAB (SCK)

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleuquina 17A.

Actualmente hay dos ensayos clínicos en fase III que evalúan la eficacia y seguridad del secukinumab en pacientes con artritis relacionada con entesitis (ArE) y

artritis psoriásica juvenil (APsJ); uno de ellos es un estudio de extensión de eficacia a largo plazo (4 años).

USTEKINUMAB

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ anti-interleucina (IL)-12/23 totalmente humano. No existe indicación ni estudios en marcha en edad pediátrica.

APREMILAST

Apremilast es una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4). En adultos está aprobado para la artritis psoriásica, pero en edad pediátrica no tiene indicación y no hay ningún ensayo clínico en marcha actualmente.

TERAPIA BIOLÓGICA DIRIGIDA CONTRA LINFOCITOS B

Rituximab (RTX)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano contra el receptor de las células CD20 presente en las células preB y células B.

No existe indicación para pacientes con AIJ y su uso es limitado, aunque sí existen casos publicados. Hasta el 1,2% de los pacientes del registro Pharmachild reciben RTX.

El RTX se ha empleado en enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus de inicio juvenil (LESj). Existen varios estudios publicados en LESj. Aunque el número de pacientes es limitado, parece que podría ser útil en pacientes con LESj refractario para la mejoría de la actividad de la enfermedad, de los marcadores séricos y urinarios de actividad y en la disminución de la dosis de esteroides, incluso a largo plazo. En todas las publicaciones incluidas en una revisión sistemática los pacientes recibían corticoides e inmunosupresores. En tres estudios se administró ciclofosfamida, dos de ellos eran cohortes retrospectivas y el otro un estudio piloto; en todos mejoraron los parámetros generales y renales. Aunque existe controversia acerca de su eficacia en nefritis lúpica, sí resulta útil en manifestaciones no renales, sobre todo trombopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune. Es importante remarcar que se ha publicado que hasta el 30% de los pacientes tratados con rituximab necesitaron más de un ciclo de tratamiento.

La dosis varía entre 375-750 mg/m² en dos dosis separadas 14 días, administrándose después de premedicar con metilprednisolona.

Hay en marcha un ensayo clínico no controlado en fase IIa para evaluar la seguridad y farmacocinética de RTX en pacientes pediátricos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica administrado a

dosis de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas consecutivas.

Una pequeña serie de casos que incluía 9 pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria a tratamiento convencional sugirió que RTX podría ser una alternativa efectiva.

Belimumab

Belimumab (BMB) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une e inhibe BLyS (*B Lymphocyte Stimulator*), disminuyendo la supervivencia de las células B y su diferenciación plasmática a células memoria.

Hay muy poca evidencia del uso de BMB en edad pediátrica. En un estudio de adultos se incluyó un subgrupo de 39 pacientes pediátricos, presentando estos mejoría de los parámetros de actividad (65%) y reducción de la dosis de esteroides (35%), sugiriendo que podría ser efectivo en LESj. Todavía no se han publicado resultados del *Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy* (PLUTO).

INHIBIDORES DE JAK

Las quinasas Janus (JAK) son una familia de proteínas cuya función es la transmisión intracelular de señales de activación transmitidas por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas. El novedoso mecanismo de acción de los inhibidores de JAK los convierte en un tratamiento muy prometedor para diversas enfermedades reumatológicas de inicio en la infancia, aunque su uso no está autorizado en la edad pediátrica.

- **Tofacitinib** inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y JAK1. Actualmente hay 4 ensayos clínicos en marcha en AIJ. Se han publicado series de casos donde el tofacitinib ha demostrado ser beneficioso en pacientes con interferonopatías.
- **Baricitinib** es un inhibidor selectivo y reversible de la JAK1 y JAK2. Existen dos ensayos clínicos en marcha para AIJ de los que todavía no hay información. Sanchez y cols. publicaron un trabajo basado en un ensayo de baricitinib para enfermedades autoinflamatorias como uso compasivo, donde se incluyeron 10 pacientes con síndrome CANDLE (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated temperature*) confirmado genéticamente, 4 pacientes con síndrome SAVI (*STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy*) confirmado genéticamente y otros 4 pacientes con diferentes interferonopatías. La mitad de los pacientes con síndrome CANDLE alcanzaron la remisión clínica mantenida mientras que en los pacientes con SAVI se redujeron

la frecuencia e intensidad de los brotes, por lo que ningún paciente sufrió amputaciones. A todos los pacientes se les pudo reducir la dosis de esteroides.

- **Upadacitinib**. Se acaba de poner en marcha un ensayo en pacientes con AIJ poliarticular, aunque aún no está comercializado.

EFICACIA

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que evalúa la eficacia de los tratamientos biológicos en las diferentes formas clínicas de AIJ considerando que se comportan de manera diferente, ya que cada vez hay una mayor evidencia de que se trata de entidades biológicamente distintas. Los niños con AIJ oligoarticular extendida parecen tener una respuesta más rápida y sostenida a etanercept que pacientes con otros subtipos de AIJ, y parecen responder mejor a ETN que a abatacept o anakinra (ACR 30 en el 90%, 63% y 67%, respectivamente a las 12 semanas). Los pacientes con AIJ poliarticular también parecen tener mejor respuesta a etanercept que a abatacept.

Existe evidencia clínica, radiológica y genética de que la AIJ poliarticular FR positivo se comporta como la AR del adulto, mientras que poliartitis FR negativo es mucho más heterogénea (incidencia bimodal, curso simétrico o asimétrico) y tiene diferentes respuestas a etanercept. La AIJ oligoarticular persistente se trata tradicionalmente con corticoides intraarticulares, lo que habitualmente hace que se excluya a estos niños de los ensayos clínicos con biológicos. Parece que los pacientes con AIJ oligoarticular persistente que reciben terapia biológica por uso compasivo presentan una respuesta similar a aquellos con AIJ poliarticular. En los pacientes con ArE y APSJ el etanercept demostró ser eficaz, aunque todos los pacientes presentaron recaídas en la evolución al suspender el tratamiento por remisión. En cuanto a la AIJ sistémica, tiene mejor respuesta a tocilizumab, anakinra y canakinumab que a anti-TNF. Algunos expertos sugieren que canakinumab y anakinra podrían emplearse en pacientes con un predominio de actividad sistémica y tocilizumab podría ser más efectivo en pacientes con mayor afectación articular.

TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD

Las reacciones locales en el sitio de inyección, aunque frecuentes con los fármacos que se administran vía subcutánea, no suelen motivar la suspensión del fármaco. Las reacciones infusionales son más frecuentes con infliximab y RTX, aunque también pueden aparecer con tocilizumab y abatacept.

Todos los biológicos aumentan el riesgo de infecciones, en particular de tuberculosis, especialmente los anti-TNF.

Los pacientes con AIJ tienen mayor incidencia de tumores que la población sana, sobre todo hematológicos (linfomas y leucemias). En el año 2009 la FDA comunicó 48 casos de malignidad en niños en tratamiento con anti-TNF; una gran parte de esos pacientes estaba diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal y, alrededor del 90%, habían recibido otros tratamientos. Hoy en día no se ha demostrado que exista una relación de causalidad entre la utilización de biológicos y el aumento de casos de malignidad en la edad pediátrica.

Otras alteraciones hematológicas, como las citopenias, no son frecuentes en pacientes tratados con anti-TNF. Hay que destacar que la neutropenia observada en pacientes con tocilizumab no se asocia a una mayor frecuencia de infecciones.

Swart y cols. publicaron en 2018 un trabajo que incluye más de 15.000 pacientes procedentes del registro Pharmachild y de los registros nacionales de AIJ de Alemania (BiKeR) y Suecia. El registro alemán (BKR) mostró una mayor incidencia de efectos adversos (EAs), pero de menor intensidad, que el Pharmachild (PCh); de hecho, en el primero el 43,8% tuvo un EA de cualquier intensidad, y el 10,2% un EA de intensidad moderada. En PCh un 19,3% de los pacientes presentó un EA moderado.

En torno al 7% de los pacientes presentaron EAs graves (6,9% en PCh y 7,4% en BKR). Asimismo, se registraron 16 muertes (13 en PCh y 3 en BKR) producidas por infecciones graves, neoplasias o ambas. Las infecciones y las infestaciones fueron los EAs más frecuentes, representando alrededor del 30% de los casos en los dos registros, seguido por alteraciones del tracto gastrointestinal (11,5% en PCh y 19,6% en BKR). En los dos registros las infecciones representaron el evento de especial interés más prevalente (75,3% en PCh y 89% en BKR), seguido de las alteraciones sanguíneas. Hasta el 10,8% de los niños del registro PCh presentaron una reacción infusional, en comparación con el 1,4% del BKR.

En lo relativo a la frecuencia de tuberculosis, el registro alemán no comunicó ningún caso. En el PCh se registraron 27 casos, 17 en pacientes en tratamiento biológico, la mayoría con anti-TNF (14 pacientes). El desarrollo de neoplasias fue un evento infrecuente (0,8% en ambos registros), teniendo la mayoría un origen hematológico.

De acuerdo con un estudio publicado por Beukelman y cols. que incluía más de 6.000 pacientes tratados con MTX (n= 3.075), MTX y anti-TNF (n= 2.713) y anakinra (n= 247), el riesgo de hospitalización por infección estaba aumentado en pacientes que recibían anakinra en comparación con pacientes tratados con MTX. No hubo diferencias entre el grupo que recibía MTX y aquellos con terapia combinada MTX + anti-TNF. Los ingresos más frecuentes fueron por neumonía (19%) infección tracto

urinario (13%) y celulitis o abscesos (10%). ADA tenía una tasa de infecciones mayor que ETN, aunque el perfil de pacientes en los dos grupos era diferente; los pacientes que recibieron ADA por primera vez habían recibido tratamiento biológico previamente con más frecuencia que los que recibieron ETN por primera vez (28,2% vs. 1%). Las publicaciones acerca del riesgo de infección con anakinra son muy variables, probablemente porque se utiliza principalmente en pacientes con AIJ sistémica que, además de comportarse de manera diferente a otras formas de AIJ, generalmente requiere la asociación de esteroides, con frecuencia a dosis altas.

En los pacientes con lupus pediátrico tratados con rituximab, más del 13% presentaron hipogammaglobulinemia, y varios pacientes tuvieron una infección grave.

OPTIMIZACIÓN

De acuerdo con diferentes series, entre un tercio y la mitad de los pacientes presenta un brote en el primer año después de suspender la medicación sin que se haya identificado ningún factor predictor de estas recaídas. Por este motivo existe un gran interés en determinar unas pautas que permitan optimizar o suspender la medicación en niños con AIJ.

En la actualidad no hay ni suficiente evidencia ni consenso sobre cómo ni cuándo suspender la medicación, por lo que continúa habiendo gran variabilidad en la forma de llevarlo a cabo. Los factores que se han descrito como determinantes para comenzar a disminuir la medicación son las características de la AIJ, su severidad, el tiempo de inactividad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, la toxicidad previa, las preferencias de los pacientes y la familia. Según una encuesta a 124 miembros de CARRA (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance*) tres cuartos de los encuestados esperaban de 6 a 12 meses de inactividad de la enfermedad antes de disminuir o suspender el tratamiento. El 63% preferían suspender el MTX antes que el biológico y la mayoría disminuía el tratamiento de forma progresiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 210.
- Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 46: 584-93.
- Horton DB, Onel KB, Beukelman T, Ringold S. Attitudes and approaches for withdrawing drugs for children with clinically inactive nonsystemic JIA: A survey of the Childhood Arthritis

- and Rheumatology Research Alliance. *J Rheumatol*. 2017; 44: 352-60.
- Kerrigan SA, McInnes IB. JAK inhibitors in rheumatology: Implications for paediatric syndromes? *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20: 83.
 - Peterknecht E, Keasey MP, Beresford MW. The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE): a systematic review. *Lupus*. 2018; 27: 2135-45.
 - Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, et al; PRINTO; PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2396-406.
 - Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Has-hkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018; 128: 3041-52.
 - Sterba Y, Ilowite N. Biologics in pediatric rheumatology: Quo vadis? *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18: 45.
 - Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20: 285.
 - Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017; 176: 1147-53.

Otros tratamientos: inmunoglobulinas, plasmaféresis, trasplante de progenitores hematopoyéticos y de células mesenquimales

Esther Toledano Martínez, Esther Aleo Luján

INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas juegan un importante papel en el sistema inmunológico adaptativo. Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son un producto derivado del plasma de cientos de donantes sanos (10.000-20.000) constituidas fundamentalmente por inmunoglobulina humana Ig G (> 90%), en menor cantidad IgM e IgA, además de citoquinas Th2 y antagonistas citoquinas, que pueden contribuir a su efecto terapéutico.

El uso terapéutico está en evolución debido al aumento del número de indicaciones terapéuticas aprobadas, además del uso "fuera de indicación", que se utilizará para la mayor parte de las enfermedades de esta revisión.

Mecanismo de acción

La tabla 37.1 muestra el mecanismo de acción propuesto para las distintas enfermedades.

Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Kawasaki

Las IGIV constituyen el tratamiento de primera línea de la enfermedad de Kawasaki (EK). El primer ensayo controlado, realizado en 1986, confirmó una reducción significativa en la frecuencia de la dilatación de la arteria coronaria (DAC) en el grupo de IGIV y aspirina vs. aspirina. Un estudio posterior demostró que la presencia de DAC en la fase de convalecencia es significativamente superior con la administración de IGIV tardía. Por lo tanto, se recomienda tratar con IGIV en los 10 primeros días desde el inicio de los síntomas. Un estudio en 1999 confirmó la superioridad de la dosis de 2 g/kg en una única dosis frente a 400 mg/kg/día durante 5 días en reducir la DAC y la duración de la fiebre, por lo que constituye el tratamiento convencional.

Dermatomiositis juvenil

La dermatomiositis juvenil (DMJ) en la segunda enfermedad reumática en la que se emplean las IGIV de forma más frecuente. La eficacia se demostró inicialmente en un ensayo en adultos. La valoración de la respuesta después de 3 infusiones de 2 g/kg de IGIV mensual confirmó una mejoría significativa en cuanto a la fuerza muscular y el rash con respecto al placebo.

En una serie de casos de niños con DMJ con resistencia al tratamiento, se demostró una mejoría en la fuerza muscular en todos los pacientes 2 semanas después de la primera infusión. El tratamiento con IGIV ha sido igualmente efectivo en otros estudios retrospectivos de pacientes con DMJ y resistencia o dependencia a corticoides.

Aunque las IGIV se reservaron inicialmente como tratamiento de segunda línea, recientemente la *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* ha desarrollado unas recomendaciones terapéuticas de enfermedad moderada-grave (debilidad grave, disfagia, úlceras gastrointestinales o calcinosis), que incluye en una de las tres opciones propuestas las IGIV asociadas al tratamiento convencional con corticoides y metotrexato.

En conclusión, la evidencia científica confirma la eficacia de las IGIV en niños con DMJ, incluso en casos refractarios. Sugiere incluso que pueden ser beneficiosas como tratamiento inicial en pacientes con enfermedad moderada-severa.

Lupus eritematoso sistémico

La mayor parte de la evidencia en relación al uso de IGIV en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) deriva de casos registrados y pequeños estudios no controlados. El efecto terapéutico se valoró en 1989 en pacientes adultos con LES que recibieron infusiones

TABLA 37.1. Mecanismo de acción propuesto de las inmunoglobulinas intravenosas.

Enfermedad	Mecanismo de acción
Enfermedad de Kawasaki	• Reducción de citoquinas • Bloqueo del receptor Fc en macrófagos • Provisión de anticuerpos antiidiotípicos • Bloqueo de la unión entre células endoteliales y las células <i>natural killers</i> • Aumento de la actividad supresora de células T, supresión de la síntesis de anticuerpos, neutralización de superantígenos bacterianos
Dermatomiositis juvenil	• Inhibición del daño mediado por el complemento mediante la unión de C3b y C4b • Disminución de la expresión de moléculas de adhesión y producción de citoquinas
Lupus eritematoso sistémico	• Bloqueo del receptor Fc en los macrófagos, que inhibe la diana de los autoanticuerpos (importante en la trombocitopenia) • Inhibición del daño mediado por el complemento mediante la unión de C3b y C4
Vasculitis ANCA asociadas	• Efecto anti-idiotipo (las IVIG contienen anticuerpos naturales que pueden unirse a las regiones variables de los ANCA e inhiben su unión a los autoantígenos)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; C3: componente C3 del complemento; C4: componente C4 del complemento. Fc: fracción constante; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.

Adaptado de: Rodríguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous immunoglobulin in pediatric rheumatology: when to use it and what is the evidence. *Pediatric Ann.* 2017; 46: e19-e24.

de IGIV mensuales de 300-500 mg/kg, con mejoría de la fatiga y la vasculitis cutánea.

En la edad pediátrica, un estudio retrospectivo de pacientes con LES sugirió que las IGIV podrían ser un tratamiento efectivo en el LES.

La mayor experiencia del uso de las IGIV en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) resulta en un mayor uso en trombopenia asociada a LES. Aunque no hay ensayos clínicos controlados, existen resultados favorables. Por lo tanto, las IGIV en la trombopenia asociada al LES se reservan para casos graves o refractarios al tratamiento con corticoides.

Los resultados de eficacia de las IGIV en otras complicaciones del LES son limitados a series de casos y estudios no controlados.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Dado el carácter excepcional de esta manifestación y la ausencia de estudios prospectivos, no existe un tratamiento protocolizado. Los datos de un registro internacional de SAFC sugieren que las IGIV en combinación con anticoagulación, corticoides y plasmaféresis pueden mejorar los resultados y disminuir la mortalidad. No obstante, se necesitan más estudios para aclarar el papel de las IGIV en el tratamiento del SAFC.

Lupus neonatal

Se ha demostrado la ausencia de eficacia en la reducción de las tasas de recurrencia de bloqueo cardíaco con-

génito en el lupus neonatal (LN). Son necesarios más estudios para dilucidar el beneficio de altas dosis de IGIV pre o postnatalmente combinadas con corticoides en el desarrollo de miocardiopatía relacionada con el LN.

Artritis idiopática juvenil

El uso de las IGIV en la artritis idiopática juvenil (AIJ) es controvertido y su papel en el manejo terapéutico de esta enfermedad ha descendido durante los últimos 15 años con la disponibilidad de los fármacos biológicos. Además, los resultados de distintos ensayos clínicos son contradictorios y en el mejor de los casos aportan una eficacia limitada y temporal.

Otras vasculitis

El tratamiento con IGIV en otras vasculitis tienen evidencia limitada en la edad pediátrica.

Las principales indicaciones y dosis de las IGIV en la reumatología pediátrica se resumen en la tabla 37.2.

Efectos secundarios

Las IGIV son generalmente bien toleradas. Los efectos secundarios suelen suceder de forma temprana durante la infusión y son habitualmente de intensidad leve y transitoria, aunque pueden ser potencialmente graves. Las reacciones infusionales más comunes son síntomas pseudogripales, aunque pueden ser prevenidas con premedicación. Las reacciones anafilácticas son raras y son más frecuentes en pacientes con inmunodeficien-

TABLA 37.2. Principales indicaciones terapéuticas y dosis de las IGIV en la reumatología pediátrica.

Indicación	Dosis	Frecuencia perfusión
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	- Dosis única - Inicio 10 primeros días desde inicio de los síntomas - Asociado a AAS
Dermatomiositis juvenil	2 g/kg	- Dosis mensual - Asociado a metotrexato y corticoides
Lupus eritematoso sistémico Trombopenia asociada a LES	300-500 mg/kg 400 mg/kg/día 2 g/kg	- Mensual 5 días - Dosis única
Púrpura trombocitopénica idiopática	0,4 g/kg/día	Dosis 5 días
Síndrome antifosfolípido catastrófico	No protocolizado	- Probable beneficio asociado a anticoagulación, corticoides y plasmaféresis - Necesarios más estudios
Lupus neonatal	1 g/kg	- Probable beneficio en miocardiopatía asociada - Necesarios más estudios
Artritis idiopática juvenil	No protocolizado	- Resultados contradictorios - Papel anecdótico en la era biológica
Otras vasculitis	No protocolizado	Evidencia limitada

AAS: ácido acetilsalicílico; LES: lupus eritematoso sistémico.

cia IgA grave que puede producir anticuerpos anti-IgA. En estos pacientes se puede utilizar una preparación de IGIV depleccionada de IgA. Otras complicaciones raras son la meningitis aséptica, los eventos tromboembólicos y el edema pulmonar. La toxicidad renal en un efecto secundario tardío, siendo la enfermedad renal previa el factor de riesgo mayor.

PLASMAFÉRESIS TERAPÉUTICA O RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO

La plasmaféresis terapéutica (PT) es un tratamiento extracorpóreo que extrae selectivamente células u otras sustancias de la circulación.

Indicaciones terapéuticas

La premisa terapéutica básica de esta técnica es el recambio de sustancias patógenas del plasma con el fin de reducir el daño y revertir el proceso patológico que lo está causando (Tabla 37.3).

El proceso de PT implica la eliminación de la mayor parte del plasma del paciente al pasar sangre venosa a través de un dispositivo extracorpóreo que separa la sangre en sus componentes, elimina una parte y devuelve el resto de la sangre restante al paciente, junto con un anticoagulante de acción corta que generalmente es citrato.

TABLA 37.3. Sustancias patológicas eliminadas por aféresis terapéuticas.

Sustancia patógena	Enfermedad
Inmunoglobulinas	Síndrome de hiperviscosidad
Autoanticuerpos	- LES - Vasculitis sistémica - PTT
Plaquetas	Trombocitosis grave
Inmunocomplejos circulantes	- Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos - LES - Vasculitis sistémica

LES: lupus eritematoso sistémico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

Los fluidos de reemplazo potenciales pueden ser un coloide, un cristaloides, el plasma propio del paciente (autólogo) del cual se ha eliminado una sustancia o plasma de donante (allogénico) porque proporciona las proteínas necesarias u otros factores. Sin embargo, el plasma de un donante solo debe usarse como líquido de reemplazo para indicaciones específicas (púrpura trombótica trombocitopénica [PTT] asociada con la deficiencia

de ADAMTS13). En otros casos se utiliza un fluido de reemplazo no plasmático.

Indicaciones terapéuticas ASFA

La *American Society of Apheresis* (ASFA, por sus siglas en inglés) ha publicado una revisión exhaustiva de las indicaciones de la aféresis terapéutica basada en revisiones bibliográficas.

Las indicaciones terapéuticas más comunes de la PT en enfermedades reumáticas se indican en la tabla 37.4.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una estrategia inmunomoduladora y potencialmente curativa para pacientes con enfermedades autoinmunes refractarias a tratamiento convencional. La remisión clínica es el resultado de una verdadera reconfiguración del sistema inmune en lugar de una terapia inmunosupresora a largo plazo, a diferencia de otros tratamientos convencionales. Esta opción terapéutica se viene empleando desde 1997 y más de 2.000 pacientes han recibido un trasplante como tratamiento para una enfermedad autoinmune grave. En general, la supervivencia global (SVG) a 5 años es del 85% y la supervivencia libre de enfermedad (SVLE) de un 43%.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de este tratamiento reside en que la terapia de acondicionamiento, administrada previa al trasplante, destruye los clones autoreactivos que iniciaron el proceso de la enfermedad autoinmune y la médula puede ser repoblada por células madre *naïve*. Cuando el sistema inmune se reconstituye, las células pueden haberse transformado en tolerantes a los antígenos implicados en la respuesta autoinmune. Los regímenes de acondicionamiento pre-trasplante se emplean para erradicar la memoria inmunológica autoreactiva de estos pacientes y reprogramar el sistema inmune renovando las células T CD4+, especialmente la población de linfocitos T reguladora.

Tipos de trasplante

Los precursores hematopoyéticos para el trasplante pueden obtenerse de médula ósea, de sangre periférica o de cordón umbilical. La recomendación de la *European Bone Marrow Transplantation* (EBMT) es el empleo de progenitores hematopoyéticos movilizados a sangre periférica a través de citoquinas, porque consiguen una mayor cantidad de células progenitoras CD34+ y un mejor prendimiento del injerto, consiguiendo una reconstitución del sistema hematopoyético más rápida. Cuando se uti-

liza como fuente de los progenitores al propio paciente se conoce como trasplante autólogo (o autotrasplante) y cuando se emplea a un donante, emparentado o no, se habla de trasplante alogénico. La mayor experiencia en enfermedades autoinmunes se tiene con el autotrasplante frente al alogénico, en una proporción 900/35 según el registro de la EBMT.

Indicaciones terapéuticas

En 2015, la EBMT publicó unas recomendaciones sobre la indicación de trasplante basadas en ensayos clínicos prospectivos en marcha, datos registrados y opinión de expertos. Mostramos las recomendaciones en la tabla 37.5.

Esclerosis sistémica

Unos 300 pacientes con esclerosis sistémica (ES) incluidos en ensayos no controlados de auto-TPH han experimentado mejoría de su enfermedad en un 33%, con una tasa de recaída del 25% y una mortalidad del 6-23%. Un grupo colaborador de la EBMT y el *EULAR Scleroderma Trials and Research Group* (EUSTAR) han comparado la eficacia y seguridad del TPH frente a pulsos mensuales de ciclofosfamida concluyendo que, aunque el grupo de trasplante asoció mayor mortalidad durante el 1^{er} año, presentó beneficio significativo de SVLE a largo plazo.

Lupus eritematoso sistémico

La experiencia de trasplante en LES muestra que los pacientes que alcanzaron la remisión presentaban una abolición de la respuesta inmunógena a antígenos, así como una desaparición de los autoanticuerpos anti-DNA. Tras la reconstitución inmune post-trasplante, se observó un patrón de receptores de células T similar a sujetos normales. En esta serie no hay ningún caso de recaída tras 8 años de seguimiento. Según el registro de EBMT, la SVG a 5 años post-trasplante es de un 76% y la tasa de SVLE a 5 años es de 44%.

Artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil

En la cohorte inicial de niños con AIJ sometidos a trasplante, la SVLE fue del 50-55%, con recaídas hasta 7 años post-trasplante. Actualmente, la terapia de acondicionamiento sustituye la irradiación corporal total por fludarabina con buena tolerancia, remisión completa y sin recaída. Según el registro de EBMT, la SVG a 5 años es de 94% para pacientes con artritis reumatoide (AR) y de 82% para AIJ y la tasa de SVLE a 5 años es de 18% para AR y 56% en AIJ. Silva, en 2018, describió los resultados de 16 niños con AIJ grave y refractaria que, sometidos a trasplante alogénico en 5 centros diferentes, presentaron una

TABLA 37.4. Indicaciones de la *American Society for Apheresis* 2016 para la aféresis terapéutica y la citaféresis.

Indicación	Modalidad	Categoría	Evidencia
Vasculitis ANCA asociadas con glomerulonefritis rápidamente progresiva			
• Diálisis dependiente	PT	I	1A
• Diálisis independiente	PT	III	2C
• Hemorragia alveolar difusa	PT	I	1C
Anemia hemolítica autoinmune			
• Enfermedad anticuerpos fríos grave	PT	II	2C
• Enfermedad autoinmune anticuerpos calientes grave	PT	III	2C
Síndrome antifosfolípico catastrófico	PT	III	2C
Crioglobulinemia grave/sintomática	PT	II	2A
	IA	II	2B
Dermatomiositis/polimiositis	PT	IV	2B
	ECP	IV	2C
Púrpura de Schönlein-Henoch: enfermedad extrarrenal grave	PT	III	2C
Trombocitopenia autoinmune: refractaria	PT	III	2C
	IA	III	2C
Enfermedad inflamatoria intestinal			
• Enfermedad de Crohn	Citaféresis adsorbtiva	III	1B
	ECP	III	2C
• Colitis ulcerosa	Citaféresis adsorbtiva	III/II	1B/2B
Lupus neonatal, cardíaco	PT	III	2C
Esclerosis sistémica	Aféresis LDL	III	2C
Lupus eritematoso sistémico			
• Nefritis	PT	IV	1B
• Grave (cerebritis, hemorragia alveolar difusa)	PT	II	2C
Microangiopatía trombótica	PT	I-IV	1C/2B
Púrpura trombótica trombocitopénica: autoinmune, adquirida	PT	I	1A
Vasculitis			
• Enfermedad de Behçet	Adsorción granulocitaféresis	II	1C
• Granulomatosis eosinofílica con poliangitis	PT	III	2C
• Panarteritis nodosa asociada a hepatitis B	PT	III	1B
• Panarteritis nodosa idiopática	PT	II	2C

Categoría: I: se acepta aféresis como tratamiento de primera línea, independiente o junto con otras terapias; II: se acepta aféresis como tratamiento de segunda línea, independiente o junto con otras terapias; III: no se establece el papel óptimo de la aféresis; IV: la evidencia sugiere que la aféresis es inefectiva o perjudicial.

Evidencia: grado 1: recomendación fuerte; grado 2: recomendación débil. Calidad de la evidencia: A: evidencia de alta calidad; B: evidencia de calidad moderada; C: evidencia de baja calidad o muy baja.

ANCA: autoanticuerpo anticitoplasma neutrófilo; ECP: fotoféresis extracorpórea; HLA: antígeno de histocompatibilidad; IA: inmunoadsorción; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MAG: glicoproteína asociada a la mielina; NYHA: New York Heart Association; RBC: glóbulos rojos; PT: plasmaféresis terapéutica; TPE-HV: plasmaféresis terapéutica de alto volumen.

Adaptado de: Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016; 31: 149-62.

SVG del 87,5%, con remisión completa (sin tratamiento inmunosupresor) en 11 de los 14 supervivientes y la tasa de complicaciones de 12,5%.

Enfermedad de Behçet

El trasplante puede ser una opción en casos de enfermedad de Behçet con situación de amenaza para la vida

TABLA 37.5. Indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedades autoinmunes según las sociedades internacionales de trasplante de médula ósea.

Indicación	EBMT	CIBMTR/ASBMT
Esclerosis sistémica	Afectación grave pulmonar, cardíaca o renal documentada o con empeoramiento significativo en los 6 meses previos	En desarrollo (incluir mejor como ensayo clínico)
Lupus eritematoso sistémico	Fracaso a tratamiento convencional con micofenolato mofetilo o ciclofosfamida durante 6 meses Recaída definida por los criterios de BILAG A	En desarrollo (incluir mejor como ensayo clínico)
Artritis idiopática juvenil	Opcional en AIJ poliarticular sin respuesta a tratamiento (incluido biológicos), intolerancia o toxicidad a fármacos inaceptable	Estándar de cuidado, rara indicación*
Esclerosis sistémica juvenil	Opcional para pacientes seleccionados	Estándar de cuidado, rara indicación*

ASBMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation; CIBMTR: Centre for International Bone Marrow Transplant Registry; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation. BILAG British Isles Lupus Assessment Group.

*No hay disponibles ensayos clínicos o estudios observacionales con suficiente número de pacientes. Sin embargo, los registros existentes con cohortes relativamente pequeñas han mostrado la efectividad del trasplante con un riesgo aceptable en cuanto a morbilidad y mortalidad. Para pacientes con estas enfermedades se puede considerar el trasplante como una opción terapéutica después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios.

Adaptado de: Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens JJ, Kuball J, van Laar JM, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13: 244-56.

y refractariedad a corticoides e inmunosupresores. Una revisión sistemática en 20 pacientes trasplantados con Behçet describió remisión completa en los pacientes con afectación hematológica y gastrointestinal.

Riesgos y complicaciones

El riesgo de recurrencia de la enfermedad autoinmune, más alto en el trasplante autólogo, puede ocurrir por las siguientes causas:

- Los autoantígenos que desencadenan la enfermedad autoinmune no han sido eliminados;
- El estado HLA del paciente no cambia y persiste la tendencia a seleccionar péptidos autoreactivos, y/o
- Los linfocitos T autoreactivos no han sido completamente eliminados con el acondicionamiento del trasplante.

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento del trasplante son, en general, más elevadas en los trasplantes alogénicos:

- Mortalidad por trasplante (hasta > 10%) asociada a toxicidad, reacciones de hipersensibilidad, reactivación autoinmune y síndrome de activación macrofágica.
- Aumento de la susceptibilidad a infecciones.
- Enfermedad injerto contra huésped, presente en los trasplantes alogénicos.
- Aparición de una segunda enfermedad autoinmune, hasta en el 9,8% a los 5 años post-trasplante, según registro EBMT.

- Aparición de trastornos endocrinológicos.
- Aparición de tumores.

CÉLULAS MESENQUIMALES

Las células multipotentes del estroma mesenquimal (CMEM) se han propuesto como una herramienta terapéutica para la regeneración de tejidos, mejorar la angiogénesis y prevenir las fibrosis. La primera aplicación de las CMEM en humanos fue hace más de 15 años en trasplantados para mejorar el prendimiento del injerto.

Mecanismo de acción

Las CMEM se caracterizan por tres propiedades: su capacidad para adherirse a plástico, su fenotipo (CD73, CD90, CD105, CD45-, CD14-, CD11b-, CD34-) y su habilidad para diferenciarse en líneas celulares diferentes en función de factores ambientales. Las CMEM tienen potencial capacidad reparadora de tejidos, inmunomoduladora, antiproliferativa, antiinflamatoria y capacidad para estimular y atraer a células vía efecto paracrino.

Indicaciones terapéuticas

A pesar de sus múltiples posibles mecanismos de acción y una plétora de estudios positivos en animales, pocos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado un beneficio significativo hasta ahora. Falta una estandarización en los estudios y aplicaciones en cuanto a fuente de obtención de las CMEM, medio de expansión, vía de administración, medidas de acondicionamiento

y objetivos terapéuticos buscados. Todo ello dificulta obtener evidencias científicas consistentes sobre su empleo.

Dentro del grupo de enfermedades reumáticas, las CMEM se han empleado especialmente en LES y AR. Existen datos favorables en distintas series de pacientes con LES, AR, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, polimiositis y dermatomiositis.

Hay más de 188 ensayos clínicos abiertos sobre el empleo de CMEM en la base de datos del registro internacional de *ClinicalTrials.gov* y de ellos más de 45 van dirigidos a enfermedades autoinmunes. Es necesario, por tanto, esperar para obtener resultados en esta línea.

BIBLIOGRAFÍA

- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *New Eng J Med*. 1993; 329: 1993-2000.
- Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Carrasco R, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 546-53.
- MF Silva J, Ladomenou F, Carpenter B, Chandra S, Sedlacek P, Formankova R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*. 2018; 2: 777-86.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *New Eng J Med*. 1986; 315: 341-7.
- Rodriguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous immunoglobulin in pediatric rheumatology: when to use it and what is the evidence. *Pediatric Ann*. 2017; 46: e19-e24.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016; 31: 149-62.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher*. 2013; 28: 145-284.
- Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens JJ, Kuball J, van Laar JM, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13: 244-56.
- Tyndall A, van Laar JM. Stem cell transplantation and mesenchymal cells to treat autoimmune diseases. *Presse Med*. 2016; 45: e159-69.
- van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs. intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 2490-8.

Terapia intraarticular y de partes blandas

Blanca Varas De Dios, Agustín López López

INTRODUCCIÓN

Según la Real Academia Española, se define la infiltración como la "acción de inyectar un medicamento antiinflamatorio en una articulación lesionada o en un músculo doloroso". La administración intraarticular o en tejidos blandos de glucocorticoides (GC), anestésicos locales y otros fármacos menos utilizados en la población pediátrica (ácido hialurónico, toxina botulínica, isótopos radiactivos o fármacos biológicos) es una técnica ampliamente utilizada en la práctica clínica habitual en la patología reumática.

El éxito de la infiltración dependerá de la habilidad y el conocimiento preciso de la anatomía. Es una técnica que, aunque no está exenta de riesgos y complicaciones, es frecuentemente utilizada y de gran valor para el tratamiento de la patología reumática inflamatoria pediátrica.

A pesar de estar perfectamente establecida en la práctica clínica habitual, no existen protocolos de actuación consensuados ni suficiente evidencia en la literatura médica que apoyen su utilización.

En este capítulo trataremos de abordar las principales cuestiones a tener en cuenta de cara a minimizar los efectos secundarios de la infiltración a nuestro paciente pediátrico y optimizar sus resultados.

INDICACIONES

Las infiltraciones están indicadas en el debut de la enfermedad inflamatoria, para controlar los signos flogóticos hasta que el fármaco inductor de remisión actúe y cuando se produce una reagudización de la enfermedad conocida como brote.

La enfermedad inflamatoria infantil por excelencia es la artritis idiopática juvenil (AIJ) y su tratamiento actual tiene como premisa suprimir la inflamación antes de que se produzca un daño irreparable en la articulación tratando de evitar la consiguiente limitación funcional.

En el año 2011, el *American College of Rheumatology* (ACR) publicó unas recomendaciones de tratamiento para AIJ en el que se incluían las infiltraciones intraarticulares. En la tabla 38.1 se presenta un resumen de dichas recomendaciones con su posterior revisión en 2013.

Aunque potencialmente efectivas en cualquier categoría, es en el caso de la **AIJ oligoarticular** donde este supuesto adquiere mayor relevancia, pudiendo los corticoides intraarticulares conseguir una remisión completa de la inflamación evitando de este modo la necesidad de recurrir a la utilización de terapia sistémica o facilitando la retirada de la medicación instaurada previamente. Cuando se utilizan de forma precoz tras el diagnóstico y de forma repetida si son necesarias, las infiltraciones intraarticulares con corticoides (IAC) sobre todo en articulaciones grandes y en las formas asimétricas, pueden prevenir la aparición de dismetrías. Se han mostrado eficaces en la corrección de contracturas articulares, evitando la aparición de deformidades, así como en la resolución de quistes de Baker, siendo capaces también de conseguir una mejoría de la tenosinovitis asociada (Fig. 38.1).

En AIJ poliarticular, las IAC se utilizan para conseguir un rápido control de la inflamación, en lo que tradicionalmente se conoce como efecto puente, mientras se da tiempo para que los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y/o biológicos logren su pleno efecto terapéutico. Por otra parte, en pacientes ya sometidos a tratamiento de mantenimiento con los fármacos anteriores, las IAC pueden desempeñar un papel en el control de los brotes y permiten de este modo evitar el aumento de dosis y la consiguiente toxicidad, así como muchos de los efectos adversos asociados con la administración sistémica de corticoides.

La eficacia de las IAC múltiples ha sido evaluada en varias publicaciones recientes. Papadopolou y cols., en un estudio descriptivo sobre 220 pacientes, demostraron que dos tercios de los casos presentaban un nuevo

TABLA 38.1. Resumen de las recomendaciones de tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) por parte del American College of Rheumatology (2011, 2013).

Escalada de tratamiento Intensidad de la enfermedad	Historia de artritis en < 4 articulaciones	Historia de artritis en ≥ 5 articulaciones	AIJ sistémica con síntomas sistémicos (sin artritis)	AIJ sistémica con artritis (no síntomas sistémicos)
Bajo grado	AINE ↓	Metotrexato o leflunomida (AINE; corticoides IA) ↓	AINE, durante la fase diagnóstica; corticosteroides ↓	Metotrexato o leflunomida ↓
Moderado	Corticoides IA Metotrexato ↓	Anti-TNF α ± metotrexato (AINE; corticoides IA) ↓	Corticosteroides (AINE) ↓	Anti-TNF α ← Anakinra →
Alto, enfermedad grave	Anti-TNF α ± metotrexato (Corticoides IA)	Switching 2º anti-TNF α Abatacept ↓	Anakinra ± corticosteroides (AINE) ↓	Abatacept ↓
Terapia de rescate		Rituximab	Tocilizumab Canakinumab	Tocilizumab

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IA: intraarticulares; (): solo si necesarios.

Extraída de: Modesto Caballero C. Artritis idiopática juvenil. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2014. p. 297-306.

**FIGURA 38.1.** Artrocentesis de rodilla.

brote articular en los 6 primeros meses posteriores a la infiltración, manteniéndose el resto en remisión tras un seguimiento medio de 11 meses.

Aunque *a priori* no existe un número máximo de articulaciones que puedan ser tratadas, la aparición de efectos sistémicos es inevitable si se infiltran muchas en el mismo procedimiento. Esto obliga a una valoración individualizada de cada paciente.

Las infiltraciones también están indicadas en las otras categorías de AIJ, así como en las bursitis, tenosinovitis y entesitis, siendo más efectivas cuanto menor sea el tiempo de evolución de la inflamación.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de las infiltraciones intraarticulares o de partes blandas son escasas pero han de tenerse en cuenta. Entre ellas se encuentra la sospecha de bacteriemia, infección articular (artritis séptica) o periarticular (celulitis); la alergia o hipersensibilidad conocida al agente que vamos a utilizar; laceraciones de la piel en el lugar de la inyección; destrucción articular severa o fractura intraarticular. En situaciones de anticoagulación con INR mayor a 3 deberían evitarse por el riesgo de hemorragia.

Otras situaciones son consideradas como contraindicaciones relativas: articulaciones inestables, de difícil acceso, existencia de una placa de psoriasis activa sobre el punto de infiltración o el fracaso de infiltraciones previas.

TÉCNICA

El procedimiento de la infiltración intraarticular o de partes blandas carece de una técnica establecida. No existen guías o protocolos de actuación. Tres aspectos son fundamentales a la hora de realizar una infiltración con éxito: el adecuado conocimiento de la anatomía de la articulación o la región a infiltrar; una estricta asepsia del campo de trabajo, para ello es útil tener preparado todo el material antes de realizar el procedimiento y mantener un ambiente relajado.

Este tipo de procedimiento, sobre todo en niños, puede causar rechazo y nerviosismo que dificulta la técnica. El hecho de permitir estar acompañados por un familiar en el quirófano disminuye claramente la ansiedad. Realizarlo en

un ambiente tranquilo reduciendo el volumen de monitores, preparando el material necesario fuera de la vista del niño y con el personal estrictamente necesario evitando posibles interrupciones, son premisas para conseguir un óptimo resultado. Existen ciertos trabajos con fórmulas que mejoran esta situación e incluso hay estudios con equipos que incluyen la participación de payasos durante la sedación que han demostrado reducir las tasas de dolor y el estrés en el paciente pediátrico.

Debe utilizarse un material desechable estéril. Existen agujas de diferente longitud y calibre que debemos elegir en función de la profundidad de la articulación. Se realizará una limpieza del campo amplia con sustancias antisépticas (povidona yodada o clorhexidina digluconato).

En cuanto a la vía de acceso de cada articulación debemos elegir la más adecuada en cuanto al espacio anatómico, a minimizar efectos adversos y en la que el facultativo posea mayor experiencia. Antes de inyectar el fármaco debemos realizar una aspiración para cerciorarnos de que no nos encontramos en una vía vascular. Tras la punción se recomienda cubrir el punto de inyección con un apósito, aplicar frío local en caso de tumefacción o dolor postinyección y recomendar un reposo relativo de la zona durante al menos 24-48 horas.

Las articulaciones más frecuentemente infiltradas en la edad pediátrica son la rodilla, el tobillo y la muñeca. Hay que hacer una mención especial a la articulación temporomandibular (ATM). Dicha articulación se afecta con relativa frecuencia en la AIJ y puede provocar limitación de la apertura oral importante y alteraciones morfológicas residuales. Las IAC pueden desempeñar un papel importante en la mejoría del dolor y la funcionalidad de la ATM especialmente en los pacientes con una artritis de menor tiempo de duración, puesto que en las formas evolucionadas su eficacia es menor. Existen numerosas publicaciones en relación a la infiltración de esta articulación entre las que destacan las referentes a la utilidad de la guía ecográfica de la técnica y el mayor porcentaje de éxito terapéutico.

En algunas ocasiones, sobre todo en niños de menor edad, es necesario realizar la técnica bajo sedación (véase en este mismo capítulo). Aprovechando esta situación existen técnicas de guía fluoroscópica a través de artrografías por resonancia magnética, tomografía axial o con control radioscópico.

Actualmente, con el uso cotidiano de la ecografía en las consultas de reumatología pediátrica, se realizan con frecuencia las infiltraciones con control ecográfico. Gracias a esta técnica de imagen accesible e inocua para el paciente, podemos realizar la punción y asegurarnos de la localización de la aguja dentro de la cápsula articular antes de realizar la infusión del corticoide. También es útil en articulaciones de difícil acceso. En adultos, la mejora

en la tasa de éxito de una infiltración eco guiada ha sido demostrada en numerosos artículos. En la población pediátrica, a excepción de la articulación temporomandibular y algunas de acceso complicado como la subastragalina, son necesarios más estudios para concluir el claro beneficio de asociar ambas técnicas.

FÁRMACOS EMPLEADOS

Elección del tipo de corticoide

Es un hecho bien conocido que la duración de la respuesta tras una infiltración es inversamente proporcional a la solubilidad del corticoide empleado, siendo el menos soluble hexacetónido de triamcinolona (HT) el fármaco de elección para las IAC. Frente al acetónido de triamcinolona (AT) que difiere únicamente en una cadena lateral, el estudio de Zulian y cols. mostró que a igualdad de dosis en el tratamiento de la AIJ oligoarticular el HT conseguía una respuesta superior durante los 6 primeros meses (81,4% vs. 53,3%; $p=0,001$), y lo que era más importante, la diferencia se mantenía a los 2 años de seguimiento (60% vs. 33,3%; $p=0,002$). Tomando como base la farmacocinética de ambos corticoides, los mismos autores compararon su eficacia infiltrando de forma simétrica articulaciones afectadas bien con HT o con TA administrada al doble de dosis. La posibilidad de conseguir la remisión continuó siendo más elevada para el HT (80% vs. 47,5% a 12 meses y 63,6% vs. 32,4% a 24 meses; $p=0,003$).

La dosis habitual de HT es 1 mg/kg para cada una de las grandes articulaciones (rodillas, caderas y hombros) con un máximo de 40 mg/articulación, y de 0,5 mg/kg/articulación para aquellas de mediano tamaño (tobillos, muñecas y codos). Adicionalmente puede emplearse a dosis de 1-2 mg/articulación para metacarpo y metatarsal-falángicas y entre 0,6 y 1 mg/articulación en interfalángicas proximales. No obstante y puesto que la posible aparición de efectos adversos, en forma de atrofia subcutánea e hipopigmentación, va ligada sobre todo a la utilización de corticoides de depósito, en el caso de articulaciones superficiales y/o de pequeño tamaño se prefiere recurrir a la utilización de acetato de metilprednisolona a dosis de 5 a 10 mg.

Si en lugar de HT únicamente disponemos de AT, debemos doblar la dosis anterior, pero puesto que la concentración de la preparación comercial es el doble (40 mg/ml frente a 20 mg/ml de HT) el volumen del líquido inyectado es el mismo en ambos casos.

Sedación-analgésia

Desde un punto de vista práctico la sedación-analgésia se recomienda en los niños que no colaboran y, en general, en los menores de 6 años. También cuando

se van a infiltrar tres o más articulaciones y en las más complejas, o profundas como la coxofemoral. Bajo estas premisas, y valorando también la facilidades del centro de trabajo y la experiencia del médico que la realiza, algunos pacientes requerirán **anestesia general**. Sin embargo en la mayoría de los casos pueden conseguirse buenos resultados utilizando técnicas de sedación consciente y/o anestesia local.

a. Anestesia local

- Lidocaína 1% (10 mg/ml): concentraciones más elevada del 1% no aportan mayor potencia y pueden aumentar el riesgo de toxicidad. Se utiliza habitualmente a dosis de 1-2 mg/kg. El inicio de la anestesia se produce a los 2-5 minutos con una duración máxima entre 30 minutos y 2 horas. Para disminuir el dolor de la inyección se puede tamponar con bicarbonato sódico 1 M (9 ml de lidocaína + 1 ml de bicarbonato 1 M) y calentar a temperatura corporal (37°C) antes de su administración.
- EMLA: es una emulsión compuesta de lidocaína y prilocaína al 2,5% que se aplica mediante apósito oclusivo excepto en mucosas. La profundidad de la anestesia es proporcional al tiempo transcurrido alcanzado alrededor de 3 mm de profundidad a los 60 minutos de su aplicación. La membrana sinovial se encuentra habitualmente a mayor profundidad (≥ 5 mm). Sin embargo, tiene una eficacia clínica reconocida, ligada probablemente a su efecto placebo, y que explicaría su amplia utilización clínica sola o asociada a otros fármacos.
- Lontoféresis de lidocaína: no es una técnica disponible en la mayoría de los centros. Produce una anestesia de al menos 8 mm tras 20 minutos de aplicación.
- Cloruro de etilo: es un método de crioanalgesia. Se aplica durante 3 a 7 segundos desde una distancia de 15 cm. Su efecto es inmediato pero de corta duración, máximo 1 minuto, y tiene poca profundidad de acción.

b. Sedación consciente

- Óxido nitroso. Se comercializa mezclado al 50% con oxígeno (Entonox®, Kalinox®) y se administra con mascarilla (Fig. 38.2). A esta concentración presenta propiedades analgésicas, ansiolíticas (mantiene el reflejo tusígeno y no existe riesgo de depresión respiratoria) y amnésicas. Es muy útil para realizar artrocentesis y, en general, en todos los procedimientos que creen ansiedad y dolor leve-moderado en los que se desee analgesia con sedación consciente. Se absorbe y se elimina de forma rápida por vía pulmonar. Puede utilizarse, además, en los pacientes colaboradores por encima del año de edad. En general es bien tole-



FIGURA 38.2. Técnica de inhalación con óxido nitroso.

rado, siendo los efectos adversos más habituales la presencia de náuseas o vómitos, las parestesias y la alteración de las percepciones sensoriales en algunos pacientes. En la mayoría de las ocasiones se aconseja administrarlo junto a los anestésicos tópicos ya reseñados.

- Ketamina. Es un anestésico de acción rápida y disociativa. El estado de aislamiento sensorial se caracteriza por una potente analgesia, sedación (que no es dosis dependiente) y amnesia, manteniendo la estabilidad cardiorrespiratoria. Puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, pero en este caso nunca en forma de bolo pues puede producir depresión respiratoria o apnea.
- Benzodiacepinas. El midazolam es de elección para la artrocentesis por su rápido inicio de acción, vida media corta y sus múltiples vías de administración, entre las que destaca la intranasal mediante un atomizador y dividiendo la dosis total entre ambas fosas nasales. Puede combinarse con ketamina, cuando aparecen efectos adversos del despertar, y con óxido

nitroso, pero en este caso los pacientes deben estar correctamente monitorizados.

- Fentanilo es un opioide sintético de elección para procedimientos intensamente dolorosos y cortos. Administrado por vía intravenosa tiene un inicio de acción entre 30 y 60 segundos con un pico máximo a los 2-3 minutos y una duración de 30-60 minutos. Puede administrarse por vía intranasal mediante la utilización de un atomizador y siempre bajo monitorización adecuada.

EFFECTOS ADVERSOS

Las complicaciones debidas a las IAC son infrecuentes en la infancia y generalmente no revisten seriedad.

Por orden de frecuencia debemos señalar en primer lugar la reacción inflamatoria postinyección secundaria a la irritación de la sinovial por los microcristales de los GC. Generalmente se resuelve de forma espontánea máximo en dos o tres días y es tratada con hielo local y analgesia.

La atrofia subcutánea y la despigmentación pueden ocurrir si existen fugas de GC en los tejidos blandos a través del canal realizado por la aguja y sobre todo en articulaciones poco profundas. La incidencia reportada en algún trabajo habla de entre el 1 y el 8%. Una técnica que permite minimizar este riesgo consiste en introducir el corticoide cargado en una primera jeringuilla y posteriormente cambiarla para ir limpiando la trayectoria de la aguja al extraerla con anestésico o suero salino.

La posibilidad de causar una infección intraarticular aunque es infrecuente existe. Las técnicas de asepsia explicadas y evitar la infiltración en caso de bacteriemia o sobre tejidos infectados deben ser tenidos en cuenta para minimizar el riesgo.

Aunque infrecuentemente, podemos observar pequeñas calcificaciones intraarticulares en radiografías tras realizar infiltraciones con GC. La patogenia de estas calcificaciones no está clara y la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos.

Hemorragia. En caso de procedimientos invasivos existen posibilidades de sangrado. El hemartros tras una infiltración es raro y debemos pensar en desórdenes sanguíneos, malformaciones vasculares u otras patologías.

Otras posibles complicaciones poco frecuentes son las roturas intratendinosas, síncope vasovagales, hematomas, lesiones neurovasculares y reacciones alérgicas.

No debemos olvidar, además, que la administración intraarticular de esteroides puede provocar el paso de una pequeña cantidad de fármaco al torrente sanguíneo y tener efectos sistémicos no deseados secundarios de la propia medicación. Estudios tanto en niños como en adultos describen casos de supresión transitoria del cortisol endógeno tras infiltraciones de GC, sin embargo ninguno desarrolló síntomas o signos de supresión adrenal.

Por todo esto, siempre se debe individualizar la decisión de realizar una infiltración IAC teniendo en cuenta la idiosincrasia de cada niño.

BIBLIOGRAFÍA

- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 465-82.
- Ceballos Losa, Gámir Gámir. Técnicas de inyección intraarticular e infiltración en niños. En: Monografías SER. Técnicas de diagnóstico y tratamiento en Reumatología. Madrid: Ed. Panamericana; 2004. p. 231-36.
- Nieto-González JC, Monteagudo I. Intra-articular joint injections in juvenile idiopathic arthritis: State of the art. *Reumatol Clin*. 2018 [En prensa]. doi: 10.1016/j.reuma.2018.07.015.
- Papadopoulou C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, Bohm M, Nieto-Gonzalez JC, Pistorio A, et al. Delineating the role of multiple intra-articular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65: 1112-20.
- Peters SE, Laxer RM, Connolly BL, Parra DA. Ultrasound-guided steroid tendon sheath injections in juvenile idiopathic arthritis: a 10-year single-center retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15: 22.
- Scott C, Meiorin S, Filocamo G, Lanni S, Valle M, Martinoli C, et al. A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: 774-81.
- Young CM, Shiels WE 2nd, Coley BD, Hogan MJ, Murakami JW, Jones K, et al. Ultrasound-guided corticosteroid injection therapy for juvenile idiopathic arthritis: 12-year care experience. *Pediatr Radiol*. 2012; 42: 1481-9.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcino-lone acetone and hexacetone intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: A double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 1288-91.

Fármacos moduladores de la formación y resorción ósea: Calcio, vitamina D y bifosfonatos

Carlos Antonio Guillén Astete, Sheila Recuero Díaz

INTRODUCCIÓN

El control de las enfermedades que afectan el metabolismo del hueso, una apropiada nutrición y la actividad física son los pilares de la salud ósea del niño. Al igual que con los adultos, ninguno de estos tres aspectos puede descuidarse al momento de vigilar la evolución de los pacientes con enfermedades reumatológicas en edad pediátrica.

En este capítulo abordaremos tres herramientas terapéuticas orientadas a modular la formación ósea o su remodelado. De ellas, los bifosfonatos, se pueden considerar, en efecto, una terapia farmacológica, mientras que el calcio y la vitamina D son parte de la nutrición habitual del ser humano y de gran relevancia en el niño, especialmente durante la recuperación de cualquier noxa con diana en el hueso. De hecho, la capacidad del esqueleto infantil de autoreparación no tiene parangón en el adulto. Mientras que en el adulto, la reparación ósea tras una fractura vertebral no es posible, en el niño, el remodelado consigue reestablecer la arquitectura original pese a las fuerzas constantes de compresión. Este fenómeno de reparación ósea está probablemente vinculado al constante proceso de crecimiento esquelético de la infancia, sin embargo, el resultado es una vértebra funcional difícilmente distinguible de su forma original. No se ha demostrado el efecto de los bifosfonatos en este remodelamiento dinámico funcional, por lo que se entiende que el correcto balance nutricional es el principal factor exógeno que participa en este fenómeno.

CALCIO

El calcio es uno de los factores nutricionales más ampliamente estudiados con relación a su papel en el metabolismo del hueso a cualquier edad. Su metabolismo depende de la regulación de sus niveles entre el espacio intracelular y extracelular, de la propia distribución extracelular repartida entre el intersticio y el plasma. Estos

dos balances se hacen sobre la base de la totalidad del calcio en el organismo que, a su vez, es el resultado de un balance entre la cantidad ingerida y excretada.

En niños y adolescentes, la excreción de calcio es, normalmente, inferior a su incorporación a través de la dieta y como consecuencia de ello, el balance global es positivo y la masa total de calcio es cada vez mayor. El hueso concentra el 99% del calcio en el ser humano mientras que tan solo el 0,1% se encuentra en el espacio extracelular y es el que finalmente es medido mediante su determinación en sangre. En estos grupos de edad, todas las enfermedades que se caracterizan por una descalcificación ósea, como el raquitismo, la osteoporosis o el hiperparatiroidismo están estrechamente vinculadas a un balance global de calcio negativo y, por lo tanto, su suplementación se entiende, *a priori*, como una primera línea de abordaje terapéutico aunque en algunos casos, el restablecimiento del balance requiera otras medidas adicionales. La mayor parte del calcio adquirido por la dieta se pierde por vía intestinal. El calcio contenido en la luz intestinal proviene directamente de la dieta y del producto de la secreción vascular a partir del *pool* extracelular de calcio. El calcio extracelular distribuido entre el plasma y el intersticio se intercambia dinámicamente con el medio intracelular y con el hueso. A su vez, pasa por el filtrado glomerular y se reabsorbe en el sistema tubular renal dejando un débito urinario que compensa el aporte dietético manteniendo un balance constante del calcio total (Fig. 39.1). Este mecanismo de homeostasis del calcio es especialmente importante durante la infancia, ya que la excreción urinaria debe modularse de modo que el desbalance en el medio extracelular debido a la constante demanda del hueso en crecimiento sea compensado.

Las necesidades dietéticas de calcio se incrementan progresivamente con la edad sin diferenciarse por el sexo hasta terminada la adolescencia y de la misma forma,

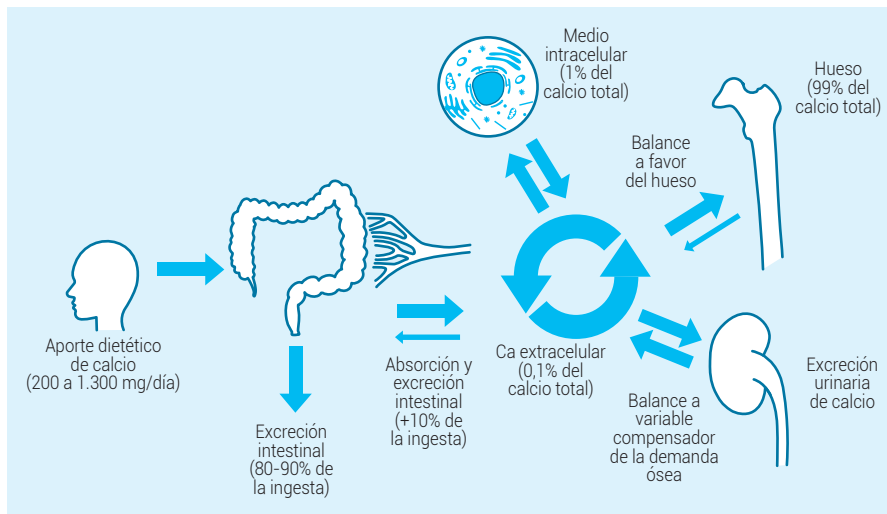


FIGURA 39.1. Ciclo del calcio y su distribución compartimental.

la capacidad de eliminar el excedente de calcio por vía digestiva y renal se triplica desde el nacimiento hasta alcanzar la edad adulta (Tabla 39.1).

La suplementación con calcio está claramente indicada en las enfermedades desmineralizantes del hueso causadas por déficits nutricionales directos o por procesos malabsortivos congénitos o adquiridos. En la osteoporosis inducida por corticoides en pacientes pediátricos, además del favorecimiento de la resorción ósea por el incremento del tiempo de mineralización, el detrimento de la actividad de la osteoprotegerina y la estimulación del eje RANK, se producen dos efectos adicionales independientes de los niveles de la vitamina D: por un lado, el epitelio intestinal disminuye su capacidad de absorción y por otro, el riñón deja de reabsorber el calcio filtrado. En la desmineralización inducida por diuréticos, un proceso similar a nivel renal tiene lugar sin mediación de la vitamina D. En ambos casos, los aportes de calcio en la dieta deben ser incrementados prestando atención al amplio margen de tolerabilidad metabólica para grupo de edad. En un tercer escenario, en los procesos de desmineralización ósea mediados por la actividad inflamatoria de enfermedades sistémicas, especialmente aquellas ligadas a la vía del factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1, 6, 7 y 17, la suplementación de calcio es parte del tratamiento sin perder de vista que el control inflamatorio es el eje terapéutico más relevante.

No existen suficientes estudios para establecer recomendaciones de suplementación de calcio en pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas sistémicas y en todos los disponibles su asociación a la administración de vitamina D es la regla. Una suplementación de 1.000 mg de calcio al día demostró un incremento

TABLA 39.1. Recomendaciones de aporte dietético diario de calcio según la edad.

Grupo de edad	Dosis recomendada	Dosis máxima tolerable
0 a 6 meses	200 mg	1.000 mg
6 a 12 meses	260 mg	1.500 mg
1 a 3 años	700 mg	2.500 mg
4 a 8 años	1.000 mg	2.500 mg
9 a 18 años	1.300 mg	3.000 mg

Adaptado de: Ross AC, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.

significativo, aunque discreto de la densidad mineral ósea corporal total de pacientes con artritis idiopática juvenil, no previamente expuestos a corticoides entre 6 y 18 años. Estos resultados no parecen justificar el uso de suplementación oral de calcio de forma rutinaria en niños con estas enfermedades salvo cuando se les expone corticoterapia. El discreto beneficio de la suplementación con carbonato de calcio se produce en pacientes con densitometrías basales normales, situación que suele ser la regla general y se evidencia al cabo de dos años de seguimiento. Pese a ello, la magnitud de la diferencia en frecuencia de fracturas entre los pacientes suplementados y los no suplementados no ha sido demostrada claramente. Otro detalle a tenerse en cuenta es que los estudios controlados de suplementación con calcio no enrolaron a pacientes con formas graves de artritis, por lo que en este subgrupo de pacientes, la decisión de suplementar rutinariamente podría estar menos cuestionada.

o incluso supeditarse a los niveles de inflamación y su perduración en el tiempo.

La abrumadora evidencia del beneficio de suplementar con calcio a sujetos adultos en corticoterapia prolongada es extrapolable a la población pediátrica. A los efectos antes descritos sobre el epitelio intestinal y la capacidad de reabsorción tubular renal se suman los efectos de las vías inflamatorias que incrementan la reabsorción ósea y modulan negativamente la actividad osteoblástica. En población pediátrica, la suplementación con 1 g de carbonato de calcio asociado a vitamina D ha demostrado un notable incremento del contenido mineral óseo y de la densitometría mineral ósea de sujetos menores de 18 años usuarios de dosis mantenidas de glucocorticoides por al menos 6 meses.

VITAMINA D

La vitamina D junto con la paratohormona son los dos más importantes reguladores de la homeostasis del calcio, de su absorción intestinal, su disposición desde el hueso y su excreción urinaria. Mientras que el principal regulador de la paratohormona es la concentración de calcio sérico y por lo tanto varía constantemente, la vitamina D es un modulador mucho menos dinámico y que responde fundamentalmente a la disponibilidad de su propia síntesis o su administración exógena. Su forma metabólicamente funcional es el calcitriol (1,25-dihidroxit vitamina D), que se sintetiza en el riñón a partir de la hidroxilación del calcifediol (25-hidroxit vitamina D). El calcifediol es el producto de la hidroxilación del colecalciferol en el hígado, que a su vez proviene de la dieta o de la exposición cutánea del 7-dehidrocolesterol a los rayos ultravioleta. El calcitriol es una vitamina liposoluble y, por lo tanto, es susceptible de almacenarse en el cuerpo o incluso producir efectos tóxicos como la hipercalcemia por su sobredosisación directa o el de precursores de vitamina D. La vitamina D, metabólicamente activa, regula la pérdida de calcio en la orina a cambio de la excreción de fosfatos y promueve la absorción intestinal de calcio.

A partir del primer año de vida, la dosis dietética recomendada de vitamina D es 600 UI al día y no se modifica con la edad hasta la vejez. La forma monohidroxilada de la vitamina D, el calcifediol es la forma predominante en sangre. El 99% del calcifediol en sangre está unido a proteínas y menos del 1% circula libremente. En niños sanos y con dietas balanceadas, se acepta como normal, tener niveles de calcifediol superiores a 50 nmol/L. Este objetivo analítico en niños no ha sido claramente sustentado hasta ahora, pero la mayor parte de estudios disponibles extrapola este punto de corte del disponible para población adulta y cuyo equivalente al momento de

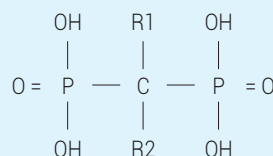


FIGURA 39.2. Estructura bioquímica de los bifosfonatos.

determinar la forma libre de calcifediol se ha estimado en 9,8 pmol/L.

La dificultad en establecer a ciencia cierta los niveles de normalidad en suero del calcifediol radica en que no se han demostrado beneficios significativos en la suplementación de vitamina D con objetivo analítico superior a las 50 nmol/L en niños sanos en términos de densitometría ósea, masa ósea total o mineralización del hueso. Por esta razón, se podría considerar que, en esta población, el objetivo real podría situarse en los 75 nmol/L.

Las recomendaciones de suplementación de vitamina D en niños no solo se circunscriben a los niveles de calcifediol libre o asociado a proteínas en sangre. En los estudios encaminados a determinar el beneficio de la suplementación con calcio, la administración de este siempre se asocia al uso de vitamina D a dosis variables entre 400 y 600 UI/día. Es por ello que, desde una perspectiva racional, no se puede desligar el beneficio de suplementar vitamina D del de hacerlo con calcio. En términos generales, las recomendaciones de suplementación de vitamina D en niños con enfermedades reumatológicas inflamatorias son superponibles a las del calcio en déficits nutricionales, malabsorptivos y en el contexto de enfermedades reumatológicas inflamatorias sistémicas, en tanto exista mayor evidencia científica sobre su uso en escenarios clínicos específicos.

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos (BF) son análogos sintéticos del pirofosfato capaces de unirse a la hidroxiapatita de la superficie ósea y acumularse en el hueso. Comparten una estructura común caracterizada por la unión de dos grupos fosfato a un átomo de carbono, en lugar de un átomo de oxígeno como ocurre con el pirofosfato (Fig. 39.2). La presencia o no de un grupo amino en la cadena lateral R2 es responsable de la potencia antiresortiva del fármaco y el grupo OH de la cadena R1 le confiere su afinidad por el tejido óseo.

Su característica fundamental es su capacidad anti-resortiva, que varía con independencia de su capacidad

TABLA 39.2. Dosis y administración de los principales bifosfonatos usados en niños.

Bifosfonato	Administración	Dosis
Pamidronato	Intravenoso (Disolución en 250 ml de SSF, en 3 horas)	< 1 año: 0,5 mg/kg cada 2 meses
		1-3 años: 0,25-0,75 mg/kg/día, 3 días, cada 3 meses
		> 3 años: 0,5-1,0 mg/kg/día, 3 días cada 4 meses
Zoledrónico	Intravenoso (Disolución en 50 ml de SSF, 30-45 minutos)	0,0125-0,05 mg/kg cada 6-12 meses
Alendronato	Oral diaria	< 20 kg: 5 mg/día > 20 kg: 10 mg/día
	Oral semanal	1-2 mg/kg/semana
Risedronato	Oral semanal	< 40 kg: 15 mg/semana
		> 40 kg: 30 mg/semana

SSF: Suero salino fisiológico.

Modificado de: Marrani E, et al. *Pediatric osteoporosis: Diagnosis and treatment considerations*. *Drugs*. 2017; 77: 679-95.

para inhibir la mineralización. Los bifosfonatos facilitan la apoptosis citotóxica de los osteoclastos, conduciendo a la inhibición de la resorción ósea y, por tanto, disminuyendo el número de unidades de remodelación, lo que se traduce a nivel clínico en un aumento de la masa ósea y una disminución de la tasa de fracturas.

Presentan una absorción por vía oral muy baja, con una biodisponibilidad en torno al 1-10%, por lo que se aconseja su administración oral en ayunas. Se depositan en el tejido óseo con gran avidez y tienen una vida plasmática de 1-2 horas. Son excretados por vía renal, precisando ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina alterado. El depósito es mayor en el hueso con mayor flujo sanguíneo y actividad resorptiva, como es el caso del hueso trabecular. Aunque el mecanismo de resorción libera el bifosfonato en la solución circundante, dada su resistencia a la hidrólisis, es capaz de recaptarse y fijarse de nuevo a la hidroxipatita del hueso, esto le dota la característica especial de presentar una semivida de eliminación ósea muy prolongada (al menos 10 años en el caso del alendronato).

Su efecto en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y secundaria de los adultos está bien estudiado. Sin embargo, la escasez de estudios clínicos estandarizados en edad pediátrica hace que los datos que tengamos sobre su uso en esta población sean insuficientes.

Dado que el hueso del niño es un tejido en crecimiento con un alto remodelado, el mecanismo de acción de estos fármacos es diferente al de los adultos. El recambio y eliminación del bifosfonato en el hueso es mucho menor.

Existe una conciencia creciente de que la osteoporosis es una causa de morbilidad significativa y cada vez se usan bifosfonatos con mayor frecuencia a pesar de

la escasez de evidencia empírica. Por esto, es de suma importancia que los beneficios y los daños potenciales de su uso sean completamente aclarados.

La revisión de los estudios acerca de la eficacia, seguridad y uso de los bifosfonatos en la población infantil muestra la falta de acuerdo sobre los criterios de inicio del tratamiento y la heterogeneidad en la elección del bifosfonato.

Indicaciones

Las indicaciones y las dosis descritas a continuación están fuera de las supervisadas en la ficha técnica por la Agencia Española del Medicamento. El uso de los bifosfonatos en la edad pediátrica comenzó con el uso del pamidronato en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI). La mayoría de las dosis y formas de administración utilizadas actualmente han sido extrapoladas de los estudios de estos pacientes (Tabla 39.2).

Los bifosfonatos más usados en población infantil son: ácido alendronico, ácido risedronico, pamidronato y ácido zoledrónico. El neridronato (no comercializado en España) es el único bifosfonato que tiene indicación regulada para la OI en adultos y niños.

Se han publicado recientemente guías de consenso sobre el uso de bifosfonatos en niños y adolescentes que establecen grados de recomendación (1: fuerte; 2: débil) y niveles de calidad de la evidencia según el sistema GRADE (Tabla 39.3).

- Osteogénesis imperfecta: los bifosfonatos intravenosos se recomiendan en pacientes con OI, niños y adultos de cualquier edad, que presenten fracturas frecuentes (más de 2 fracturas/año), fracturas vertebrales o deformidades óseas sintomáticas. Los BF orales deben ser considerados en casos de OI

TABLA 39.3. Sistema GRADE.

Nivel de evidencia	
Alta	Evidencia consistente de ensayos clínicos controlados
Moderada	Ensayos clínicos con limitaciones importantes y observacionales
Baja	Evidencia consistente en al menos un estudio observacional
Muy baja	Estudios clínicos no sistematizados

leve-moderada y en ausencia de fracturas vertebrales (GRADE: 1-moderada). Los BF han demostrado su eficacia al mejorar la ratio z-score de la densidad mineral ósea (DMO) en hueso trabecular principalmente, y de forma indirecta, mejoran también el remodelado vertebral, el dolor óseo, la funcionalidad y el crecimiento. No se ha establecido una consistencia estadísticamente significativa en la reducción de tasa de fracturas. Tampoco se han observado diferencias entre el pamidronato y el ácido zoledrónico, ambos de administración intravenosa.

- Osteoporosis juvenil idiopática: se recomienda el uso de BF en estos pacientes en presencia de fracturas vertebrales o ≥ 2 fracturas por fragilidad de hueso largo (GRADE 1-baja). En un ensayo clínico controlado y randomizado que utilizaba pamidronato intravenoso, se objetivó una reducción de la tasa de fracturas y de dolor óseo en el grupo de tratamiento. La gran limitación de los estudios realizados en este conjunto de pacientes es la escasa casuística.
- Osteoporosis secundaria: se debe considerar el uso de bifosfonatos intravenosos en aquellos pacientes que presenten fracturas vertebrales y/o DMO baja y ≥ 2 fracturas de hueso largo (GRADE 1-baja). Estudios multicéntricos realizados en pacientes con osteoporosis secundaria (artritis idiopática juvenil, Crohn, otras enfermedades inflamatorias, uso crónico de glucocorticoides) han demostrado un aumento de la DMO, tanto con BF orales e intravenosos. Estos trabajos están limitados por su heterogeneidad y un seguimiento corto de en torno 1-2 años en todos ellos.

La discontinuación del tratamiento ha sido durante años un tema controvertido. Se recomienda revalorar al año de tratamiento los factores de riesgo: presencia de fracturas, dolor óseo y DMO; suspendiendo el tratamiento si los dos primeros son negativos y la DMO presenta Z score mayor de -2. Si persisten las fracturas tras el 2º año de tratamiento, se recomienda mantener los bifosfonatos a dosis reducida hasta finalizar el periodo de crecimiento.

No se debe olvidar que el uso de BF en todo caso, debe ir precedido y acompañado de un aporte de calcio y vitamina D adecuados, así como de pautas de ejercicio físico y de mejora o remisión de la causa en el caso de la osteoporosis secundaria.

Los BF no han justificado una eficacia significativa en otros procesos que cursan con fragilidad ósea, como el síndrome de osteoporosis con pseudoglioma, tumores óseos primarios, metástasis, ni en la prevención de la progresión de la necrosis avascular (GRADE: 2-muy baja).

Las presentaciones orales (ácido alendrónico y risedrónico) no han demostrado eficacia en el remodelado del cuerpo vertebral tras una fractura, en comparación con los intravenosos. A la hora de elegir tratamiento, utilizaremos BF intravenosos en los casos que ya presenten fracturas vertebrales y/o cuando exista una contraindicación para la vía oral: riesgo elevado de esofagitis o incapacidad para realizar la administración según las recomendaciones (mantener postura erguida durante al menos 30 minutos). En los últimos años, el uso del ácido zoledrónico se ha incrementado en comparación con el pamidronato intravenoso, demostrando similares resultados de eficacia en la DMO de columna lumbar, y mejorando así la vía de administración, más rápida en el primero.

Efectos adversos

Los bifosfonatos son fármacos, por lo general, bien tolerados en niños. La esofagitis es el efecto secundario más frecuente en las formas orales, minimizado si se siguen las indicaciones de ingesta adecuadas. En los intravenosos, hasta el 85% de los pacientes presentan síntomas pseudogripales como fiebre, malestar general, dolor abdominal, náuseas y mialgias en las siguientes 24-48 horas tras la infusión. Estos efectos pueden combatirse con la toma de paracetamol y/o AINE previa y posteriormente a la administración y no suelen implicar la suspensión del tratamiento. Es habitual la presencia de hipocalcemia transitoria y asintomática en las siguientes 72 horas a la infusión de BF intravenosos. La hipocalcemia sintomática, hipofosfatemia e hipomagnesemia son manifestaciones menos comunes que deben vigilarse y prevenirse con una adecuada suplementación de calcio y vitamina D.

La osteonecrosis mandibular, uno de los efectos secundarios más polémicos en adultos, no ha sido reportado en niños. La ausencia de comorbilidad y el uso de dosis bajas del fármaco podría ser la razón de ello. Sin embargo, se recomienda realizar una valoración dental y completar los procedimientos invasivos necesarios antes del inicio del tratamiento, revisar cada 6-12 meses, e insistir en los hábitos de higiene dental.

Las fracturas femorales atípicas han sido descritas en un adolescente con osteoporosis primaria de causa genética y en un adulto joven con OI tratado con BF durante la adolescencia.

Otros efectos secundarios observados en los adultos como la fibrilación auricular, fallo renal agudo y las úlceras esofágicas no han sido reportados en niños. La hipersensibilidad, uveítis, osteopetrosis, nefrocalcinosis o el retraso en el callo de fractura son poco frecuentes, aunque se recomienda, en relación con los dos últimos, monitorizar con calciuria y ecografía renal, y evitar la toma de BF al menos 4 meses antes de una osteotomía electiva, respectivamente.

Los bifosfonatos son capaces de atravesar la placenta y provocar daños fetales e hipocalcemia en el feto. Se debe evitar su uso, por tanto, en el embarazo y tenerlo en cuenta en las pacientes adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257-72.
- Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13: 109.
- Lopez-Molina M, Santillan C, Murillo M, Valls A, Bosch L, Bel J, et al. Measured free 25-hydroxyvitamin D in healthy children and relationship to total 25-hydroxyvitamin D, calculated free 25-hydroxyvitamin D and vitamin D binding protein. *Clin Biochem*. 2018; 61: 23-7.
- Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric osteoporosis: Diagnosis and treatment considerations. *Drugs*. 2017; 77: 679-95.
- Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014; 66: 125-35.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. Dietary intake assessment [Internet]. National Academies Press (US); 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56075/> [citado 28 de diciembre de 2018].
- Sebestyen JF, Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates use in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51: 1011-24.
- Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54: 223-33.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014; 348: g2035.
- Ward L, Tricco A, Phuong PN, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD005324.

Sección 10

Tratamiento no farmacológico

Coordinador: **Juan Carlos López Robledillo**

- 40** Tratamiento físico y rehabilitador
Íñigo Monzón Tobalina, Sebastian Galas
- 41** Tratamiento ortopédico y quirúrgico
Sergio Martínez Álvarez, Javier Alonso Hernández
- 42** Tratamiento psicológico y social
Leticia León Mateos, José Ángel Martín Gil

Tratamiento físico y rehabilitador

Íñigo Monzón Tobalina, Sebastian Galas

PAPEL DE LA FISIOTERAPIA EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

La fisioterapia se engloba como disciplina fundamental dentro de la valoración y tratamiento integral en pacientes con artritis idiopática.

En este tipo de patologías es imprescindible el trabajo multidisciplinar donde se encuentran reumatólogos, enfermeros, farmacéuticos, psicólogos, fisioterapeutas, así como la familia y los propios pacientes.

VALORACIÓN PREVIA

A la hora de marcar unos objetivos claros y definidos, la disciplina fisioterapéutica cuenta con escalas de valoración objetivas y validadas que nos ofrecen un punto de partida desde donde trabajar de manera individual con cada uno de los pacientes.

Previo a estas escalas se hace necesario realizar una anamnesis exhaustiva sobre el comienzo y desarrollo de la enfermedad, momento actual, pruebas médicas realizadas y el uso de medicamentos. (Tabla 40.1)

OBJETIVOS DE FISIOTERAPIA

Los objetivos generales de promoción, prevención y terapéuticos que se enmarcan dentro de la fisioterapia y teniendo en cuenta las distintas etapas de la enfermedad son:

- Disminuir el dolor e inflamación.
- Evitar, prevenir o retrasar las contracturas musculares.
- Mantener/aumentar el rango articular, la fuerza y resistencia muscular.
- Prevenir, retrasar o reducir las deformidades articulares.
- Mejorar la autonomía, estabilidad y funcionalidad en sus actividades básicas de la vida diaria (ABVD), deportivas y de ocio.

Un aspecto fundamental que no puede pasar por alto es el objetivo del paciente y la familia para, teniéndolo

TABLA 40.1. Evaluación funcional de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en fisioterapia.

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Donde se valoran por parte del niño y/o de la familia la capacidad funcional en las actividades de la vida diaria.

Functional Independence Measure (FIM). Escala de valoración de la independencia.

Escalas de valoración de dolor, como la **escala de caras de Wong-Baker** que permite de manera sencilla la clasificación en pacientes pediátricos.

Escala de valoración de la motricidad fina del miembro superior.

Balance articular mediante **goniometría**, donde se valora cualquier restricción de la movilidad comparado con la normalidad.

Balance muscular (**Escala de Daniels**). Escala de valoración numérica del 0 al 5 donde se comprueba cualquier déficit de fuerza muscular.

Dinamometría. Forma objetiva de evaluar de forma analítica la fuerza muscular.

Posturografía dinámica computarizada. Aparato que permite valorar la estabilidad y posibles trastornos del equilibrio.

Test de Equilibrio, como el **Best Test** o el **MiniBest Test**

Laboratorio de análisis del movimiento. Análisis tridimensional de actividades funcionales tales como caminar, llevarse la mano a la boca o señalar, que aporta de manera objetiva déficits en los rangos de movilidad articular comparándolo con rango de normalidad.

como meta final, conseguir un impacto en la función de su día a día.

TRATAMIENTO

El tratamiento fisioterapéutico se clasifica dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente en ese momento.

Fase aguda o de brote

El control de la inflamación y del dolor son los objetivos primeros en esta fase.

Durante la etapa de brote se recomendará reposo relativo para evitar mayor irritación e inflamación de la articulación o articulaciones afectadas.

Este reposo se realizará en posición funcional siendo en ocasiones necesario la utilización de férulas de reposo (Fig. 401.1).

El uso de la crioterapia nos proporciona control de la inflamación, así como la electroterapia de baja frecuencia (TENS) y de media frecuencia (interferenciales) es de gran utilidad en el tratamiento del dolor.

Durante esta fase no es posible la realización de ejercicios de impacto, por lo que se enseñarán y se recomendarán ejercicios activos isométricos (contracción muscular sin movimiento articular) que mantendrán el trofismo y la fuerza muscular.

En caso necesario se enseñarán ejercicios respiratorios para el mantenimiento de la capacidad pulmonar y evitar el acúmulo de secreciones.

Fase subaguda

Se continuará el manejo del dolor y la inflamación y se introducirán ejercicios activos libres.

La hidroterapia está muy indicada, ya que la desgravitación del peso corporal juega a favor de la realización de ejercicios sin dolor y con mayor facilidad. Estos ejercicios se realizan de múltiples formas, tanto en dificultad como en intensidad, además de contar con un plus lúdico.

Fase entre brotes

Es en esta fase donde la labor de aprendizaje en profundidad de la enfermedad y la enseñanza sobre el manejo se hacen más necesarias. A su vez, todas las actuaciones realizadas por el fisioterapeuta van encaminadas a conseguir la adherencia al tratamiento y a los ejercicios que de manera sistemática deben realizar los pacientes.

Ejercicios específicos de movilidad articular

La movilidad articular o rango de movimiento de una articulación es la capacidad de las articulaciones de moverse en los diferentes planos de movimiento (dependiendo de la fisiología articular). Cuando una articulación se ve afectada por AIJ activa, existe una tendencia a mantenerla en una posición antiálgica (posición cómoda que disminuye el dolor), generalmente doblada. Esto puede provocar rápidamente una pérdida de movimiento en la articulación y una contractura en flexión. La contractura en flexión consiste en una limitación persistente en el movimiento de la articulación provocando que esta se trabase en una posición doblada/flexionada.



FIGURA 40.1. Ejemplo de férula de reposo.

Los ejercicios de movilidad articular son importantes porque en la mayoría de las actividades de la vida diaria no aparece la totalidad del rango de movimiento de una articulación. Además, ayudan a disminuir el entumecimiento y mejoran el movimiento de las articulaciones. Se trata de ejercicios suaves que se pueden realizar de manera segura, incluso cuando aparece dolor articular y tumefacción.

Ejercicios de fuerza y potenciación muscular

Los ejercicios pueden ser realizados de forma analítica y a través de una tarea que implique la mejora en la función.

Estos ejercicios pueden ayudar a conservar o mejorar la fuerza muscular. Los músculos fuertes ayudan a sostener las articulaciones y esto es de especial importancia para aquellas personas que tienen AIJ. Hay una variedad de ejercicios de fortalecimiento:

Isométricos

Los **ejercicios isométricos** consisten en realizar una contracción muscular sin desplazamiento de la articulación. Debido a la falta de movimiento articular al realizar estos ejercicios, son más cómodos de hacer en fase aguda o subaguda.

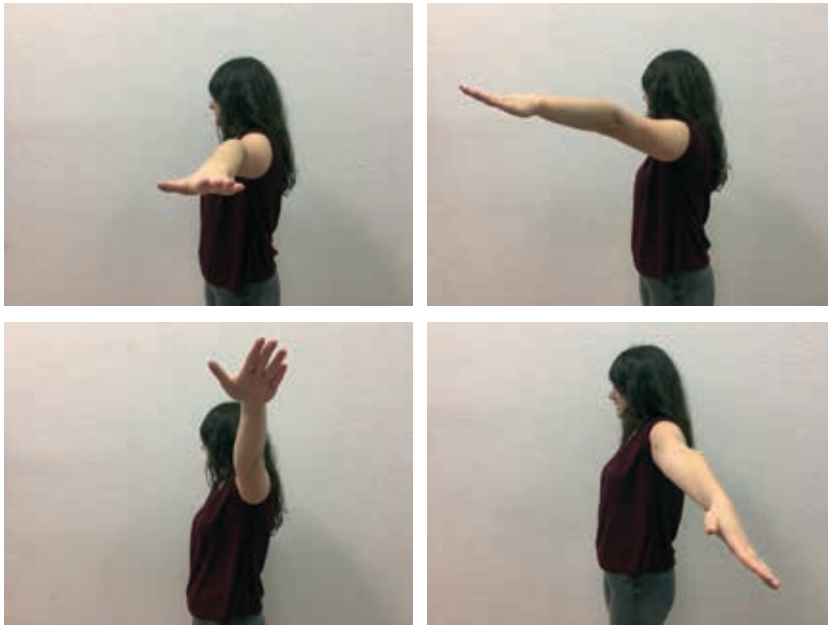


FIGURA 40.2. Ejemplo de ejercicios de movilidad articular de hombro.

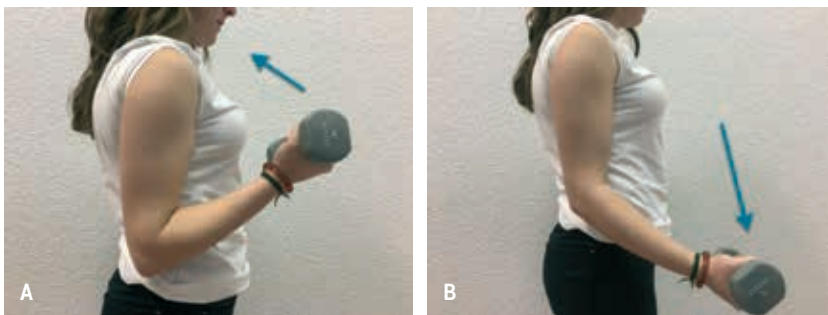


FIGURA 40.3. Ejercicios isotónicos. A) Contracción concéntrica; B) Contracción excéntrica.

Isotónicos

Los **ejercicios isotónicos** son los ejercicios que implican movimientos de las articulaciones y el acortamiento y alargamiento de un músculo. Los ejercicios isotónicos implican tanto una contracción concéntrica como una contracción excéntrica. Ejemplos: correr, flexiones, saltos, etc. Este tipo de ejercicios aumentarán la fuerza y la resistencia de todos los músculos que está practicando.

La **contracción concéntrica** es aquella que presenta una resistencia opuesta al músculo. Los puntos de inserción muscular se aproximan, se juntan las unidades contráctiles y aparece un acortamiento muscular. Todo esto produce una hinchazón del músculo, efecto que puede observarse con facilidad. Un ejemplo claro de contracción concéntrica es cuando se dobla el brazo para coger algo pesado y el efecto que se observa en la hinchazón del bíceps (Fig. 40.3A).

La **contracción excéntrica** es el movimiento que el músculo realiza para volver a su situación inicial de reposo. Es la segunda fase del movimiento. Un ejemplo de esta contracción sería cuando dejamos el objeto de vuelta y disminuye la hinchazón del bíceps (Fig. 40.3B). En este movimiento, los puntos de inserción se producen un alargamiento muscular, así como la finalización de esta contracción, el músculo se encuentra en la situación inicial en la que no se está realizando ningún trabajo.

Es importante adoptar la posición correcta cuando se realizan estos ejercicios. Un poco de dolor muscular al día siguiente está bien. Sin embargo, estos ejercicios NO deben aumentar el dolor o la inflamación de las articulaciones.

Dentro de estos ejercicios se podrán realizar ejercicios activos y activo-resistidos, ejercicios de estabilización de core, etc.

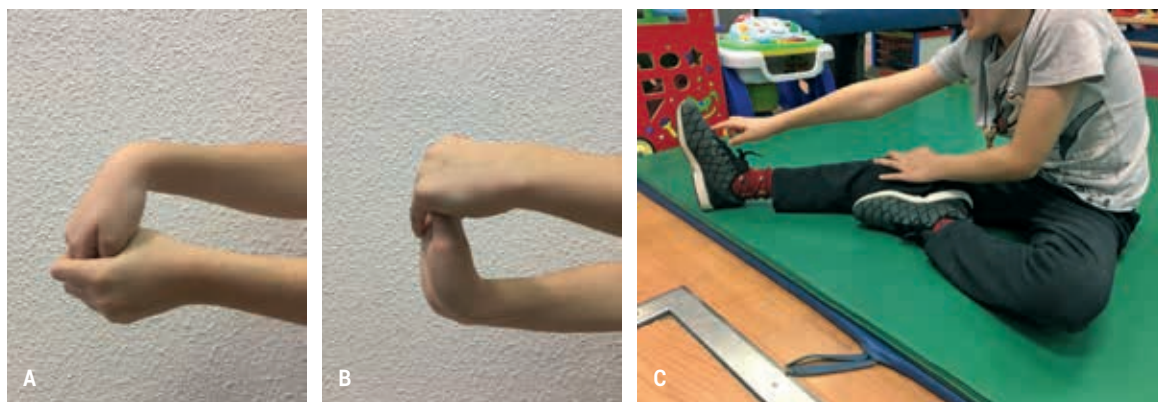


FIGURA 40.4. Estiramientos. A y B) Estiramiento de muñecas. C) Estiramiento de isquiotibiales.

Ejercicio aeróbico

Los ejercicios aeróbicos como la bicicleta estática durante 20 minutos, andar durante 1 hora al día o saltar a la comba han demostrado ser seguros y su beneficio en la capacidad física.

Plataforma vibratoria

La vibración sónica de cuerpo entero viene demostrando su eficacia en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. Jugar con los tiempos, la frecuencia y los ejercicios específicos, nos permite mejorar la funcionalidad de forma más rápida y eficaz.

Pilates

El uso de los ejercicios de pilates para estabilizar core tuvo un impacto físico y psicosocial muy positivo.

Hidrocinesterapia/Hidroterapia

La combinación de ejercicios subacuáticos resistentes es un tratamiento valioso para este tipo de pacientes. La falta de gravedad en el medio acuático, proporciona ventajas importantes en lo que a movilidad, fuerza y resistencia se refiere.

Estiramientos musculares suaves (Fig. 40.4)

El estiramiento es la tensión mantenida sobre los músculos en el sentido contrario a su contracción. La finalidad primordial del estiramiento es dar elasticidad al sistema músculo-tendinoso logrando un alargamiento muscular, tendinoso y fascial.

Disminuye el entumecimiento y ayuda a mantener la flexibilidad de las articulaciones y los músculos. Esto puede facilitar mucho las actividades diarias. Estirar aumenta el rango de movimiento gradualmente al mejorar la flexibilidad muscular.

Existen dos tipos de estiramientos:

- Analíticos: específicos para cada músculo.
- Cadenas musculares: mediante posiciones concretas, podemos incidir en el alargamiento muscular de grupos musculares sinérgicos.

Economía articular e higiene postural

La higiene postural es el conjunto de normas, cuyo objetivo es mantener la correcta posición del cuerpo, en estático o dinámico, y así evitar posibles lesiones, al realizar las actividades diarias, evitando que se presenten dolores y disminuyendo el riesgo de lesiones.

La economía articular son una serie de medidas, distintas según la articulación afectada, destinadas a modificar compensaciones, posturas antiálgicas y hábitos lesivos de la vida diaria, con el fin de disminuir la sobrecarga articular.

Trabajar teniendo en cuenta ambos condicionantes, permite desarrollar en el niño un mayor conocimiento corporal; un conciencia corporal adecuada que le permitirá anticiparse a la lesión y sobreponerse de ella con mayor brevedad y mayor eficacia

Educación al paciente y a la familia

Este es un aspecto fundamental y un objetivo en estos pacientes y patologías crónicas.

Las principales barreras y los factores que facilitan el ejercicio para los niños con AIJ se dividen en tres categorías: factores personales, sociales y programáticos. Existe la necesidad de desarrollar estrategias efectivas para involucrar a los niños en la actividad física y superar las barreras que les impiden hacerlo. Las iniciativas futuras deben involucrar a los niños en el desarrollo de soluciones para mejorar su participación y compromiso con la actividad física.



FIGURA 40.5. Gimnasio para actividad grupal.

El apoyo de los padres surge como un importante facilitador de la adhesión. Los padres se describen a sí mismos jugando múltiples roles, incluyendo motivador, asistente, entrenador, supervisor, enlace, cronometrador, poseedor de registros y presentador de premios.

La información previa y la experiencia resultante pueden usarse para mejorar las vidas de todos los niños con AIJ.

EJERCICIO TERAPÉUTICO EN FORMATO GRUPAL (Fig. 40.5)

Aunque el disfrute se describe principalmente como un obstáculo para la adherencia, hay aspectos de la intervención que los niños pueden disfrutar. En diversos estudios, los niños valoran positivamente las sesiones grupales semanales/mensuales; disfrutan reuniéndose e interactuando con los otros y superarse a sí mismos durante las actividades de grupo.

- Se realizará una valoración individualizada que nos permita obtener resultados objetivos en cada uno de los pacientes.
- Debemos tener en cuenta que los grupos de entrenamiento deben tener un mínimo suficiente de pacientes para trabajar la motivación y superación entre ellos, y un máximo de los mismos que nos permita una supervisión individualizada de los ejercicios (4 pacientes/fisioterapeuta)
- La duración de los grupos es de 1 hora, entre calentamiento, programa de ejercicios y estiramientos.

TABLA DE EJERCICIOS DOMICILIARIA

Es habitual que las familias tengan en su poder diferentes tablas de ejercicios que han ido adquiriendo desde asociaciones, grupos de padres, consultas médicas, etc. Existe una amplia gama de ejercicios terapéuticos que, en muchas ocasiones, por falta de tiempo y/o interés, pasan a un segundo plano durante el proceso de recuperación o, en mayor medida, durante la fase entre brotes.

Nuestro objetivo debe estar relacionado con el objetivo funcional del niño, es decir, el déficit en una función corporal (p.ej., deficiencia en la flexión dorsal de muñeca) provoca una limitación en la actividad y/o participación que es la preocupación principal del paciente (p.ej., dificultad para levantar y mantener un vaso o problemas en el lanzamiento de una pelota durante una actividad deportiva). En numerosas ocasiones, esta limitación puede variar por mejoría o agravamiento, o cambiar porque las necesidades del paciente son otras.

Por ello, los ejercicios domiciliarios deben ser personalizados, controlados y modificados habitualmente para amoldarnos a las necesidades del paciente y evitar la pérdida de interés.

RECOMENDACIONES

La actividad física regular y el ejercicio pueden ayudar a los niños con AIJ a controlar los síntomas, mejorar los resultados clínicos y promover un crecimiento y desarrollo óptimos. A pesar de los beneficios reconocidos de la actividad física, pocos niños y jóvenes con

TABLA 40.2. Recomendaciones generales.

Emplear ropa y zapatos cómodos
Procurar que los movimientos realizados sean lentos y suaves durante el calentamiento, incrementando gradualmente la velocidad
Mantener una buena postura durante los ejercicios
Realizar buena mecánica de marcha
Realizar rutinas adecuadas a su estado físico, tanto en materia de duración como en número de repeticiones de cada ejercicio
Dedicar la última parte a ejercicios de estiramiento (no en periodos inflamatorios)

AJ actualmente realizan suficiente actividad física para lograr amplios beneficios para la salud. Por lo tanto, los investigadores deben encontrar un compromiso adecuado entre lo que 'funciona' basado en los primeros principios de la respuesta fisiológica al ejercicio, y lo que es factible prescribir a los niños, a los jóvenes y a sus padres en función de lo que encuentran agradable, sus otros muchos intereses, compromisos de tiempo y una gama de limitaciones de salud. Algunas respuestas residen dentro de modelos de implementación que hablan de los muchos factores más allá de la intervención en sí, que deben considerarse para que cualquier intervención sea efectiva. (Tabla 40.2)

BIBLIOGRAFÍA

- Davis R, Busch A J, Lowe JC, Taniguchi J, Djikowich B. Evaluation of a rheumatoid arthritis patient education program: impact on knowledge and self-efficacy. *Patient Educ Couns*. 1994; 24: 55-61.

- Do Carmo CM, Almeida da Rocha B, Tanaka C. Effects of individual and group exercise programs on pain, balance, mobility and perceived benefits in rheumatoid arthritis with pain and foot deformities. *J Phys Ther Sci*. 2017; 29: 1893-8.
- Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess*. 2005; 9: iii-iv, ix-x, 1-59.
- Long AR, Rouser-Stevens K. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 213-7.
- Mendonca TM, Terreri MT, Silva CH, Neto MB, Pinto RM, Natour J, et al. Effects of Pilates exercises on health-related quality of life in individuals with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013; 94: 2093-102.
- Pioreschi A, Tikly M, McVeigh JA. A three month controlled intervention of intermittent whole body vibration designed to improve functional ability and attenuate bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 403.
- Sandstedt E, Fasth A, Eek MN, Beckung E. Muscle strength, physical fitness and well-being in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and the effect of an exercise programme: a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11: 7.
- Sims-Gould J, Race DL, Macdonald H, Houghton KM, Duffy CM, Tucker LB, et al. "I just want to get better": experiences of children and youth with juvenile idiopathic arthritis in a home-based exercise intervention. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018; 16: 59.
- Takken T, van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 885-9.
- Tarakci E, Yeldan I, Baydogan SN, Olgar S, Kasapcopur O. Efficacy of a land-based home exercise programme for patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, controlled, single-blind study. *J Rehabil Med*. 2012; 44: 962-7.

Tratamiento ortopédico y quirúrgico

Sergio Martínez Álvarez, Javier Alonso Hernández

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) incluye un grupo heterogéneo de artritis idiopáticas que se inician antes de los 16 años y presentan una manifestación clínica común, que es la artritis persistente de una o más articulaciones, acompañada de un componente sistémico. Se trata de una causa frecuente de discapacidad en pacientes pediátricos, afectando a la rodilla y la cadera en la mayor parte de los casos. Desde el punto de vista ortopédico, es esencial un buen **manejo perioperatorio** (fármacos, médico, fisioterapia...) y un **correcto tratamiento quirúrgico** tanto de la deformidad articular como del déficit de stock óseo.

Los pacientes con AIJ presentan múltiples manifestaciones músculo-esqueléticas y sistémicas que requieren un **tratamiento multidisciplinar** (médico, fisioterápico y quirúrgico) cuyo objetivo es el tratamiento del dolor, el aumento del rango de movilidad y evitar las deformidades asociadas a estos procesos.

Es esencial un correcto **manejo perioperatorio** de la medicación utilizada para el tratamiento de la artritis. La utilización de fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), corticoesteroides y agentes biológicos pueden alterar el proceso de cicatrización y/o aumentar el riesgo de infección. Los FAME (metotrexato, hidroxicloroquina...) deben continuarse en el periodo perioperatorio. Los corticoesteroides son potentes anti-inflamatorios e inmunosupresores que aumentan el riesgo de infección, siendo este riesgo dosis dependiente. El riesgo de infección con anti-TNF alfa está bien descrito en la literatura y es más elevado después de 6 meses de terapia. Numerosos autores recomiendan suspenderlo previo a la cirugía, para iniciar su introducción posteriormente a la retirada de suturas. Es importante una correcta evaluación de todas las articulaciones, incluida la columna vertebral. La valoración de la columna cervical es necesaria para asegurar un correcto manejo de la vía aérea. Los pacientes con invaginación basilar, inestabili-

dad C1-C2 o mielopatía precisarán una evaluación por el cirujano de raquis. Asimismo, es importante identificar una hipoplasia mandibular que dificultaría la intubación. El servicio de reumatología será el encargado de valorar la afectación osteo-muscular y sistémica (pericardio, sistema respiratorio y coagulación) previo a la intervención quirúrgica.

PLANIFICACION QUIRÚRGICA

Los pacientes con AIJ presentan afectación de múltiples articulaciones y como norma general se deberá comenzar con las articulaciones más dolorosas y afectadas. La afectación de los miembros superiores tiene un impacto directo sobre la utilización de ayudas para la deambulación (andadores, bastones...), por lo que debe considerarse su valoración previo a cualquier cirugía de miembros inferiores. Es importante un apoyo plantígrado no doloroso que facilite la rehabilitación postquirúrgica de caderas y rodillas. La cirugía de cadera se realizará antes que la de rodilla, ya que es complicado rehabilitar la rodilla si la cadera está rígida y es dolorosa.

Existen numerosas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la AIJ, que se muestran en la Tabla 41.1.

CADERA

La AIJ afecta a la articulación de la cadera en aproximadamente un tercio de los pacientes, provocando dolor, deformidad y destrucción progresiva de la articulación. Las contracturas en flexión de la cadera a menudo coexisten con las de la rodilla y se deben tratar de forma conjunta. La liberación de partes blandas mediante tenotomías (adductores, isquiotibiales y psoas) proporciona buenos resultados en términos de dolor y mejora en la deambulación.

En determinados casos, cuando existen cambios degenerativos incipientes (pinzamiento articular, etc.) y limitación en el rango de movilidad, se pueden utilizar dis-

TABLA 41.1. Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la AIJ.**Procedimientos sobre partes blandas**

- Sinovectomías
 - Abiertas
 - Artroscópicas

Procedimientos sobre tejido óseo

- Extraarticulares:
 - Epifisiodesis, hemiepifisiodesis
 - Osteotomías:
 - Corrección deformidades angulares (genu varo, genu valgo)
 - Acortamiento (flexos y deformidades severas)
- Articulares:
 - Arthrodiastasis
 - Artrodesis
 - Artroplastias de resección
 - Artroplastias (recambio protésico)

positivos de distracción articular mediante fijadores externos (arthrodiastasis) con buenos resultados (Fig. 41.1).

En aquellos casos en los que exista un deterioro articular severo, está indicada la artroplastia total de cadera (ATC). Esta debe demorarse en pacientes jóvenes, puesto que las prótesis presentan problemas (luxación, aflojamiento, fractura, infección...) a medio plazo (10-15 años), requiriendo nuevas cirugías más complejas de recambio protésico.

La ATC es un reto quirúrgico en los pacientes con AIJ por diferentes motivos:

- **Pobre calidad ósea:** la impotencia funcional, el desuso y la utilización de corticoides provoca una osteoporosis severa.
- **Deformidades esqueléticas:** una pelvis de menor tamaño, unas corticales óseas femorales delgadas, un canal medular estrecho y una excesiva anteversión-femoro-acetabular dificultan de forma considerable la colocación de una prótesis.
- **Contracturas:** es frecuente la contractura en flexión de la cadera, a menudo asociada a contractura de la rodilla.
- **Esqueleto inmaduro:** se trata de articulaciones de pequeño tamaño, con proceso de crecimiento-remodelación que pueden alterar la supervivencia del implante.

La ATC proporciona un alivio del dolor y una mejoría funcional, pero la tasa de aflojamiento protésico, especialmente en el componente acetabular, es elevado, precisando múltiples cirugías de revisión y/o recambio

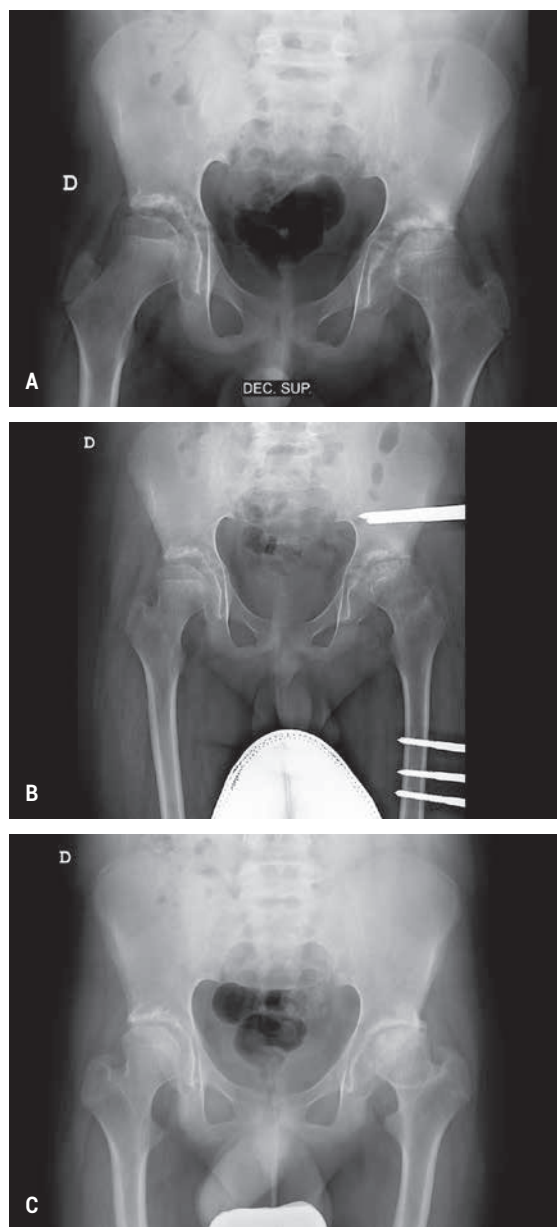


FIGURA 41.1. A) Radiografía anteroposterior de cadera donde se aprecia una disminución del espacio articular y degeneración coxofemoral. B) Imagen postquirúrgica tras la colocación de un fijador externo de artrodiastasis. C) Radiografía final donde se aprecia la recuperación del espacio articular y la no progresión de la enfermedad.

protésico. La utilización de implantes no cementados, injerto óseo y desarrollo de implantes con mayor osteo-integración, han conseguido disminuir la tasa de aflojamiento.

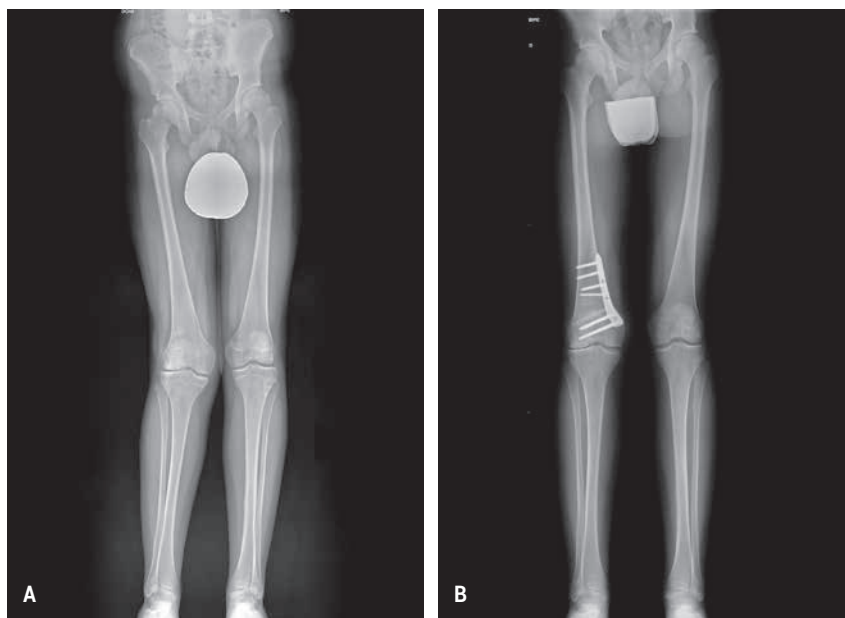


FIGURA 41.2. Telerradiografía de miembros inferiores en carga. A) Deformidad en valgo de la rodilla derecha. B) Corrección de la deformidad angular tras osteotomía correctora de fémur distal.

RODILLA

La AIJ afecta a la articulación de la rodilla en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La rodilla de los pacientes con AIJ presenta unas características clínico-radiológicas:

- **Tumefacción y derrame articular:** en este caso la cirugía está indicada en estadios iniciales tras el fracaso del tratamiento conservador y tiene como objetivo evitar que el tejido sinovial patológico destruya la articulación. Consiste en la resección del tejido sinovial afectado bien sea por técnicas abiertas o mediante cirugía artroscópica.
- **Deformidad en "trompeta"** del fémur distal y tibia proximal como consecuencia de un cierre fisario precoz.
- **Deformidad en valgo:** es una manifestación frecuente en la AIJ. Se produce por la deformidad articular provocada por la artritis y por el uso de corticoides. Clínicamente se observa un aumento de la distancia intermaleolar superior a 10 centímetros. La telerradiografía permite objetivar la deformidad. En esqueletos inmaduros y/o deformidades moderadas pueden ser tratadas de forma satisfactoria mediante el crecimiento guiado (hemiepifisiodesis con placa en 8) en la región medial de la tibia-fémur. El implante se puede retirar en torno a los 18 meses, y no es infrecuente un efecto rebote tras la retirada que precisaría de una nueva hemiepifisiodesis. En las deformidades graves y/o pacientes esqueléticamente maduros, están indicadas las osteotomías correctoras. Deben realizarse con material de osteosíntesis

lo suficientemente estable para asegurar la consolidación en huesos de mala calidad y que permitan la rehabilitación precoz (Fig. 41.2). Las técnicas de artrodesis (fijación de una articulación dolorosa) están en desuso, ya que la sobrecarga mecánica es acumulativa y desarrollaría fenómenos degenerativos en las articulaciones contiguas.

- **Contractura en flexión:** el dolor persistente y la falta de movilidad desarrolla la aparición de contracturas articulares. Un flexo mantenido en la rodilla puede provocar un dolor por hiperpresión de la articulación femoro-patelar y elongación del tendón rotuliano. El tratamiento mediante liberación de partes blandas debe realizarse de forma gradual, de superficial a profundo, comenzando por los isquiotibiales-gemelos y finalizando, en caso necesario, por la cápsula articular. Ante la presencia de flexos superiores a 45° se pueden realizar osteotomías de extensión en fémur distal que permiten igualmente disminuir el riesgo vascular. En determinados casos con flexo de rodilla complejos puede llevarse a cabo la corrección con la ayuda de fijadores externos
- **Discrepancia de longitud de miembros inferiores:** puede presentarse como consecuencia de una estimulación por hiperemia debida a inflamación asimétrica del cartílago de crecimiento o por cierre fisario precoz, provocando un acortamiento. Puede observarse en las formas oligoarticulares, afectando a la articulación de la rodilla. Existen numerosos métodos para estimar la magnitud de la discrepancia articu-

TABLA 41.2. Tratamiento de los pies en pacientes con AIJ.

Tratamiento conservador	Tratamiento quirúrgico
• Inyección intraarticular de corticoides • FARME • Terapias biológicas • Ejercicios de estiramiento • Fisioterapia • Quiropodia (cuidado de piel y faneras) • Plantillas ortopédicas	• Tenotomías • Artrodesis tarsianas • Resección de cabezas femorales • Artrodesis metatarso-falángicas

lar (Moseley, Paley...). Como norma general, se deben corregir quirúrgicamente discrepancias de longitud con estimación superior a 2,5 cm. Se realiza mediante un bloqueo del crecimiento en la pierna más larga, de forma temporal (epifisiodesis con placas en 8 o tornillos transisarios) o definitiva (lesión del cartílago de crecimiento).

La artroplastia total de rodilla (ATR) está indicada de forma excepcional en el paciente joven, cuando hay un deterioro grave de la articulación. A diferencia de la osteoartritis y la artritis reumatoide, la tasa de supervivencia del implante en pacientes con AIJ es menor (95% a los 10 años y 60% a los 20 años). Los factores que influyen en este deterioro progresivo son la mala calidad ósea por osteopenia/porosis, las deformidades articulares del fémur distal y tibia proximal (deformidad en trompeta) y las contracturas. Las cirugías de ATR requieren de abordajes más extensos, prótesis constreñidas y sustitución patelar. Como complicaciones destacan el aflojamiento aséptico, las fracturas por hundimiento de la meseta tibial, las fracturas periprotésicas del fémur distal y la mala evolución de las heridas quirúrgicas.

PIE Y TOBILLO

La afectación del pie y tobillo es frecuente, afectando al 90% de los pacientes con AIJ. Los problemas más habituales son: sinovitis, deformidad articular, dolor, rigidez, limitación del rango de movilidad y erosiones óseas.

El tratamiento médico mediante inyecciones intra-articulares de corticoides, FAME y terapias biológicas proporcionan excelentes resultados funcionales en términos de dolor y movilidad. Estos tratamientos, asociados a plantillas ortopédicas y fisioterapia, han disminuido de forma considerable la necesidad de cirugía. En los casos de deformidades graves y/o degeneración articular existen múltiples técnicas que proporcionan un apoyo plantigrado no doloroso: osteotomías correctoras a nivel del tobillo, artrodesis tarsiana, artrodiastasis, resección de las cabezas metatarsales y tenotomías en caso de equinismo. (Tabla 41.2)

HOMBRO

La articulación del hombro está afectada en un 21% de los pacientes con AIJ. La persistencia de la artritis y el fracaso del tratamiento conservador puede degenerar en una displasia gleno-humeral. Las contracturas asociadas en adducción y rotación interna provocan dolor y limitación para actividades básicas de la vida diaria, como el aseo personal y la alimentación. El uso de técnicas artroscópicas permite realizar sinovectomías, acromioplastias y liberación de contracturas. En los casos de deformidades graves asociadas a degeneración articular está indicada la artroplastia de hombro (hemiarthroplastia o artroplastia total).

CODO

La afectación del codo no es frecuente en pacientes con AIJ. Se caracteriza por la presencia de dolor y pérdida de movilidad (limitación de la pronosupinación). El tratamiento médico y fisioterápico suele ser suficiente para prevenir las contracturas asociadas, pero los casos graves a menudo requieren cirugía. Se pueden realizar sinovectomías y liberaciones capsulares mediante técnicas artroscópicas. Cuando existe una degeneración articular severa, está indicado la sustitución por una prótesis de codo. La presencia de un canal medular estrecho, corticales finas, deformidades graves, contracturas y/o anquilosis y falta de stock óseo predisponen a altas tasas de complicaciones y revisiones quirúrgicas.

MANO Y MUÑECA

La afectación de la mano y la muñeca está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes con AIJ. Se caracteriza por la presencia de dolor e impotencia funcional secundario a sinovitis y tenosinovitis. La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen más sensible para detectar la sinovitis subclínica, pero su uso en población pediátrica es más limitado. La ecografía tiene algunas ventajas sobre la RM por ser no invasiva y fácil de realizar, aunque su reproducibilidad es limitada. La degeneración articular, el desbalance muscular y la laxitud

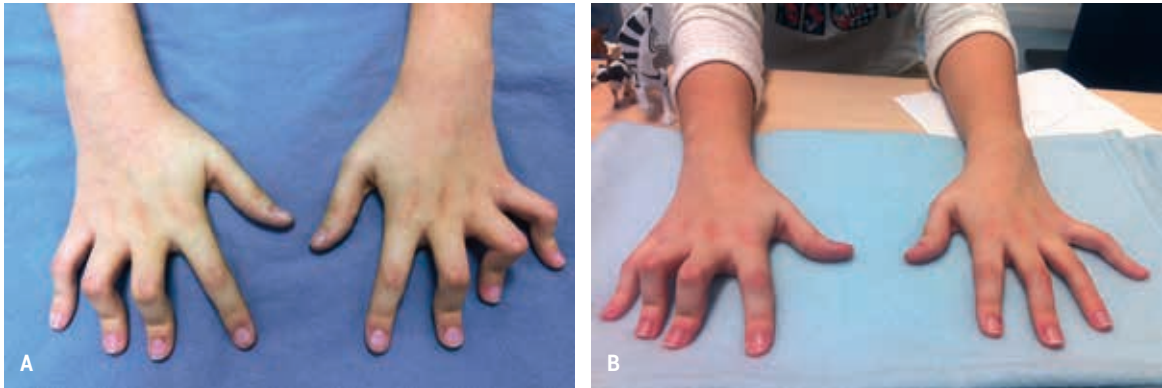


FIGURA 41.3. A) Deformidad en ojal (*boutonnière*) de ambas manos. B) Imagen clínica tras la corrección quirúrgica de la mano izquierda mediante reconstrucción de partes blandas.

ligamentaria degenera en una deformidad estructurada en flexión volar y desviación cubital de la muñeca. Los huesos del carpo se colapsan y se produce una subluxación dorsal de la estiloides cubital. Se han descrito numerosas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la AIJ en la muñeca y la mano. La sinovectomía abierta produce una mejoría del dolor y un aumento en la fuerza de agarrar. Muchos autores consideran que la cirugía abierta se asocia a una disrupción de la cápsula articular y los ligamentos provocando rigidez y disminución de la movilidad. Recientemente se han publicado los beneficios de la artroscopia de muñeca para enfermedades inflamatorias pediátricas. La artroscopia permite la visión intra-articular, la toma de biopsias y la realización de sinovectomías con una recuperación funcional precoz. La sinovectomía artroscópica es un procedimiento seguro y efectivo que produce una mejoría del dolor y retrasa la necesidad de cirugías más complejas. La artrodesis de muñeca está indicada en aquellos casos de madurez esquelética y degeneración articular severa.

La afectación de la mano en la AIJ se manifiesta clínicamente por deformidades en los dedos (deformidad en cuello de cisne y deformidad en *boutonnière*). En ambos casos la liberación de partes blandas, re-equilibrio articular, capsulotomías y artrodesis interfalángicas son procedimientos habituales. (Fig. 41.3).

COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral es la afectación principal en los casos correspondientes a los casos de AIJ del tipo espondilitis anquilopoyética, que es más frecuente en varones.

Según varios estudios recientes, los niños con afectación importante por artritis inflamatoria crónica presentan con alta frecuencia, diferentes cambios patológicos en la

columna vertebral en estudios de resonancia magnética, afectando primordialmente a la columna cervical. Algunos trabajos han observado alta prevalencia de cambios patológicos también a nivel dorso-lumbar en estos pacientes.

Estos hallazgos suelen consistir en compresión vertebral, alteraciones del disco intervertebral, alteraciones de los platillos vertebrales, etc.

La cirugía no suele ser necesaria en niños, salvo casos excepcionales en los que exista deformidad importante, inestabilidad vertebral o afectación neurológica, pudiendo requerir diferentes tipos de cirugía como la corrección y artrodesis, la fijación vertebral o la liberación radicular, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Castagnini F, Pellegrini C, Perazzo L, Vannini F, Buda R. Joint sparing treatments in early ankle osteoarthritis: current procedures and future perspectives. *J Exp Orthop*. 2016; 3: 3.
- Dell'Era L, Facchini R, Corona F. Knee synovectomy in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Orthop B*. 2008; 17: 128-30.
- DiDomenico LA, Gatalyak N. End-stage ankle arthritis: arthrodiastasis, supramalleolar osteotomy, or arthrodesis? *Clin Podiatr Med Surg*. 2012; 29: 391-412.
- Hemke R, Tzaribachev N, Barendregt AM, Merlijn van den Berg JM, Doria AS, Maas M. Imaging of the knee in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2018; 48: 818-27.
- Heyse TJ, Ries MD, Bellemans J, Goodman SB, Scott RD, Wright TM, et al. Total knee arthroplasty in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 147-54.
- Ibrahim EF, Rashid A, Thomas M. Resurfacing hemiarthroplasty of the shoulder for patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018; 27: 1468-74.
- Malviya A, Foster HE, Avery P, Weir DJ, Deehan DJ. Long term outcome following knee replacement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Knee*. 2010; 17: 340-4.

- Skyttä ET, Savolainen A, Kautiainen HJ, Belt EA. Outcome after temporary physeal stapling for knee valgus deformity in children with JIA. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008; 128: 1213-6.
- Swarup I, Lee YY, Christoph EI, Mandl LA, Goodman SM, Figgie MP. Implant survival and patient-reported outcomes after total hip arthroplasty in young patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 398-402.
- Toiviainen-Salo S, Markula-Patjas K, Kerttula L, Soini I, Valta H, Mäkitie O. The Thoracic and lumbar spine in severe juvenile idiopathic arthritis: Magnetic resonance imaging analysis in 50 children. *J Pediatr.* 2012; 160: 140-6.
- Vermaak PV, Southwood TR, Lindau TR, Jester A, Oestreich K. Wrist arthroscopy in juvenile idiopathic arthritis: A review of current literature and future implications. *J Wrist Surg.* 2018; 7: 186-90.

Tratamiento psicológico y social

Leticia León Mateos, José Ángel Martín Gil

AFECTACIÓN PSICOLÓGICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON PATOLOGÍAS REUMÁTICAS

Todo niño o adolescente que padece una enfermedad médica importante es susceptible de desarrollar problemas psicológicos relacionados con su enfermedad. Aquellos con una enfermedad crónica, como pueden ser las enfermedades reumáticas, tienen que enfrentarse a la realidad de la naturaleza persistente de su patología y los cambios que puede suponer en distintos aspectos de la vida. Por un lado, necesitará entender la necesidad e importancia de mantener tratamientos durante periodos de tiempo prolongados, así como asistir a numerosas revisiones médicas para el control de su patología. Por otro lado, el menor con una enfermedad crónica siente la necesidad de continuar su estilo de vida previo y seguir manteniendo unas relaciones sociales satisfactorias.

Esta dualidad entre el mantenimiento de una adecuada adherencia terapéutica y la necesidad de continuar con una vida activa al margen de la enfermedad y sus cuidados, hace que, en muchas ocasiones, los pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas vivan una realidad en la que se compromete su bienestar psicológico o emocional ante la negación de los cuidados cotidianos que han de llevarse a cabo. Mientras que, en el ámbito familiar, también puede producirse una interferencia ante las diferentes ópticas con las que se afronten los cuidados necesarios a seguir por parte de los pacientes, junto a la necesidad de continuar con un desarrollo psicosocial ajustado a las normas sociales con las que conviven estos niños y adolescentes.

En cuanto al seguimiento de las pautas médicas y los tratamientos prescritos, no resulta sorprendente que los adolescentes muestren una relativamente pobre adherencia al tratamiento, por el impacto disruptivo que la enfermedad puede suponer en el funcionamiento social, y el "pensamiento a corto plazo" típico de la adolescencia, que dificulta que el paciente considere sus implicaciones

futuras. Esta misma condición de cronicidad requiere, de modo permanente, un cambio en el estilo de vida adaptada a las nuevas situaciones que vayan surgiendo a consecuencia de la aparición de nuevos síntomas o limitaciones; además de la aceptación de una continua adaptación a los nuevos procesos que surjan durante el trascurso de su enfermedad.

Los niños y adolescentes con enfermedades reumáticas y sus padres o cuidadores deben de hacer frente a múltiples situaciones estresantes (Tabla 42.1). Por lo tanto, la enfermedad crónica en la infancia se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de problemas o alteraciones sociales, emocionales y conductuales.

Los estudios dedicados al bienestar emocional apuntan que los niños con artritis idiopática juvenil pueden experimentar un estado de ánimo depresivo, mayor ansiedad y una valoración negativa de su autoconcepto en relación a la aceptación social y apariencia física. En el caso de los adolescentes, además, aparecen circunstancias propias de su desarrollo psicosocial que pueden interferir o agravar su estado emocional consecuente de su convivencia con su enfermedad.

Por otro lado, también hay estudios que sugiere que estos niños manifiestan una gran capacidad de resiliencia, consiguiendo en su mayoría un buen funcionamiento social, conductas adaptativas y un nivel de bienestar emocional semejante a sus compañeros sanos.

INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

La intervención psicológica de los pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas ha de seguir el mismo paradigma de intervención que el resto de los pacientes con otros tipos de patologías crónicas, siempre teniendo en cuenta las variables personales que pueden convivir en cada paciente, además de las variables sociofamiliares

TABLA 42.1. Principales fuentes de estrés psicosocial para pacientes y sus padres/cuidadores.

Frecuentes visitas ambulatorias y hospitalizaciones
Aceptación y compromiso con un diagnóstico socialmente poco conocido
Dolor (valoración y afrontamiento)
Fatiga
Afectación de la calidad de vida: • Autoestima • Bienestar físico y global • Discapacidad • Problemas emocionales
Problemas oculares y otras complicaciones asociadas
Incertidumbre ante futuros brotes y pronóstico global
Efectos secundarios del tratamiento (<i>cushing</i> por corticoides, alteraciones gastrointestinales...)
Vida escolar
Autoimagen corporal (pacientes)
Problemas laborales o de conciliación (padres y cuidadores)
Impacto económico (padres y cuidadores)

que existan dentro del ecosistema del menor; estas condicionarán el tipo de intervención que se deba de seguir. Realizar una adecuada anamnesis de la evolución de la patología y de la afectación sociofamiliar que esta ha ocasionado en el seno del paciente, se convertirá en un factor determinante que marque o condicione la posterior intervención psicosocial con el paciente.

En las últimas décadas, la terapia cognitivo-conductual (TCC) ha sido el enfoque dominante para el tratamiento de trastornos psicológicos en niños. A tal efecto, la TCC está sujeta básicamente a una orientación teórico-científica, que limita el tipo de intervención a una serie de técnicas, pero no condiciona un tipo de intervención estructurada concreta. La terapia cognitiva se enfoca en identificar distorsiones cognitivas y sustituirlas por pensamientos más racionales. La terapia conductual fomenta los comportamientos que generan sensaciones placenteras y autoeficacia, al tiempo que corrige los comportamientos inadecuados. Con el tiempo, la TCC ha absorbido técnicas de una amplia variedad de intervenciones, que incluyen relajación progresiva y autógena, *biofeedback* o *mindfulness*.

A partir de las recientes revisiones de Eccleston y Cohen, es difícil conocer si estas intervenciones son eficaces, por la escasez de estudios aleatorizados, encon-

trando únicamente mejoras significativas en medidas de dolor, con intervenciones *online* y en pacientes por encima de los 12 años. Parece también que los pacientes con baja calidad de vida basal y enfermedad más activa son los principales beneficiados, encontrando mejoras en pensamientos adaptativos sobre el dolor y un incremento de la calidad de vida en estudios de intervención psicológica.

Los padres tienen una enorme influencia en el bienestar y ajuste de sus hijos a la enfermedad, y juegan un papel importante en cómo su hijo se adapta a vivir con ella. Las intervenciones para padres de niños con una enfermedad crónica tienen como objetivo mejorar el estrés de los padres, las conductas de crianza, los conflictos familiares, el abordaje del sufrimiento y discapacidad del niño y los síntomas médicos.

La intervención psicosocial es especialmente demandada en los primeros años del curso de la enfermedad y en un momento que es especialmente complejo, como es la adolescencia. En este sentido, las intervenciones psicológicas deberían centrarse en favorecer la adherencia, la aceptación y la adaptación a la enfermedad, la calidad de vida, el afrontamiento del estrés y de la ira, el manejo del dolor, así como la preparación para los procedimientos e intervenciones médicas y las relaciones familiares.

La intervención psicosocial específicamente destinada al paciente adolescente puede ir enmarcada en el proceso de transición a la vida adulta, como veremos a continuación.

PSICOEDUCACIÓN EN ADOLESCENTES (ESQUEMA HEADSS EN TRANSICIÓN)

Es importante para el adolescente aprender a manejar su enfermedad y lograr autonomía, de cara al futuro. Al tener ya la capacidad para comprender en qué consiste su enfermedad, es importante educarle en todos los aspectos de esta y dotarle de recursos para mejorar su calidad de vida, enseñarle estrategias psicológicas que les permitan manejar el estrés y las emociones negativas (ansiedad, tristeza e ira) y lograr que se enfrenten a sus tareas de la vida cotidiana de forma efectiva, sin que se limiten sus actividades habituales.

La educación de estos pacientes puede realizarse en forma de talleres durante el proceso de transición que se imparten en grupo, facilitando el intercambio de opiniones, y que están enfocados a dar información y soporte a todos los aspectos de interés en la adolescencia, siendo útil seguir el esquema HEADSS: relaciones familiares y vida cotidiana (*Home*), educación y orientación profesional (*Education and Employment*), actividad física (*Activity*), estilo de vida incluyendo conductas de riesgo y consumo de sustancias (*Drugs*) y estrés, emociones y sexualidad (*Stress, emotions and Sexuality*).

H - Hogar y vida cotidiana

Si el paciente es diagnosticado en la infancia, son los padres los que asumen la máxima responsabilidad del cuidado y la comunicación con el médico. Al llegar la adolescencia, el paciente solicita un mayor control de los aspectos de su vida y sus padres deberán enseñarle a afrontar las diversas responsabilidades, incluyendo lo referente a su enfermedad. Se aborda la prevención de conductas no cooperativas con la medicación y la fisioterapia. Se debe trabajar la sobreprotección familiar, relación con hermanos y temas como alimentación adecuada y tareas de la vida cotidiana.

E – Educación y empleo

La vida escolar es muy importante en esta etapa, y en ocasiones el adolescente puede perder clases debido a tratamientos en hospital de día, revisiones médicas y analíticas frecuentes o brotes importantes de la enfermedad que le obliguen a guardar reposo. Algunas asignaturas como la educación física pueden requerir adaptaciones. También es en esta etapa cuando la persona se plantea qué desea hacer con su vida en el futuro, en función de su situación física. Una buena adaptación en esta etapa le permitirá tener una vida lo más normal posible, recibir una educación y orientación profesional adecuadas y tener una futura buena calidad de vida.

A – Actividades de ocio y grupales

El apoyo de su grupo de amigos, cruciales en esta etapa, puede ayudar al paciente a aceptar mejor su problema, ya que una vida social satisfactoria es muy importante para la autoestima y el bienestar del adolescente. Por eso es importante que no esconda su enfermedad y sea sincero a la hora de comunicar a sus amigos qué actividades no puede o no debe hacer.

El ejercicio físico es siempre positivo para los pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente la natación, caminar y los deportes de equipo que fomenta la cohesión grupal. En la adolescencia tiene aún mayores beneficios porque libera el exceso de energía que el adolescente tiene.

D – Drogas/Alcohol/Tabaco

La adolescencia es también la época en la que se tiene el primer contacto con tóxicos como el alcohol, el tabaco y otras drogas, pudiendo existir la curiosidad o la presión del grupo de amigos para iniciar su consumo. Es importante que el adolescente con enfermedad reumática conozca los riesgos de estos y los efectos secundarios en su salud si decide probarlos. El paciente debe saber que este tipo de sustancias pueden interactuar con los medicamentos que se usan para controlar su enfermedad.

S – Sentimientos, sexualidad

Aparecen las primeras inquietudes relativas a la sexualidad. El paciente con enfermedad reumática puede sentirse inseguro con su aspecto físico, y surgen las preocupaciones sobre si podrá llevar una vida sexual normal. Una de las principales preguntas será si el dolor o la falta de movilidad pueden causar problemas físicos en las relaciones sexuales. Hay que aconsejar al adolescente que en caso de tener relaciones estas sean siempre con protección, para evitar enfermedades transmisibles, y explicarle los problemas de interacción de determinados medicamentos para la enfermedad con la concepción y la importancia de evitar embarazos no deseados.

Las emociones negativas (ansiedad, ira o tristeza) suelen aparecer en los primeros momentos de un proceso de estrés, cuando el sujeto comienza a enfrentarse a la enfermedad, o ante cualquier cambio que surja a lo largo de esta. Aunque resulta lógico que estas emociones aparezcan, es importante que el paciente aprenda a afrontarlas de forma adecuada. Estas emociones afectan negativamente a la enfermedad y a sus síntomas, por eso es doblemente importante aprender a manejarlas. Es importante reconocer la existencia de una posible depresión con riesgo de ideación suicida, por lo que el adolescente necesita ser observado de cerca por su familia y profesionales y estar atento a cambios importantes en su conducta o pensamientos.

En los talleres de transición los adolescentes reciben formación en todos estos aspectos y además se proporciona un entrenamiento de todas estas herramientas y habilidades mediante:

- Explicación teórica de los conceptos y procesos psicológicos asociados.
- Resolución en grupo de casos prácticos y puesta en común.
- *Role-playing*, en los que los participantes pondrán en práctica las herramientas entrenadas.

Idealmente estos talleres deben ser impartidos por un reumatólogo, un enfermero, un fisioterapeuta y un psicólogo, pudiendo incorporar otros profesionales al equipo para formaciones en algunos otros temas, como dermatólogos, terapeutas ocupacionales, ginecólogos u otros.

OTRAS ACTIVIDADES DE SOPORTE PSICOSOCIAL: CAMPAMENTOS, REDES SOCIALES, MENTORING

Campamentos

Las ventajas de ir de campamento para un niño con enfermedad reumática suelen ser las mismas que para cualquier niño:

- Mayor confianza en sí mismo y mayor independencia.
- Los beneficios obtenidos de la actividad y del ejercicio físico.
- La oportunidad para relacionarse con otros niños, hacer amigos y construir relaciones.
- Exposición a modelos de rol positivos procedentes de los adultos del campamento.
- Posibilidad de que los padres disfruten de un merecido descanso de su papel de cuidadores.

Este tipo de actividades ayuda a que los niños normalicen su enfermedad, desarrollando sus capacidades y actitudes, revisando y reforzando las pautas y recomendaciones en el tratamiento de su enfermedad. En estos campamentos adaptados los profesionales sanitarios colaboran con los monitores para que las actividades a realizar sean prácticamente iguales a las de otros campamentos infantiles, sin descuidar los cuidados médicos, e incorporando algunas modificaciones en las actividades físicas, como ejercicios adaptados, especialmente dirigidos a enfermedades reumáticas.

Aunque hay pocos estudios que describen los efectos de este tipo de campamentos en enfermedades reumáticas, los resultados muestran un beneficio psicosocial asociado con la participación en el campamento, especialmente relacionadas con la autoestima y el apoyo social.

Redes sociales: asociaciones y comunidades de pacientes

La creación de comunidades (de pacientes, de cuidadores, de familiares) es de gran utilidad para evitar el aislamiento, la estigmatización y los miedos asociados a la enfermedad.

En este sentido, las redes sociales se convierten en elementos de conexión entre pacientes y familiares muy importantes, compartiendo vivencias y promoviendo la adherencia terapéutica. Las redes sociales ayudan a implicar al paciente en su cuidado, y a que aprenda a gestionar mejor su salud. Igualmente, en ocasiones se comparten metas y logros, y esto aumenta la motivación de los pacientes y el auto refuerzo.

Para que una red funcione, es importante incluir profesionales sanitarios y pacientes expertos que puedan ofrecer información de calidad.

En el caso de los pacientes más jóvenes, las redes sociales a nivel virtual pueden servir para conectar con otros jóvenes de su entorno o entornos distintos, lo que puede enriquecer mucho su visión y conocimientos respecto a su enfermedad en ámbitos distintos. Parece que este uso de las redes sociales virtuales aún está poco extendido, y los estudios encuentran que solo un 25% de los jóvenes utilizan este tipo de comunicación *online* con otros pacientes.

Programas de mentores

Se podrían considerar mentores aquellas personas con enfermedad reumática que, a través de su experiencia personal con la enfermedad, la formación que han ido adquiriendo a lo largo de los años y el propio desarrollo de habilidades en el manejo de la enfermedad, se puedan considerar lo suficientemente expertas en la misma como para transferir esos conocimientos a personas de menor experiencia.

Los estudios sugieren que las diferencias sociales (por ejemplo, sentirse diferente de los compañeros, tener compañeros sanos que no entienden sus problemas) contribuyen a las experiencias negativas para los adolescentes con artritis idiopática juvenil. Por lo tanto, la ayuda de mentores es un método ideal para satisfacer las necesidades emocionales, sociales y de desarrollo específicas de los adolescentes con enfermedades reumáticas.

Los adolescentes valoran principalmente la identificación con el mentor y la capacidad de compartir experiencias. Los programas más exitosos en este ámbito han sido aquellos en los que el mentor es relativamente cercano en edad al adolescente, presenta buena adherencia y transferencia a la unidad de adultos, sin criterios de enfermedad psicológica o psiquiátrica, con buena autoeficacia y formación para ser mentor.

Uno de los programas que valoró su eficacia en este campo probó a conectar los mentores con los adolescentes con artritis idiopática juvenil diez veces a lo largo de ocho semanas mediante Skype. Los participantes que completaron el programa demostraron mejoras en su capacidad percibida para manejar su enfermedad, en comparación con los controles.

CONSIDERACIONES FINALES

- La intervención psicosocial es especialmente demandada en los primeros años del curso de la enfermedad y en un momento que es especialmente complejo, como es la adolescencia.
- Las intervenciones psicosociales deberían centrarse en favorecer la adherencia, la aceptación y la adaptación a la enfermedad, mejorar la calidad de vida, el afrontamiento del estrés y de la ira, el manejo del dolor, así como la preparación para los procedimientos e intervenciones médicas e intervención en las relaciones familiares.
- Durante el proceso de transición a la vida adulta, es fundamental que el paciente adquiera autonomía y automanejo, y contar con un programa específico que le facilite herramientas adecuadas para ello es muy recomendable.
- Existen distintas actividades de soporte psicosocial, como las redes sociales, los campamentos, los

encuentros de jóvenes, etc., en las que pacientes y familiares pueden encontrar nuevas conexiones y fuentes de apoyo social.

- Los reumatólogos pediátricos necesitan conocer la problemática psicosocial de estos pacientes, así como los posibles trastornos de salud mental que puedan aparecer en pacientes de mayor vulnerabilidad, para su correcta derivación. Es imprescindible considerar el abordaje de esta esfera psicosocial como parte integral de la optimización del cuidado de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Békési A, Török S, Kökönyei G, Bokrétás I, Szentes A, Telepóczi G; European KIDSCREEN Group. Health-related quality of life changes of children and adolescents with chronic disease after participation in therapeutic recreation camping program. *Health Qual Life Outcomes*. 2011; 9: 43.
- Cohen EM, Morley-Fletcher A, Mehta DH, Lee YC. A systematic review of psychosocial therapies for children with rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15: 6.
- Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, Lewandowski Holley A, Morley S, Fisher E, et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5): CD003968.
- Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 639-46.
- Kyngäs H. Compliance of adolescents with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs*. 2000; 9: 549-56.
- LeBovidge JS, Lavigne JV, Donenberg GR, Miller ML. Psychological adjustment of children and adolescents with chronic arthritis: A meta-analytic review. *J Pediatr Psychol*. 2003; 28: 29-39.
- Lomholt JJ, Thastum M, Christensen AE, Leegaard A, Herlin T. Cognitive behavioral group intervention for pain and well-being in children with juvenile idiopathic arthritis: a study of feasibility and preliminary efficacy. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 35.
- Noll RB, Kozlowski K, Gerhardt C, Vannatta K, Taylor J, Passo M. Social, emotional, and behavioral functioning of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 1387-96.
- Stinson J, Ahola Kohut S, Forgeron P, Amaria K, Bell M, Kaufman M, et al. The iPeer2Peer Program: a pilot randomized controlled trial in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 48.
- van Pelt PA, Drossaert CH, Kruize AA, Huisman J, Dolhain RJ, Wulffraat NM. Use and perceived relevance of health-related Internet sites and online contact with peers among young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 1833-41.

Sección 11

Vacunación y profilaxis de infecciones

Coordinador: **Juan Carlos López Robledillo**

- 43** Vacunación y quimioprofilaxis en enfermedades reumáticas
Gisela Díaz-Cordovés Rego, Daniel Clemente Garulo

Vacunación y quimioprofilaxis en enfermedades reumáticas

Gisela Díaz-Cordovés Rego, Daniel Clemente Garulo

VACUNACIÓN

La vacunación ha supuesto uno de los mayores éxitos en el ámbito de la salud pública, ya que es el método más simple y eficiente para evitar infecciones graves. Los niños y adolescentes con enfermedades reumáticas, debido a su enfermedad y a los tratamientos que reciben, presentan un riesgo aumentado de infecciones, muchas de ellas prevenibles gracias a la vacunación.

Recomendaciones generales ¿Por qué es tan importante la vacunación? (Tabla 43.1)

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) publica anualmente el calendario de vacunaciones que estima idóneo para los niños residentes en España, teniendo en cuenta la evidencia disponible.

Recomendaciones en el niño con patología reumática

Los pacientes pediátricos con patología reumática presentan un mayor riesgo de infecciones graves, que podrían aumentar la morbimortalidad de la enfermedad, por lo que recibir una correcta vacunación va a ser esencial. Además, permite disminuir los brotes de la enfermedad desencadenados por el cuadro infeccioso.

Es fundamental una valoración inicial (al diagnóstico) y durante el seguimiento, de las recomendaciones del calendario vacunal, así como su actualización en el resto de la familia, de manera que se establezca un escudo inmunitario frente a las infecciones.

En los pacientes en los que se pueda suspender el tratamiento por remisión clínica, aprovecharemos para evaluar estado inmunitario y administrar aquellas vacunas aún pendientes de recibir.

En aquellos que no podamos suspender tratamiento, debemos intentar realizar la actualización del calendario en los periodos de estabilidad de la enfermedad. En cual-

TABLA 43.1. Recomendaciones generales. ¿Por qué es tan importante la vacunación?

Las vacunas proporcionan grandes beneficios al individuo y a la comunidad; cuando por miedo a efectos adversos, se ha producido una disminución de las coberturas de vacunación, el resultado ha sido un aumento de la incidencia en la enfermedad.

Los riesgos asociados a la vacunación siempre serán muy inferiores a los derivados de la enfermedad. Así, si comparamos el riesgo de padecer una encefalitis, cuando contraemos el sarampión, este sería de 1 por cada 2.000 casos, frente a 1/1.000.000 de casos, tras vacunación.

Las vacunas son seguras y en su mayoría los efectos adversos suelen ser leves y autolimitados.

A mayor cobertura vacunal, menor probabilidad de que grupos de riesgo contraigan la enfermedad.

No existen alternativas efectivas a la vacunación para protegerse frente a algunas enfermedades infecciosas graves.

La inmunidad que se adquiere tras padecer la enfermedad no es mejor que la adquirida con la vacunación. En algunos casos, es incluso mejor, como en las vacunas del tétanos y las dirigidas contra *Haemophilus influenzae*.

quier caso, ninguna vacunación que esté indicada debe retrasarse o posponerse por miedo a desencadenar un brote de la enfermedad.

En general, se pueden seguir las indicaciones del calendario vacunal habitual, pero con especial precaución en la administración de vacunas vivas atenuadas.

También se recomienda administrar otras vacunas que no están incluidas en el calendario habitual, como la vacunación frente a gripe y hepatitis A, así como la vacuna frente a neumococo y meningococo B, si no las

hubieran recibido. Las vacunas inactivas son seguras y ofrecen una adecuada protección frente a las infecciones, sin aumentar los brotes de la enfermedad, aunque en comparación con individuos sanos pueden ser menos inmunógenas según el tratamiento recibido y originar una respuesta de menor intensidad y duración.

Por ello, en pacientes con dosis elevadas de esteroides (> 2 mg/kg o > 20 mg/día durante 2 semanas) o en tratamiento con rituximab, sería conveniente la valoración de la respuesta con anticuerpos específicos.

Vacunas vivas atenuadas: Triple vírica y Varicela zóster

- **Sarampión:** a pesar de alcanzar elevadas coberturas vacunales, siguen produciéndose brotes, especialmente en individuos susceptibles no vacunados, con una elevada morbimortalidad.
- **Parotiditis:** en un 40% de infectados puede presentarse como una infección inaparente, aunque en algunos casos y de forma infrecuente pueden producirse complicaciones como una meningitis viral o una neuritis, como la del nervio auditivo, que conlleva a una sordera neurosensorial unilateral en el 80% de los casos. La edad de mayor prevalencia se ha desplazado desde que se introdujo la vacunación sistemática en los calendarios de vacunación infantiles, ocurriendo ahora, en la mayoría de los casos, en adolescentes y adultos jóvenes, dando lugar a una forma de parotiditis modificada.
- La **rubéola** es una enfermedad infecto-contagiosa exantemática aguda que afecta preferentemente a niños y adultos jóvenes no vacunados. El curso por lo general es benigno salvo en mujeres embarazadas, ya que la infección fetal se acompaña de complicaciones graves.
- La **varicela** constituye la manifestación clínica consecutiva a la infección primaria por el *virus varicela-zóster* (VVZ). Tras la infección inicial, el virus puede quedar latente a nivel de los ganglios de las raíces dorsales (ganglios espinales) y de los nervios craneales, y reactivarse a cualquier edad originando el herpes zóster, siendo la inmunosupresión un factor desencadenante (en especial, los corticoides a dosis elevadas). La infección por el VVZ origina tanto respuesta inmunitaria humoral como celular, siendo esta última la más importante en la defensa contra la enfermedad. Son relativamente frecuentes las complicaciones en los niños inmunodeprimidos, en los cuales puede ser incluso mortal.

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en pacientes que reciben inmunosupresores a altas dosis (Tabla 43.2), fármacos biológicos o en aquellos que han

TABLA 43.2. Dosis de inmunosupresores, que contraindican administración de vacunas vivas atenuadas.

Fármaco	Dosis
Metotrexato	≥ 15 mg/m ² /semana
Ciclosporina	2,5 mg/kg/ día
Sulfasalazina	40 mg/kg/día - 2 g/día
Azatioprina	1-3 mg/kg
Ciclofosfamida	0,5-2 mg/kg/día
6 mercaptopurina	1,5 mg/kg
Leflunomida	0,25-5 mg
Esteroides	≥ 2 mg/kg/día o 20 mg/día durante ≥ 2 semanas; ≥ 1 mg/kg/día durante ≥ 1 mes; pulsos intravenosos

recibido inmunoglobulinas intravenosas en los últimos 12 meses.

Recientemente se han publicado pequeñas series de pacientes que nos muestran la experiencia de haberlas recibido junto con inmunosupresores a altas dosis:

- En un estudio de 23 niños con patología reumática, plantean la posibilidad de realizar una verificación del estado inmunitario humoral y celular (como cifras absolutas de leucocitos, linfocitos, niveles de IgG, IgM, linfocitos CD4, etc.) previa a la administración de la vacuna de la varicela y comparan pacientes con inmunosupresión importante ($n=14$) frente a inmunosupresión leve ($n=9$), no objetivándose efectos adversos y obteniendo una adecuada inmunidad en el 91% de los pacientes. Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes, para confirmar dichos resultados.
- En un estudio retrospectivo de 17 niños con enfermedades autoinflamatorias, de 23 países diferentes, con artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica, *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome* (CINCA), fiebre mediterránea familiar (FMF) y déficit de mevalonato kinasa (MKD) evalúan la seguridad de las vacunas vivas, mientras estaban recibiendo tratamiento con anti-IL1 (anakinra y canakinumab) y anti-IL6 (tocilizumab), presentando 3 de ellos reacciones graves que requirieron hospitalización y 7 de ellos brotes de la enfermedad, concluyendo que no son vacunas seguras y se deben mantener las recomendaciones actuales. En determinados niños en los que se prevé que van a requerir el tratamiento de forma indefinida, habría que sopesar los riesgos de la vacunación frente los de adquirir la enfermedad.

Las **recomendaciones actuales** serían:

- En niños > 12 meses, no vacunados de varicela (y que no la hayan pasado) o triple vírica, administrar la vacuna 4 semanas antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor.
- En aquellos que ya han recibido una dosis de vacuna, es posible administrar la dosis de recuerdo si están con metotrexato (MTX) a dosis bajas (< 15 mg/m²/semana) o bajas dosis de esteroides.
- En aquellos pacientes no vacunados, se recomienda esperar al menos 3 meses desde la suspensión del tratamiento inmunosupresor para la vacunación (6 meses en caso de utilizar adalimumab o rituximab).

En la población general la vacuna de la triple vírica se administra a los 12 meses y la varicela a los 15 meses, y ambas de forma conjunta a los 3 años. En pacientes reumáticos que necesitemos actualizar ambas, la vacunación se debería realizar en el mismo acto vacunal, en sitios anatómicos diferentes o separadas al menos por 4 semanas.

Vacuna anti-neumocócica

Streptococcus pneumoniae es la causa más frecuente de neumonía, meningitis y sepsis bacteriana en todo el mundo, con un rango de mortalidad de un 5-35% en las formas invasivas. Los pacientes en tratamiento inmunosupresor y con alteraciones de la inmunidad se consideran grupos de alto riesgo para las formas invasivas. Hay 93 serotipos de neumococo inmunológicamente distintos, que difieren según la estructura de su cápsula de polisacáridos, un componente esencial para la virulencia de la bacteria. Los serotipos neumocócicos difieren en las propiedades biológicas, la capacidad patógena e invasora, los síndromes que producen, su capacidad para colonizar la nasofaringe y las resistencias a antibióticos.

La vacunación frente al neumococo está incluida actualmente en el calendario vacunal, administrándose a los 2, 4 y 11 meses de vida. En aquellos pacientes que no hayan sido vacunados, especialmente a aquellos con tratamiento inmunosupresor, se recomienda la siguiente pauta:

- 1º) Vacuna conjugada 13-valente (Prevenar 13®). Si < 1 año: a los 2, 4, 6 y 15 meses; 1-2 años: 2 dosis separadas por 2 meses; 2-5 años: 1 dosis (2 dosis separadas 2 meses si tratamiento inmunosupresor); 6-18 años: 1 dosis.
- 2º) Vacuna polisacárida 23-valente: administrar 2 meses después de la pauta completa de la vacuna 13-valente. Solo para mayores de 2 años, con 1 dosis de recuerdo a los 5 años de la primera si siguiera tratamiento inmunosupresor.

En una revisión sistemática y metaanálisis de pacientes en tratamiento inmunosupresor la respuesta de la

vacuna, fue menor que en controles sanos, sobre todo para la vacuna 13-valente y no tanto para la polisacárida, seguramente por una peor respuesta de la inmunidad celular. Con los anti-TNF α se obtuvo una mejor respuesta que con otros inmunosupresores como azatioprina, MTX o rituximab.

En pacientes con AIJ en tratamiento con anti-TNF α la vacuna antineumocócica 23-valente se ha mostrado segura y eficaz a corto y largo plazo, respecto a aquellos pacientes en tratamiento con MTX, mostrando una seroconversión $\geq$ 50%, en todos los serotipos. En una revisión sistemática y metaanálisis de 601 pacientes con lupus eritematosos sistémico (LES), concluyen que la vacuna es segura, incluso con belimumab, pero con una efectividad parcial a largo plazo (oscilando el título de anticuerpos entre un 36% y 97%). Factores predictores de una peor inmunogenicidad serían la presencia de una VSG elevada, mayor edad, un debut más precoz, alta actividad de la enfermedad y el tratamiento inmunosupresor, por lo que recomiendan administrar la vacuna anti-neumocócica en todos los rangos de edad, a ser posible antes de iniciar terapia inmunosupresora.

Vacuna antigripal

La gripe en el niño puede cursar de forma subclínica y en ocasiones con extrema gravedad, así como complicarse con sobreinfecciones bacterianas graves.

La vacuna se ha mostrado segura y eficaz en pacientes en tratamiento con AIJ, incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con terapias biológicas. Los pacientes reumáticos que no reciben la vacuna presentan más brotes de la enfermedad provocados por la infección. En pacientes en tratamiento con esteroides mayor a 10 mg/día, la respuesta parece ser menor. En pacientes con artritis reumatoide se ha objetivado menor respuesta a la vacuna con rituximab y abatacept, pero no con anti-TNF α , MTX, tocilizumab y tofacitinib. Las recomendaciones serían:

- Vacunación anual al niño y a los convivientes/cuidadores (solo se puede administrar a partir de 6 meses de edad).
- En niños menores de 9 años se deben poner 2 dosis separadas por 4-6 semanas el primer año que se vacune, después 1 dosis cada año.
- Están contraindicados los productos de administración nasal (virus vivos atenuados).

Vacuna anti-hepatitis A

La hepatitis A es la más frecuente de las hepatitis virales. Por lo general, cura de forma espontánea y sin complicaciones, dando lugar a una inmunidad duradera. Aunque la infección no se cronifica, pueden aparecer recurrencias y complicaciones como artralgias, pancreatitis,

vasculitis, glomerulonefritis o incluso, aunque raramente, hepatitis fulminante y muerte. La edad mínima autorizada para la administración de la vacuna frente a la hepatitis A son los 12 meses de edad.

Se deben administrar 2 dosis separadas 6-12 meses, a todos los pacientes que reciban MTX o tocilizumab, ya que tienen riesgo de adquirir una hepatitis A más grave. Se puede solicitar control analítico a los 2 meses, para valorar si ha sido efectiva.

Vacuna anti-hepatitis B

La infección por VHB puede tener un curso agudo o crónico, y conducir en estos casos a una cirrosis o a un carcinoma hepatocelular. El riesgo de desarrollar una hepatitis crónica depende de la edad a la que se produce la primoinfección: el 90-95% de los niños infectados por vía perinatal evolucionan a la cronicidad, mientras que solo el 5% de los adultos que contraen la enfermedad desarrollan formas crónicas. La vacunación frente a la hepatitis B se administra a los 2,4 y 11 meses de vida. Se recomienda comprobar seroprotección antes de iniciar tratamiento inmunosupresor y si es negativa, realizar una pauta de vacunación completa.

Vacuna del papiloma virus

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) constituye la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en ambos sexos. La relación existente entre el VPH y el cáncer de cuello uterino ha quedado completamente establecida, siendo el VPH una causa necesaria, aunque no suficiente, para la producción del cáncer de cuello uterino, así como de otras neoplasias del área genital y la esfera otorrinolaringológica.

En la última actualización del calendario por el Comité Asesor de Vacunas, se recomienda vacunación universal (a todos los niñas y niños sanos) a ser preferible a los 12 años.

En pacientes en tratamiento inmunosupresor se recomiendan 3 dosis en vez de las 2 propuestas en el calendario habitual. La vacunación frente al VPH está especialmente indicada en pacientes con LES, sobre todo en mujeres, debido al mayor riesgo de infección crónica y de cáncer del cuello uterino. En pacientes con AIJ, la vacuna se ha mostrado segura, independientemente del tratamiento inmunosupresor de base, pero con menor respuesta inmune a corto plazo, en especial para VPH16, en comparación con niños sanos.

Vacuna anti-meningococo C, MenACWY y anti-meningococo B

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) es una infección grave, potencialmente letal, causada por *Neis-*

seria meningitidis. Las formas clásicas de presentación de la EMI son la meningitis y la sepsis meningocócica. La evolución de la enfermedad suele ser rápidamente progresiva y puede llevar al fallecimiento de un niño previamente sano en pocas horas. Además, el 10-30% de los supervivientes desarrollan secuelas graves. Los casos de EMI causados por los serogrupos W e Y a menudo se presentan con síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea, dolor abdominal), lo que ocasiona un retraso diagnóstico e incrementa la mortalidad. La vacunación constituye la mejor manera de controlar la enfermedad. Los serogrupos B y el C han sido los predominantes en las últimas décadas en los países occidentales. Actualmente, en los países de nuestro entorno la enfermedad causada por los serogrupos Y y W muestra una tendencia ascendente, aunque el serogrupo B permanece como la causa principal de EMI en España. En 234 pacientes con AIJ vacunados contra meningococo C, el título de IgG a los 4 años fue similar al de los pacientes sanos, pero con niveles inferiores para aquellos que recibieron terapias biológicas. Se recomienda que la vacuna anti-meningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) se introduzca en el calendario financiado a los 12 meses y a los 12-14 años, aconsejándose un rescate hasta los 19 años. Igualmente se recomienda en los mayores de 6 semanas de edad con factores de riesgo o que viajen a países de elevada incidencia de estos serogrupos. La vacuna anti-meningococo B no está financiada pero sí recomendada por el Comité Asesor de Vacunas en niños con enfermedades crónicas. El número de dosis de vacuna que deben administrarse depende de la edad de inicio de la pauta de vacunación (a los 2 meses: 4 dosis; entre 3-23 meses: 3 dosis; en mayores de 2 años: 2 dosis, con un intervalo mínimo entre ellas de 2 meses).

En la tabla 43.3 se recoge un resumen de las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) para la vacunación de niños con enfermedades reumáticas.

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

Actuación ante infecciones intercurrentes

El riesgo de infecciones bacterianas se encuentra incrementado en niños con artritis idiopática juvenil que reciben terapias biológicas, siendo mayor con tocilizumab que con adalimumab, etanercept o abatacept. Sin embargo, las infecciones oportunistas, incluyendo tuberculosis, son poco frecuentes en niños en tratamiento biológico, siendo la más frecuente la aparición de herpes zóster. En general, la fiebre en niños con enfermedades reumáticas es sinónimo de infección, aunque debe considerarse recaída de la enfermedad en algunos casos,

TABLA 43.3. Recomendaciones SERPE de vacunación en niños con enfermedades reumáticas.

Vacuna	Recomendación
Triple vírica y Varicela	- No se deben emplear desde 4 semanas antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor y hasta 3 meses después de suspenderlo (6 meses en caso de adalimumabo rituximab). - En niños mayores de 12 meses no vacunados de varicela (y que no la hayan pasado) o triple vírica, indicaremos la vacunación antes de empezar el tratamiento. - Contraindicadas en niños en tratamiento con inmunosupresores a dosis altas, fármacos biológicos o inmunoglobulinas iv en los últimos 12 meses. Solo se podría poner una dosis de recuerdo en pacientes con metotrexato a dosis < 15 mg/m²/semana).
Neumococo	- Se deberán vacunar todos los pacientes, especialmente aquellos que reciban tratamiento inmunosupresor/terapia biológica. 1ª) Vacuna conjugada 13-valente (Prevenar 13®): – 2-5 años: 2 dosis separadas 2 meses si tratamiento inmunosupresor. – 6-18 años o sin tratamiento inmunosupresor: 1 dosis. 2ª) Vacuna polisacárida 23-valente: administrar 2 meses después de la pauta completa de la vacuna 13-valente. Solo para mayores de 2 años, con 1 dosis de recuerdo a los 5 años de la primera si continúa con tratamiento inmunosupresor.
Gripe	- Vacunación anual al niño y a los convivientes/cuidadores - Solo se puede administrar a partir de los 6 meses de edad - En niños menores de 9 años, se deben poner 2 dosis, separadas por 4-6 semanas el primer año que se vacune, después 1 dosis anual. - Contraindicados los productos de administración nasal en los niños y en sus familiares.
Hepatitis A	- Se deben administrar 2 dosis separadas 6-12 meses, a todos los pacientes que reciban metotrexato o tocilizumab, ya que tienen riesgo de adquirir una hepatitis A más grave. - En caso de escasa o nula protección frente a hepatitis B, administrar de forma conjunta.
Virus Papiloma Humano	En pacientes en tratamiento inmunosupresor, administrar 3 dosis.
Meningococo	Meningococo B: se recomienda en cualquier niño con enfermedad crónica, especialmente en pacientes con LES. A partir de los 2 años, administrar 2 dosis separadas por al menos 2 meses. Para niños menores de 2 años se puede consultar la posología en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30#12 Meningococos A, C, W, Y: es recomendable en adolescentes mayores de 14 años, especialmente en pacientes con LES, que vayan a viajar a países en los que la vacuna esté indicada (p.ej., EE.UU. o Reino Unido) o con elevada prevalencia de enfermedad meningocócica por estos serogrupos.

como ocurre en pacientes diagnosticados con AIJ, LES o enfermedades autoinflamatorias, especialmente si coincide con una disminución del tratamiento en los días previos.

El manejo de las infecciones leves, como infecciones virales, no debe ser diferente al habitual, pudiendo continuar con el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos. En el caso de infecciones bacterianas con foco conocido y sin afectación del estado general (por ejemplo, faringoamigdalitis u otitis), la decisión de retirar el tratamiento debe individualizarse, pudiendo posponerse la administración de tratamiento inmunosupresor aunque no sea necesario esperar hasta la siguiente dosis. En cualquier caso, hasta saber foco y gravedad en un cuadro febril, sería recomendable evitar la administración de este. Hay que tener en cuenta que

el tratamiento con algunos fármacos biológicos, como el tocilizumab, puede atenuar las manifestaciones clínicas y dar unos reactantes de fase aguda inapropiadamente bajos en cuadros infecciosos potencialmente graves.

En el caso de infecciones graves con afectación del estado general (p.ej., cuando requiere ingreso y tratamiento con antibioterapia intravenosa) debe suspenderse el tratamiento inmunosupresor hasta la mejoría clínica y analítica, con disminución de los reactantes de fase aguda.

En aquellos pacientes con tratamiento esteroideo prolongado debería aumentarse la dosis de corticoides ante el riesgo de supresión adrenal.

En los pacientes con enfermedades reumáticas con tratamiento inmunosupresor y gripe se instaurará tratamiento antiviral con oseltamivir oral durante 5 días, pre-

feriblemente en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas. Las dosis empleadas dependen del peso (≤ 15 kg: 30 mg/12 horas; >15 -23 kg: 45 mg/12 horas; > 23 -40 kg: 60 mg/12 horas; > 40 kg: 75 mg/12 horas).

En la tabla 43.4 se recogen las recomendaciones de profilaxis postexposición a determinadas infecciones para los pacientes inmunodeprimidos que no hayan sido vacunados previamente o que a pesar de estar bien vacunados lo requieran.

Varicela y herpes zóster

El riesgo de infección por varicela zóster está aumentado en pacientes que reciben terapias biológicas, tofacitinib, ciclofosfamida y ciclosporina, así como dosis altas de corticoides (ver tabla 43.2). Debe asegurarse la correcta vacunación frente a varicela al diagnóstico de la enfermedad para así evitar la aparición de complicaciones posteriormente.

En caso de un contacto mientras reciben alguna de estas medicaciones, debe valorarse el estado inmunitario frente a varicela y, en caso de que fuera deficiente, administrar tratamiento preventivo con aciclovir por vía oral a 20 mg/kg/6 horas (máximo 800 mg/dosis) durante 7 días, comenzando hasta 7-10 días después del contacto. En algunos casos de alto riesgo y menos de 96 horas del contacto puede valorarse la administración de inmunoglobulina específica varicela zóster por vía intravenosa a dosis de 25 UI/kg o inmunoglobulina polivalente por vía intravenosa a 200-400 mg/kg o por vía intramuscular 100-200 mg/kg.

El curso clínico de varicela y herpes zóster en pacientes con tratamiento inmunosupresor es variable, pero con posible aparición de complicaciones hasta en un 20% de los casos. En el caso de varicela debe iniciarse tratamiento con aciclovir por vía intravenosa a 10 mg/kg/8 horas durante 7-10 días y suspenderse el tratamiento inmunosupresor hasta la resolución del cuadro. En el caso de herpes zóster puede plantearse iniciar el tratamiento con aciclovir oral, cambiando a vía intravenosa en caso de diseminación, fiebre o afectación del estado general.

Actuación ante procedimientos quirúrgicos

No es obligatorio suspender la administración de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos como MTX, leflunomida o sulfasalazina antes de procedimientos quirúrgicos. En el caso de tratamientos biológicos sí se recomienda su suspensión antes de cirugías programadas, pudiendo retirarse según su intervalo de administración y reiniciándose una vez la herida este cicatrizada, se hayan retirado los puntos de sutura y no haya sospecha de infección local. No hay una clara evidencia a favor del uso de dosis suplementarias en aquellos en

TABLA 43.4. Profilaxis post-exposición en pacientes con tratamiento inmunosupresor.

Infección	Profilaxis	Tiempo
Gripe	Oseltamivir	10 días
Tétanos	Vacuna + Inmunoglobulina	Inmediato
Hepatitis A	Vacuna + Inmunoglobulina	72 horas
Hepatitis B	Vacuna + Inmunoglobulina	Inmediato
Sarampión	Inmunoglobulina específica	6 días
Meningococo	Rifampicina	Durante 48 horas tras exposición

tratamiento crónico con corticoides, pudiendo ser suficiente la dosis que recibe habitualmente. Se debe intentar que esta dosis sea lo menor posible dada la posibilidad de aumento de riesgo infeccioso perioperatorio con dosis > 15 mg/día.

PROFILAXIS FRENTE A TUBERCULOSIS

Cribado de infección tuberculosa latente

En los pacientes con enfermedades reumáticas es necesario realizar un cribado de infección tuberculosa latente (ITBL) durante el estudio inicial de los pacientes, preferiblemente antes de iniciar cualquier tratamiento y siempre antes del inicio de tratamiento biológico, especialmente con antagonistas del TNF α .

Según las recomendaciones de la OMS tanto la prueba de la tuberculina (PT) como las pruebas que determinan la producción de interferón gamma (*Interferon-Gamma Release Assays*, IGRA) son válidas para el cribado, pudiendo utilizarse PT, IGRA, o ambas simultáneamente. La PT se considera positiva cuando la inducción es > 5 mm a las 72 horas de su realización, salvo en vacunados con BCG (> 10 mm). Las pruebas IGRA (QuantiFERON-TBG[®] In-Tube[®], T-SPOT-TB[®]) están especialmente indicadas cuando hay antecedentes de vacunación con BCG y en pacientes en tratamiento con corticoides para mejorar el rendimiento diagnóstico.

Cuando cualquiera de las dos pruebas resulta positiva, debe realizarse una radiografía de tórax para descartar una enfermedad tuberculosa. En el caso de no encontrarse lesiones sugerentes de tuberculosis debe iniciarse profilaxis secundaria. No se recomienda la repetición sistemática del cribado en poblaciones con baja incidencia de tuberculosis, como es España, ya que no aporta beneficios en ausencia de manifestaciones clínicas sugerentes o un contacto de riesgo conocido (Fig. 43.1).

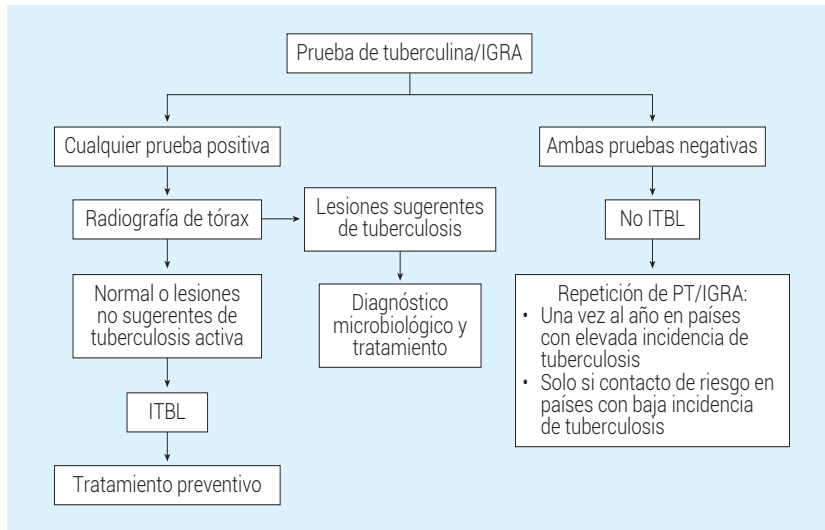


FIGURA 43.1. Cribado de ITBL en pacientes con enfermedades reumáticas.

Exposición a tuberculosis

Se considera exposición a tuberculosis cuando existe un contacto reciente (durante los últimos 3 meses) y estrecho (convivientes en el mismo espacio > 4 horas al día) con un paciente confirmado/sospechoso de tuberculosis bacilífera (pulmonar, laringea, traqueal o endobronquial). En estos casos debe realizarse PT e IGRA y una radiografía de tórax para descartar ITBL y enfermedad tuberculosa. En el caso de que las pruebas sean negativas, la radiografía de tórax sea normal y el niño se encuentre asintomático debe realizarse profilaxis en los niños menores de 5 años y en aquellos con tratamiento inmunosupresor. La profilaxis se realiza con isoniazida a 10 mg/kg/día (máximo 300 mg) o, en caso de resistencia conocida a isoniazida, rifampicina a 15 mg/kg/día (máximo 600 mg). Es importante separar al niño del adulto enfermo hasta que no sea bacilífero (2 semanas de tratamiento adecuado).

A las 8-10 semanas del contacto de riesgo debe repetirse la PT/IGRA, pudiendo suspenderse la profilaxis en el caso de que ambas sean negativas. En caso contrario, deberá descartarse enfermedad tuberculosa mediante una nueva radiografía. Si la radiografía es normal y el paciente sigue asintomático se actuará igual que en el tratamiento de la ITBL. En niños con una inmunosupresión grave, se recomienda realizar tratamiento completo de ITBL aunque la evaluación a las 8-10 semanas sea negativa, por la posibilidad de ausencia de reactividad de la PT.

Tratamiento de infección tuberculosa latente

Todos los casos diagnosticados de ITBL deben ser tratados para evitar el desarrollo de enfermedad tubercu-

losa. En niños con enfermedades reumáticas puede utilizarse isoniazida 10 mg/kg/día (máximo 300 mg) durante 9 meses, rifampicina 15 mg/kg/día (máximo 600 mg) durante 4 meses o combinar isoniazida y rifampicina durante 3 meses.

Una vez pasado un mes desde el inicio de la profilaxis puede plantearse iniciar o continuar el tratamiento con antagonistas del TNF- α si estuviera indicado por la actividad de la enfermedad reumática. Hay que tener en cuenta que los anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab) tienen un mayor riesgo de reactivación de tuberculosis que etanercept.

PROFILAXIS FRENTE A *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista que puede presentarse en niños con inmunosupresión grave, especialmente en niños con VIH, neoplasias y trasplantados. Esta complicación se manifiesta como fiebre, disnea y tos productiva que progresa rápidamente a hipoxia y fracaso respiratorio, con una mortalidad en torno al 30-50%. Dada su potencial gravedad es importante su prevención mediante profilaxis antibiótica, especialmente con sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol).

En pacientes con enfermedades reumáticas es recomendable indicar profilaxis en vasculitis y conectivopatías con afectación pulmonar (granulomatosis con poliangeitis, poliangeitis microscópica, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis con enfermedad pulmonar intersticial) y la combinación de uno o más factores de riesgo asociados:

TABLA 43.5. Fármacos utilizados en la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*.

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
Cotrimoxazol	4 mg/kg o 150 mg/m ² de trimetoprim en una o dos dosis por vía oral 3 días* a la semana (máximo 160 mg de trimetoprim al día)	• Neutropenia (4,8-7,5%) • Reacciones cutáneas (1,4-16,2%) • Manifestaciones gastrointestinales
En caso de alergia o intolerancia al cotrimoxazol:		
Pentamidina	• Intravenosa (> 2 años): 4 mg/kg/dosis cada mes • Nebulizada (> 5 años): 300 mg/dosis cada mes	• Tos, asma
Atovacuna por vía oral	(Máximo 1.500 mg al día) • 1-3 meses: 30 mg/kg/24 horas • 3-24 meses: 45 mg/kg/24 horas • > 24 meses: 30 mg/kg/24 horas	• Reacciones cutáneas • Manifestaciones gastrointestinales
Dapsona por vía oral (> 1 mes)	• 2 mg/kg (máximo 100 mg) cada 24 horas • 3 mg/kg (máximo 200 mg) cada semana	• Reacciones cutáneas • Manifestaciones gastrointestinales • Anemia hemolítica • Metahemoglobinemia

*Igual de efectiva que la administración diaria

- Necesidad de corticoides a dosis altas y prolongadas (dosis de > 15-20 mg o 1 mg/kg día durante más de un mes).
- Utilización de inmunosupresores (especialmente ciclofosfamida y rituximab).
- Linfopenia persistente (linfocitos totales < 500/μl).
- Antecedente de una infección previa por *Pneumocystis jirovecii*.

Un trabajo reciente en niños describe una baja incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (0,5 casos por 10.000 pacientes/año) si el uso prolongado de corticoides es el único factor de riesgo asociado (se excluyeron pacientes con VIH, oncológicos y trasplantados), por lo que en estos casos debe valorarse individualmente la profilaxis dada la posibilidad de efectos adversos con esta. La decisión para interrumpir el tratamiento también debe valorarse en cada caso concreto, siendo habitual su retirada una vez suspendido el tratamiento inmunosupresor y se mantienen cifras de linfocitos normales al menos 6 meses. Hay que tener en cuenta que el efecto inmunosupresor de los tratamientos empleados puede mantenerse hasta meses después de su administración.

Los fármacos utilizados en la profilaxis y los principales efectos adversos quedan recogidos en la tabla 43.5.

PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La endocarditis no infecciosa de Libman-Sacks es habitual en pacientes con lupus eritematoso sistémico; aunque muchas veces asintomática, puede dar lugar a

alteraciones valvulares y presentar un mayor riesgo de endocarditis infecciosa. Otros factores de riesgo son la presencia de enfermedad renal crónica, pulsos intravenosos de corticoides durante el último mes o procedimientos dentales invasivos recientes. Sin embargo, las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de la endocarditis infecciosa no contempla la profilaxis antibiótica ante procedimientos invasivos en este grupo de pacientes, pero sí medidas generales como extremar la higiene cutánea y dental, evitar tatuajes y *piercings*, la desinfección precoz de heridas cutáneas y el tratamiento precoz de infecciones bacterianas.

CONCLUSIONES

El tratamiento con dosis altas de corticoides y fármacos modificadores de la enfermedad, especialmente las terapias biológicas, conlleva un aumento del riesgo de infecciones en pacientes con enfermedades reumáticas. Es por ello fundamental la implantación de medidas preventivas como la vacunación, la valoración de anticuerpos vacunales y estado inmunitario previo al inicio del tratamiento, así como el cribado de infección tuberculosa latente antes de iniciar terapia inmunosupresora (especialmente antagonistas del TNFα) y la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* cuando existen situaciones de riesgo. El manejo de las infecciones intercurrentes no suele ser distinto al habitual, aunque puede requerir la retirada temporal de los tratamientos empleados en caso de infecciones graves.

BIBLIOGRAFÍA

- Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, Watad S, Mahroum N, Damiani G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 73-92.
- Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, Sallum AM, Bonfa E, Sivla CA. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine.* 2015; 33: 604-9.
- Basiaga ML, Ross ME, Gerber JS, Ogdie A. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* and adverse events associated with *Pneumocystis* prophylaxis in children receiving glucocorticoids. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018; 7: 283-9.
- Bryant PA, Baddley JW. Opportunistic infections in biological therapy, risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 27-41.
- Calzada-Hernández J, Antón-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015; 13: 54.
- Chang YS, Chang CC, Chen YH, Chen WS, Chen JH. Risk of infective endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based study. *Lupus.* 2017; 26: 1149-56.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2019. [Internet]. Madrid: AEP; 2019. Disponible en: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacae2019-razones-y-bases.pdf> [Consultado el 05/02/2019].
- Esposito S, Corona F, Barzon L, Cuoco F, Squarzon L, Marcati G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13: 1387-93.
- Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16: 501-12.
- Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17: 46.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36: 3075-128.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1704-12.
- Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17: 66.
- Jeyaratnam J, Haar N, Lachman H, Kasapcopur O, Ombrello A, Rigante D, et al. The safety of live attenuated vaccines in patients using iL1 or IL6-blockade: an international survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16: 19.
- Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, Berthet G, Cannizzaro E, Hofer M, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14: 34.
- Mellado Pena MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Pineiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc).* 2018; 88: 52.e-12.
- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2019. *An Pediatr (Barc).* 2019; 90: 56.e1-e9.
- Nuñez E, Fernández L, Camacho M; Grupo de Trabajo SERPE. Vacunación en niños con enfermedades reumáticas. 2015. [Internet]. Disponible en: www.reumaped.es [Consultado el 05/02/19].
- Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-Infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration.* 2018; 96: 52-65.
- Speth F, Hinze CH, Andel S, Mertens T, Haas JP. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16: 15.
- Van Aalst M, Langedijl AC, Spijker R, De Bree G, Grobusch MP, Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018; 36: 5832-45.
- Winthrop KL, Baddley JW. *Pneumocystis* and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 631-3.

Sección 12

Imagenología en Reumatología Pediátrica

Coordinador: **Juan Carlos López Robledillo**

- 44 Radiología convencional y tomografía computarizada**
Emilio José Inarejos Clemente, Miguel Ángel López Pino
- 45 Ecografía músculo-esquelética**
Juan Carlos Nieto González, Paz Collado Ramos
- 46 Resonancia magnética**
Miguel Ángel López Pino, Emilio José Inarejos Clemente

Radiología convencional y tomografía computarizada

Emilio José Inarejos Clemente, Miguel Ángel López Pino

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo tanto de la radiología convencional como de la tomografía computarizada (TC) es la obtención de imágenes de calidad suficiente para el diagnóstico con la menor dosis posible en el paciente.

En reumatología pediátrica los estudios de imagen juegan un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Si bien la radiografía (Rx) convencional suele ser la exploración de primera línea en el estudio, el desarrollo de la resonancia magnética (RM) posibilita diagnósticos más precoces y específicos y permite monitorizar la respuesta al tratamiento.

GENERALIDADES Y APLICACIONES DE LA RX CONVENCIONAL Y LA TC EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Principios básicos de la radiología convencional y la TC

Principios básicos de la Rx simple

La imagen que se forma es debida a la radiación que logra atravesar el organismo, por lo que la radiografía viene a ser el negativo del organismo. Cuando los rayos pasan completamente por el organismo la imagen que se generará será negra (radiolúcida), que normalmente equivaldrá al aire. Cuando no pasan los rayos, la imagen será blanca (radiopaca) y por lo general se tratará del hueso o calcificaciones. Cuando pasan parcialmente, la imagen generada es gris y corresponderá a los tejidos blandos.

Debemos conocer las densidades básicas que aparecen en una Rx (Fig. 44.1). Estas son:

- Aire: se verá negro.
- Agua: se verá gris.
- Grasa: se verá gris claro.
- Calcio: se verá prácticamente blanco.
- Metal: se verá absolutamente blanco.

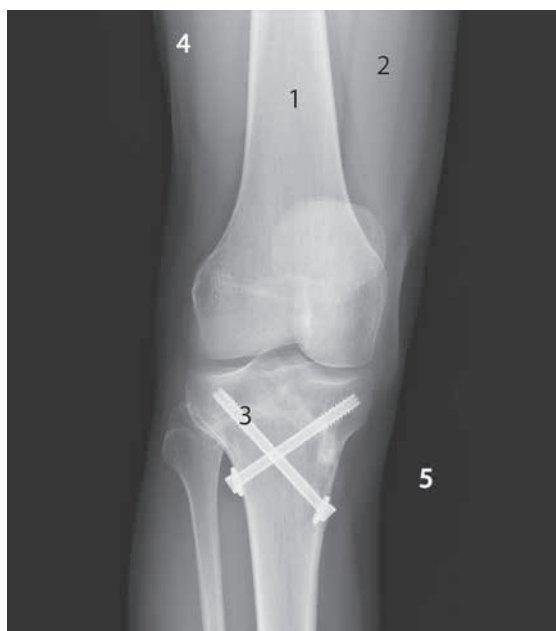


FIGURA 44.1. Rx AP de rodilla derecha. Las densidades radiológicas básicas son: 1) calcio, 2) agua o partes blandas, 3) metal, 4) grasa y 5) aire. El número 3 corresponde a tornillos fijadores.

Principios básicos de la TC

La TC ofrece la posibilidad de reconstruir planos no solo axiales, sino también coronales, sagitales y en cualquier otra dirección.

De forma muy simplista, una TC es un aparato de rayos en el cual la placa radiográfica ha sido sustituida por detectores. El tubo gira alrededor del paciente y los detectores, situados en el lado opuesto, recogen la radiación que atraviesa al paciente. Los datos recogidos por los detectores se envían a un ordenador que integra y reconstruye la información obtenida y la presenta como una imagen morfológica en un monitor de postprocesado.

TABLA 44.1. Indicaciones clínicas de la radiología convencional en reumatología pediátrica.

Técnica	Indicación
Radiografía de articulaciones periféricas	Sospecha de afectación articular por la enfermedad de base: artritis idiopática juvenil (AIJ), espondiloartropatías, miopatías inflamatorias, etc.
Radiografía de columna	Descartar afectación crónica por espondiloartropatías, fracturas, calcificaciones de ligamentos, desarrollo de escoliosis, etc.
Radiografía de extremidades inferiores	Para valorar dismetrías en el caso de afectaciones monoarticulares de rodilla o tobillo.
Radiografía de mano	Valorar edad ósea
Radiografía de tórax	Indicada en ocasiones en el estudio inicial de pacientes que deben comenzar tratamiento inmunosupresor

TABLA 44.2. Indicaciones clínicas de la TC en reumatología pediátrica.

Técnica	Indicación
Angio-TC de tórax (con contraste)	Descartar aneurismas de arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki o afectación vascular en colagenopatías tipo enfermedad de Marfan, descartar tuberculosis en pacientes con sospecha de infección por radiografía de tórax.
TC de tórax (sin contraste)	Descartar afectación pulmonar por enfermedades sistémicas (esclerosis sistémica, AIJ, granulomatosis crónica, vasculitis sistémica, etc).
TC de columna cervical	Sospecha de subluxación rotatoria en pacientes con AIJ. Para descartar sinovitis atlantoaxoidea nos decantaremos por la realización de RM de columna cervical con contraste.
TC de articulaciones	Valoración de paciente traumático para descartar fracturas. Para valorar presencia de erosiones por AIJ, se realizará una RM con contraste.
TC craneal	Valoración de la afectación neurológica (calota craneal) de la esclerodermia (<i>coup de sabre</i>).

Parámetros técnicos y reducción de dosis en la utilización de la TC

El estudio y los parámetros técnicos deben adaptarse al tamaño del niño, la región del cuerpo a estudiar y sobre todo a la pregunta clínica en cuestión. El objetivo principal del estudio de TC en niños debe ser obtener imágenes diagnósticas de calidad en vez de imágenes de calidad óptima, es decir, que si el estudio está artefactado por movimiento pero aún así es de calidad diagnóstica como para responder la pregunta clínica, no es necesario repetirlo. Este es uno de los puntos importantes del principio ALARA (*as low as reasonable achievable* o tan bajo como razonablemente sea posible).

Indicaciones clínicas de la radiología convencional en reumatología pediátrica (Tabla 44.1)

La Rx es la prueba inicial en muchas patologías pediátricas debido a su inmediatez, a que es barata y no necesita sedación. Es la técnica en la que en muchos

casos se basa el radiólogo para la realización de estudios complementarios para confirmar la sospecha diagnóstica. No existen contraindicaciones descritas a la realización de radiografías, aunque su único inconveniente es la irradiación que supone para el paciente.

Indicaciones clínicas de la TC en reumatología pediátrica (Tabla 44.2)

La TC es una de las técnicas de diagnóstico por imagen que más irradia, por eso limitaremos su uso en pediatría. La TC tiene la ventaja de su relativa rapidez, por lo que es muy utilizado en la urgencia pediátrica. En el ámbito de la reumatología pediátrica su uso va a estar muy limitado debido a la utilización de la RM, que en la mayoría de los casos supera con creces a la TC para la valoración de patología.

En general, en el ámbito de la reumatología pediátrica, para la valoración de las articulaciones no vamos a necesitar la administración de contraste, mientras que si

TABLA 44.3. Ventajas e inconvenientes de la radiología convencional.**Ventajas**

- Rápida
- Barata
- Excelente técnica para valoración ósea: erosiones, fusiones óseas, quistes subcondrales, etc.
- Detección de calcificaciones patológicas en tejidos blandos en esclerosis sistémica y dermatomiositis
- No es operador dependiente y tiene fácil disponibilidad y reproductibilidad.
- No necesita sedación.
- No existen contraindicaciones para su realización, como puede ocurrir con la RM o la TC: presencia de material no compatible con RM, artefactos por prótesis, etc.

Inconvenientes

- Irradia.
- No es buena para la valoración de partes blandas (sinovial, cartilago, tendones, ligamentos...).
- No detecta edema óseo.
- Presenta limitaciones importantes para la valoración del esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas) o para la articulación temporomandibular (ATM).

TABLA 44.4. Ventajas e inconvenientes de la TC.**Ventajas**

- Rápida
- Buena resolución espacial
- Capacidad multiplanar
- Puede generar imágenes en 3D
- Excelente técnica para valoración ósea: erosiones, fusiones óseas, quistes subcondrales, etc.
- Detección de calcificaciones patológicas en tejidos blandos en esclerosis sistémica y dermatomiositis
- No es operador dependiente y tiene fácil disponibilidad y reproductibilidad.
- En la mayoría de los casos no necesita sedación.
- Óptima para realizar estudios vasculares
- Realización de intervenciones guiadas por TC.

Inconvenientes

- Irradia. A modo de comparativa de la radiación ionizante, una TC de tórax equivale a 400 radiografías mientras que una TC de abdomen equivale a 500.
- Pueden existir materiales no compatibles con la realización de la prueba y que condicionen artefactos metálicos.
- No permite la valoración de sinovial, cartilago, ligamentos o tendones.

lo que queremos valorar es el abdomen o el mediastino, su uso sí está indicado.

La TC y en menor medida la Rx simple condicionan una exposición a radiación ionizante directa a los niños. La radiación ionizante se acumula a lo largo de la vida y los niños son más sensibles que los adultos, hecho que hace que se deba limitar su uso e intentar elegir pruebas diagnósticas alternativas exentas de radiación (ecografía o RM).

Existen diversos factores que hay que tener en consideración si se va a exponer al niño a una prueba con radiación ionizante: en primer lugar, el personal que realice la prueba tiene que estar cualificado; en segundo lugar, los aparatos deben estar actualizados y cumplir con la normativa vigente de control de calidad; y, por último, se debe realizar una protección radiológica adecuada al niño para reducir al máximo su exposición. Deben seguirse los principios básicos de radioprotección:

1. Justificación de la realización de la prueba. Como norma general no hay que realizar nunca una exploración radiológica no justificada que implique radiación ionizante, siendo aconsejable sustituirla siempre que sea posible por una técnica que no emplee radiación, como la RM o la ecografía.

2. Aconsejable seguir guías clínicas y protocolos siempre que sea posible.
3. Extremar las precauciones en la protección de los pacientes: ajustar los parámetros de radiación al volumen del paciente, utilizar protectores de plomo o bismuto.

Ventajas e inconvenientes de la radiología convencional y de la TC

En las tablas 44.3 y 44.4 se muestran las ventajas e inconvenientes de ambas técnicas.

Semiología de la radiografía simple y de la TC

La Rx simple permite obtener diferentes proyecciones de una misma articulación. Generalmente se necesitan dos proyecciones (anteroposterior y lateral) para el correcto estudio de la articulación. Se trata de imágenes que una vez obtenidas no se pueden procesar *a posteriori*.

En el caso de la TC, las imágenes se adquieren en el plano axial, pero en un segundo tiempo estas imágenes se pueden procesar posteriormente, debido a que son imágenes multiplanares y podemos visualizarlas en los planos coronal y sagital o realizar reconstrucciones volumétricas 3D.

TABLA 44.5. Aplicaciones de la Rx simple y la TC en la práctica clínica reumatológica.

La **Rx de tórax** permite detectar indicios de infección oportunista como la tuberculosis en pacientes que reciben (o van a iniciar) tratamiento inmunosupresor.

La **Rx de articulaciones** permite, por una parte tener un estudio basal del paciente y por otro detectar erosiones y controlarlas, sobre todo en pacientes de corta edad que necesitarían sedación para la realización de la RM. Hay que tener en cuenta, que las erosiones más sutiles no van a ser visualizadas por radiografía.

La **angio-TC de tórax con contraste** permite detectar afectación cardiovascular en pacientes con enfermedad de Kawasaki, conectivopatías (enfermedad de Marfan) debido a la gran resolución espacial que tiene.

La **TC torácica** (pulmonar) sirve para evaluar la afectación pulmonar por enfermedades sistémicas.

La **TC de articulaciones** detecta daño estructural en hueso.

Aplicaciones

En la tabla 44.5 destacamos las aplicaciones más relevantes de la Rx simple y la TC en la práctica clínica reumatológica.

PATOLOGÍA EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA. IMAGEN POR RX SIMPLE Y TC

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Los estudios de imagen ofrecen información crucial en pacientes con AIJ, tanto para el diagnóstico, el pronóstico, como para monitorizar la respuesta al tratamiento. En la AIJ, la Rx convencional objetiva en fases precoces aumento de partes blandas y ensanchamiento del espacio articular y en estadios avanzados, signos de participación ósea como erosiones, pseudoquistes, periostitis y osteoporosis.

Hallazgos precoces por Rx convencional

- Osteopenia yuxtaarticular: se observará una disminución de densidad ósea adyacente a las articulaciones, que en ningún caso habrá que confundir con las bandas metafisarias radiolucientes que se pueden ver en pacientes con leucemia o en el raquitismo.
- Aumento de partes blandas: generalmente estos hallazgos van a ser muy sutiles, y sobre todo hay que ir a buscarlo en las articulaciones. Es muy útil comparar con otras articulaciones, pero en ningún caso realizar radiografías comparativas de extremidades, ya que sometemos al paciente a más radiación.



FIGURA 44.2. Niña de 11 años con AIJ poliartricular FR. Rx de mano izquierda. Presencia de múltiples erosiones tanto en metacarpienos como en huesos del carpo (flechas).

- Periostitis: se trata de una fina reacción perióstica que a veces se puede ver en metafisis y diáfisis de los huesos. A modo de ejemplo, la periostitis se puede parecer a las reacciones periósticas que muchas veces se ven en el proceso de consolidación de las fracturas.

Hallazgos tardíos por Rx convencional

- Disminución del espacio articular: en condiciones normales debe existir suficiente espacio articular entre dos articulaciones. La pérdida de este espacio se debe a varios motivos: pérdida del cartílago articular, colapso de las epífisis de los huesos, presencia de erosiones, etc.
- Esclerosis subcondral: se visualizará como un aumento de densidad en el hueso subcondral yuxtaarticular. Estos hallazgos suelen aparecer secundarios a una sobrecarga de la articulación o por inflamación crónica.
- Erosiones: una vez que la enfermedad ha provocado lesión del cartílago articular, se producen lesiones en el hueso subcondral, también llamadas erosiones (Figs. 44.2 y 44.3).
- Anquilosis: es el estadio final de la enfermedad y se observará una fusión completa de articulaciones. Hoy en día es muy difícil encontrar pacientes con anquilosis debido al diagnóstico precoz de la enfermedad y los tratamientos disponibles (Fig. 44.4).

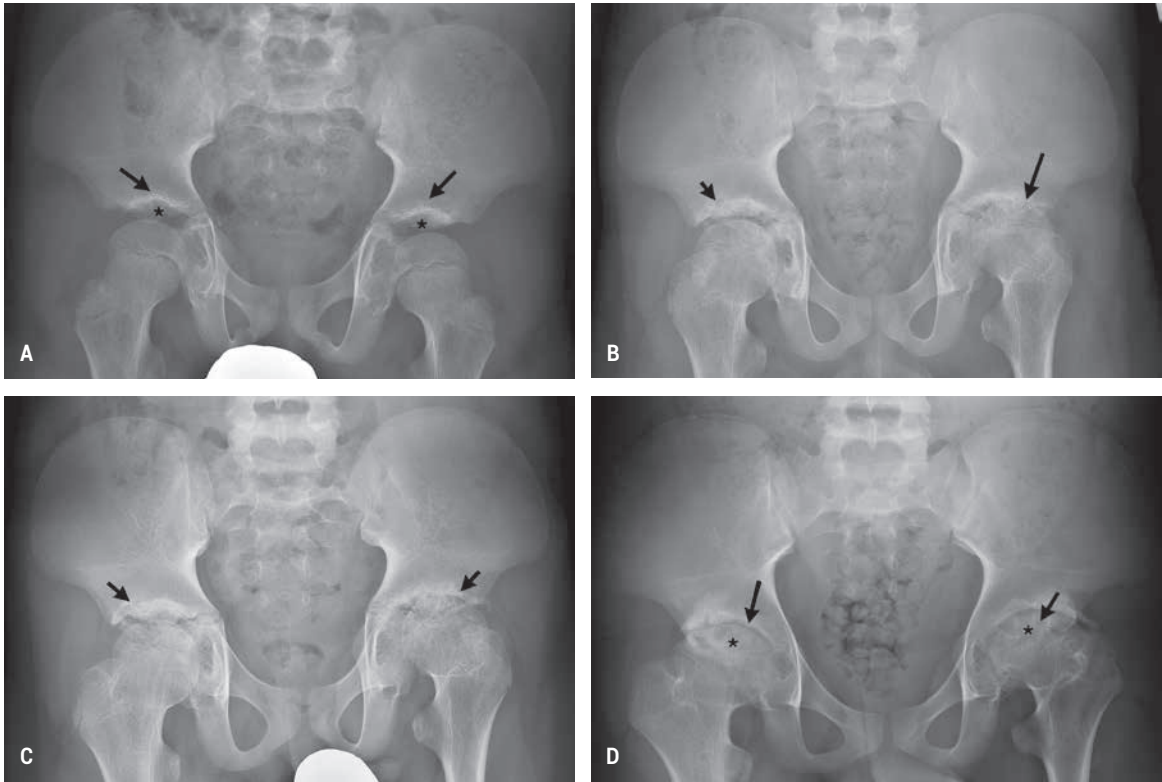


FIGURA 44.3. Niño de 8 años, con síndrome de Down y AIJ poliarticular FR+. A) Rx de caderas en un estadio inicial. El espacio articular está conservado (*asterisco*). Únicamente se aprecia esclerosis subcondral (*flechas*). B) Estadio intermedio. Pinzamiento del espacio articular (*flecha larga*) y erosiones múltiples (*flecha corta*). C) Estadio avanzado. Se observa progresión de las erosiones de ambos acetábulos (*flechas*). D) Estadio final. Aplanamiento de ambas cabezas femorales (*asterisco*), progresión del pinzamiento del espacio articular derecho (*flecha larga*) y erosiones en la cabeza femoral izquierda (*flecha corta*).



FIGURA 44.4. Niño de 12 años con AIJ forma sistémica. Rx de mano derecha: presencia de osteopenia generalizada (*asterisco*), fusiones parciales de huesos del carpo (*flecha corta*). Nótese cúbito corto de forma bilateral (*flecha larga*).

Las deformidades articulares son más frecuentes en manos y pies, aunque se pueden objetivar subluxaciones, luxaciones o alteraciones de la posición en flexión o en extensión en cualquier articulación.

En la muñeca a veces se aprecia desviación radial. En el codo y en la rodilla puede haber una deformidad en valgo o en varo, consecuencia del crecimiento asimétrico epifisario o de importantes cambios erosivos. El ensanchamiento de la cabeza humeral y femoral, asociado a la disminución del espacio articular y a la remodelación de la cavidad glenoidea y del acetábulo, puede condicionar la subluxación de sendas articulaciones.

Estos pacientes pueden desarrollar escoliosis debido a una asimetría en la longitud de las extremidades inferiores o incluso fracturas vertebrales por la terapia con corticoides.

La Rx constituye la técnica de referencia en la práctica clínica diaria para evaluar el daño articular provocado por la enfermedad. Sin embargo, el porcentaje de casos

TABLA 44.6. Resumen de hallazgos por radiografía convencional en articulaciones sacroilíacas y columna vertebral.

Articulaciones sacroilíacas		Columna vertebral	
Afectación aguda	Afectación crónica	Afectación aguda	Afectación crónica
Osteopenia periarticular	Esclerosis subcondral	Osteopenia periarticular	Cuadratura de cuerpos vertebrales
Normal	Erosiones	Normal	Sindesmofitos
	Pinzamiento articular		Fusiones vertebrales
	Anquilosis		

con AIJ en el que se identifican erosiones en las radiografías oscila entre el 8% y el 40%, según las distintas series. Por otra parte, solo permite de forma indirecta e insuficiente, mediante la detección de tumefacción de partes blandas periarticulares, valorar la afectación inflamatoria articular.

Se han introducido diferentes índices para la valoración de la progresión de la artritis idiopática juvenil por radiografía convencional. Estos índices están completamente establecidos en pacientes adultos con artritis reumatoide y a su vez se utilizan en población pediátrica. Se trata de los siguientes:

- El índice de Poznansky (también llamado RM/M2), refleja o valora el daño crónico en las radiografías de muñeca y establece un pronóstico asociado a la presencia de erosiones o cambios crónicos.
- El score de Sharp y Larsen evalúa la progresión radiológica en pacientes con AIJ en muñecas y manos, sobre todo en los subtipos oligoarticular y poliarticular FR+.
- El score de Dijkstra evalúa la presencia o ausencia de edema, osteopenia, pinzamiento articular, anomalías del crecimiento, quistes subcondrales, erosiones y disimetrías o mal alineamiento.

La introducción de la tecnología multidetectores en la TC ha supuesto un gran avance en el estudio de la AIJ, al permitir obtener cortes muy finos, de grosor inferior a 1 mm, y reconstrucciones en cualquier plano del espacio con la misma calidad que los cortes inicialmente obtenidos.

Existe poca experiencia en la evaluación con TC de pacientes con AIJ, y la sensibilidad a los cambios en las partes blandas de esta prueba es menor que la de la ecografía y la RM. Sin embargo, su carácter multiplanar y la calidad de la imagen ósea permite detectar con una gran sensibilidad las erosiones óseas.

La sinovitis activa constituye el evento primario en la AIJ, antes de la aparición de cambios radiográficos. Con la radiografía simple o TC no se puede detectar ni sinovitis activa ni edema óseo, características fundamentales para decidir si existe actividad de la enfermedad.

Del mismo modo, no podemos evaluar correctamente la lesión cartilaginosa.

Sin embargo, para el estudio de articulaciones difíciles como la articulación temporomandibular y articulaciones sacroilíacas, la RM con contraste es la técnica de elección debido a su mayor sensibilidad.

Espondiloartropatía juvenil

La espondiloartropatía juvenil constituye un grupo de enfermedades de aparición en niños menores de 16 años, más frecuentemente varones, que se caracterizan sobre todo por la presencia de artritis (típicamente asimétrica y de miembros inferiores), entesitis y presencia del antígeno HLA B27. A diferencia del adulto, en el niño no son habituales las manifestaciones extraarticulares ni la implicación del esqueleto axial al debut, pero sí lo son la afectación articular periférica y de entesis.

Papel de la radiografía en las espondiloartropatías

Casi todas las espondiloartropatías afectarán en mayor o menor medida a las articulaciones sacroilíacas. Por eso, dentro del protocolo de manejo de estos pacientes se encuentra la realización de la radiografía basal de sacroilíacas y otras articulaciones. Si existe afectación sacroilíaca, podemos observar:

- Irregularidad articular (difícil de interpretar en el niño debido a la falta de osificación de los núcleos epifisarios).
- Esclerosis subcondral: aumento de densidad del hueso subcondral adyacente a las articulaciones. Se realizarán también radiografías de las articulaciones afectadas.

Cuando existe afectación de la columna, en los estadios iniciales no se van a observar anomalías, mientras que en estadios más avanzados podemos encontrar cuadratura de cuerpos vertebrales, sindesmofitos y fusiones vertebrales sobre todo en arco posterior de columna cervical. (Tabla 44.6)

Casi todas las artropatías inflamatorias afectan a las articulaciones sacroilíacas en una misma secuencia temporal:



FIGURA 44.5. Adolescente de 16 años con AIJ forma sistémica. Rx lateral de columna cervical: fusión completa de articulaciones interapofisarias y elementos posteriores en paciente con espondiloartropatía juvenil en estadio final (asterisco).

- **Estadio 1:** el signo radiológico más precoz pero más inespecífico es la osteopenia periarticular y la pérdida de la definición de la superficie articular. Los cambios iniciales se suelen observar en la vertiente inferior de la articulación, donde se puede percibir un pinzamiento de la interlínea articular. Su afectación es precoz y simétrica. En la TC se podrían observar cambios por esclerosis subcondral. Es muy raro que haya afectación en la columna sin afectación en las sacroilíacas.
- **Estadio 2:** cuando las erosiones progresan, la interlínea articular parece aparentemente ensanchada.
- **Estadio 3:** en fases más evolucionadas, el proceso reparador articular constituye el rasgo dominante del cuadro radiológico, predominando la esclerosis subcondral.
- **Estadio 4:** la última fase del proceso es la anquilosis articular, aunque en la actualidad es muy raro observarla debido a los tratamientos disponibles (Fig. 44.5). Se pueden osificar los ligamentos posterosuperiores de la articulación sacroilíaca. Cuando ocurre esto ya no es necesario realizar TC o RM, ya que se trata del estadio final de la enfermedad.

La diferenciación con el resto de espondiloartropatías se basa en datos clínicos. El diagnóstico diferencial de la sacroilitis se plantea fundamentalmente con la osteítis condresante del hueso ilíaco y con la sacroilitis infecciosa.

En la secuencia temporal, la afectación de la columna vertebral es posterior a la de las sacroilíacas. Este proceso suele tener una progresión ascendente desde la zona lumbar hasta la cervical, continuando con caderas, hombros y rodillas, manos y pies. En este proceso se comprometen la unión disco-vertebral, las articulaciones intervertebrales y costovertebrales y las regiones de entesis (entesopatías).

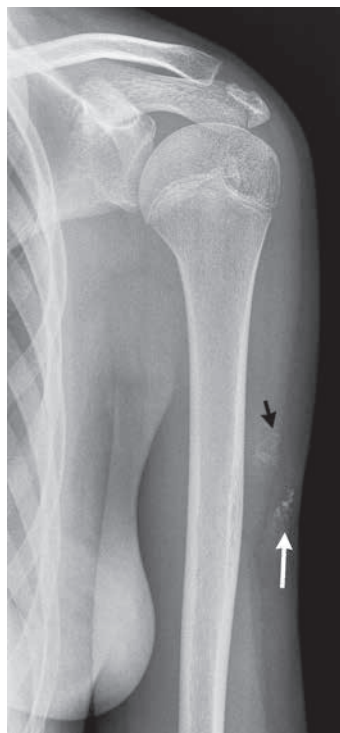


FIGURA 44.6. Niña de 12 años con dermatomiositis juvenil. Rx AP húmero izquierdo: presencia de calcificaciones nodulares en el tejido celular subcutáneo (flecha blanca) y de la musculatura (flecha negra).

Miopatías inflamatorias (dermatomiositis juvenil)

Es ampliamente conocido el uso de la RM de cuerpo entero para detectar edema y la infiltración de la grasa en el músculo, mediante alteraciones de señal en la imagen.

No obstante, la RM no es la técnica indicada para detectar las calcificaciones que suelen aparecer en partes blandas. En estos casos, la radiografía simple es preferible (Fig. 44.6).

Papel de la Rx convencional en las miopatías inflamatorias

El uso de la Rx o la TC va a estar muy limitado, ya que únicamente va a servir para la visualización de calcificaciones de partes blandas.

Por imagen se van a visualizar como formaciones nodulares radiodensas localizadas en el tejido celular subcutáneo suprayacente a la musculatura. La ecografía puede darnos la misma información que la radiografía y la TC y evitar exponer al paciente a radiación ionizante.

Otras patologías

Osteocondrosis

Osgood-Schlatter

Se considera una lesión por microtrauma repetido a nivel de la inserción del tendón rotuliano en la tuberosidad



FIGURA 44.7. Niño de 10 años con dolor y tumefacción en región infrarotuliana de rodilla izquierda. Rx lateral de rodilla: se observa irregularidad de la tuberosidad tibial anterior y avulsión cortical parcial (osteocondrosis de Osgood-Schlatter)

tibial anterior, que afecta sobre todo a niños y adolescentes, de entre 12 y 15 años. Clínicamente suelen debutar con dolor y tumefacción a este nivel. La radiografía lateral de rodilla suele ser la prueba de elección para confirmar su diagnóstico (Fig. 44.7), donde se observa una irregularidad, microfragmentación y avulsión parcial de la tuberosidad tibial anterior. Últimamente, la ecografía está cobrando protagonismo para confirmar el diagnóstico, debido a la rapidez y ausencia de radiación ionizante.

Sinding-Larsen-Johansson

Se trata de una lesión por tracción crónica del polo inferior de la rótula debido a la inmadurez de la unión osteotendinosa entre el tendón patelar y el polo inferior de la rótula. Suele presentarse como dolor y edema local. La radiografía lateral de rodilla puede ser normal en fases iniciales, aunque cuando está establecido es típico visualizar avulsión ósea del polo inferior de la rótula.

Enfermedad de Sever

Es una inflamación crónica de la apófisis del calcáneo, que se presenta típicamente en adolescentes deportistas, sobre todo en saltadores y corredores. Clínicamente los pacientes refieren dolor de talón y la radiografía en fases iniciales suele ser normal. En fases avanzadas de la enfermedad, es típico observar en la radiografía lateral de tobillo fragmentación y esclerosis del núcleo epifisario del calcáneo. Es importante no confundir la fragmentación fisiológica del núcleo de osificación del calcáneo con esta entidad.

Osteomielitis Infecciosa

Las osteomielitis infecciosas suelen afectar a las zonas más vascularizadas del hueso, y estas van a variar

dependiendo de la edad del paciente. En recién nacidos, las osteomielitis más frecuentes van a ser las epifisarias, mientras que en niños pequeños el sitio predilecto serán las metáfisis de los huesos largos. Por el contrario, en adultos, la localización más frecuente serán las diáfisis. La radiografía simple puede ser normal durante los primeros días, o simplemente identificar una osteopenia regional. A partir del cuarto o quinto día, se puede observar una lesión lítica focal, asociado a afectación de partes blandas adyacente. La prueba de elección si se sospecha una osteomielitis infecciosa es la ecografía o RM.

No infecciosa (osteomielitis crónica recurrente multifocal, OCRM)

La OCRM es una entidad reumatológica infradiagnosticada cuya presentación clínica es muy diversa, aunque predomina el dolor articular en múltiples localizaciones. Típicamente se ha descrito una afectación clavicular, observando en la radiografía de clavículas un engrosamiento concéntrico y reacción perióstica de la clavícula afecta. En fases iniciales la radiografía puede ser normal, aunque en fases avanzadas, se puede identificar esclerosis sobre todo a nivel metafisario, con irregularidad de los cartílagos de crecimiento. Si clínicamente se sospecha una OCRM, la prueba indicada para su diagnóstico es la RM de cuerpo entero, ya que se puede visualizar afectación múltiple en diversas localizaciones y no irradia.

CONCLUSIÓN

En la actualidad, las técnicas de imagen son imprescindibles para el correcto diagnóstico y manejo de los pacientes con enfermedades crónicas y sistémicas, en especial en la AIJ y las espondiloartropatías. Nos permiten diagnosticar a la vez que realizar un seguimiento y detección de las complicaciones. La RM es la técnica de imagen más sensible para detectar la sinovitis activa antes de que se produzcan cambios por radiología convencional. La Rx simple todavía juega un papel fundamental en estos pacientes debido a su disponibilidad, rapidez, su fácil interpretación y reproducibilidad. Por el contrario, la TC al emitir radiación, está cada vez más en desuso en los pacientes con AIJ, teniendo muy pocas indicaciones clínicas en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Bejarano V, Hensor E, Green M, Haugeberg G, Brown AK, Buch MH, et al. Relationship between early bone mineral density changes and long-term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 66-70.
- Johnson K. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2006; 36: 743-58.

- Malattia C, Rinaldi M, Martini A. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14: 681-94.
- Malattia C, Tzaribachev N, van den Berg JM, Magni-Manzoni S. Juvenile idiopathic arthritis - the role of imaging from a rheumatologist's perspective. *Pediatr Radiol*. 2018; 48: 785-91.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390-2.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011; 377: 2138-49.
- Ravelli T, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767-78.
- Southwood T. Juvenile idiopathic arthritis: clinically relevant imaging in diagnosis and monitoring. *Pediatr Radiol*. 2008; 38 Suppl 3: S395-402.

Ecografía músculo-esquelética

Juan Carlos Nieto González, Paz Collado Ramos

INTRODUCCIÓN

La ecografía músculo-esquelética (EM) es una técnica de imagen inocua, accesible, barata y de gran utilidad para la exploración del aparato locomotor periférico. Además, la EM no emite radiación, lo que permite que se pueda realizar una exploración ecográfica en cada visita clínica y que sea fácilmente aceptada por padres y niños. Las principales ventajas de esta técnica de imagen son el estudio dinámico de estructuras anatómicas como articulaciones, tendones, entesis, ligamentos y músculos. Además la EM puede ayudar en la realización de procedimientos guiados, artrocentesis e infiltraciones, de forma segura y precisa.

En los últimos años, el desarrollo de definiciones tanto para estructuras anatómicas normales como para lesiones elementales, ha conducido al uso progresivo de la EM en la práctica clínica de reumatología pediátrica. La estandarización de la exploración en la población pediátrica, junto con el constante desarrollo técnico, han permitido reducir la variabilidad interobservador.

La EM presenta algunas limitaciones. Las principales son el coste del ecógrafo, variable dependiendo de la potencia del equipo, el tiempo necesario para su realización y la necesidad de un entrenamiento especializado. La formación en EM infantil difiere en muchos aspectos de la realizada en el adulto. El ecografista necesita conocer y adaptarse a las peculiaridades de la atención infantil, así como a los cambios anatómicos dependientes del crecimiento del paciente.

Aspectos técnicos de la ecografía

La ecografía se basa en la emisión y recepción de ultrasonidos a través de la sonda ecográfica (ondas de sonido entre 3 y 22 Mhz) y su interpretación en dos dimensiones en una escala de grises (modo B). La transmisión del ultrasonido requiere de la presencia de materia. Cuando los ultrasonidos alcanzan una materia, parte se propagan por el material y el resto, los "ecos", se reflejan y vuelven al transductor.

En reumatología se utilizan transductores (o sondas) lineales que permiten evaluar tanto las estructuras superficiales, con frecuencias altas, como las profundas, con frecuencias bajas. Las estructuras que reflejan mucho los ultrasonidos (es decir, que presentan mayor resistencia al paso de ultrasonidos), se muestran como hiperecoicas (blancas). Por otro lado, las estructuras con poca o nula resistencia, se muestran como imágenes hipoeicoicas o anecoicas (grises y negras) respectivamente. El cartílago hialino infantil es un tejido compuesto en su mayor parte por agua, por lo que se mostrará como una imagen anecoica bien definida.

La EM mediante la aplicación del modo Doppler permite estudiar la vascularización de los tejidos. La técnica del Doppler detecta el movimiento de las células sanguíneas y lo traduce como una señal coloreada (rojo o azul). Para valorar el flujo sanguíneo de los tejidos se deben adaptar los parámetros de la técnica según el tamaño del vaso sanguíneo. Los vasos grandes, con un flujo rápido, se estudian ajustando el PRF (*pulse repetition frequency*) al alza, entre 1,5 y 3 MHz dependiendo del tamaño del vaso. Los procesos inflamatorios, con una amplia angiogénesis de pequeños vasos y flujo vascular lento, se estudian ajustando el PRF a la baja, entre 0,5 y 0,8 MHz.

LA ECOGRAFÍA EN LA POBLACIÓN INFANTIL

La EM es una técnica de imagen idónea para la evaluación de población infantil, está muy aceptada tanto por los niños como por los padres y no tiene efectos adversos ni contraindicaciones. La EM añade información de gran utilidad a la valoración clínica que puede influir en decisiones diagnósticas y terapéuticas durante la consulta (Tabla 45.1). De hecho, la evaluación de la articulación de la cadera a través de la EM (displasia congénita, sinovitis transitoria y osteonecrosis avascular de la cabeza femoral) se inició por parte de la especialidad de radiología desde los años 90.

TABLA 45.1. Indicaciones por patología y por lesiones de la ecografía músculo-esquelética en población infantil.

Indicaciones	
Por lesiones ecográficas	Sinovitis
	Tenosinovitis
	Entesitis
	Calcificaciones
	Erosion y daño estructural
Por patología	Necrosis avascular
	Infecciones articulares y osteomielitis
	Artritis en artritis idiopática juvenil y otras conectivopatías
	Traumatismos y lesiones por sobreuso (enfermedad de Osgood-Schlatter, síndrome de Sinding-Larsen-Johansson y síndrome de cintilla ilio-tibial)
Guía de procedimientos	Artrocentesis e infiltraciones

La EM ha demostrado ser más sensible que la exploración física en la detección de sinovitis subclínica en la artritis idiopática juvenil (AIJ). Además, en ausencia de la cortical ósea del adulto, el cartílago hialino infantil, permite el paso de ultrasonidos y una mayor visualización de posibles lesiones en estructuras más profundas. Por tanto, la ventana ecográfica es más favorable en niños, especialmente en menores de 8 años.

Sin embargo, el ecografista necesita adaptarse a las condiciones de una consulta infantil. Los niños suelen ser pacientes inquietos, en particular los más pequeños, condicionando ciertos problemas durante la exploración ecográfica. En este punto, la implicación de los padres es fundamental para favorecer la exploración, bien sosteniendo al niño en su regazo o haciendo uso de juguetes para distraerlo durante la exploración.

Exploración estándar

La exploración articular clínica y ecográfica en la población infantil debe ser completa y sistemática (evaluando todas las estructuras que componen la articulación) para evitar pasar por alto la afectación de articulaciones o tendones debido al curso poco sintomático de algunas artritis en la infancia. La capacidad de la EM para la detección de sinovitis subclínica junto a la posibilidad de evaluar varias articulaciones en una misma sesión clínica permite la reclasificación de procesos oligoarticulares a poliarticulares en pacientes con AIJ de reciente diagnóstico.

En 2016, el equipo de trabajo de ecografía pediátrica perteneciente al grupo *The Outcome Measures In Rheumatology* (OMERACT) publicó una exploración ecográfica sistemática estandarizada de las 4 articulaciones más

comúnmente afectadas en la AIJ, el carpo, la metacarpo-falángica, la rodilla y el tobillo (Tabla 45.2). La sistematización mostró buena fiabilidad interobservador y buena reproducibilidad, permitiendo un aprendizaje correcto de la EM infantil, además de fomentar el desarrollo de la técnica.

Definición ecográfica de estructuras articulares normales

Las estructuras anatómicas de la articulación infantil se muestran de forma diferente al adulto por la presencia de más cartílago hialino y por los núcleos de osificación, por lo que se han desarrollado unas definiciones ecográficas internacionales (OMERACT) de los componentes de una articulación infantil normal (Tabla 45.3).

Dado que la membrana articular se define como una estructura que no es visible en circunstancias normales, se ha propuesto que la visualización de la membrana sinovial, especialmente en niños menores de 8 años, se podría asociar con un proceso inflamatorio previo, en relación con una artritis idiopática juvenil o con una infección.

La EM permite detectar algunos vasos nutricios que penetran en el cartílago de crecimiento y terminan en un núcleo de osificación. A medida que el niño crece, la osificación se va completando y se produce una reducción de estos vasos nutricios hasta que dejan de ser visibles.

Maduración del esqueleto infantil

La imagen anatómica articular del niño va cambiando a lo largo del desarrollo. La maduración articular se acompaña de la aparición y crecimiento de núcleos de osificación junto a la disminución del cartílago de crecimiento. A partir de los 8 años, la imagen ecográfica es muy parecida a la del adulto, siendo posible visualizar la placa de

TABLA 45.2. Descripción de la exploración estándar en población infantil (basado en las recomendaciones OMERACT, Collado et al.)

Articulación	Exploración estándar
Carpo	• Receso dorsal • Carpo extendido en posición neutra. Corte longitudinal con radio y cúbito distal como referencias anatómicas. • Se recomienda valorar toda la articulación en 3 cortes longitudinales y tomar los tendones extensores como referencia (tendones extensores radiales, extensores de los dedos y extensor cubital del carpo)
2ª metacarpo-falángica	• Recesos dorsal, lateral y palmar • Articulación en extensión o posición neutra. Se posiciona la sonda en longitudinal en cada uno de los recesos sin presionar en exceso
Rodilla	• Receso supra-cuadrípital • Rodilla flexionada a 30°. Corte longitudinal central con la porción proximal de la rótula como referencia anatómica • Recesos para-patelares • Rodilla completamente extendida. Corte transversal con la rótula como referencia anatómica
Tobillo	• Receso anterior • Tobillo con extensión dorsal a 120° y planta del pie apoyado en la camilla. Valorar toda la articulación con 3 cortes longitudinales con los tendones como referencia anatómica (tendón tibial anterior, tendón extensor del hallux y tendones extensores de los dedos)

TABLA 45.3. Definición ecográfica OMERACT de las estructuras articulares en la población infantil sana.

Estructura articular	Definición
Cápsula articular	Estructura hiperecoica que puede ser detectada sobre el hueso, cartílago u otras estructuras articulares
Núcleo de osificación	Estructura hiperecoica con una superficie irregular o suave en el interior de cartílago hialino
Membrana sinovial	En circunstancias normales, la membrana sinovial no puede ser detectada
Cartílago hialino	Estructura anecoica bien definida y no compresible (con o sin ecos en su interior). La superficie del cartílago puede mostrar un imagen lineal hiperecoica (signo de la interfase)
Superficie ósea	Estructura hiperecoica lineal. Se puede detectar una interrupción de la cortical de huesos largos correspondiendo con la metáfisis o placa de crecimiento
Grasa intraarticular	Estructura intraarticular con aspecto heterogéneo (similar a tejido celular subcutáneo) que puede presentar señal Doppler

crecimiento (disrupción anecoica en la cortical ósea) en huesos largos hasta el fin del desarrollo.

Se ha propuesto una escala de graduación semicuantitativa de la maduración de los núcleos de osificación de 0 (no hay núcleo de osificación) a 3 (completamente osificado). Los grados 1 y 2 muestran un núcleo de osificación que cubre menos o más del 50% del cartílago, respectivamente. Esta escala de graduación ha demostrado una buena fiabilidad inter e intraobservador aplicado a huesos cortos (carpo, rodilla). La figura 45.1 muestra la maduración de la rótula que cumple la definición propuesta de los grados 0, 1 y 2.

Además de la maduración de los núcleos de osificación, también se pueden apreciar diferencias en los vasos nutricios de las articulaciones infantiles, que son muy abundantes en menores de 6 años y van disminuyendo con la edad hasta tener un aspecto similar al adulto a partir de los 8 años.

LESIONES ELEMENTALES

Sinovitis

La definición OMERACT de sinovitis ecográfica en la población infantil incluye la evaluación en modo B (escala

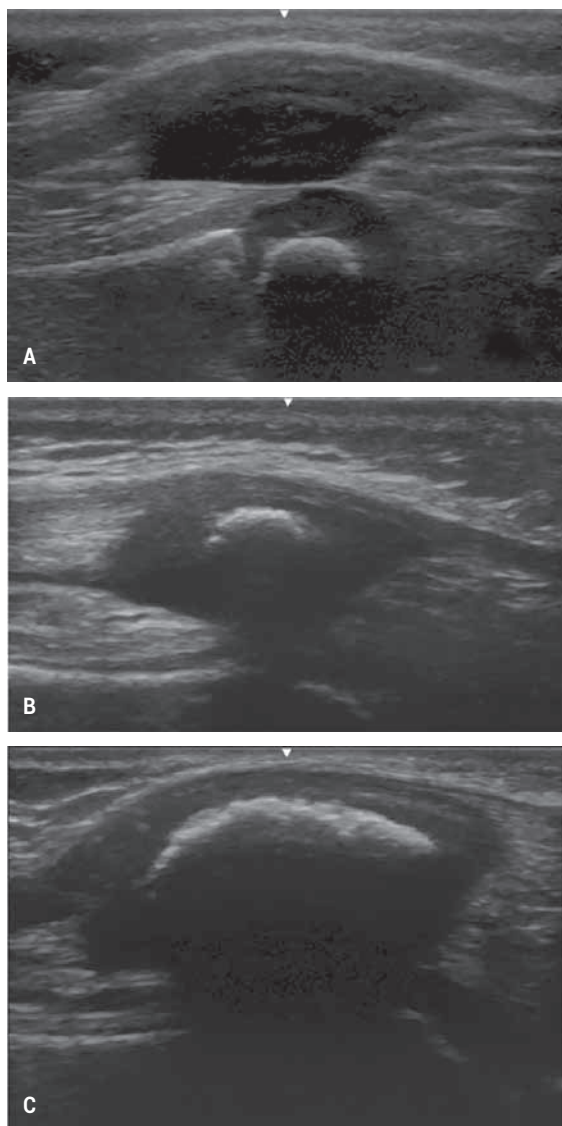


FIGURA 45.1. Imagen evolutiva de la osificación de la rótula: A) Al año (grado 0); B) A los 3 años (grado 1); y C) A los 7 años (grado 2).

de grises) y en modo Doppler. Puede detectarse solo en modo B pero nunca solo en modo Doppler.

La sinovitis en modo B incluye tanto el derrame sinovial como la hipertrofia sinovial. El derrame sinovial se define como un material anormal intraarticular anecoico o hipoecoico que es desplazable con la presión. La hipertrofia sinovial se define como el material anormal intraarticular hipoecoico que no es desplazable con la presión. Las figuras 45.2 y 45.3 son ejemplos de sinovitis en población infantil.

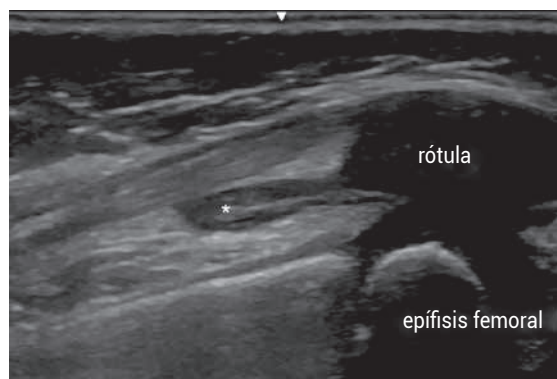


FIGURA 45.2. Corte longitudinal de rodilla de una niña de 1 año con sinovitis en receso supra-cuadricipital (asterisco).

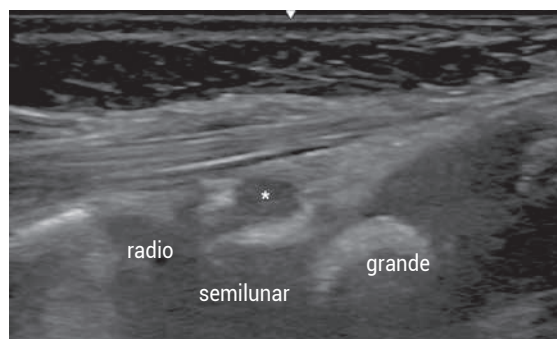


FIGURA 45.3. Corte longitudinal de un carpo de una niña de 1 año con sinovitis en receso radiocarpiano (asterisco). El hueso semilunar no presenta núcleo de osificación y el del hueso grande solo se muestra en la zona proximal del mismo.

La sinovitis en modo Doppler, relacionada con la actividad inflamatoria, debe presentar señal Doppler dentro de la hipertrofia sinovial detectada previamente en modo B.

Tenosinovitis

La tenosinovitis es la inflamación de la vaina sinovial que recubre algunos tendones. Se puede presentar en varias subcategorías de AIJ, especialmente la AIJ poliarticular y la AIJ psoriásica. Ecográficamente se muestra como una imagen hipoecoica o anecoica que recubre el tendón visible tanto en longitudinal como en transversal. A falta de una definición propia de la población infantil se utiliza la misma que en adultos, sin que exista una diferencia relevante.

Entesitis

La entesitis es la inflamación que se produce en la inserción de un tendón, ligamento o una cápsula articular

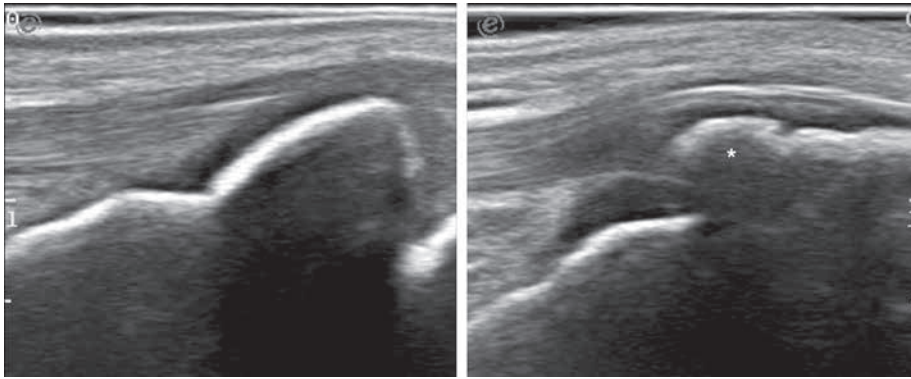


FIGURA 45.4. Corte longitudinal de la inserción del tendón rotuliano en un niño de 13 años con un Osgood-Schlatter unilateral (asterisco) donde se aprecia la irregularidad y desplazamiento del núcleo de osificación en la derecha.

al hueso y es frecuente en las subcategorías de la AIJ asociada a entesitis o en la AIJ psoriásica. La definición ecográfica de entesitis para adultos ha sido desarrollada recientemente, e incluye lesiones inflamatorias (aumento del grosor tendinoso, pérdida del patrón fibrilar y presencia de señal Doppler) y de daño crónico (calcificaciones, entesofitos y erosiones). No existe definición propia en población infantil. Sin embargo, se ha observado la presencia de lesiones inflamatorias frecuentes, especialmente en la inserción del tendón de Aquiles, mientras que las lesiones de daño crónico son excepcionales.

Erosiones y daño tendinoso

En población infantil no existen aún definiciones ecográficas de erosión y daño tendinoso. La inflamación articular persistente en la AIJ afecta a huesos inmaduros aún no osificados formando la articulación, lo que puede producir alteraciones del crecimiento y deformidades óseas más que erosiones. A diferencia del adulto, donde se pueden apreciar erosiones óseas y daño tendinoso, en la edad infantil estas lesiones estructurales son muy poco frecuentes.

Apofisitis

La apofisitis es la inflamación por tracción de un núcleo de osificación rodeado de cartílago hialino. La apofisitis suele producir dolor de tipo mecánico durante la adolescencia. Las localizaciones más frecuentes son la apófisis tibial anterior donde se inserta distalmente del tendón rotuliano (Osgood-Schlatter) y la apófisis calcánea donde se insertan el tendón de Aquiles y la fascia plantar en el calcáneo (Sever). En ocasiones, la tracción del núcleo de osificación condiciona el desplazamiento e irregularidad del núcleo que puede ser detectable con ecografía en la infancia (Fig. 45.4). Dicha lesión, ya en la vida adulta, se identifica como una deformidad en la inserción de los tendones mencionados arriba.

Necrosis avascular de la cadera

Una de las patologías más graves de la articulación de la cadera es la necrosis avascular de la cabeza femoral, que se presenta en niños de entre 3 y 8 años (los casos en niños mayores de 8 años tienen peor pronóstico). La necrosis avascular de la cabeza femoral se muestra ecográficamente con un aplanamiento de la cabeza femoral, tanto del cartílago como del núcleo de osificación, además de mostrar irregularidades en el núcleo de osificación (Fig. 45.5). Se debe confirmar con un estudio de radiología simple, pero la ecografía es muy útil para el diagnóstico precoz.

LA ECOGRAFÍA COMO GUÍA DE PROCEDIMIENTOS

La artrocentesis y la infiltración de corticoides son procedimientos frecuentes en el tratamiento de pacientes con artritis idiopática juvenil. En las infiltraciones se recomienda utilizar hexacetónido de triamcinolona para articulaciones profundas o grandes y betametasona o metilprednisolona para articulaciones superficiales o pequeñas con el objetivo de evitar efectos secundarios de la infiltración (atrofia subcutánea e hipopigmentación).

La artrocentesis en pacientes con monoartritis es imprescindible para descartar infecciones, que si bien suelen ser muy sintomáticas (niño afectado, con fiebre y pierna muy dolorosa y eritematosa) pueden cursar también de forma similar a una artritis idiopática juvenil oligoarticular, por ejemplo cuando el causante es la *Kingella kingae*.

La ecografía permite guiar la artrocentesis, así como la infiltración, aumentando la precisión y la seguridad del procedimiento (Fig. 45.6). Permite una mejor aproximación a articulaciones profundas y confirmar que el medicamento se deposita en la zona deseada. En todos los casos es recomendable una anestesia local antes y durante el procedimiento. Además en los niños más

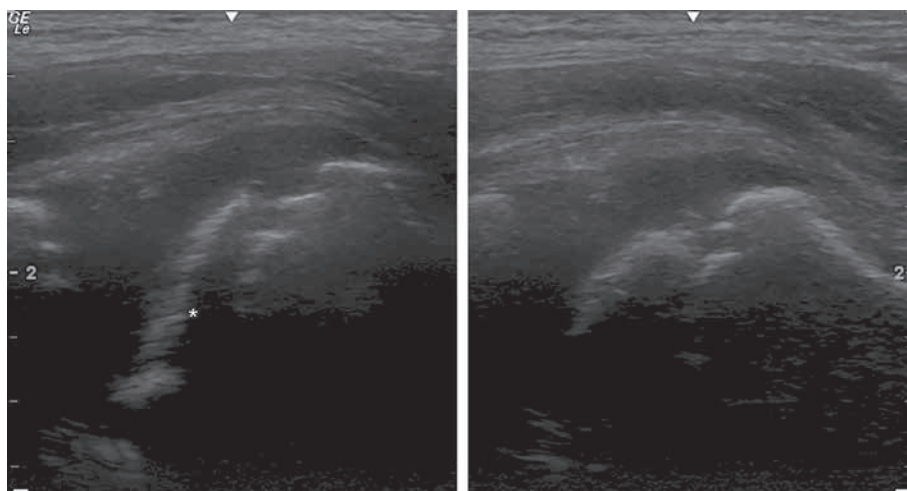


FIGURA 45.5. Imagen ecográfica longitudinal de ambas cabezas femorales que muestran una pérdida de la esfericidad e irregularidad del núcleo de osificación (asterisco) unilateral.

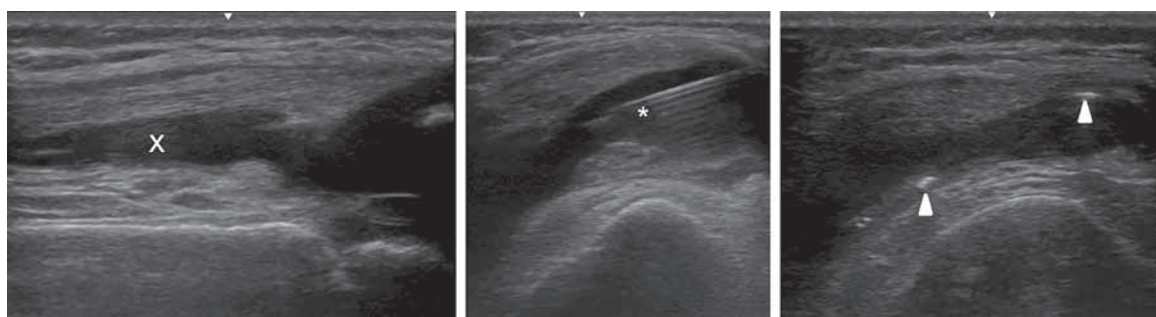


FIGURA 45.6. Sinovitis de rodilla en longitudinal (cruz). Artrocentesis de rodilla por vía lateral en la que se guía la aguja con un corte transversal mientras la aguja se visualiza en longitudinal (asterisco) y se deposita el corticoide (cabezas de flechas) dentro del receso.

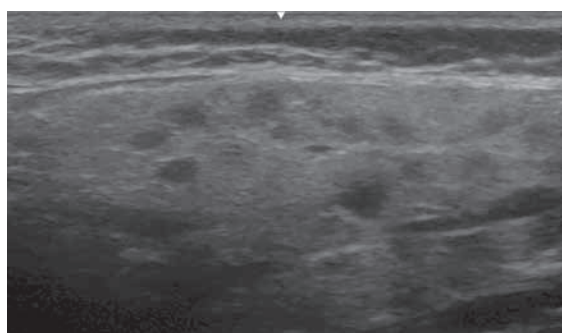


FIGURA 45.7. Ecografía de glándula parótida en síndrome de Sjögren juvenil que muestra heterogeneidad de la ecoestructura y lesiones hipoecoicas ovaladas en el interior del parénquima.

pequeños puede ser necesaria la sedación para la realización del procedimiento, mientras que en mayores de 8 años con frecuencia puede evitarse.

LA ECOGRAFÍA MÁS ALLÁ DE LA EVALUACIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA

La ecografía permite la evaluación de partes blandas que resulta de utilidad en múltiples patologías reumáticas en la infancia. Las mismas razones que hacen de ella una técnica idónea para la evaluación músculo-esquelética, sirven para la evaluación de estructuras como las glándulas salivares en pacientes con síndrome de Sjögren infantil (Fig. 45.7) o la detección de calcificaciones subcutáneas en la dermatomiositis juvenil.

También se ha descrito que la ecografía puede aportar información importante en el diagnóstico de osteomielitis infecciosa mediante la detección de señal Doppler aumentada sobre la cortical ósea del hueso afecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Collado P, Vojinovic J, Nieto JC, Windschall D, Magni-Manzoni S, Bruyn GA, et al. Toward standardized musculoskeletal ultrasound in paediatric rheumatology: Normal age related

- ultrasound findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 348-56.
- Collado P, Windschall D, Vojinovic J, Magni-Manzoni S, Balint P, Bruyn GAW, et al; OMERACT ultrasound subtask force on pediatric. Amendment of the OMERACT ultrasound definitions of joints' features in healthy children when using the DOPPLER technique. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018; 16: 23.
 - De Lucia O, Ravagnani V, Pregolato F, Hila A, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1426-31.
 - Filippou G, Cantarini L, Bertoldi I, Picerno V, Frediani B, Galeazzi M. Ultrasonography vs. clinical examination in children with suspected arthritis. Does it make sense to use poliarticular ultrasonographic screening? *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: 345-50.
 - Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, Klersy C, Veisconti C, Lanni S, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 1497-504.
 - Magni-Manzoni S, Scirè CA, Ravelli A, Klersy C, Rossi S, Muratore V, et al. Ultrasound-detected synovial abnormalities are frequent in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis, but do not predict a flare of synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 223-8.
 - Nieto-González JC, Monteagudo I, Vargas-Henny L, Janta I, Naredo E, Carreño L. Impact of musculoskeletal ultrasound on clinical practice in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 583-7.
 - Roth J, Jousse-Joulin S, Magni-Manzoni S, Rodriguez A, Tzaribachev N, Iagnocco A, et al. Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Group. Definitions for the sonographic features of joints in healthy children. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67: 136-42.
 - Roth J, Ravagnani V, Backhaus M, Balint P, Bruns A, Bruyn GA, et al; OMERACT Ultrasound Group. Preliminary definitions for the sonographic features of synovitis in children. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 1217-23.
 - Windschall D, Trauzeddel R, Haller M, Krumrey-Langkammer M, Nimtz-Talaska A, Berendes R, et al. Imaging Working Group of the German Society of Rheumatology in Childhood and Adolescence (GKJR). Pediatric musculoskeletal ultrasound: age- and sex-related normal B-mode findings of the knee. *Rheumatol Int*. 2016; 36: 1569-77.

Resonancia magnética

Miguel Ángel López Pino, Emilio José Inarejos Clemente

INTRODUCCIÓN

En reumatología pediátrica los estudios de imagen juegan un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Si bien la radiografía convencional suele ser la exploración de primera línea en el estudio, el desarrollo de la resonancia magnética (RM) posibilita diagnósticos más precoces y específicos y permiten monitorizar la respuesta terapéutica.

Las aplicaciones de la RM en reumatología pediátrica han tenido una rápida difusión, especialmente por tratarse de una técnica multiplanar, con alta resolución de contraste para las partes blandas y que no emite radiación ionizante. Las limitaciones principales de la RM son el coste elevado, la menor disponibilidad que otras técnicas de diagnóstico por la imagen y que en los niños muchas veces se precisa de sedación-anestesia para su realización.

GENERALIDADES Y APLICACIONES DE LA RM EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Principios de la RM

La técnica de la RM utiliza un potente campo magnético para la obtención de imágenes. En la sala del imán de RM se emiten ondas de radiofrecuencia que cambian la alineación de los átomos de hidrógeno de los tejidos. Cuando se suspende este estímulo, los protones regresan a su posición original (se relajan) y su "resonar" es analizado por una computadora que lo transforma en imágenes. Así pues, la imagen de RM se basa principalmente en un mapa de protones de hidrógeno y, por tanto, es muy útil en los tejidos en los que exista un alto contenido de agua (lo que la hace excelente para la valoración de las partes blandas o de la médula ósea, pero no tan útil para tejidos con poca densidad de agua como es la cortical ósea).

La RM es inocua, no utiliza radiación, siendo esto especialmente interesante en niños pues son más radio-

TABLA 46.1. Ventajas e inconvenientes de la resonancia magnética.

Ventajas

- No emite radiación ionizante. Inocua.
- Capacidad multiplanar (imágenes en cualquier plano del espacio).
- No es operador dependiente y tiene fácil reproducibilidad.
- Excelente resolución para partes blandas (sinovial, cartílago, tendones, ligamentos...) y detecta edema óseo.
- Adecuada para el esqueleto axial y para la articulación temporomandibular (ATM).

Inconvenientes

- Alto coste.
- Menor disponibilidad que otras técnicas de imagen.
- Largos tiempos de adquisición de los estudios, lo que obliga a limitar las áreas a explorar por sesión.
- Las imágenes se degradan fácilmente con el movimiento.
- En niños pequeños o no colaboradores hay que recurrir a la sedación-anestesia para garantizar la calidad del estudio.
- Al someterse al paciente a un campo magnético intenso puede estar contraindicada si se portan componentes ferromagnéticos.

sensibles que los adultos. En pediatría se debe priorizar el uso de técnicas de imagen que no utilicen radiación ionizante como son la ecografía y la RM.

En cada exploración generalmente solo se suele evaluar una articulación o región, por eso es importante definir clínicamente la localización y la sospecha patológica.

Ventajas e inconvenientes

En la tabla 46.1 se muestran las ventajas e inconvenientes de la resonancia magnética.

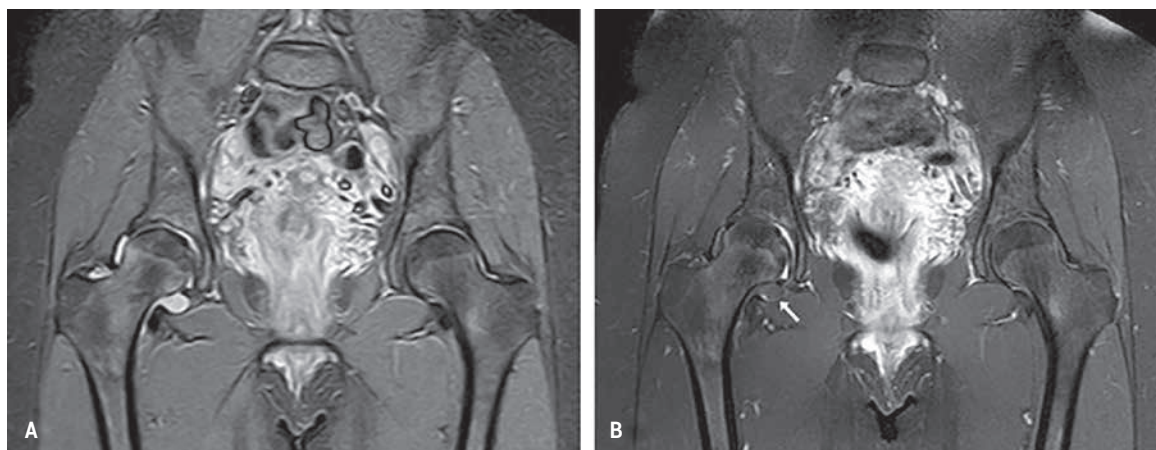


FIGURA 46.1. RM en plano coronal para valoración de caderas. A) Coronal potenciado en T2; B) Coronal T1-supresión grasa tras contraste iv. Existe derrame articular coxofemoral derecho; tras administrar contraste iv no se identifica claro realce (hiposeñal del líquido, flecha) lo que indica que no existe sinovitis activa.

Semiología

La RM permite obtener imágenes muy diferentes, con múltiples secuencias; la utilidad de cada una dependerá de las regiones anatómicas exploradas y de la indicación clínica del estudio, por lo que es importante aportar información al radiólogo para la correcta elección del tipo de técnica a emplear.

Las secuencias de RM pueden inducir un determinado contraste en la imagen. Cuando hablamos de una secuencia potenciada en T1 queremos decir que en la imagen final el contraste entre tejidos se basa preferentemente en su diferente relajación T1; lo mismo para T2.

Las secuencias potenciadas en T1 son más anatómicas y se caracterizan por mostrar la señal del agua como hipointensa ("negra") y la grasa como muy hiperintensa ("blanca"). Son las utilizadas también cuando se emplea contraste paramagnético intravenoso (gadolinio). Las secuencias potenciadas en T2 muestran el líquido hiperintenso.

El aire, el hueso, los tendones, ligamentos y fibrocartílagos tienen una intensidad de señal baja tanto en las secuencias potenciadas en T1 como en T2. La grasa tiene una intensidad de señal alta en T1 e intermedia en T2. El músculo es de intensidad intermedia en T1 y T2.

Los tejidos patológicos y el edema tienen, en general, un T2 más largo por su mayor contenido de agua libre y su señal será mayor en las secuencias T2. Para su mejor detección se usan secuencias T2 con supresión grasa o bien secuencias STIR (se anula la señal hiperintensa en T2 de la grasa para una mejor visualización de la hiperseñal del edema o la inflamación).

La RM es la técnica más sensible para detectar anormalidades en la sinovial. La administración de contraste

permite objetivar si existe o no realce sinovial que se debe a la hiperemia y se asocia a inflamación (Fig. 46.1). Para diferenciar el derrame articular del engrosamiento sinovial (ambos serían hiperintensos en T2) se administra gadolinio (el engrosamiento sinovial realza, y no lo hace el derrame). Existen prometedores estudios con técnicas de difusión por RM que también podrían diferenciar la sinovial inflamada del líquido articular.

La RM es útil para evaluar el cartílago (señal intermedia en T1 e hiperintenso en T2) y evaluar su integridad o detectar erosiones. Existe una gran variedad de secuencias diseñadas específicamente para la valoración del cartílago, tanto con adquisiciones 2D como 3D.

Para las articulaciones sacroilíacas se emplea una combinación de secuencias ponderadas en T1 (detectan la señal brillante de la grasa) y secuencias de supresión grasa, como por ejemplo STIR (suprime la señal de la grasa de la médula ósea y permite la detección del agua libre que se asocia a las lesiones inflamatorias) (Fig. 46.2). Los estudios T1 postcontraste intravenoso permiten caracterizar como inflamación las zonas de realce (el gadolinio se acumula en los sitios de mayor vascularización y permeabilidad capilar debido a osteítis) (Fig. 46.3). La desventaja del estudio T1 postcontraste es que aumenta el coste de la exploración y prolonga su tiempo. Los cambios crónicos, tales como la degeneración grasa o las erosiones, se ven adecuadamente en secuencias T1. Las imágenes de sacroilíacas utilizan planos de adquisición coronal (a lo largo del eje mayor del hueso sacro) y axiales.

Puede consultarse en la tabla 46.2 el resumen del comportamiento en señal de los diferentes tejidos

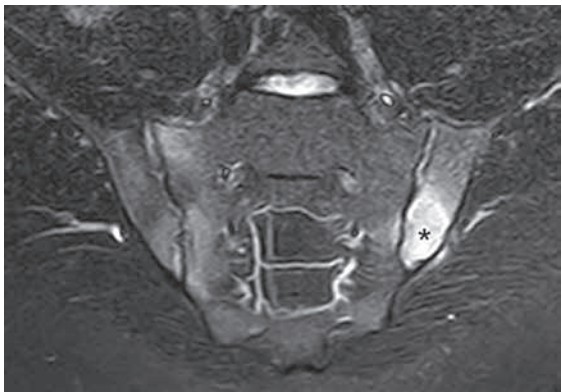


FIGURA 46.2. RM plano coronal potenciado en STIR. Cambios de señal hiperintensos en T2 en el hueso subcondral adyacente a las articulaciones sacroilíacas, bilateral, compatible con edema óseo por sacroilítis. Es muy prominente en el margen ilíaco de la articulación sacroilíaca izquierda (asterisco).

según la secuencia de RM empleada y su principal utilidad clínica.

Aplicaciones

En la tabla 46.3 se muestran las aplicaciones más relevantes de la RM en la práctica clínica reumatológica.

PATOLOGÍA EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA. IMAGEN POR RM

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

En los niños, la artritis crónica inflamatoria no infecciosa más frecuente es la AIJ. Los cambios inflamatorios a menudo se localizan en la rodilla (frecuentemente monoarticular), muñecas, tobillo, articulaciones pequeñas en manos, caderas, columna cervical y ATM.

Los estudios de imágenes brindan datos fundamentales en la AIJ, tanto para el diagnóstico, el pronóstico, así como para monitorizar la respuesta al tratamiento. En la AIJ, la RM es capaz de detectar sinovitis, condritis, edema de médula ósea, lesiones subcondrales precoces y erosiones.

La sinovitis activa constituye el evento primario en la AIJ, antes de la aparición de cambios radiográficos. Se manifiesta en RM como un engrosamiento irregular

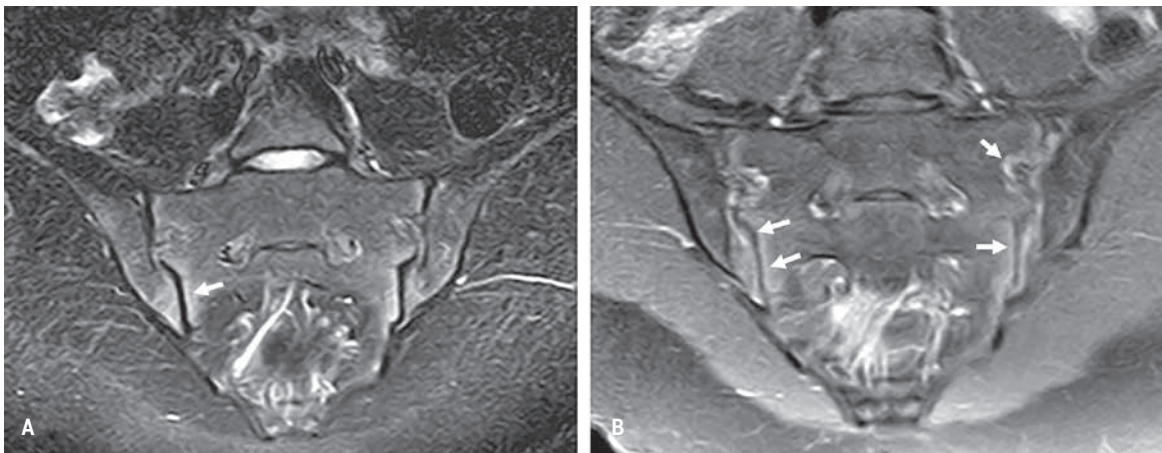


FIGURA 46.3. RM en plano coronal potenciado en STIR (A) y T1-supresión grasa tras contraste iv (B). Focos de hiperseñal (flecha en A) con técnica STIR por edema óseo y zonas de realce tras contraste (flechas en B) en relación a sacroilítis inflamatoria con actividad.

TABLA 46.2. Comportamiento en señal de los diferentes tejidos según la secuencia de RM empleada y su principal utilidad clínica.			
Secuencia	Estructura	Cómo se ve	Utilidad clínica
T1	Erosiones	Hipointenso	Presencia/progresión
T2 o STIR	Cartílago	Hiperintenso	Cantidad, integridad y erosiones
	Edema óseo	Hiperintenso	Diferenciación entre edema y cambios normales en la médula ósea blanca o roja
	Derrame	Hiperintenso	
T1FS + Contraste	Sinovial	Hiperintensa	Diferenciación entre sinovitis y derrame articular

TABLA 46.3. Aplicaciones de la RM en reumatología pediátrica.

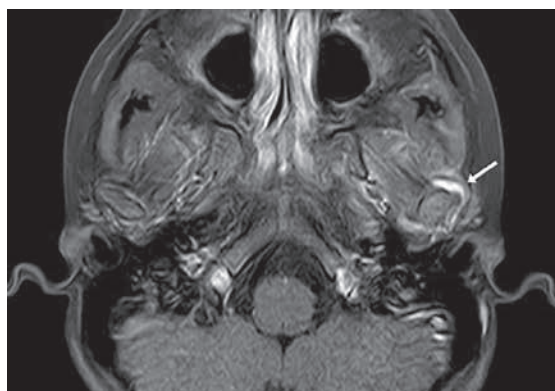
Con la RM se detectan antes signos de enfermedad reumática inflamatoria que con la radiografía convencional.

La RM puede utilizarse para evaluar la actividad inflamatoria y sinovitis.

La RM detecta daño estructural en cartílago y tendones.

La presencia por RM de sinovitis, de edema de médula ósea y de erosiones, podría tener valor pronóstico del daño articular.

La RM es útil para valorar articulaciones de difícil estudio clínico o con difícil aproximación diagnóstica con otras técnicas de imagen (como sacroilíacas y ATM) (Fig. 46.4).

**FIGURA 46.4.** RM plano axial potenciado en T1-supresión grasa tras la administración de contraste iv. Realce sinovial en la ATM izquierda (*flecha*) sin alteraciones en la señal ósea del cóndilo.

de la membrana sinovial, con una intensidad de señal intermedia en T1 y alta en T2, similar al derrame articular. La administración de contraste intravenoso es de utilidad pues demuestra la inflamación de la sinovial que presenta realce (a diferencia del líquido articular que no capta) (Fig. 46.5).

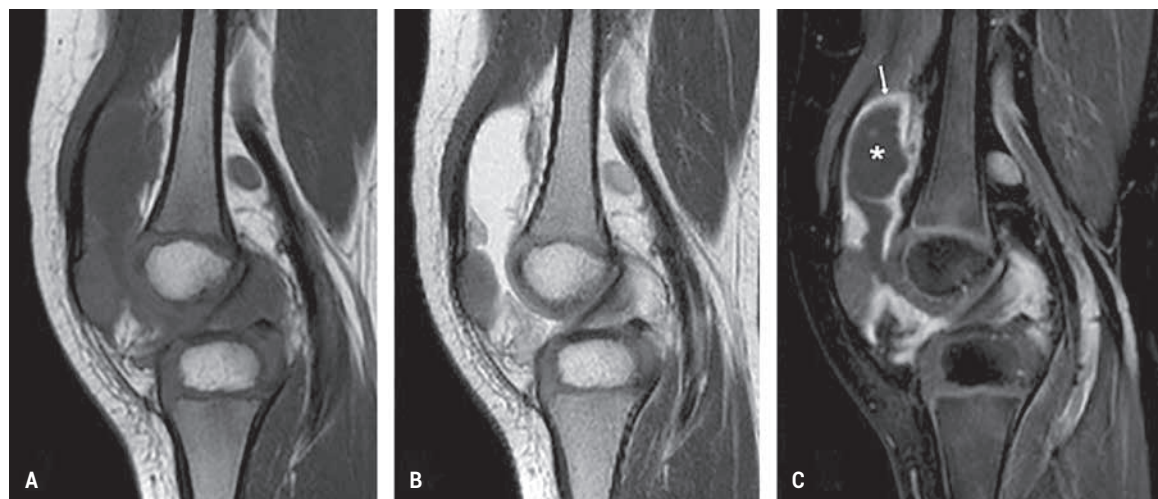
La RM permite detectar edema óseo que se presenta como áreas mal definidas de hipointensidad de señal en T1 e hiperintensidad en T2 con supresión grasa en el hueso trabecular o subcondral.

En la tendinitis se puede ver el tamaño aumentado del tendón asociado a una modificación de su señal normal

que puede acompañarse de líquido con alta intensidad de señal en T2 en su vaina (tenosinovitis).

La RM permite la visualización directa del cartílago articular y valora erosiones, alteraciones del espacio articular y anquilosis, así como la deformidad articular.

La RM es muy útil para estudiar la artritis temporo-mandibular en pacientes con AIJ. Es capaz de mostrar la hipertrofia y el realce sinovial ("sinovitis activa" con actividad inflamatoria), la existencia de derrame, la presencia de edema óseo y la afectación de las partes blandas adyacentes (Fig. 46.6). Permite también valorar las alteraciones por deformidad tanto en el cóndilo mandibular como

**FIGURA 46.5.** RM en plano sagital de rodilla. A) Sagital T1; B) Sagital T2; C) Sagital T1-supresión grasa postcontraste iv. Se objetiva ocupación intraarticular, especialmente en la bursa suprapatelar, por un contenido hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 en relación a derrame articular. Al administrar contraste iv (C) se diferencian las zonas de realce (*flecha*) por sinovitis activa del líquido articular que no capta (*asterisco*).

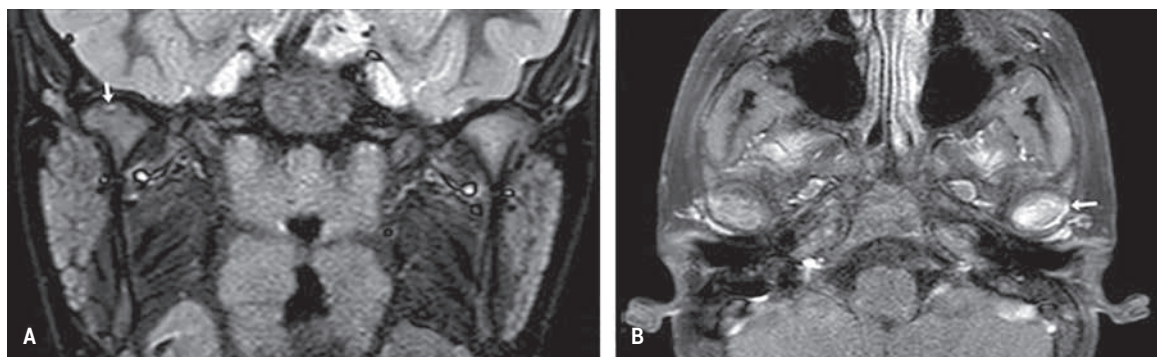


FIGURA 46.6. A) Plano coronal potenciado en T2-supresión grasa que objetiva lesión subcondral en el cóndilo derecho sugestiva de erosión (flecha) y datos de edema óseo en el cóndilo izquierdo. B) Axial T1-supresión grasa tras contraste iv. Realce en el cóndilo izquierdo compatible con edema óseo y captación sinovial (flecha).

en la fosa y eminencia temporal que pueden condicionar anomalías en el crecimiento mandibular.

Espondiloartropatía juvenil

La espondiloartropatía de inicio juvenil comprende un grupo de enfermedades asociadas al antígeno HLA-B27, de inicio en niños menores de 16 años, y que se distinguen por la presencia de artritis y entesitis. Es típica la afectación del esqueleto axial y de los miembros inferiores donde presenta una distribución asimétrica.

En este grupo estaría incluida la espondilitis anquilosante juvenil, caracterizada por inflamación de las articulaciones del esqueleto axial (vertebral y sacroilíacas).

En las articulaciones periféricas, las alteraciones radiológicas traducen un patrón de lesión inespecífico de cualquier proceso inflamatorio articular incluyendo aceleración en la osificación de los núcleos epifisarios con aumento del tamaño de las epífisis. No se suelen objetivar erosiones.

La sacroilitis radiológica puede resultar difícil de interpretar, ya que en el niño la interlínea articular es más amplia e irregular que en el adulto debido al cartílago hialino sin calcificar, lo que puede producir una falsa imagen de sacroilitis en la radiografía simple. Por eso la RM es de extraordinaria utilidad en el diagnóstico del proceso inflamatorio en estos casos, demostrando edema óseo subcondral o realce tras contraste iv. Algunos autores insisten en la realización de RM en los casos HLA B27+ para la detección precoz de sacroilitis.

En la RM de columna algunos signos son característicos de espondilitis anquilosante, como lo es la afectación de los cuerpos vertebrales anteriores (signo de Romanus). Los puentes óseos o sindesmofitos son más infrecuentes en pediatría y se correlacionan con estadios más avanzados.



FIGURA 46.7. RM coronal potenciada con técnica STIR. Existen cambios de señal hiperintensos en T2 (asteriscos) en los grupos musculares, de forma bilateral y relativamente simétrica, compatible con miopatía inflamatoria.

Dermatomiositis juvenil

La RM puede detectar signos de inflamación muscular (incluso desde las primeras etapas de la enfermedad) como cambios de señal hiperintensos en T2 (preferentemente con técnicas T2 con supresión de la grasa o STIR) (Fig. 46.7). También valora la atrofia muscular y el reemplazamiento graso especialmente con imágenes potenciadas en T1 (pérdida de volumen muscular y reem-

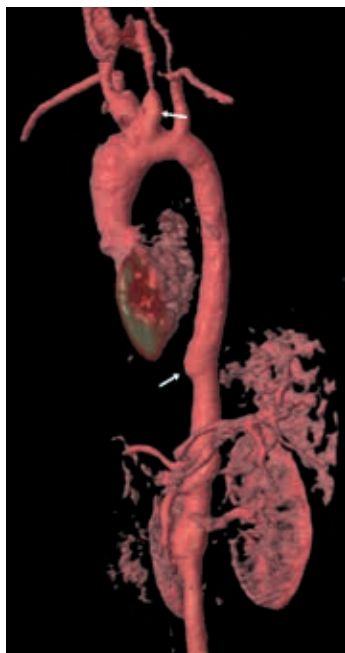


FIGURA 46.8. Angio-RM arterial. Técnica 3D-eco de gradiente tras contraste iv con reconstrucción volumétrica. Se objetiva dilatación arterial en el origen de los troncos supra-aórticos y en la aorta toracolumbar (flechas).

plazamiento de su señal por focos hiperintensos en T1 que corresponden a infiltración por grasa).

Pueden utilizarse técnicas de RM corporal total (RM *total body*) que permiten ampliar el campo de visión para valorar tanto extremidades superiores como inferiores en la misma exploración. Al valorar grupos musculares completos también permite encontrar patrones de inflamación muscular (por ejemplo, mayor afectación proximal que distal, grado de simetría...).

La RM puede ayudar a elegir el sitio más adecuado para realizar la biopsia, que se corresponderá con aquellos músculos alterados por imagen donde predomine la hiperseñal en T2 y/o el realce tras contraste iv.

Sin embargo, la RM no es una técnica óptima para detectar las calcificaciones (menor sensibilidad que la radiografía) en partes blandas que pueden ocurrir en los niños afectados de dermatomiositis.

Otras patologías

En los pacientes con neurolupus la RM puede poner de manifiesto la afectación cerebral. Se objetivan lesiones hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 de predominio en sustancia blanca periventricular. Los hallazgos no son específicos y son muy similares a los producidos por otras vasculitis del SNC. La angio-RM no es sensible para demostrar la afectación de pequeño vaso.

En la arteritis de Takayasu predomina la afectación de la aorta abdominal y sus ramas principales. Otra manifes-

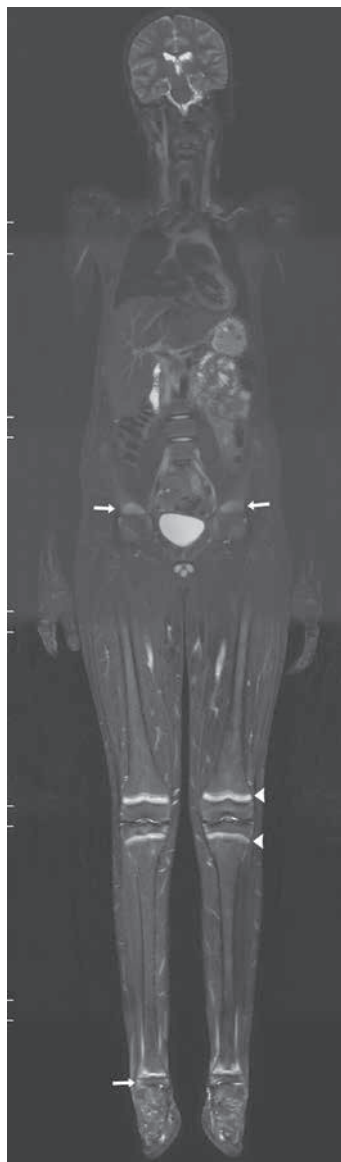


FIGURA 46.9. Estudio coronal STIR de RM corporal total. Existen focos de alteración de señal hiperintensos en T2 en múltiples localizaciones (ambos acetábulos, distal de ambas tibias, flechas) en un niño con diagnóstico conocido de osteomielitis multifocal recurrente. Se visualizan imágenes en fisis (fémur distal y tibial proximal, cabeza de flecha) en relación a líneas debidas a la existencia de tratamiento con pamidronato.

tación frecuente es la afectación de troncos supraaórticos. La angio-RM puede detectar el engrosamiento difuso y homogéneo de la pared arterial, así como la existencia de dilatación del vaso (Fig. 46.8); es interesante valorar la captación de contraste intravenoso como signo sugestivo de inflamación activa.

En los casos de osteomielitis multifocal recurrente el aspecto radiológico de la afectación es muy variable, dependiendo del momento evolutivo. Al inicio del cuadro es frecuente demostrar una lesión osteolítica de bordes bien definidos, mientras que en las lesiones más tardías es habitual un borde escleroso a su alrededor. La RM ayuda



FIGURA 46.10. RM de rodilla. Plano coronal potenciado en T2 eco de gradiente. Se objetivan múltiples focos (*flechas*) de marcada hiposeñal por restos de hemosiderina (sangrados previos de repetición en paciente con sinovitis vellonodular pigmentada).

a delimitar mejor las lesiones y la existencia de afectación de partes blandas. Dada la posible multifocalidad (localizaciones típicas son las metafisis de huesos largos, clavícula, costillas, columna, calcáneo...), es muy útil la utilización de técnicas de RM corporal total (Fig. 46.9).

En la sinovitis vellonodular pigmentada por RM se objetivan signos de hemartros de repetición como es la presencia de restos de hemosiderina (focos de hiposeñal en todas las secuencias de pulso más evidentes utilizando técnicas de RM eco de gradiente) (Fig. 46.10).

El *lipoma arborescente* es una lesión infrecuente caracterizada por la infiltración del tejido sinovial por adipocitos maduros. Generalmente es secundaria a patología articular crónica, si bien existen casos primarios. La RM demuestra la presencia de lesiones intraarticulares, asociadas a derrame articular, cuyo comportamiento en señal es idéntico al de la grasa en todas las secuencias (Fig. 46.11). El contraste paramagnético intravenoso realza la sinovial que las rodea reflejando la inflamación de la misma.

En ocasiones hay que realizar diagnóstico diferencial de patología reumática con patología infecciosa, tanto en casos de piodermitis como de osteomielitis. La RM es la técnica de imagen más sensible y específica para el diag-



FIGURA 46.11. RM de codo. Plano sagital potenciado en T1. Lesión intraarticular con comportamiento en señal igual a la grasa (*flecha*) en todas las secuencias de pulso en relación a lipoma arborescente.

nóstico por imagen de la patología infecciosa musculoesquelética. Los cambios óseos en RM son, además, mucho más precoces que los visualizados mediante radiografía. Por RM se observan alteraciones de señal hiperintensas en T2 y con realce variable tras contraste iv. Las zonas de no captación central y realce periférico anular suelen correlacionarse con formación de abscesos.

CONCLUSIÓN

Las técnicas de imagen son fundamentales en el diagnóstico, seguimiento, detección de complicaciones y control de la respuesta a la terapéutica en pacientes con patología reumática. La RM es la técnica de imagen más sensible para detectar la sinovitis activa, antes de que aparezcan los cambios radiográficos. Además, al ser inocua y no emitir radiación ionizante, tiene una especial aplicación en la población pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Barendregt AM, Nusman CM, Hemke R, Lavini C, Amiras D, Kuijpers TW, et al. Feasibility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with juvenile idiopathic arthritis on 1.0-T open-bore MRI. *Skeletal Radiol.* 2015; 44: 1805-11.

- De La Hoz Polo M, Navallas M. La articulación temporo-mandibular en la artritis idiopática juvenil: lo que el radiólogo debe buscar en la resonancia magnética. *Radiología*. 2014; 56: 440-50.
- Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol*. 2013; 43: 355-75.
- Magni-Manzoni S, Malattia C, Lanni Sand, Ravelli A. Advances and challenges in imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8: 329-36.
- Malattia C, Rinaldi M, Martini A. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14: 681-94.
- Malattia C, Tzaribachev N, van den Berg JM, Magni-Manzoni S. Juvenile idiopathic arthritis - the role of imaging from a rheumatologist's perspective. *Pediatr Radiol*. 2018; 48: 785-91.
- Navallas M, Rebollo Polo M, Ríaza L, Muchart López J, Maristany T. Artritis idiopática juvenil, peculiaridades de la imagen en la edad pediátrica con especial interés en la resonancia magnética. *Radiología*. 2013; 55: 373-84.
- Southwood T. Juvenile idiopathic arthritis: clinically relevant imaging in diagnosis and monitoring. *Pediatr Radiol*. 2008; 38: S395-402.
- Tomasová Studynková J, Charvát F, Jarosová K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1174-9.

Sección 13

Transición a la edad adulta de niños con enfermedades reumáticas

Coordinadora: **Inmaculada Calvo Penadés**

47 Transición a la edad adulta de niños con enfermedades reumáticas

María Isabel González, Judith Sánchez Manubens

48 Modelos de transición

Andrea Zacarías Crovato, Gisela Díaz-Cordovés Rego

Transición a la edad adulta de niños con enfermedades reumáticas

María Isabel González Fernández, Judith Sánchez Manubens

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

Diferencia entre transición y transferencia

La transición es definida por la Sociedad Americana de Medicina del Adolescente como un proceso médico activo: "el movimiento voluntario y planificado de adolescentes y adultos jóvenes con enfermedades crónicas desde la atención sanitaria centrada en el niño a la atención sanitaria orientada al adulto".

En el consenso para el manejo de la transición de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) se define transición como "un proceso activo, dinámico y continuo en el que un paciente joven con una enfermedad reumática desarrolla las habilidades para una atención adulta independiente".

Sin embargo, la transferencia hace referencia al momento del traslado del paciente junto con la información clínica y administrativa desde una unidad de atención pediátrica a una unidad de adultos. Puede considerarse que ocurre cuando el pediatra da el alta al paciente y envía una derivación al médico de adultos, o cuando el equipo sanitario de adultos visita al paciente por primera vez. No implica un proceso, sino que es un momento.

En la tabla 47.1 se resumen las diferencias entre la atención pediátrica y la del adulto.

Concepto de atención/cuidado holístico

Robertson y cols. incluyen en la definición de transición que se trata de un proceso multidimensional que atiende a las necesidades médicas, psicosociales, educacionales y vocacionales de los adolescentes mientras pasan de la atención pediátrica a la adulta.

Así mismo, en las recomendaciones EULAR/PReS para la transición, la atención de alta calidad se asocia a cuidado holístico, que es aquel que incluye aspectos médicos, psicosociales, educacionales y vocacionales, con un manejo multidisciplinar. Se realizan los controles

regulares del estado de la enfermedad, en el contexto del estadio de desarrollo, acontecimientos vitales y aspiraciones personales del joven.

Según se enumeran en las recomendaciones EULAR/PReS, los aspectos médicos incluyen la identificación de necesidades médicas, asegurar la continuidad en la atención médica de calidad, proporcionar información sobre la enfermedad, promoción de la salud, conductas de salud y medios para asegurar la adherencia al tratamiento.

Entre los aspectos psicosociales se consideran: identificar las necesidades individuales y factores de riesgo y protectores (hogar, educación, actividades, drogas, sexo, suicidio –acrónimo HEADSS, en inglés), dar apoyo o remitir a los jóvenes a instituciones específicas, procurar una vida social equivalente a la de sus padres, procurar apoyo para hacer frente a la enfermedad y al tratamiento, ofrecer asesoramiento y/o fuentes adicionales de apoyo, promover habilidades de asertividad, resiliencia, auto-cuidado, auto-determinación y auto-defensa.

En cuanto a los aspectos educacionales y vocacionales se encuentran: abordar perspectivas profesionales futuras, desarrollar habilidades en comunicación, soporte para integración en el mundo laboral, orientación sobre dónde buscar información, asegurar la experiencia laboral y potenciar que los jóvenes adquieran experiencia relevante, ofrecer información apropiada, apoyo y asesoramiento, enlaces con instituciones educacionales, informar sobre derechos y obligaciones, beneficios y oportunidades para adaptar el trabajo.

Los cambios que tienen lugar en la adolescencia están influenciados por factores del entorno: sociales, culturales y ambientales.

Así, la transición es un proceso multidisciplinar en el que intervienen tanto diferentes profesionales sanitarios como los padres y el propio paciente, para abordar los aspectos psicosociales y educacionales/vocacionales además de la parte médica.

TABLA 47.1. Diferencias entre la atención pediátrica y en el adulto.

	Atención pediátrica	Atención adulta
Orientación	Orientada en la familia	Orientada en el paciente
Duración de las citas	Permiten obtener información variada y detallada	Corta, limitando la información que puede ser obtenida
Apoyo psicológico	Buen acceso	A menudo limitado
Seguimiento	Seguimiento activo a intervalos regulares	Mayor presión asistencial por mayor número de pacientes adultos, lo que puede resultar en un seguimiento menos estricto
Manejo del paciente	Multidisciplinar, involucrando equipos más amplios de profesionales sanitarios	Orientado al médico, con equipos más reducidos de profesionales sanitarios

Adaptado de: Eleftheriou D, Isenberg DA, Wedderburn LR, Ioannou Y. The coming of age of adolescent rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 187-93.

Idiosincrasia del paciente adolescente/adulto joven con enfermedad reumática

La adolescencia constituye un periodo clave del desarrollo entre la infancia y la edad adulta, en la que se producen intensos cambios físicos, psicológicos y sociales, y durante el cual el individuo se enfrenta a adquirir diversas habilidades:

- Independencia y asertividad.
- Establecimiento de relaciones fuertes con sus compañeros.
- Toma de decisiones educacionales y de vocación.
- Capacidad de razonamiento abstracto. El desarrollo neurocognitivo es importante durante la adolescencia. Es un periodo de vulnerabilidad, ya que los cambios que tienen que ver con el razonamiento abstracto y a largo plazo no se completan hasta después de la segunda década de la vida, mientras que los centros cerebrales responsables de los impulsos y los comportamientos de búsqueda de la recompensa están completamente desarrollados al principio de la adolescencia.
- Desarrollo de la identidad sexual.
- Salud y estilos de vida.

Los pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo las enfermedades reumáticas, necesitan adquirir habilidades adicionales para afrontar de forma independiente su enfermedad crónica. También se debe considerar el potencial impacto físico, emocional y psicológico que las enfermedades reumáticas tienen en los adolescentes. Así pues, tener una enfermedad reumática durante este periodo, complica el proceso.

Debemos tener en cuenta, además, que estas enfermedades debutan en la adolescencia en un porcentaje importante de casos: una tercera parte de los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), mientras que en el

caso del lupus eritematoso sistémico (LES), el 15-20% de pacientes debutan antes de los 16 años, con una mediana de edad al inicio del LES juvenil de 12 años.

Las enfermedades reumáticas pediátricas pueden afectar al crecimiento y desarrollo físico, tanto por la propia enfermedad como por el tratamiento. Un aspecto importante a abordar es el impacto de la enfermedad sobre la imagen corporal y la autoestima, lo que puede causar ansiedad, depresión y dificultades de relación con los compañeros.

Suele haber dificultad en la aceptación de la enfermedad crónica y el tratamiento, lo que tiene consecuencias en la adherencia al tratamiento. El joven con enfermedad reumática de inicio en la infancia acaba cansado de los fármacos y de las visitas médicas, y con el sentimiento de ser diferente al resto de sus compañeros. Por ello, puede existir un alto riesgo de incumplimiento de los tratamientos y las citas, desinterés, e incluso actitud desafiante en algunos casos, así como de desarrollar comportamientos de riesgo (como abuso de alcohol). Ejemplos de la falta de adherencia del adolescente a los tratamientos y recomendaciones médicas son la negativa al tratamiento con corticoides por sus efectos secundarios y consecuencias en el aspecto físico, y las dificultades para convencerle de la necesidad de continuar un tratamiento cuando la enfermedad está inactiva.

Puede haber dificultad para participar plenamente en actividades físicas, lo que puede dar lugar al aislamiento del joven con enfermedad reumática y retrasar el establecimiento de relaciones efectivas con sus compañeros.

También puede verse afectado el desarrollo psicosexual. Pueden no recibir asesoramiento sobre salud sexual a tiempo y de forma adecuada. Suris y cols. describen que los jóvenes con enfermedades reumáticas son igual de activos sexualmente que sus coetáneos

TABLA 47.2. Barreras para la transición.

Sistema	• Falta de integración y coordinación entre profesionales y niveles asistenciales • Diferencias entre la atención pediátrica y la del adulto • Poco tiempo en la consulta • Falta de recursos • Dificultad para proporcionar información fluida entre profesionales • Falta de investigación • Carencia de marcadores de calidad sólidos o estrategias costo-efectivas. • Disponibilidad limitada de materiales informativos para adolescentes
Profesionales	• Falta de reconocimiento de la adolescencia como una etapa distinta de la infancia y la edad adulta • Falta de formación del personal sanitario en salud durante la adolescencia y en cuidado de transición • Conocimiento limitado sobre las enfermedades reumáticas pediátricas y la evolución en adolescentes y adultos jóvenes • Dificultad de los profesionales pediátricos en dejar ir a sus pacientes
Pacientes	• Desgaste • Falta de adherencia a las visitas y tratamientos • Comprensión limitada de la enfermedad y del tratamiento • Aislamiento y falta de habilidades de autodefensa • Reticencia a dejar servicios con personal conocido y de confianza
Padres	• Sobreprotección • Resistencia a renunciar al control • Reticencia a dejar servicios con personal conocido y de confianza

sanos, pero tienen mayor riesgo de consecuencias negativas, como infecciones de transmisión sexual y abuso sexual. Todo ello puede complicar aún más el manejo de la enfermedad crónica, y debe incluirse en los planes de transición.

Existe, además, riesgo de sobreprotección por parte de los padres, lo que puede dificultar la búsqueda de independencia y autodefensa del adolescente.

A nivel psicológico, hasta el 50% de los pacientes con AIJ y depresión desarrollan su primer episodio entre los 15 y los 25 años. Paralelamente, la enfermedad puede hacer que se afecte el desarrollo vocacional y las perspectivas de futuro.

Todos estos factores pueden influir negativamente en la adherencia de los adolescentes con enfermedades reumáticas a los procedimientos sanitarios. Hay varios estudios que sugieren que la falta de adherencia a los protocolos sanitarios influyen los resultados clínicos en pacientes con enfermedades reumáticas.

Durante el periodo de la transición, es fundamental tener en cuenta las relaciones entre la enfermedad y el tratamiento, y los cambios físicos y psicológicos que tienen lugar durante la adolescencia, así como el entorno social del adolescente.

Barreras/dificultades para la transición

Se han descrito diversas barreras en el proceso de transición (Tabla 47.2), que pueden asociarse a cues-

tiones relacionadas con el paciente, la familia, los profesionales sanitarios pediátricos o del área del adulto, o con el sistema, lo que sugiere que se deberían desarrollar estrategias para remediarlas. Se encuentran dificultades similares en la transición de jóvenes con otras enfermedades crónicas.

Los obstáculos más frecuentemente expresados para llevar a cabo programas de transición son económicos, de personal (incluyendo formación) y de recursos. El panel del consenso de transición de la SERPE considera que, aunque las barreras difieren según el país, e incluso dentro del mismo país, las más importantes son la carencia de formación específica y apropiada, y la falta de reconocimiento de la reumatología pediátrica tanto por los profesionales de la salud, como por los responsables de las políticas de salud y las organizaciones que regulan la formación.

Son dificultades el poco reconocimiento de la adolescencia como un grupo diferente entre la infancia y la edad adulta, y la carencia de formación del personal sanitario en salud durante la adolescencia y cuidado de transición, lo que conlleva la falta de apreciación de las necesidades en los jóvenes.

También supone un obstáculo la carencia de investigación sobre cómo deben ser evaluados los pacientes y los acontecimientos del desarrollo durante la adolescencia, y sobre un mejor entendimiento de la repercusión de la enfermedad crónica en los adolescentes para mejorar las expectativas en el tratamiento y el pronóstico.

Además, son necesarios marcadores de calidad sólidos y estrategias costo-efectivas.

Aparte de estas dificultades relacionadas con el sistema, encontramos otra serie de dificultades dependientes del paciente y de los padres.

Entre las barreras relacionadas con el paciente, pueden enumerarse: falta de adherencia a las visitas y tratamientos, limitada comprensión de la enfermedad y por tanto de la necesidad del tratamiento, aislamiento y falta de habilidades de autodefensa, así como reticencia a dejar servicios con personal conocido y de confianza.

En cuanto a las barreras dependientes de los padres encontramos: sobreprotección, resistencia a renunciar al control y a dejar servicios con personal conocido y de confianza.

El cambio del paciente con una enfermedad crónica desde la atención pediátrica a la atención de adultos puede causar el distanciamiento del joven de la asistencia médica.

Edad de inicio/final de la transición

Según las recomendaciones de la EULAR, el proceso de transición debería iniciarse lo antes posible, en la adolescencia temprana o justo después del diagnóstico en enfermedades de inicio en la adolescencia.

En las enfermedades de inicio en la infancia, la transición debería iniciarse en la adolescencia temprana (11 años) o como tarde a los 14 años, con el objetivo de permitir el desarrollo habilidades de autocuidado y la optimización de los resultados educacionales y vocacionales. En el caso de los pacientes que se diagnostican por encima de los 14 años, el proceso de transición debería iniciarse en el momento del diagnóstico.

El proceso de transición debería incluir al adulto joven, dado que presentan dificultades para un vincularse de forma efectiva a la atención adulta. Las conductas de riesgo se mantienen y pueden aumentar en la tercera década, por lo que es importante una atención proactiva y de prevención.

La transferencia final al reumatólogo de adultos debe ser individualizada, dependiendo del momento en el que el paciente alcance determinados objetivos. El proceso de transición no finaliza hasta que el paciente está completamente integrado en la unidad de adultos.

OBJETIVOS DE LOS PROGRAMAS DE TRANSICIÓN

Los programas de transición deben implementarse con el propósito optimizar la transferencia, cuidar y mejorar la experiencia del paciente y dotar a los profesionales de competencias para el cuidado holístico del paciente.

En concreto, los objetivos específicos de los programas de transición son los siguientes:

- **Adecuar los servicios a la idiosincrasia del paciente adolescente y asegurar un cuidado centrado en el adolescente o adulto joven.** Los servicios pediátricos tienden a utilizar elementos infantiles que pueden no ser adecuados para el adulto joven. Así mismo, los servicios de adultos pueden no estar adaptados a pacientes que quizá no han alcanzado aún el grado de autonomía de un paciente adulto. También es importante tratar adecuadamente la intimidad de los pacientes respecto a otros profesionales y/o a sus padres/acompañantes. Los adolescentes pueden sentir pudor o ser reticentes a desnudarse frente a sus padres o pueden no querer hablar de ciertos temas delante de ellos. Eso se puede conseguir mediante la adecuación de las instalaciones (cerrojos, biombos) y garantizando la confidencialidad de la entrevista.
- **Mejorar las capacidades físicas, psicológicas, sociales, vocacionales y los resultados relacionados con la enfermedad de los jóvenes con enfermedades reumáticas.** Mediante una aproximación holística al paciente se puede conseguir no solo tratar la enfermedad en sí, sino abordar otros aspectos de su vida que pueden ser importantes en esta etapa. Es imprescindible valorar aspectos no médicos de estos pacientes, tales como el rendimiento escolar o las inquietudes laborales, y abordarlas si existen dificultades al respecto.
- **Promover la autonomía de los adolescentes o adultos jóvenes respecto a su enfermedad.** Los adolescentes necesitan autonomía, sentir que gozan de independencia de la familia y de los profesionales, asumir la responsabilidad de su enfermedad y tener la sensación que pueden tomar decisiones respecto a su cuerpo y su enfermedad y que estas son escuchadas. Es importante evitar las relaciones excesivamente dependientes respecto a los padres. Se debe promover que los pacientes puedan acudir solos a algunas de las visitas médicas, fomentando el desarrollo de habilidades para el cuidado de su salud.
- **Abordar otros temas de salud no específicamente reumatológicos** como pueden ser el abuso de sustancias, la sexualidad y la estabilidad emocional y mental. Los pacientes jóvenes son muchas veces reticentes a hablar de estos temas, por lo que el profesional debe tomar la iniciativa a la hora de asesorar sobre estos aspectos.
- **Fomentar la empatía y respeto mutuo entre pacientes y profesionales, así como asegurar y garantizar la**

confidencialidad. El paciente adolescente puede desconfiar de su médico si sospecha que la información que aporta se transmitirá a sus padres. Es importante asegurar la protección de datos y la confidencialidad de todos los aspectos relacionados con la atención que recibe. Se debe poder crear un ambiente distendido en el que el paciente pueda decirle al médico qué quiere y qué no quiere que sepan sus padres, y el médico debe respetar sus decisiones.

- **Facilitar la continuidad de la atención dentro de la reumatología de adultos.** El proceso asistencial debe ser un *continuum*, por lo que los diferentes niveles o áreas asistenciales deben estar coordinados. Paralelamente, los horarios y duración de las consultas deben adecuarse al paciente en la medida de lo posible, promoviendo así la conciliación con sus actividades escolares, laborales o de ocio.
- **Promover prácticas basadas en la evidencia en el cuidado de transición.** Aunque existen distintas aproximaciones a la transición, solo algunos programas se basan en la evidencia científica para probar su efectividad. Es importante tender a la práctica o implementación de estos programas, dado que existe una base científica para su recomendación.
- Facilitar redes clínicas de profesionales de la salud (pediátricos y del adulto), que estén comprometidos, interesados y formados en el cuidado del adulto joven.

COMPETENCIAS NECESARIAS PARA LA TRANSICIÓN

Evaluación de las competencias del paciente por edades

A lo largo del proceso de transición se recomienda evaluar una serie de aspectos y competencias en relación con la edad y desarrollo del paciente.

Por debajo de los 14 años

- Conocer recomendaciones generales de salud: crecimiento y desarrollo, vacunas, enfermedades comunes...
- Conocimiento y entendimiento de la enfermedad: características, impacto, brotes, pronóstico. Desde el diagnóstico es importante explicar la enfermedad de forma apropiada a los padres y pacientes.
- Actividades de la vida diaria: deberes, actividad física, aficiones, ocio...
- Necesidades y apoyo psicológico.
- Educación y apoyo de los padres.
- Promover la autonomía e implicación en la toma de decisiones. Se les debe escuchar de forma activa y tener en cuenta sus opiniones.

De 14 a 16 años

En este periodo emergen los problemas relacionados con la adolescencia. Los pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas pueden acabar cansados de las citas y los tratamientos, y sentirse diferentes de sus compañeros. Además del peligro de la falta de adherencia, pueden iniciar conductas de riesgo. Por otra parte, los padres pueden ser sobreprotectores, dificultando el desarrollo de la independencia y autodefensa del adolescente. Por ello, es clave alcanzar un acuerdo con los padres sobre el grado adecuado de protección. A estas edades también se han de abordar otros aspectos importantes como impacto de la enfermedad en la imagen corporal y la autoestima, lo que puede causar ansiedad, depresión y problemas en las relaciones con los compañeros, asesoramiento sobre salud sexual, conductas de riesgo, dieta y ejercicio. Por tanto, en esta fase, además de los aspectos en el periodo anterior, es recomendable:

- Continuar profundizando en el entendimiento de la enfermedad y en el conocimiento de los tratamientos: nombres, dosis, efectos adversos, adherencia.
- Conocimiento de las pruebas de laboratorio y de imagen.
- Conocer como actuar en caso de urgencia. Conocer los signos y síntomas por los que consultar y por los que acudir a urgencias.
- Papel de los profesionales sanitarios.
- Autonomía e independencia: autocuidado, adherencia a los tratamientos y visitas, toma de decisiones. Ser capaz de gestionar sus citas.
- Imagen corporal.
- Dieta y ejercicio.
- Educación, vocación y empleo.
- Aspectos sociales.
- Conocer el efecto del tabaco, el alcohol y las drogas en la enfermedad y el tratamiento.
- Asesoramiento sobre salud sexual: conocer los efectos de la enfermedad y del tratamiento sobre la sexualidad, fertilidad y embarazo. Anticoncepción.

De 16 a 18 años

A estas edades, los problemas de la adolescencia es probable que continúen e incluso empeoren.

Es importante dar la oportunidad al adolescente de expresar su opinión y realizar toma de decisiones informadas. Estas oportunidades promueven el desarrollo de la independencia y de habilidades para defenderse.

Durante este periodo o al final del mismo, la mayoría de los pacientes se transfieren a la atención adulta, por ello es imperativo la coordinación con el reumatólogo de adultos.

Más de 18 años

En este periodo, la mayoría de los pacientes han pasado ya a la atención adulta. Aunque la mayoría de los pacientes pueden ser tratados en muchos aspectos como adultos, en algunos casos existen retrasos en el desarrollo, o a algunos padres les cuesta aceptar la independencia del paciente. Además, a esta edad el joven se enfrenta a toma de decisiones vocacional y de empleo, establecer más relaciones, y algunos salen de casa para iniciar una vida independiente. En esta fase, el joven debe:

- Aumentar su autonomía según las necesidades del paciente.
- Ser capaz de establecer un calendario de controles regulares.
- No perder citas.
- Tener un plan educativo y/o profesional.
- Autogestión con facilidad.
- Ser capaz de atender sus propias necesidades diarias

Competencias profesionales necesarias para la transición

Entre las recomendaciones EULAR/PreS sobre transición, figura la formación adecuada de los profesionales implicados en cuidado general del adolescente y en enfermedades reumáticas de inicio en la infancia. Como mínimo se recomienda cubrir los siguientes puntos clave:

- Enfermedades reumáticas juveniles: presentación en la infancia, conocimiento y estrategias de manejo.
- Salud en la adolescencia e impacto en las enfermedades reumáticas juveniles.
- Habilidades y conocimiento de cómo enfrentarse a problemas emocionales, de salud mental y sociales.
- Promoción de un estilo de vida saludable y problemas sanitarios generales.
- Promoción de la autogestión y de la toma de decisiones compartida.
- Habilidades de comunicación con pacientes jóvenes y sus padres/cuidadores.

En las recomendaciones de la SERPE también se detallan una serie de requerimientos mínimos de formación:

- Desarrollo del adolescente y del adulto joven: físico, psicológico, cognitivo, emocional.
- Psicología de los padres con hijos con enfermedades crónicas.
- Necesidades y vida diaria de adolescentes y adultos jóvenes: educación/vocación, deportes, ocio, trabajo, expectativas, visión de futuro...
- Relaciones del adolescente y del adulto joven dentro y fuera de la familia.
- Enfermedades generales y manejo en la adolescencia y el adulto joven.
- Vacunas, controles médicos.

- Comportamientos de riesgo frecuentes en la adolescencia y el adulto joven.
- Enfermedades reumáticas crónicas de inicio en la infancia: fisiopatología, diagnóstico, tratamientos (incluyendo adherencia y efectos adversos), impacto en la adolescencia y en el futuro adulto.
- Técnicas relacionadas (infiltraciones, imagen, etc.).
- Habilidades de comunicación con adolescentes y adultos jóvenes.
- Habilidades de trabajo en equipo multidisciplinar.

Criterios para considerar al paciente listo para la transferencia

El momento de la transferencia del paciente al reumatólogo de adultos debe ser individualizado. No obstante, existen una serie de criterios para valorar que el paciente está preparado para la transferencia:

- **Desarrollo:** desarrollo adecuado para alcanzar una adaptación adecuada a la atención del adulto y para asumir las responsabilidades adultas en cuanto a pedir citas, contactar con el equipo médico para asistencia, toma de decisiones informada, adherencia a las visitas y al tratamiento, comunicación efectiva...
- **Independencia y asertividad:** habilidad para seguir una atención adulta independiente en cuanto a citas, pruebas, traslado a la consulta... Autodefensa. Haber demostrado habilidad para solicitar y atender a las citas y ocuparse de las necesidades de la medicación. Desarrollo de una relación independiente de adulto con los profesionales sanitarios.
- **Conocimiento:** adecuado entendimiento de la enfermedad y los tratamientos. Conocimiento de las características de la atención del adulto.
- **Clínico:** enfermedad estable.

MODELOS DE TRANSICIÓN EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Varios modelos y enfoques para la transición han sido descritos en la literatura. Sin embargo, aún no se sabe qué modelo es el más efectivo y aún no está claro cómo medir la eficacia y los resultados de una intervención tan multifacética y prolongada, que se extiende desde la adolescencia temprana hasta la tercera década.

Algunos estudios han evaluado programas de atención de transición en otras enfermedades crónicas, especialmente diabetes, pero hay una falta de evidencia sobre prácticas estandarizadas en la atención de transición, en especial en el campo de la reumatología pediátrica, en el que se han descrito algunos programas pero su reproducibilidad todavía genera dudas.

La mayoría de los modelos descritos se basan en servicios basados en el adolescente, multidisciplinarios,

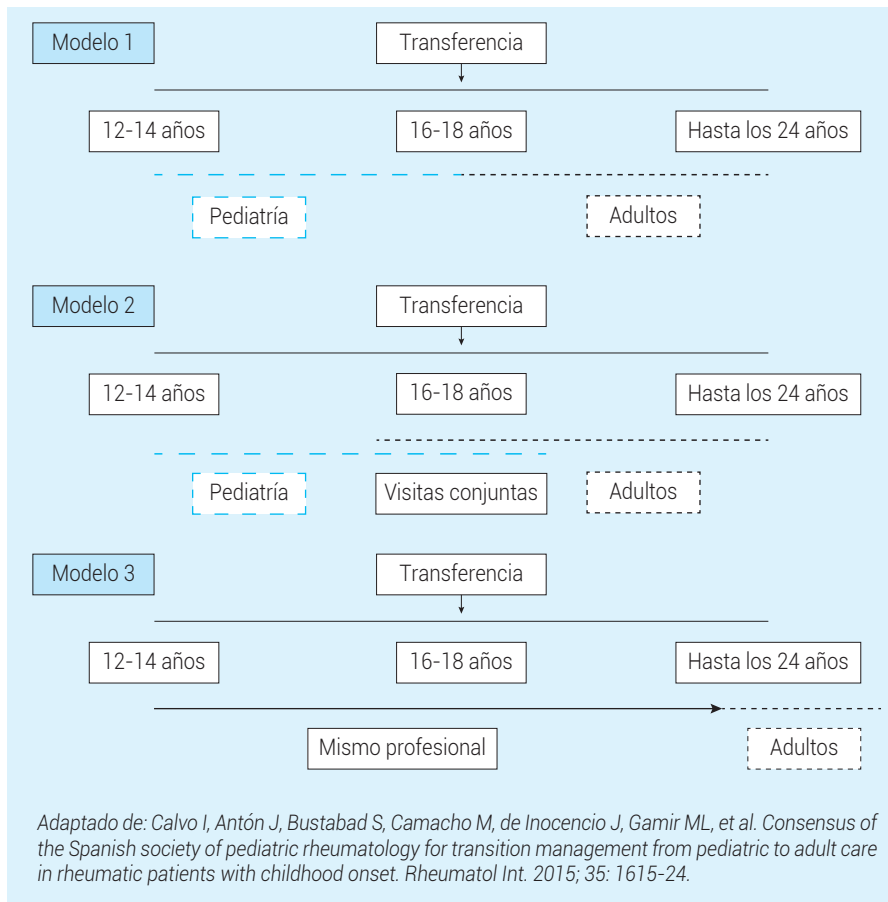


FIGURA 47.1. Modelos de transición.

con estructuras mixtas entre pediatría y reumatología del adulto y planes de transición diferenciados para pacientes y padres. Aun así, los modelos con equipos mixtos pediátricos y de adultos no están accesibles en todos los centros, y, en la práctica, la forma de transición más extendida en los pacientes con enfermedades reumáticas es un modelo basado solo en la enfermedad con una transferencia directa entre los 16 y 18 años. En líneas generales podemos diferenciar tres tipos generales de modelos de transición (Fig. 47.1):

1. **Modelo de transferencia directa:** este ha sido el modelo tradicional. En él los servicios pediátricos y del adulto trabajan de manera independiente y la transferencia se produce basada solo en la edad cronológica. La transferencia de información se hace mediante un informe médico o una única entrevista entre profesionales. Hoy en día se sabe que este modelo no abarca todos los aspectos psicosociales y personales asociados a una correcta transición ya que se basa solo en la enfermedad y en la edad del paciente.
2. **Modelo con visitas conjuntas:** este modelo se basa en una comunicación estrecha y activa entre las unidades pediátricas y de adultos. La idea principal del modelo consiste en la realización de una o más consultas conjuntas entre las distintas unidades antes de la transferencia final. Estas visitas se pueden desarrollar en el hospital o consulta pediátricas, donde el médico de adultos se desplaza periódicamente o en una unidad de transición o de adolescentes diferenciada que esté compuesta por profesionales de las dos especialidades. La transferencia no se realiza basada en la edad cronológica, sino en la capacidad del paciente para controlar su propia enfermedad. Una vez realizada, existe la posibilidad de interacción y colaboración entre servicios aunque el paciente ya esté seguido únicamente por los servicios de adultos.
3. **Modelo con profesional único:** en el modelo de profesional único, un único profesional sigue al paciente desde la edad pediátrica hasta la edad adulta.

Como ya se ha comentado, los programas de transición publicados hasta la fecha son dispares en cuanto a las enfermedades reumáticas a las que van dirigidas, edad de inicio y final, protocolos de transferencia, papel del coordinador de la transición y lugar de realización de las visitas. Aun así, existen puntos en común que son considerados como imprescindibles en cualquier programa de transición. Estos son:

- Inicio en clínicas o consultas pediátricas y continuación en las de adultos. En algunos casos se establecen consultas específicas de adolescentes entre unas y otras.
- Equipo formado como mínimo por un especialista pediátrico, uno de adultos (ambos con interés y conocimientos en la reumatología del adolescente y el adulto joven) y un profesional de la enfermería.
- Presencia de un coordinador de transición, es decir, un profesional responsable del seguimiento y guía del paciente y su familia durante el proceso de transición. En la mayoría de programas este papel lo desarrollaba un profesional de enfermería especialista o con interés y conocimiento en reumatología. En otros casos podía ser un gestor de casos o un fisioterapeuta especialista.
- Necesidad de establecer la política de transición por escrito, consensuada entre los equipos pediátricos y del adulto, con copia al paciente y sus progenitores.
- Necesidad de un plan de transición individualizado que incluya la educación que recibirá el paciente y sus progenitores, las aptitudes y competencias a adquirir y la promoción de habilidades para la propia cura y la independencia.
- Comunicación fluida entre los profesionales pediátricos y de adultos, no solo en cuanto al conocimiento y evolución de la enfermedad reumática, sino también en aspectos de salud general, problemas sociales y escolarización y/o vida laboral.

En la tabla 47.3 se detallan los distintos programas y sus peculiaridades.

IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO DE TRANSICIÓN

La implementación de uno de los modelos de transición expuestos es un proceso largo que requiere, además de gran cantidad de recursos humanos, materiales y económicos, un gran esfuerzo de coordinación e implicación importante por parte de todos los profesionales de la salud que van a conformar el proyecto. Paralelamente, es vital tener en cuenta que el objetivo de la atención de la transición es apoyar y proporcionar la mejor atención a pacientes y familiares.

En 2011, la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Academia Americana de Médicos de Familia (AAFP) y el Colegio Americano de Médicos (ACP, por sus siglas en

inglés) se unieron para describir su enfoque de la transición sugerido en un informe clínico. Este proporciona un enfoque general de la transición que incluye la necesidad de evaluar la preparación para las habilidades de transición y la educación del paciente, la preparación de un resumen médico y la comunicación entre pediatras y médicos de adultos. Paralelamente, *Got Transition*, la iniciativa nacional de EE.UU. para la transición, estableció lo que se denomina *Six Core Elements for Transition* (seis elementos básicos para la transición) que establece una serie de recomendaciones a seguir para una correcta transición tanto en el ámbito de la Atención Primaria como de la Atención Especializada. Los seis elementos básicos incluyen recomendaciones sobre políticas sanitarias, monitorización de la transición, evaluación del estado de preparación del paciente, planificación de la transferencia, transferencia y finalización de la transferencia. Todos estos elementos pueden incorporarse a cualquier modelo de atención y no son específicos de enfermedad.

En 2016 el grupo de trabajo sobre transición de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES) junto con la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), desarrollaron una serie de estándares y recomendaciones para el cuidado de la transición en pacientes con enfermedades reumáticas de inicio en la edad pediátrica. En ellas establecían una serie de requisitos mínimos para el desarrollo correcto de los programas de transición en pacientes con enfermedades reumáticas. También detallaban cuáles tendrían que ser los ideales a los que se tendría que aspirar para lograr una aproximación "óptima" a la transición.

A nivel estatal, en 2015, la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE), publicó un consenso para el manejo de la transición de la edad pediátrica a la adulta en pacientes con enfermedades reumáticas de inicio pediátrico.

A continuación se detallan los estándares mínimos y las estrategias para la implementación de un programa de transición.

A nivel nacional y de región sanitaria

1. La atención a adolescentes y adultos jóvenes (incluida la transición) debe incluirse en los planes de estudio para todos los profesionales de la salud y especialmente en las especialidades pediátricas y de adultos implicadas.
2. Debe existir una infraestructura adecuada para facilitar la comunicación entre equipos de reumatología pediátricos y de adultos.
3. Necesario el análisis de las necesidades de salud relacionadas con la transición en la comunidad y el hospital/centro de salud, incluyendo las dificultades y facilitadores a la implementación del modelo.

TABLA 47.3. Modelos de transición.

Programa	País	Enfermedades incluidas	Edad de inclusión	Coordinador de la transición	Personal complementario	Lugar de realización de las visitas	Visitas conjuntas	Edad de transferencia
Clínica de transición	Holanda	AIJ	16-25	Enfermería	No especificado	Clínica pediátrica y clínica adultos	Sí	18 años
MAGICC	Reino Unido	Enfermedades reumáticas de inicio pediátrico	11-25	Enfermería	Fisioterapia Terapia ocupacional	Clínica pediátrica y de adolescentes	Sí	16 años
DON'T RETARD	Bélgica	AIJ	14-16	No especificado	Fisioterapia Psicología	Clínica pediátrica y clínica adultos	Sí	16 años
Growing up and Moving on	Reino Unido	AIJ	11-17	Enfermería, Terapia Ocupacional o Fisioterapia	Fisioterapia Terapia ocupacional	Clínica pediátrica y clínica adultos	No	16-18 años
Programa de transición en reumatología	EE.UU.	Enfermedades reumáticas de inicio pediátrico	17-19	Enfermería	Trabajo Social	Clínica pediátrica y clínica adultos	Sí	Individualizado entre 17 y 19 años según preparación del paciente
Clínica YARD	Canadá	Enfermedades reumáticas de inicio pediátrico	14-25	Enfermería	Fisioterapia Terapia ocupacional Trabajo Social Especialista en medicina de la adolescencia	Clínica pediátrica y de adolescentes	Sí	Individualizado entre 20 y 23 años según preparación del paciente
Programa de transición de Berlín	Alemania	Enfermedades reumáticas de inicio pediátrico	16-20	Gestor de casos	No especificado	Clínica pediátrica y clínica adultos	No	Individualizado, una vez completado el programa de 2 años
Vía de transición clínica	Holanda	AIJ	12-23	No especificado	Fisioterapia	Clínica de adultos	No	17-18 años

Adaptado de: Clemente D, Leon L, Foster H, Minden K, Carmona L. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 372-9.

4. Deben tenerse en cuenta e implicar también a las asociaciones de padres y madres o de pacientes.

A nivel de unidad

1. Establecer un plan para resolver problemas potenciales en el desarrollo e implementación del modelo de transición.
2. Es imprescindible un buen liderazgo en servicios pediátricos y de adultos con responsabilidad compartida y capaz de proporcionar atención a la transición. Altamente recomendable la figura de un coordinador de transición.
3. Se debe demostrar la implicación de los profesionales de la salud en una atención integrada y centrada en el paciente y la familia.
4. Es imprescindible el acceso y coordinación con profesionales de la salud involucrados en la transición.

5. Garantizar la continuidad del cuidado de los pacientes en todas las etapas de la transición.
6. Es necesaria una infraestructura de soporte (por ejemplo, equipos de gestión, aseguradores, etc.).
7. Debe existir un plan de transición por escrito y una plantilla resumen de la transferencia clínica acordada por las unidades de reumatología pediátrica y de adultos.
8. Son necesarias sesiones de auditoría (revisión periódica de políticas, planes, procesos, resultados y participación de los jóvenes y sus padres).

A nivel del profesional sanitario

1. Reclutar a los profesionales motivados e interesados en la transición y a aquellos que tengan habilidades en el trabajo en equipo y liderazgo.
2. Incluir otros servicios o unidades, aparte de las de reumatología, como oftalmología, ortopedia, psicología..., así como a los profesionales de Atención Primaria.
3. Es imprescindible la formación continuada en reumatología pediátrica y cuidado de la transición. También son necesarias las sesiones de formación a otros profesionales.
4. Es necesaria la toma de decisiones conjuntas y compartir de forma fluida la información respecto a los pacientes y el programa.
5. Se recomienda el uso de incentivos profesionales; como reconocimiento personal, promoción profesional, oportunidades de investigación... para aquellos profesionales implicados en la transición.

A nivel del paciente

1. Se debe asegurar que el paciente asiste a las dos primeras citas en reumatología de adultos.
2. El paciente debe recibir un resumen de transferencia clínica redactado por el equipo de reumatología pediátrica y con el que esté de acuerdo. Este resumen lo debe recibir el reumatólogo de adultos y médico de atención primaria del paciente.
3. Antes de la transferencia se debe asegurar que el paciente:
 - a. Ha conseguido una correcta preparación para la transición.
 - b. Ha logrado un conocimiento profundo de la enfermedad.
 - c. Ha mejorado la adherencia a la medicación.
 - d. Ha conseguido el control de la enfermedad.
 - e. Ha evaluado su nivel de calidad de vida.

- f. Ha participado en el proceso de transición.
- g. Ha logrado un alto grado de satisfacción del joven o de la familia.
- h. Ha establecido un nivel aceptable de independencia.
- i. Ha encauzado la estabilidad laboral o a nivel de estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvo I, Antón J, Bustabad S, Camacho M, de Inocencio J, Gamir ML, et al. Consensus of the Spanish society of pediatric rheumatology for transition management from pediatric to adult care in rheumatic patients with childhood onset. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 1615-24.
- Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al. EULAR/PreS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 639-46.
- Eleftheriou D, Isenberg DA, Wedderburn LR, Ioannou Y. The coming of age of adolescent rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 187-93.
- Tucker LB, Cabral DA. Transition of the adolescent patient with rheumatic disease: issues to consider. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007; 33: 661-72.
- McDonagh JE, Shaw KL, Southwood TR. Growing up and moving on in rheumatology: Development and preliminary evaluation of a transitional care programme for a multicentre cohort of adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *J Child Heal Care.* 2006; 10: 22-42.
- Carlos López J, Daniel R, Garulo C. Tema de revisión Transición de pacientes reumáticos desde pediatría a las unidades de adultos. *Adolescencia.* 2015; III: 44-56.
- Sabbagh S, Ronis T, White PH. Pediatric rheumatology: addressing the transition to adult-orientated health care. *Open Access Rheumatol.* 2018; 10: 83-95.
- Akre C, Suris JC, Belot A, Couret M, Dang TT, Duquesne A, et al. Building a transitional care checklist in rheumatology: A Delphi-like survey. *Joint Bone Spine.* 2018; 85: 435-40.
- Tattersall RS. The MAGICC and practical approach to rheumatology transition. *Br J Hosp Med (Lond).* 2012; 73: 552-7.
- Grover A, Joshi A. An overview of chronic disease models: a systematic literature review. *Glob J Health Sci.* 2014; 7: 210-27.
- Clemente D, Leon L, Foster H, Minden K, Carmona L. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 372-9.
- Castrejón I. Unidades de transición para pacientes con patología reumática: Revisión de la literatura. *Reumatol Clin.* 2012; 8: 20-6.

Modelos de transición

Andrea Zacarías Crovato, Gisela Díaz-Cordovés Rego

INTRODUCCIÓN

Definiciones

Se define como transición al proyecto o proceso planificado que aborda las necesidades médicas, psicosociales, educativas y vocacionales de los adolescentes/adultos jóvenes con patología reumática crónica, de inicio en la infancia, centrado en el paso de un hospital pediátrico a un sistema de salud dirigido al adulto.

Es un proceso holístico, multidimensional, multidisciplinario y activo durante el cual un joven, disponiendo de los recursos necesarios, desarrolla las habilidades para el cuidado de su salud en la adolescencia, hasta el paso a la vida adulta.

Una transición inadecuada conlleva un elevado índice de pérdidas de seguimiento y de adherencia al tratamiento, así como peores desenlaces de la enfermedad, que pueden variar desde brotes de la misma a la muerte.

Se recomienda que la transición se inicie en la adolescencia precoz hasta que el paciente esté totalmente integrado en un centro de adultos.

Obstáculos durante el proceso

Hasta en el 50% de los casos, la transferencia se realiza de forma no satisfactoria, dejando al paciente en un estado de vulnerabilidad y de alto riesgo para un pronóstico desfavorable en la edad adulta. Numerosos obstáculos pueden interferir para llevar a cabo una transición adecuada:

- En primer lugar, la propia etapa de la adolescencia, ya que es un periodo importante, durante el cual el paciente desarrolla su identidad individual. Se ha observado que el 50% de los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) desarrollan su primer episodio de depresión entre los 15 y 25 años. Los adolescentes y adultos jóvenes presentan mayor creatividad, sensibilidad, impulsividad, tendencia a realizar con-

ductas de riesgo y mayor sensibilidad a la aceptación o al rechazo. Esto se explica por los grandes cambios cerebrales que tienen lugar entre los 11 y 25 años, con una "poda" de materia gris, un aumento en el número de sinapsis cerebrales, un remodelado del córtex prefrontal y una mayor sensibilidad a la dopamina. Todo ello, sumado al hecho de sufrir una patología crónica, hace que sean más susceptibles a padecer ansiedad o depresión, por lo que un apoyo y asesoramiento adecuados van a ser imprescindibles para que se desenvuelvan como adultos responsables e independientes.

- En cuanto a su conducta, es característico **una alta tendencia a la falta de adherencia**, sobre todo medicamentosa, siendo un marcador importante que se debe evaluar (hay diversos instrumentos: según lo referido por el paciente, por el proveedor, por el recuento de los comprimidos, por seguimiento de la retirada del tratamiento; o subrogados, como pueden ser niveles medicamentosos o sus efectos a nivel analítico). No hay estudios rigurosos de intervención para aumentar la adherencia, y experiencias consistentes en recordatorios de la toma de medicación o en incentivos financieros han tenido resultados decepcionantes. La falta de adherencia no solo es medicamentosa, sino que afecta a las visitas de seguimiento, a la realización de las analíticas de control y a las recomendaciones de estilos de vida. Por ello, son necesarias medidas que demuestren de forma efectiva un aumento de adherencia.
- Otro obstáculo descrito es el **médico responsable**. Se ha publicado un estudio llevado a cabo por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) donde se observó que el 45% de los reumatólogos pediátricos son reticentes a tratar a pacientes mayores de 18 años y el 28% de los reumatólogos de adultos a tratar a pacientes por debajo de 17 años. También se

CONSULTA PEDIÁTRICA	CONSULTA ADULTOS
Centrada en la familia	Centrada en el individuo
Modelo de crianza	Modelo cognitivo
Implicancia paterna	Autonomía del paciente
Centrada en el desarrollo	Centrada en la patología
Ayuda con el tratamiento	Mayor aceptación al rechazo del tratamiento
Ayuda de servicios sociales	Menos comunicación a servicios sociales
Interdisciplinario	Multidisciplinario

FIGURA 48.1. Los enfoques de atención pediátrica y de adultos difieren, produciendo un *shock* cultural cuando la transición no es la adecuada.

observó una falta de coordinación entre los profesionales y el sistema de salud entre los diferentes hospitales, tanto pediátricos como de adultos, notándose la necesidad de educación y entrenamiento para tratar estos pacientes. Solo el 14% de 5.400 adolescentes con necesidades especiales recibieron una apropiada guía y soporte para la transición.

- Los pacientes y sus familias frecuentemente tienen **creencias y expectativas negativas** acerca de los centros y los cuidados en los adultos, muchas veces promovidos también por los equipos pediátricos. La diferencia entre la atención pediátrica y de adultos puede ser significativa en cuanto a la aceptación y producir un “*shock* cultural” si los pacientes en etapa de transición no están bien preparados para este proceso (Fig. 48.1). El centro de adultos enfatizaría más en la autonomía, la eficiencia y el respeto por el tiempo del paciente y son propensos a describir al paciente adulto joven como mal preparado y dependiente de los padres.

La transición a los servicios de adultos es un proceso gradual que depende de la madurez del adolescente,

centrando el foco principalmente en la comunicación y la toma de decisiones con el paciente, a diferencia del ámbito pediátrico, donde estas decisiones estaban gestionadas por los padres (Fig. 48.2).

MODELOS DE TRANSICIÓN

Unidades y programas de transición

Con el propósito de una asistencia integral y multidisciplinaria a los pacientes con patología reumática, se han implementado unidades específicas de transición teniendo en común una asistencia centrada en el adolescente.

La asistencia a pacientes adolescentes con patología reumatológica debe estar individualizada en lo posible, en la que cada paciente debería tener su propio programa estructurado en base a sus necesidades.

En 2015, la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) elaboró un consenso con recomendaciones sobre aspectos generales, así como modelos de transición y estrategias para la implementación (Tabla 48.1).



FIGURA 48.2. Proceso gradual en el que el adolescente aprende habilidades de auto-gestión convirtiéndose en un paciente más independiente asumiendo la responsabilidad del cuidado personal y la toma de decisiones con respecto a su salud.

TABLA 48.1. Resultado Delphi y nivel de evidencia y grado de recomendación. Consenso de la Sociedad de Reumatología pediátrica sobre aspectos generales, modelos y estrategias de transición.

Recomendaciones	% ≥ 7	Mediana (DS)	LE; GR
Aspectos generales de los cuidados de transición			
Transición en reumatología pediátrica debería ser considerada como un proceso continuo, natural y flexible	92	9,09 (1,51)	5D
Estandarizar, planificar con anticipación y definir protocolos específicos relacionados a la transición	94	8,56 (1,94)	5D
Facilitar (basado en evidencia) información útil sobre la enfermedad, manejo y eventos relevantes relacionados para el paciente y padres	91	8,89 (1,61)	5D
Promover comunicación efectiva, colaboración y coordinación entre los profesionales de la salud involucrados en el proceso de transición	98	9,46 (1,16)	5D
Facilitar adaptación académica o laboral cuando sea necesario	90	8,58 (1,57)	5D
Facilitar la atención multidisciplinaria implementando un modelo adaptado a las características y recursos de cada centro.	97	8,79 (1,65)	5D
Planear y desarrollar estrategias para la implementación de un modelo de cuidado de transición	94	8,61 (1,72)	5D
Promover la excelencia clínica durante la transición	92	8,93 (1,67)	5D
Modelos de transición y estrategias para su implementación			
Promover la atención especializada de enfermería durante la transición.	88	8,16 (2,32)	5D
Durante la transición, los profesionales de la salud deben comunicarse con el paciente y los padres con optimismo, sinceridad, y deben escuchar activamente y hablar con ellos de manera eficiente	97	9,39 (1,26)	5D
Apoyar y reforzar la autonomía y la participación de los pacientes de acuerdo a la edad y madurez de los mismos.	99	9,71 (0,81)	5D
Involucrar activamente a pacientes y padres en todos los procesos de la transición	94	9,10 (1,47)	5D
Informar a los pacientes y padres sobre la enfermedad y el proceso de la transición hasta la adultez	99	9,26 (1,08)	5D
Monitorizar activamente la adherencia al tratamiento	90	8,70 (1,91)	5D
Organizar sesiones clínicas entre reumatólogos pediátricos, reumatólogos de adultos y con otros especialistas o profesionales de la salud involucrado en el cuidado de transición	90	8,63 (2,21)	5D
Al transferir a un paciente entregar un informe completo sobre el curso de la enfermedad, impacto, tratamientos y otros aspectos relevantes.	100	9,93 (0,24)	5D
La formación en reumatología pediátrica debería incluir idealmente la formación en cuidados y modelos de transición	81	7,88 (2,09)	5D
Garantizar una formación adecuada y específica para todos los profesionales implicados en la atención de transición.	92	9,12 (1,56)	5D

Extraído de: Consensus of the Spanish Society of Pediatric Rheumatology for transition management from pediatric to adult care in rheumatic patients with childhood onset. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 1615-24.

Modelos de transición

Existen diferentes programas de transición estructurados, donde el principal objetivo es conseguir la independencia del adolescente o adulto joven de manera que sea autoeficiente en la gestión de toma de decisiones en lo que respecta al tratamiento y pronóstico.

La estrategia es apoyar la competencia, la confianza, la independencia, la autogestión y el afrontamiento para la toma de decisiones de los pacientes adolescentes necesarios para que en el momento en que se encuentren en un hospital de adultos sean capaces de desenvolverse con eficacia.

Tantos los pediatras como los reumatólogos han expresado su insatisfacción con el actual proceso de transición en la patología reumática en una encuesta realizada a los miembros *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* (CARRA), en donde el 56% de los encuestados se encontraba insatisfecho con el proceso de transición y el 90% tenían poco conocimiento con respecto a las recomendaciones hechas por la *American Academy of Pediatrics* (AAP), el *American College of Physicians* (ACP) y la *American Academy of Family Physicians* (AAFP). La mayoría de los encuestados (> 80%) estuvieron de acuerdo con la necesidad de establecer unas directrices específicas para la transición en reumatología.

En otra encuesta realizada por el *American College of Rheumatology* (ACR) a reumatólogos, el 48% de ellos declararon que la información de la historia clínica que recibieron de los pediatras era inadecuada y más del 80% expresó la necesidad de herramientas y directrices para ayudar en el proceso de transición.

Tipos de modelos de transición descritos

En las guías y recomendaciones publicadas por la SERPE se describieron tres modelos de transición basados en el protagonismo que tienen la enfermedad, el paciente o el médico:

1. **Transición centrada en la enfermedad:** es el modelo más común y simple, en el que pediatra y el servicio de adultos trabajan independientemente y el proceso de transición se basa en la edad cronológica del paciente sin tener en cuenta las necesidades del adolescente.
 2. **Transición centrada en el paciente:** es el modelo ideal, en donde existe una comunicación activa y coordinación entre los centros de niños y adultos. Es un modelo en donde el pediatra y el médico de adultos comparten el cuidado del paciente.
 3. **Transición centrada en el médico:** corresponde al modelo en que la misma persona se encarga tanto del periodo pediátrico como el de adulto.
- Otros modelos descritos por While y cols. son:
- **Transición directa:** comparte comunicación e información sobre la historia clínica del paciente.
 - **Transición secuencial:** creación de nuevos servicios.
 - **Transición del desarrollo:** en donde debería entrenarse a personal que llevaría la unidad.
 - **Transición profesional:** en donde debería haber profesional cualificado para dicha unidad.

A pesar de describirse estos modelos, no existen estudios que avalen la eficacia de cada uno.

Programas de transición

Recientemente se ha publicado una revisión realizada por Conti y cols., en donde describen los diferentes pro-

gramas de transición de distintos hospitales, que detallaremos a continuación (Tabla 48.2).

Programa de transición de IWK Health Centre Pediatric Rheumatology Transition Clinic, en Halifax, Nueva Escocia, Canadá. La primera visita de transición y el seguimiento son examinados tanto por el reumatólogo pediátrico que había seguido al paciente hasta ese momento como por el reumatólogo de adultos, quienes revisan el caso, hacen un plan de transición y abordan los posibles problemas con el adolescente. La primera visita se realiza solo con el paciente sin la presencia de los padres, que pueden unirse al final de la visita. El proceso se inicia dos años antes de terminar la secundaria. Se realizó un cuestionario donde se valoró la satisfacción de los pacientes que realizaron la transición: la tasa de respuesta fue del 34% (51/151). La edad media de los encuestados fue de 22 años, la mayoría de los cuales fueron diagnosticados de AIJ. La edad de transición de la mayoría de los pacientes fue entre los 17-20 años, opinando que es una edad apropiada para el proceso, y la mayoría se encontraba conforme con el proceso de transición. También se han objetivado algunas deficiencias en la atención, especialmente en el asesoramiento sobre problemas comunes de los adolescentes, tales como uso de sustancias y salud sexual. El 74% de los pacientes acudieron a sus citas regulares con reumatología de adultos.

El programa **Ready Steady Go** implementado por el *NHS Teaching Hospital* en Reino Unido, está diseñado para capacitar y empoderar a los pacientes para la toma de control de su enfermedad. El programa se inicia a los 11 años de edad con una evaluación sobre el conocimiento de la enfermedad y el tratamiento, así como una valoración sobre la autogestión y la comprensión sobre las necesidades de vida saludable. Se responden los diferentes cuestionarios cada 2 años: **Ready** (11-13 años), **Steady** (alrededor 13-14 años) y el **Go** (alrededor de 16-18 años). Este último cuestionario se asegura que el paciente tenga todas las herramientas y conocimientos para pasar al centro de adultos. Al llegar al centro de adultos, en la primera cita se responde al cuestionario **Hello**. Las actividades del centro y del equipo se basan en las respuestas a estos cuestionarios.

El **GOT Transition Program**, realizado por *The National Alliance to Advance Adolescent Health* (Washington DC), es un programa realizado en base a las recomendaciones de las academias de pediatras, médicos de familia y clínicos. Este programa identifica "Seis elementos núcleos de la transición en la atención médica (HCT)":

1. La conciencia sobre la política de transición tanto del paciente como de la familia (12 años).
2. Inicio de la planificación para la transición (14 años): creación del registro, monitorización del progreso.

TABLA 48.2. Diferencias entre los diferentes programas de transición.

Nombre del programa	Sitio	Edad	Coordinador de la transición	Equipo de transición	Edad de transferencia
NA	IWK Health Centre Pediatric Rheumatology Transition Clinic. Halifax, Nueva Escocia, Canadá	2 años antes de iniciar secundaria	Reumatólogo pediátrico y de adultos	Reumatólogos tanto pediátrico como adultos, enfermera, fisioterapeuta	Al finalizar la secundaria
DON'T RETARD	University Hospitals Leuven. Bélgica	14-16 años	Personal de la salud no especificado	Reumatólogos tanto pediátrico como adultos, enfermera, fisioterapeuta y psicólogo	16 años
Ready Steady Go	National Health Service teaching, Southampton Children's Hospital. Southampton, UK	11 años	Personal de la salud no especificado	Reumatólogos tanto pediátrico como adultos, enfermera, fisioterapeuta y psicólogo	18 años
RAP Transitional care program (Growing up and moving on)	10 centros. Reino Unido	11-17 años	Personal de la salud no especificado	Reumatólogos tanto pediátrico como adultos, enfermera, fisioterapeuta y terapeuta ocupacional	16-18 años
NA	Ohio State University Wexner Medical Center and Nationwide Children's Hospital. Columbus	16 años	Trabajador social	Reumatólogo pediátrico y de adultos. Trabajador social	18 años
Clinica de transición	University Medical Centre Utrecht. Países Bajos	16-25 años	Enfermera	Reumatólogo pediátrico y de adultos, enfermera	18 años
MAGICC	Sheffield Hospitals. Reino Unido	11-25 años	Enfermera	Reumatólogos tanto pediátrico como adultos, enfermera, fisioterapeuta y terapeuta ocupacional	16 años
Berlin Transition Programme (BTP)	Alemania	16-20 años	Coordinador	Reumatólogos tanto pediátrico como adultos, enfermera	Individualizado
.../...					

3. Discusión con el paciente y la familia sobre el modelo de cuidado de adultos, preparando el proceso de transición; también se identifican brechas para intentar corregirlas (16 años).
4. Transición al modelo de adulto: se identifica el centro de adultos a donde se hará la transferencia y se crea un plan de acción (18 años).
5. Transición y transferencia completa al sistema de adultos, comunicación al centro de adultos (18-22 años).
6. Integración del adulto joven al sistema de adulto (23-26 años) en donde se completa la transición.

Pueden ser implementados todos o solo alguno de los elementos del programa dependiendo de la necesidad del centro.

El **modelo SHARED Management**, realizado por un grupo de Toronto, Canadá (*Transition to adult HealthCare Services Workgroup of the Provincial Council for Maternal and Child Health*), es un programa sistemático en donde la planificación está hecha para delegar la responsabilidad de la salud de los padres al paciente. Es un programa de gestión compartida, en donde se desarrollan habilidades y se realiza una lista para planificar la transición, el control profesional y el resumen de la historia clínica.

TABLA 48.2. (Continuación) Diferencias entre los diferentes programas de transición.

Nombre del programa	Desarrollo de habilidades y educación	Comunicación y herramientas	Cuidado compartido
NA	Sí		Sí
DON'T RETARD	Sí	Website: http://www.sheffieldchildrens.nhs.uk/patients-and-parents/transition.htm	Sí
Ready Steady Go	Sí	Website: http://www.uhs.nhs.uk/readysteadygo	Sí
RAP Transitional care program (Growing up and moving on)	Sí	Plan individualizado: Rheumatology Adolescent Planner (RAP) Filofax. Libro para padres y para el coordinador local. Website: http://www.arthritiscare.org.uk	Sí
NA	Sí		
Clinica de transicion	Sí	Website: http://www.jong-en-reuma.nl Programa: http://www.reuma-uitgedaagd.nl	Sí
MAGICC	Sí	Website: http://www.sheffieldchildrens.nhs.uk/patients-and-parents/transition.htm	Sí
Berlin Transition Programme (BTP)	Sí	Libro informático para el médico tratante, paciente y familia. Cuestionarios y Checklist	No

Adaptada de: Clemente D, Leon L, Foster H, Minden K, Carmona L. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 372-9. Y de: Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36: 1086-94.

La **iniciativa SHARE** (*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) no solo está dirigida para publicar recomendaciones estándares sobre el manejo de enfermedades reumáticas de manera óptima, sino también para establecer una plataforma con herramientas interactivas para intercambio de información del paciente, proporcionar educación y formación para profesionales de la salud.

El **programa DON'T RETARD** (*The Devices for Optimization of Transfer and Transition of Adolescents with Rheumatic Disorders*), realizado para pacientes con AIJ, es un programa de transición realizado por el Departamento de reumatología pediátrica del Hospital de Leuven (Bélgica) para pacientes con AIJ. Se inicia a los 16 años. Consta de 8 componentes claves y un coordinador de transición que proporciona información y educación sobre la AIJ y el manejo del tratamiento. También sirve de guía para el manejo de temas relacionados con la adolescencia; disponibilidad telefónica; información y contacto con el programa de reumatología de adultos; orientación a los padres; plan de transferencia hasta la transferencia real al hospital de adultos. Estos componentes se implementan en cinco pasos:

1. Cita con el coordinador de transición (6 meses antes) en donde se discute y se informa sobre temas relacionados con la adolescencia, así como el manejo de la enfermedad y el cumplimiento del tratamiento.

2. Nueva cita con el coordinador para resolver dudas.
3. Jornada informativa para el paciente y los padres.
4. Plan de transferencia individualizado.
5. Transferencia al centro de adulto.

Se realizó un estudio en donde se comparó el programa de transición con otros pacientes que no participaron en el programa, objetivándose una mejoría clínica y psicosocial, así como en el manejo específico de la patología, aumentando de esta forma la calidad de vida. También comprobaron mejoría en el comportamiento de los padres.

RAP transitional care Program (Rheumatology Adolescent Planner (RAP). Es un programa implementado en 10 centros del Reino Unido en un periodo de 22 meses. El programa se inicia alrededor de los 11-12 años (inicio individualizado). Construyeron un marco teórico que incluía:

1. Política de transición que sirva de guía para organizar la transición.
2. Coordinador local.
3. Plan de transición individualizado para dirigir el cuidado del adolescente y el apoyo de los padres.
4. Recursos para apoyar al paciente, los padres y los profesionales de la salud. Dentro de los recursos desarrollaron un libro para pacientes que incluían temas sobre la patología, los papeles de los profesionales, la autonomía sanitaria, temas de interés en la adolescencia, educación y vocación, salud sexual,

TABLA 48.3. Componentes de los planes individualizados de transición por los distintos centros.

Componentes planes individualizados transición	% cumplimiento distintos centros
Automanejo, pacientes vistos sin padres	79,5
Conocimientos de la enfermedad y el tratamiento	88,6
Nombre de la enfermedad	88,6
Capaces de describir el curso de enfermedad	72,7
Signos y síntomas de un brote de la enfermedad	75
Signos y síntomas que requieren consulta urgente	68,1
Información Tratamiento	90,9
Posibles efectos adversos del tratamiento	81,8
Conductas saludables	70,4
Comportamientos de riesgo	65,9
Uso de alcohol, tabaco y drogas ilegales	79,5
Nutrición	61,3
Deporte	70,4
Salud mental	61,3
Sexualidad, contracepción y salud sexual	77,2
Planes de futuro	75
Logros educacionales	68
Preparación vocacional	50
Conocimientos de los recursos de soporte	63
Movilidad, vivir solo, viajar	54
Informe médico disponible	77
Conocimientos diferencias asistencia pediátrica/adultos	81
Conocimientos del sistema de salud (seguro de asistencia/médico de familia/especialista)	47
Preparación para la transferencia	63
Primer contacto con reumatólogo de adultos	90

diferencias en la atención pediátrica y de adultos. También realizaron un libro informativo de interés para los padres y un programa para los profesionales de la salud.

En el programa del *Ohio State University Wexner Medical Center and Nationwide Childrens Hospital, Columbus*, el proceso está coordinado por un trabajador social que realiza una evaluación alrededor de los 16 años tanto del paciente como de la familia y realiza visitas de seguimiento al inicio con el reumatólogo pediátrico. Realiza cuestionarios y prepara el proceso de transición, entrega información sobre el autocuidado, educación, ocupación. Una vez completado el libro de trabajo, el trabajador social establece por escrito las metas de la transición, proporciona orientación y realiza el seguimiento. Posteriormente, el trabajador social facilita la visita inicial con el reumatólogo de adulto y luego, a los 6-8 meses, realiza una visita de control para valorar el seguimiento realizado en el centro de adultos.

Evaluación de la transición

En un estudio realizado por Clemente y cols. en el que participaron 115 centros de la unión europea, el 99% estaban de acuerdo con la importancia de realizar una adecuada transición, aunque < 30% tenían un proceso formalizado escrito y en un 46% se producía de forma informal.

En general, podemos decir que la transición habitualmente es llevada por un equipo en el que suele intervenir un médico o una enfermera, siendo necesaria la existencia de un coordinador de la transición. Este se considera el elemento clave más importante para evitar pérdidas en el seguimiento y facilitar la comunicación entre el ámbito pediátrico y de adultos, además de proporcionar la información necesaria al paciente y su familia para el desarrollo de su autonomía e incorporación con responsabilidad en el sistema sanitario de adultos.

En la tabla 48.3 se muestra el porcentaje de verificación de los componentes de los planes individualiza-

TABLA 48.4. Herramientas utilizadas en diferentes programas.

Programa	Herramientas e indicadores	Resultados
Transition clinic	Digital Rheumatology Portal Website: http://www.jong-en-reuma.nl Training programme: http://www.reuma-uitgedaagd.nl Indicadores no especificados	Existe un ensayo actual, aún sin resultados
MAGGIC	Website: http://www.sheffieldchildrens.nhs.uk/patients-and-parents/transition.htm Indicadores no especificados	Sin resultados
DON'T RETARD	Website: http://www.kuleuven.be/switch2/rheuma.html Indicadores: estado de salud percibido por el paciente de forma general y del módulo reumático (PedsQL, PedsQL3. Y 4). Escala analógica y cuestionarios de adherencia Cuestionarios de conocimiento de la enfermedad Escala de calidad de vida Encuesta multidimensional Fatiga Dimensión relaciones paternas Escala para promocionar la independencia de los padres Desenlaces de la enfermedad: • Estado de la actividad de la enfermedad según los Criterios de Wallace • CHAQ.	No efectos o mínimo sobre el estado de físico, psicosocial y de la enfermedad. Sin efectos Aumento de conocimiento Similar a grupo control Incremento calidad vida Pequeño efecto negativo Aumento autonomía No beneficios control Psicológico Sin resultados
Growing up and moving on	Website: http://www.arthritiscare.org.uk • Cuestionario de calidad de vida en artritis juvenil (JAQQ) • Conocimientos de la enfermedad • Satisfacción con la atención recibida • Conductas de independencia • Experiencias prevocacionales	Aumento del estado de salud relacionado con calidad de vida Mejoría Mejoría Sin cambios significativos Mejoría

dos de transición por los distintos centros. En general, el esquema HEADDS proporciona una guía sobre los principales temas que preocupan a los jóvenes: *Home* (relaciones familiares), *Educational/Employment* (expectativas de futuro, nivel educacional, laboral), *Affect, ambition, activities outside school*, *Driving Diet*, Sexualidad, suicidio, sueño.

Solo una minoría de centros utilizan instrumentos para evaluación de la transferencia y en la mitad de los que lo hacen utilizan uno propio. Actualmente, los programas son variables en su estructura, equipo y proceso, siendo muy importantes dos componentes: la información y educación; y el desarrollo de la independencia y autonomía. No disponemos, en la actualidad, de medidas de desenlace o efectividad. Se muestran en la tabla 48.4 las herramientas utilizadas en diferentes programas, así como la efectividad de estas.

En algunos programas la valoración del estado de preparación para asumir la transición tiene lugar a través de cuestionarios que se realizan de forma anual, identificando fortalezas y debilidades que mejorar, elaborando así un plan individualizado que favorezca el proceso, la autonomía y el automanejo. Los pacientes y los padres colaboran en el proceso, con sus opiniones, realizándose

evaluaciones periódicas que permiten una progresiva mejora en la calidad de la atención. Para ello es necesario llevar a cabo medidas efectivas y factibles, basadas en la evidencia, que tengan en cuenta costes, satisfacción y medidas de desenlace de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La transición es un proceso holístico que depende de un equipo multidisciplinario para que sea exitoso. En este proceso desde el centro pediátrico al centro de adultos, el joven debe disponer de los recursos necesarios para desarrollar habilidades y ser un paciente independiente para la toma de decisiones concernientes a su salud.

Existen varios modelos de procesos de transición llevados a cabo por diferentes centros de acuerdo a sus necesidades y los recursos que poseen. Se han realizado estudios de satisfacción con respecto a dichos procesos, pero aún no se tienen estudios randomizados que avalen los diferentes modelos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ardoin SP. Transitions in rheumatic disease: pediatric to adult care. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 867-83.

- Calvo I, Antón J, Bustabad S, Camacho M, de Inocencio J, Gamir ML, et al. Consensus of the Spanish Society of Pediatric Rheumatology for transition management from pediatric to adult care in rheumatic patients with childhood onset. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 1615-24.
- Chira P, Ronis T, Ardoin S, White P. Transitioning youth with rheumatic conditions: perspectives of pediatric rheumatology providers in the United States and Canada. *J Rheumatol*. 2014; 41: 768-79.
- Clemente D, Leon L, Foster H, Carmona L, Minden K. Transitional care for rheumatic conditions in Europe: current clinical practice and available resources. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15: 49.
- Clemente D, Leon L, Foster H, Minden K, Carmona L. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46: 372-9.
- Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36: 1086-94.
- Gall C, Kingsnorth S, Healy H. Growing up ready: A shared management approach. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2006; 26: 47-62.
- Hartnett T. Who will treat arthritis in 2025? *The Rheumatologist*. 2007; 1: 12-3.
- Hilderson D, Moons P, Van der Elst K, Luyckx K, Wouters C, Westhovens R. The clinical impact of a brief transition programme for young people with juvenile idiopathic arthritis: results of the DON'T RETARD project. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 133-42.
- McManus M, White P, Barbour A, Downing B, Hawkins K, Quion N, et al. Pediatric to adult transition: a quality improvement model for primary care. *J Adolesc Health*. 2015; 56: 73-8.
- McPherson M, Weissman G, Strickland BB, van Dyck PC, Blumberg SJ, Newacheck PW. Implementing community-based systems of services for children and youths with special health care needs: how well are we doing? *Pediatrics*. 2004; 113(5 Suppl): 1538-44.
- Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementing transition: Ready Steady Go. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015; 100: 313-20.
- Stringer E, Scott R, Mosher D, MacNeill I, Huber AM, Ramsey S, et al. Evaluation of a rheumatology transition clinic. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 22.
- While A, Forbes A, Ullman R, Lewis S, Mathes L, Griffiths P. Good practices that address continuity during transition from child to adult care: synthesis of the evidence. *Child Care Health Dev*. 2004; 30: 439-52.
- Wulffraat NM, Vastert B; SHARE consortium. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11: 5.

Sección 14

Enfermería y Reumatología Pediátrica

Coordinadora: **María Luz Gámir Gámir**

- 49** Enfermería en Reumatología Pediátrica. Aspectos generales
María Pilar Alonso Fernández, Eduardo Fernández Ulloa
- 50** Enfermería en Reumatología Pediátrica. Aspectos prácticos
Palmira Santín Riba, Patricia García Casado

Enfermería en Reumatología Pediátrica. Aspectos generales

María del Pilar Alonso Fernández, Eduardo Fernández Ulloa

INTRODUCCIÓN

El papel que la enfermería juega en nuestro sistema sanitario ha ido modificándose en el tiempo ganando en competencias y responsabilidades. Las enfermeras han demostrado su valía en términos costo-eficaces en el seguimiento de patologías crónicas. La reumatología no es una especialidad al margen del manejo que enfermeras especializadas y correctamente entrenadas pueden realizar de este tipo de pacientes.

En 2011, EULAR publicó por primera vez las recomendaciones sobre el papel de las enfermeras en el tratamiento de pacientes con enfermedades reumáticas y desde entonces han surgido nuevas evidencias sobre el importante papel de estos profesionales en el manejo de estas enfermedades durante los últimos años, especialmente en pacientes con enfermedad estable o baja actividad de la misma. En 2014, el fórum mundial de enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas identificó "deficiencias mundiales y regionales en la provisión de reumatólogos", que oscilan entre un 0,5 a 3,8 reumatólogos por cada 100.000 habitantes en Europa. Especialmente en los países con déficit de este tipo de profesionales, las enfermeras desempeñan un papel importante en el seguimiento y el tratamiento de los pacientes con artritis crónica, sobre todo cooperando con el trabajo del reumatólogo.

En España, el papel de la enfermera reumatológica en el cuidado del enfermo reumático está en constante evolución, mostrando un importante desarrollo en los últimos 10 años. La implantación de los fármacos biológicos y las nuevas estrategias terapéuticas, como el *treat-to-target*, han permitido que el papel de la enfermería cobre una mayor importancia en el equipo multidisciplinar debido a la necesidad de un mayor control y evaluación sistemática del enfermo, así como de la aparición de posibles efectos adversos. Sin embargo, la situación general del papel de

la enfermería en los diferentes Servicios de Reumatología es muy heterogénea. El estudio SCORE mostró que aquellos servicios que contaban con una consulta específica de enfermería en reumatología ofrecían una mayor calidad asistencial según la percepción de los pacientes. Se recomienda que exista una enfermera por cada tres reumatólogos generales y al menos una consulta específica de enfermería por cada Servicio de Reumatología. Es necesario resaltar que si el Servicio de Reumatología en cuestión atiende a población infantil o adolescente se precisa de un entrenamiento específico por parte del profesional de enfermería, ya que el manejo del enfermo pediátrico puede llegar a ser muy distinto al del paciente adulto (índices de medición, dosis de medicación...) y existen factores específicos que influyen directamente en el proceso de atención enfermero (edad del paciente, nivel de comprensión, interacción con cuidadores principales...).

Existen ciertas tareas compartidas por todo el equipo sanitario independientemente de su posición en la cadena asistencial como es el manejo de la información necesaria para conseguir el empoderamiento y automanejo de la enfermedad por parte de paciente y cuidadores o la detección precoz de efectos adversos si bien es cierto que ciertas actividades del enfermero pueden variar atendiendo al Servicio específico donde ejerza su labor profesional. Teniendo en cuenta este punto, podemos encontrar enfermeros que atienden la consulta de pediatría en atención primaria, enfermeros con competencias avanzadas en reumatología en las consultas de atención especializada, enfermeros de hospitalización y enfermeros que atienden al hospital de día.

CONSULTA DE ENFERMERÍA EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

La actividad global de una consulta de reumatología ya sea pediátrica o no, incluye las cuatro funciones

TABLA 49.1. Actividades de enfermería de atención primaria en el control del niño sano relacionadas con las enfermedades reumáticas.

Control del niño sano
Toma de constantes vitales como tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria o temperatura corporal
Medición de valores antropométricos básicos como peso y talla
Exploración completa del aparato locomotor
Exploración funcional del paciente
Búsqueda de manifestaciones extraarticulares
Entrevista exhaustiva a los padres o cuidadores principales del paciente
Todas aquellas actividades que por protocolo apliquen a la población general del control del niño sano

básicas de la profesión enfermera: asistencial, gestora, docente e investigadora.

La característica principal de la actividad de la enfermería en la consulta es la atención integral al paciente que, dada su gran versatilidad, puede obtener un beneficio potencial considerable.

Más allá de la atención presencial en la consulta existen evidencias de que el soporte telefónico estructurado en forma de consulta telefónica brinda una mayor capacidad de automanejo en nuestros pacientes y cuidadores, así como mayores niveles de satisfacción y menor demanda de consultas presenciales.

Papel de la enfermería pediátrica en atención primaria

La enfermera pediátrica en atención primaria (AP) es uno de los primeros eslabones de nuestra cadena sanitaria asistencial y, por tanto, se encuentra en una situación ideal para detectar de forma precoz signos y síntomas que pudieran estar relacionados con la patología reumática. Por ello es de especial importancia que todos estos profesionales tengan conocimientos suficientes sobre estas patologías, al menos las de mayor incidencia en la población pediátrica, para poder derivar de forma temprana al reumatólogo en caso necesario a todos aquellos pacientes susceptibles de padecer cualquiera de las enfermedades reumáticas, de forma que pueda confirmarse el diagnóstico y comenzar un tratamiento precoz que permita un crecimiento normal del paciente, limitando por tanto la posibilidad de desarrollar discapacidad futura.

Dentro de las actividades que desarrolla en su consulta podemos observar dos tipos de atención bien

TABLA 49.2. Actividades de enfermería de atención primaria en las visitas a demanda del paciente pediátrico con enfermedades reumáticas.

Visitas a demanda
Actualización del calendario vacunal del niño y su familia
Administración de fármacos por vía subcutánea o intramuscular
Capacitación de los cuidadores o el propio paciente en la autoadministración de fármacos subcutáneos
Vigilar la aparición de efectos adversos
Entrevista exhaustiva a los padres o cuidadores principales del paciente
Valoración del impacto físico, emocional y social, que ha supuesto el diagnóstico para el paciente y su entorno

diferenciados: el control del niño sano y la resolución de visitas a demanda del paciente.

Control del niño sano (Tabla 49.1)

En la población infantil y/o adolescente sana es necesario realizar una anamnesis detallada incluyendo una exploración física completa del aparato locomotor deteniéndose en cada articulación, localizando signos de inflamación y dolor a la palpación. La exploración funcional del niño ayudará a identificar y distinguir el tipo de dolor ya sea mecánico, en reposo, pequeñas alteraciones de la marcha, posturas antiálgicas...

Se deberán buscar, además, manifestaciones extraarticulares, como manchas en la piel, etc., incluyendo una exhaustiva entrevista a los padres.

Ante la mínima sospecha de patología reumática se contactará con el pediatra del paciente, quien valorará la derivación a la consulta de reumatología pediátrica en atención especializada.

Visitas a demanda (Tabla 49.2)

La demanda asistencial de pacientes pediátricos con EERR puede llegar a ser muy elevada en algunos momentos. Contar con enfermeros de atención primaria que puedan manejar correctamente fases estables en remisión o con mínima actividad de la enfermedad permite liberar de carga asistencial la atención especializada.

En pacientes conocidos con diagnóstico de EERR es imprescindible que la enfermera de atención primaria establezca una estrecha relación con la enfermera de atención especializada de forma que pueda ofrecerse una continuidad en los cuidados y un mensaje claro e inequívoco para los cuidadores del paciente.

TABLA 49.3. Actividades de enfermería en la atención a pacientes en edad infantil en las consultas de reumatología de atención especializada.

Atención a pacientes en edad infantil
Toma de constantes vitales como tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria o temperatura corporal
Medición de valores antropométricos básicos como peso y talla
Supervisión en la cumplimentación por parte de los padres de escalas de medición o índices compuestos (CHAQ, JAMAR, PEDQOL...)
Revisión de resultados analíticos en busca de alteraciones que puedan sugerir efectos adversos provocados por la medicación o exacerbación de la sintomatología
Revisión de la adherencia a los tratamientos farmacológicos prescritos por el reumatólogo y la correcta toma o administración de los mismos
Revisión y control del calendario vacunal
Valorar hábitos higiénico-dietéticos de los pacientes y promover estilos de vida saludables (correcta alimentación, higiene dental, practica de deporte adaptado al paciente)
Resolución de todas aquellas dudas que dentro de sus competencias le planteen los cuidadores o el propio paciente, utilizando un lenguaje sencillo y asegurando la comprensión del mensaje
Administración de fármacos subcutáneos y entrenamiento de los padres en la administración de los mismos, así como de la gestión de residuos generados

Consulta de enfermería en reumatología pediátrica en los Servicios de Reumatología de atención especializada

Es recomendable que la consulta de enfermería reumatológica pediátrica se lleve a cabo de forma monográfica.

Atendiendo a la edad de nuestros pacientes podemos dividir la consulta en dos rangos de edad bien diferenciados: consulta de pediatría y consulta de transición a la edad adulta (adolescentes).

Papel de la enfermería en la atención a pacientes en edad infantil (Tabla 49.3)

El diagnóstico inicial de cualquier patología reumatológica en la edad infantil suele provocar un alto nivel de estrés y demanda de información por parte de los cuidadores principales del menor. La enfermera especializada en reumatología pediátrica puede atender gran parte de esta demanda de información, sobre todo en los aspectos más cotidianos del día a día que se irán presentado y para los que en la mayoría de las ocasiones los padres no están

TABLA 49.4. Actividades de enfermería en la atención a pacientes adolescentes: Consulta de transición.

Atención a pacientes adolescentes
Todas aquellas que se venían realizando en la consulta de pediatría
Prevención de hábitos tóxicos (drogas, alcohol) y minimización de riesgos en el caso de que ya existan dichos hábitos
Teniendo en cuenta la edad del adolescente atender a la educación sexual para prevenir enfermedades de transmisión sexual o embarazos no deseados
Ofrecer información sobre pautas a seguir frente a viajes y manejo de la medicación en dichos casos
Entrenamiento en la autoadministración por parte del propio paciente de la medicación subcutánea y la correcta gestión de los residuos generados

preparados. De esta forma se consigue aliviar la presión asistencial de los reumatólogos haciendo más costo-eficaz el sistema y de paso se consigue reducir el nivel de estrés y demanda de atención por parte de los padres.

Papel de enfermería en la atención a pacientes adolescentes: Consulta de transición (Tabla 49.4)

La pubertad supone el tránsito desde la infancia a la edad adulta y también unos retos específicos en la conducta del propio adolescente. En este momento la enfermera debe acompañar al paciente brindándole confianza suficiente para que este se sienta en libertad de abordar todos aquellos temas que le preocupen y a la vez debe fomentar que sea el propio adolescente, bajo la supervisión de sus padres y el propio personal del equipo, quien poco a poco vaya responsabilizándose de sus propios cuidados. Por ejemplo, recordando sus citas o haciéndose responsable de la toma o administración de la medicación.

HOSPITALIZACIÓN DEL NIÑO Y/O ADOLESCENTE CON ENFERMEADES REUMÁTICAS: PAPEL DE LA ENFERMERÍA (Tabla 49.5)

De forma ocasional estos pacientes pueden necesitar ingreso en una unidad de hospitalización durante días; para completar diagnóstico o controlar un brote de actividad de la enfermedad.

El paciente pediátrico responde al ingreso de forma muy diferente al adulto.

El niño no entiende la necesidad de ser apartado de su entorno habitual, de su familia y de sus amigos y, por tanto, es frecuente que considere el hospital como un entorno hostil. Para reducir esta sensación, de un tiempo a esta parte, en la mayoría de los hospitales pediátricos

TABLA 49.5. Actividades de enfermería en la hospitalización de pacientes pediátricos o adolescentes con enfermedades reumáticas.

Hospitalización de pacientes pediátricos o adolescentes
Acogida y presentación de la unidad de hospitalización y su personal asignado
Valoración y entrevista inicial al ingreso del paciente
Explicación y realización de técnicas propias enfermeras como toma de constantes, canalización de vías y administración de medicación parenteral, extracción de analíticas, etc.
Explicación de procedimientos diagnósticos como pruebas de imagen, densitometrías, artroscopias u otras que sean necesarias
Desarrollar técnicas de distracción adaptadas a la edad del paciente para la realización de técnicas molestas o dolorosas
Facilitar durante el ingreso el contacto con otros pacientes y familias con situaciones clínicas parecidas
Presentación del personal de hospital de día y consulta de reumatología que se encargará del control posterior al ingreso

o unidades de hospitalización pediátrica de hospitales generales se han acondicionado espacios según las necesidades de los niños para crear un ambiente lo más agradable y cómodo para ellos.

Será importante establecer desde el ingreso una relación de confianza entre el personal sanitario, el paciente y la familia y, por eso, la enfermería juega un papel clave en todo este proceso, ya que es sin duda el eslabón del equipo que más tiempo pasa en contacto con el paciente y su familia.

Se debe prestar especial atención al proceso de acogida y presentación de todo personal de la unidad, ya que ayudará a acercarse al niño y su familia. La hospitalización nos brinda la oportunidad de ir presentando al personal de hospital de día y a la enfermera y auxiliar de la consulta. Que conozcan al resto de miembros del equipo multidisciplinar mejorará el vínculo con la Unidad de Reumatología.

Durante el ingreso se llevarán a cabo técnicas o procedimientos molestos o dolorosos. Explicar al paciente en qué consisten estos procedimientos y cómo se llevarán a cabo reduce el nivel de ansiedad.

HOSPITAL DE DÍA PEDIÁTRICO: ATENCIÓN A PACIENTES CON ENFERMEADES REUMATOLÓGICAS (Tabla 49.6)

Otra de las áreas donde la enfermería desarrolla una labor fundamental es la atención y gestión del hospital

TABLA 49.6. Actividades de enfermería en el hospital de día pediátrico.

Hospital de día pediátrico
Recepción e identificación del paciente
Despistaje de posibles procesos infecciosos u otras contraindicaciones que puedan suponer la no administración de la medicación
Confirmación y solicitud del tratamiento al Servicio de Farmacia según los protocolos de cada centro
Canalización de una vía venosa periférica y extracción de muestras sanguíneas si fuese necesario
Toma de constantes antes, durante e inmediatamente después de la administración de la medicación
Administración de la medicación asegurando los 5 correctos: • El paciente correcto • El medicamento correcto • La dosis y ritmo de infusión correctos • La vía de administración correcta • El momento adecuado
Detección precoz de posibles efectos adversos provocados por la infusión o administración del fármaco
Atención inmediata a reacciones de tipo anafiláctico
Atención temprana en caso de extravasación del fármaco
Sedación consciente con óxido nitroso para la realización por parte del reumatólogo de infiltraciones o artrocentesis

de día pediátrico, ya sea monográfico de reumatología o polivalente.

El desarrollo de los fármacos biológicos, muchos de ellos intravenosos, ha supuesto un reto en la gestión de recursos tanto materiales como humanos para nuestro sistema sanitario que ha encontrado en los hospitales de día (espacios donde los pacientes pueden recibir tratamientos intravenosos de forma ambulatoria) la solución.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Ruiz A, Vidal Fuentes J, Tornero Molina J, Carbonell Abelló J, Lázaro y de Mercado P, Aguilar Conesa MD. Estándares de calidad asistencial en reumatología. *Reumatol Clin*. 2007; 3: 218-225.
- Cano García L. El papel de la enfermería reumatológica en el cuidado del enfermo reumático. En: Tornero Molina J, Blanco García FJ (editores). *Tratado de las enfermedades reumáticas de la SER*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 381-4.
- De la Torre Aboki J, Hil J. Desarrollo y momento actual de la enfermería de las unidades de reumatología. *Metas de Enfermería*. 2008; 11: 20-4.

- Grupo de Enfermería de la Sociedad Valenciana de Reumatología (GESVR). Propuesta de contenidos de una consulta de enfermería en reumatología. Consejo de Enfermería de la Comunidad Valenciana (CECOVA); 2012. Disponible en: <https://airemb.es/wp-content/uploads/2016/01/airemb-profesionales-libros-propuesta-de-contenidos-de-una-consulta-de-enfermeria-en-reumatologia.pdf>
- Muñoz Fernández S, Lázaro y de Mercado P, Alegre López J, Almodóvar González R, Alonso Ruiz A, Ballina García FJ, et al. Estándares de calidad asistencial para las consulta de enfermería en los servicios de reumatología. *Reumatol Clin.* 2013; 9: 206-15.
- Muñoz-Fernandez S, Aguilar MD, Rodríguez A, Almodóvar R, Cano-García L, Gracia LS, et al; SCORE Working Group. Evaluation of the impact of nursing clinics in the rheumatology services. *Rheumatol Int.* 2016; 36: 1309-17.
- Ramelet AS, Fonjallaz B, Río L, Zoni S, Ballabeni P, Rapin J, et al. Impact of a nurse led telephone intervention on satisfaction and health outcomes of children with inflammatory rheumatic diseases and their families: a crossover randomized clinical trial. *BMC Pediatr.* 2017; 17: 168.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 631-7.
- van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J, et al; EULAR. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 13-19.
- Vivienne L, Michael S. Nurses' roles in the management of chronic inflammatory arthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2018; 38: 2027-36.

Enfermería en Reumatología Pediátrica.

Aspectos prácticos

Palmira Santín Riba, Patricia García Casado

CUIDADOS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN

Administración de la medicación y minimización de efectos secundarios

Las medicaciones tienen diferentes formas de presentación en el mercado. La selección de una u otra presentación depende de varios factores: de la edad del paciente, de las posibilidades de administración en un paciente determinado, de la acción del fármaco, de la presentación que exista en el mercado, de la evolución de la enfermedad, de la tolerancia, etc.

La selección del fármaco y de la vía de administración se hace sopesando todos los pros y los contras para el paciente, eligiendo así el fármaco que aporte más beneficios.

Antes de iniciar cualquier tratamiento, el paciente debe ser informado de cómo y cuándo tomarse la medicación, para así evitar errores y asegurar la máxima eficacia del tratamiento. Por tanto, debe ser informado sobre:

- Qué medicación tiene que tomar (es útil informar del principio activo y del nombre comercial).
- Cómo tomarse la medicación: cuál es la vía de administración seleccionada.
- Dosis a tomar: ml, número de comprimidos... y cuántas veces al día/semana.
- La técnica correcta de administración.
- Posibles interacciones con la alimentación, si es preciso tomarla en ayunas, si se tiene que tomar con algún alimento específico...
- Qué hacer tras la administración del fármaco.
- Posibles efectos secundarios del fármaco.
- La conservación del fármaco.
- El desecho de los residuos del fármaco.

Vías de administración

Los tratamientos de las enfermedades reumatológicas tienen diferentes vías de administración. La edad del paciente y la evolución de la enfermedad son algunos de los criterios que nos ayudarán a decidir qué vía de administración del fármaco será la más idónea. A continuación describimos las más habituales.

Vía oral

Toda medicación que debe administrarse a través de la boca y es absorbida a lo largo del sistema digestivo. Es una vía fácil y cómoda de utilizar.

Hay diferentes formas farmacéuticas de administración oral: jarabes, comprimidos, cápsulas y sobres.

Antes de iniciar la toma de la medicación es importante saber:

- Si es necesario que se tome en ayunas o no.
- Si puede y/o debe mezclarse con algún alimento.
- Si se debe administrar la medicación en alguna hora determinada.
- Si debe realizar alguna medida especial después de la toma de la medicación.

Vía endovenosa

Esta vía de administración está reservada exclusivamente a personal especializado; su administración se hará en centros hospitalarios. Será necesaria la canalización de un acceso venoso para poder infundir la medicación.

Vía subcutánea

Varios medicamentos de uso habitual en reumatología se administran por vía subcutánea.

La administración subcutánea consiste en administrar un fármaco en el tejido adiposo.

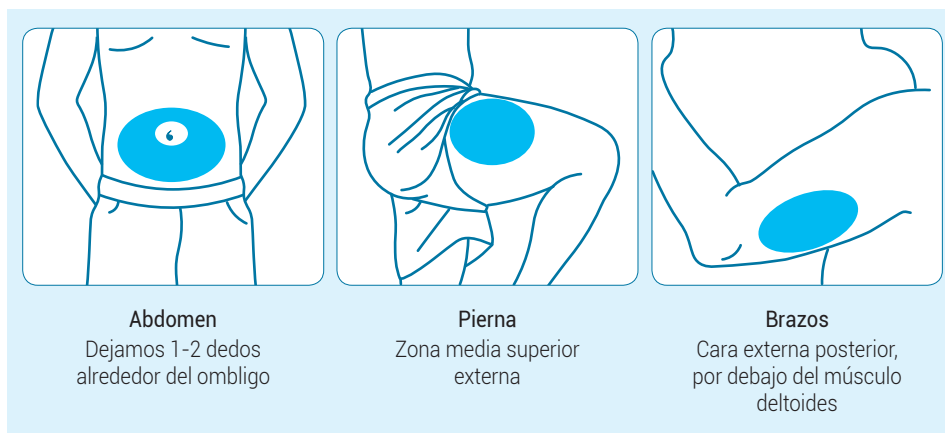


FIGURA 50.1. Zonas de administración de la vía subcutánea.

Las diferentes zonas de administración se muestran en la figura 50.1.

Es importante rotar la zona de punción para así evitar una hipersensibilización del tejido.

Antes de pinchar, debemos:

- Realizar una correcta higiene de manos con agua y jabón.
- Limpiar la zona donde vayamos a pinchar con una gasa con alcohol, con clorhexidina o con agua y jabón.

Una vez realizados estos pasos, procederemos a administrar la medicación, ya sea en jeringa o en pluma, de la siguiente forma:

- Con la mano que no está sosteniendo la jeringa, cogeremos un pliegue de tejido graso de unos 2,5 cm, y con la mano dominante procederemos a realizar el pinchazo.
- Es importante introducir rápidamente la aguja para que así el pinchazo sea menos doloroso.
- Una vez introducida la aguja, procederemos a presionar el émbolo de la jeringa para administrar la medicación. Una vez administrada, dejaremos ir el pliegue y después retiraremos la aguja.
- Desecharemos el material punzante en el contenedor.

Toda medicación subcutánea puede producir picor, rojez y/o hinchazón de la zona de administración. Estos son los efectos secundarios locales más comunes.

Para aliviar el picor podemos aplicar frío antes y después del pinchazo.

En caso de que el pinchazo sea doloroso, también está indicado aplicar frío antes de realizarlo, ya que este actúa como anestésico local.

Si aun así el paciente siguiera refiriendo mucho dolor, existen dispositivos (Buzzy®) que combinan la vibración con el frío para tratar de bloquear el dolor.



FIGURA 50.2. A) Nevera portátil. B) Acumuladores de frío.

Manejo de la medicación

Transporte

La medicación que se conserva a temperatura ambiente debe ser transportada cumpliendo las mismas normas de conservación del fármaco, para evitar cualquier daño o deterioro.

La medicación termolábil supone un conjunto de fármacos con valor económico relevante en los Servicios de Farmacia, con un perfil de eficacia y seguridad que puede verse afectado si no se respetan las condiciones de conservación recomendadas por el fabricante. Esta medicación debe ser transportada siempre (incluida la recogida en farmacia) garantizando que no se rompa la cadena de frío. Para ello necesitamos:

- **Nevera portátil** (Fig. 50.2A):
 - Para transporte de pequeños volúmenes durante un corto recorrido.
 - Precisan acumuladores de frío para mantener la temperatura entre 2 y 8°C.
 - La vida media de refrigeración es de 7-16 horas.
- **Acumuladores de frío** (Fig. 50.2B): son un elemento imprescindible para el transporte de la medicación.



FIGURA 50.3. Envase con el símbolo SIGRE.

Se aconsejan modelos de 0,4 litros para neveras pequeñas. También es recomendable disponer de dos juegos de acumuladores para su uso.

Forma de uso

- Colocar los acumuladores de frío en el congelador mínimo 48 horas antes de su uso.
- Sacarlos del congelador y dejarlos a temperatura ambiente de 1 a 5 minutos antes de meterlos en los contenedores de transporte para evitar el excesivo enfriamiento del fármaco.
- Colocarlos alrededor de las paredes de la nevera, evitando el contacto directo con el fármaco mediante aislamiento con papel o cartón para evitar la congelación de la medicación.
- Evitar el uso de la nevera de transporte con otros productos, como alimentos, para garantizar el correcto mantenimiento del fármaco.
- La nevera garantiza una refrigeración de 7 a 16 horas aproximadamente (dependiendo del acumulador usado).

Eliminación

La legislación española, a través de la Ley de Envases y Residuos de Envases (Ley 11/1997; Real Decreto 782/1998), establece que es necesario llevar a cabo de manera controlada estrategias para retirar y eliminar los envases de productos farmacéuticos y restos de medicamentos.

Por ese motivo se creó el Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases (SIGRE), que consiste en una sociedad limitada sin ánimo de lucro, financiada con las aportaciones que realizan los laboratorios farmacéuticos por cada producto que comercializan para su consumo en los domicilios particulares. Está formada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, la industria farmacéutica (Farmaindustria) y la Federación de Distribuidores Farmacéuticos (FEDIFAR). Su función



FIGURA 50.4. Contenedores para agujas.

es gestionar la recogida y eliminación tanto de envases de medicamentos como de fármacos ya empezados que no se usan o que estén caducados.

Podemos ver en los envases de los fármacos el símbolo que indica que pueden ser depositados en estos puntos (Fig. 50.3).

Pero existen excepciones con ciertas presentaciones y tipos de fármacos, que debemos conocer para su correcta eliminación. Hablamos de los fármacos inyectables y de los fármacos citotóxicos (metotrexato).

Fármacos inyectables no citotóxicos

Los utilizados con nuestros pacientes son, mayormente, los fármacos biológicos. Se administran por vía subcutánea (véase técnica en el apartado de administración de medicamentos). El hecho de utilizar agujas para su administración convierte a este medicamento en un residuo sanitario generado en el domicilio. Nunca se deben tirar a la basura; deben depositarse en unos contenedores específicos (Fig. 50.4). Estos se proporcionarán y recogerán una vez estén llenos (según cada Comunidad Autónoma), generalmente en la farmacia hospitalaria, consultas de enfermería o en el centro de salud.

Son contenedores de un solo uso, se deben llenar hasta ocupar las $\frac{3}{4}$ partes de su volumen y suelen llevar marcado en el exterior el máximo de llenado.

El contenedor debe estar fuera del alcance de los niños y evitar su manipulación.

Fármacos citotóxicos (metotrexato)

El uso de este tipo de fármacos es habitual en la práctica clínica habitual de los pacientes de reumatología. Nos encontramos en las consultas de enfermería con proble-



FIGURA 50.5. Contenedor para fármacos citotóxicos.

mas en el manejo de estos fármacos, fundamentalmente por falta de información y por una legislación de su uso y eliminación que no contempla diferencias en cuanto a la dosis. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Debemos, por lo tanto, tener en cuenta las siguientes peculiaridades:

- **Metotrexato de administración oral:** eliminar en el punto Sigre, acogiéndose a la normativa local.
- **Metotrexato de administración subcutáneo:** uso de contenedores específicos, según regulación local. Estos son de color azul (Fig. 50.5) y deberán (según cada Comunidad Autónoma) ser proporcionados y recogidos en el centro de salud en las consultas de reumatología. Este deberá estar en el domicilio fuera del alcance de los niños y en un espacio con ventilación. Se sustituirá cuando esté a $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad. No manipular.

CALENDARIO VACUNAL

Es importante que los pacientes que tienen enfermedades reumatológicas, y especialmente aquellos que están en tratamiento inmunosupresor, mantengan el carnet de vacunas actualizado, ya que tienen más riesgo de contraer infecciones.

Estos pacientes deben recibir las vacunas recomendadas según el calendario de vacunación vigente, pero teniendo en cuenta alguna consideración:

- Todas las vacunas de microorganismos inactivados están especialmente recomendadas en estos pacientes, estén o no incluidas en el calendario de vacunación oficial.
- Las vacunas de virus vivos (varicela y triple vírica) solo se pueden administrar en determinadas circunstancias:
 - No se deben administrar desde 4 semanas antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor y hasta

3 meses después de suspenderlo (en caso de adalimumab o rituximab debemos esperar 6 meses).

- En pacientes mayores de 12 meses no vacunados de triple vírica o varicela (y que no la hayan pasado), se indicará la vacunación antes de iniciar el tratamiento.
- La vacuna 23-valente no está incluida en el calendario oficial, pero se recomienda administrar una dosis a los 2 meses de haber completado la pauta del Prevenir 13®. En caso de que cuando la reciba el paciente esté con tratamiento inmunosupresor, se recomienda administrar una dosis de recuerdo a los 5 años.
- Debe intentarse poner al día el carnet de vacunas antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, ya que durante el uso de tratamientos inmunosupresores puede disminuir la inmunogenicidad.
- En aquellos pacientes que hayan recibido vacunas 2 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, puede ser necesaria la revacunación a partir de los 3-12 meses tras la suspensión de este. En estos casos, es útil hacer una determinación de anticuerpos séricos a las 4-8 semanas de la vacunación, sobre todo en aquellos pacientes que han recibido tratamiento a dosis altas de corticoides y/o rituximab.
- La vacuna estacional de la gripe está indicada en el paciente y en todos los miembros de la unidad familiar. En niños menores de 9 años, el primer año que se vacunen deben recibir dos dosis separadas por 4-6 semanas y después una dosis cada año.
- Se recomiendan 3 dosis de la vacuna del papiloma humano en pacientes con tratamiento inmunosupresor, también en varones, especialmente aquellos que están diagnosticados de LES.
- Se recomienda que la dosis de los 14 años de la vacuna del tétanos sea con TDpa.
- Es importante que todos los miembros de la unidad familiar mantengan actualizado el carnet de vacunas.
- En caso de realizar viajes fuera del país puede ser necesario recibir vacunas no descritas en este capítulo. En esta situación se recomienda consultar con su reumatólogo y con Salud Internacional.

RECOMENDACIONES PARA VIAJAR

Viajar es uno de los placeres de la vida y, por supuesto, la enfermedad no debe ser un impedimento para ello. Pero para hacerlo con la mayor seguridad y tranquilidad, se debe conocer qué preparar antes de viajar.

Informe médico reciente

Es aconsejable llevar siempre una copia del último informe médico, ya que en caso de tener que ser atendido por un servicio médico, así nos aseguramos de que los

profesionales sanitarios dispongan de la información de manera clara y segura. En el caso de viajar a un país de habla no hispana no es preciso que el informe esté traducido a otro idioma.

Tratamiento habitual

Debemos asegurarnos que llevamos medicación suficiente para cubrir la duración del viaje, e incluir, además, dosis extra por si accidentalmente perdemos alguna dosis.

Se debe llevar la medicación en el bolso o maleta de mano. Tomar la medicación es primordial para el correcto control de la enfermedad, por lo que perder la maleta, y con ella la medicación, puede suponer no disfrutar del viaje según lo planeado.

Si la medicación debe conservarse en frío, hay que llevar una nevera portátil. Para ello, recordaremos introducir los acumuladores de frío en el congelador 24 horas antes de salir; y colocarlos en los laterales con la medicación en el centro. Las condiciones de conservación de la nevera se mantienen durante 7-16 horas, siempre que la temperatura exterior no supere los 25°C.

En el caso de viajar en avión, hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Lleve consigo el último informe donde aparezca la indicación de esa medicación, para poder pasar los controles del aeropuerto sin problema.
- Nunca facture la medicación, ya que en caso de que la maleta facturada se pierda, evitaremos interrupciones no deseadas del tratamiento.
- Para ciertos destinos o para mayor garantía en el transporte de la medicación, se puede contactar con la compañía aérea con la que volamos, y confirmar con ellos los requisitos necesarios para subir la medicación al avión.

Tratamiento para brote

No solo la medicación habitual es importante para asegurarnos disfrutar del viaje, también se debe prevenir qué hacer en caso de sufrir un brote de la enfermedad. Para ello, hay que preparar el viaje en la consulta del médico, para que nos indique qué hacer y qué medicación tomar en caso de sufrir un brote.

Seguro médico

Fuera de nuestras fronteras, lo ideal es llevar un seguro médico que cubra una posible asistencia durante las vacaciones.

Si se viaja dentro de la Unión Europea, debe solicitarse la tarjeta sanitaria europea para toda la familia (web: <http://www.seg-social.es>). Hay que pedirla con antelación, para asegurarse de tenerla antes del inicio del viaje.

Si el viaje no transcurre dentro de la Unión Europea, es aconsejable contratar un seguro médico privado. Actualmente son muchas las compañías de seguros que realizan este tipo de pólizas. Siempre hay que asegurarse de que la cobertura es la apropiada según la patología del paciente.

Vacunas

Debemos conocer si existen vacunas obligatorias o recomendadas para viajar al destino elegido, ya que algunos países requieren la vacunación obligatoria contra ciertos virus, como la fiebre amarilla. Algunas vacunas están contraindicadas con tratamientos de uso común en reumatología (véase apartado de vacunas), por lo que hay que tener en cuenta dicho aspecto a la hora de elegir destino. Por ello, es recomendable comentarlo en la consulta antes de planear un viaje a alguno de estos países.

IMPORTANCIA DE LA DIETA

Una alimentación saludable (Fig. 50.6), equilibrada y suficiente es fundamental para el estado de salud de los niños.

Es determinante para un correcto funcionamiento del organismo, buen crecimiento, una óptima capacidad de aprendizaje, un correcto desarrollo psicomotor del niño sano, al igual que en aquellos que sufren una enfermedad reumatológica.

En particular, en nuestros pacientes pueden aparecer alteraciones que debemos de prevenir o tratar si aparecen, ya que pueden desarrollar complicaciones que se añaden a la situación clínica del paciente. Por lo tanto, debemos prevenir, por un lado, la desnutrición por disminución de la ingesta relacionada con los efectos secundarios de la medicación o dificultad en la masticación; y, por otro, la obesidad relacionada el uso de algunos fármacos o la falta de ejercicio físico.

Con respecto a la restricción o eliminación de alimentos o elementos de la dieta, no existe evidencia científica sobre posibles beneficios sobre el curso de la enfermedad reumática. Se aconseja consultar previamente con su médico, si se va a realizar algún cambio o restricción en la alimentación del niño.

LA ACTIVIDAD FÍSICA ES SALUD

La actividad física se recomienda en cualquier condición de salud. No solamente la debe practicar el niño sano. La práctica habitual de actividad física ha mostrado innumerables beneficios, adaptada a cada situación o enfermedad, mejorando globalmente el estado de salud (condición cardiorrespiratoria, actitud, estado de ánimo, capacidad de recuperación física, etc.) y la evolución clí-



FIGURA 50.6. Pirámide alimentaria para niños.

nica de los niños con enfermedad crónica. Incluso en aquellas condiciones que tradicionalmente desaconsejaban su práctica.

Nuestros pacientes deben realizar actividad física controlada, pero sin una limitación general. Se recomienda consultar al médico en caso de duda, ya que puede haber ciertas restricciones en función de la situación clínica del paciente; aunque debemos tener en cuenta que son ellos los que primero se autolimitan si existe daño o dolor relacionado con su patología.

Es necesario evitar conscientemente el sedentarismo. Cualquier tipo de actividad cotidiana es mejor opción que permanecer sedentario. En este sentido, y a modo de ejemplo, en los desplazamientos cotidianos es recomendable caminar, utilizar la bicicleta y subir por las escaleras en lugar de utilizar medios de transporte.

Es importante asegurar el tiempo de estudio y de aprendizaje como una actividad sedentaria prioritaria; sin embargo, se debe limitar en todo lo posible el tiempo que el niño o el adolescente esté en situación de inactividad física o sedentarismo totalmente pasivo, realizando actividades en el tiempo del recreo escolar y potenciando las actividades extraescolares.

El desarrollo de la actividad y ejercicio físico será un momento de diversión y juego. Son preferibles las actividades en grupo, divertidas y al aire libre, que permitirán un refuerzo positivo, consiguiendo que se mantengan como "hábito divertido" y se incorporen a lo cotidiano con más facilidad que los "hábitos saludables" impuestos y muy sacrificados para los niños. Realizar deportes

en equipo, además, permitirá al niño salir del "grupo de enfermos" y realizar actividades como cualquier otro, evitando una posible exclusión relacionada con su enfermedad.

Se debe asegurar que el entorno físico en el que se practique una actividad sea adecuado y sin peligros. Del mismo modo, también se deben cumplir las normas de seguridad básicas para la práctica de cualquier deporte (utilización de casco y protecciones en caso necesario, material reflectante para evitar atropellos, etc.).

Por tanto, la práctica habitual de actividad física ha mostrado innumerables beneficios, adaptada a cada situación o enfermedad, mejorando globalmente el estado de salud (condición cardiorrespiratoria, actitud, estado de ánimo, capacidad de recuperación física, etc.) y la evolución clínica de los niños con enfermedad crónica y discapacidad. Incluso en aquellas condiciones que tradicionalmente desaconsejaban su práctica (discapacidad motora, síndromes hipotónicos, enfermedades con afectación cardiorrespiratoria, etc.).

A la hora de hacer deporte, hay que asegurar el aporte de líquidos, sobre todo cuando la actividad es intensa y el ambiente caluroso. Es conveniente hidratarse antes, durante y después del ejercicio físico, ya que cualquier ejercicio, aunque sea moderado, produce la eliminación de cierta cantidad de agua y sales.

COMUNICACIÓN Y CONFIANZA

Una buena relación médico-paciente es el pilar fundamental para el manejo y el buen control de una enfer-

medad crónica, debido a que el paciente necesitará un seguimiento prolongado y tratamientos de larga duración.

La comunicación entre el médico y el paciente es muy importante, ya que tener una relación clara, fluida y sincera ayuda a reducir la ansiedad del paciente, permitiendo que este pueda participar activamente en el proceso de toma de decisiones sobre sus tratamientos, pruebas... y tener así una sensación de control ante la enfermedad y los tratamientos.

Es por ello que se recomienda establecer una relación basada en la confianza mutua y en la comunicación sincera. De esta manera, el médico podrá exponer toda la información tranquilamente (cuál es el proceso de la enfermedad, aconsejar sobre actitudes, conductas, estilos de vida...), y dispondrá, por parte del paciente, de toda la información necesaria, ya que este se sentirá más tranquilo para poder hablar de sus preocupaciones, miedos, temores e inseguridades relacionadas con su enfermedad, aumentando así la satisfacción del paciente, el cumplimiento terapéutico y la continuidad en la atención.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejos sobre actividad física para niños y adolescentes. [Internet]. Comité de la Actividad Física de la Asociación Española de Pediatría; 2014. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diptico_actividad_fisica_aep_web.pdf
- Díez González S, González Fanjul J, Marcos González I. Aspectos relacionados con la seguridad del paciente desde el punto de vista de los profesionales. Gestión de fármacos recogidos de otros pacientes. RqR Enfermería Comunitaria. 2016; 4: 33-46.
- Estrada Campmany M. Conservación y administración de medicamentos. Offarm. 2006; 25: 70-77
- Ricote-Lobera I, Ortiz-Martín B, Fraile-Gil S, Santos-Mena B, Hidalgo-Correas FJ, García-Díaz B. Estabilidad de los medicamentos termolábiles ante una interrupción accidental de la cadena de frío. Farm Hosp. 2014; 38:169-92.
- Vacunación en niños con enfermedades reumáticas. [Internet]. Sociedad Española de Reumatología Pediátrica; 2018. Disponible en: https://www.reumaped.es/images/site/pdf/RECOMENDACIONES_VACUNAS_EN_REUMA_PED_PARA_PEDIATRAS_DE_AP.pdf

Sección 15

Miscelánea

Coordinador: **Juan Carlos López Robledillo**

- 51** Fragilidad ósea
Rocío Galindo Zavala, Mireia López Corbeto
- 52** Dolor musculoesquelético. Dolor crónico y síndromes de sensibilización central.
Osteocondrosis
Andrea García Valle, Raúl Veroz González
- 53** Enfermedades simuladoras de patología reumática en la infancia
Rafael Díaz-Delgado Peñas, Ana Isabel Turrión Nieves

Fragilidad ósea

Rocío Galindo Zavala, Mireia López Corbeto

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y por la presencia de alteraciones en la microarquitectura del hueso, que conducen a un incremento de la fragilidad ósea y a un mayor riesgo de presentar fracturas.

En países desarrollados, constituye una verdadero problema de salud pública y una fuente importante de gasto sanitario. Su prevalencia aumenta de forma exponencial con la edad, por lo que cabe esperar que esta patología continúe aumentando su frecuencia en las próximas décadas.

Aunque es una enfermedad característica de adultos, su origen podría estar en las primeras etapas de la vida, cuando tiene lugar la adquisición de masa ósea. Si no se alcanza un adecuado pico de masa ósea al final del crecimiento, es más probable desarrollar OP en etapas más avanzadas de la vida (Fig. 51.1).

Sin embargo, y aunque en niños no existen datos de prevalencia ni incidencia de OP secundaria, la OP infantil es cada vez más prevalente debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos pediátricos, entre otros factores.

CONCEPTO DE OP INFANTIL: DIFERENCIAS ENTRE EL NIÑO Y EL ADULTO

El método más utilizado para valorar la densidad mineral ósea (DMO) es la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). Sin embargo, únicamente ha sido validada como predictor del riesgo de fractura en adultos. En estos, la DMO se valora en función del índice T (o T-score), que expresa cuántas desviaciones estándar (DE) se aleja de la media de DMO de adultos jóvenes (20-29 años) y sanos de su mismo sexo y etnia. Según la OMS, el diagnóstico de OP en el adulto debe realizarse si T-score en raquis lumbar, fémur total o cuello femoral, es igual o inferior a $-2,5$ DE.

En cambio, en el niño y adolescente la DMO se define mediante el índice Z (o Z-score), que determina el número

de DE que difieren del valor medio de DMO en la población sana de la misma edad y sexo.

Al contrario de lo que ocurre en el adulto, en niños no se ha podido demostrar relación entre el índice Z y el riesgo de fractura, por lo que el estudio mediante DXA es solo una parte de la evaluación global de su salud esquelética y el diagnóstico se debe realizar en base a criterios clínicos, fundamentalmente.

Diagnóstico de osteoporosis infantil

La *International Society of Clinical Densitometry* (ISCD), en el último consenso del año 2013, define la OP infantil como:

- Presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía, o
- Z-score de DMO o CMO igual o inferior a -2 (ajustado a la talla en caso de niños con talla inferior al percentil 3) asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas, considerándose como tal:
 - Dos o más fracturas de huesos largos por debajo de los 10 años, o
 - Tres o más fracturas de huesos largos por debajo de los 19 años.

Además, afirman que un Z-score superior a -2 no invalida la posibilidad de que exista fragilidad ósea y un riesgo de fracturas aumentado, por lo que podríamos considerar la existencia de la misma en pacientes con fracturas por fragilidad, especialmente si están afectos de alguna patología que pueda provocar osteoporosis.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la OP infantil puede clasificarse en formas primarias y secundarias:

- Formas primarias: debidas a trastornos genéticos que condicionan una mayor fragilidad ósea, entre las que se encuentran la osteogénesis imperfecta (OI), la hipofosfatasa y la OP idiopática juvenil, entre otras.

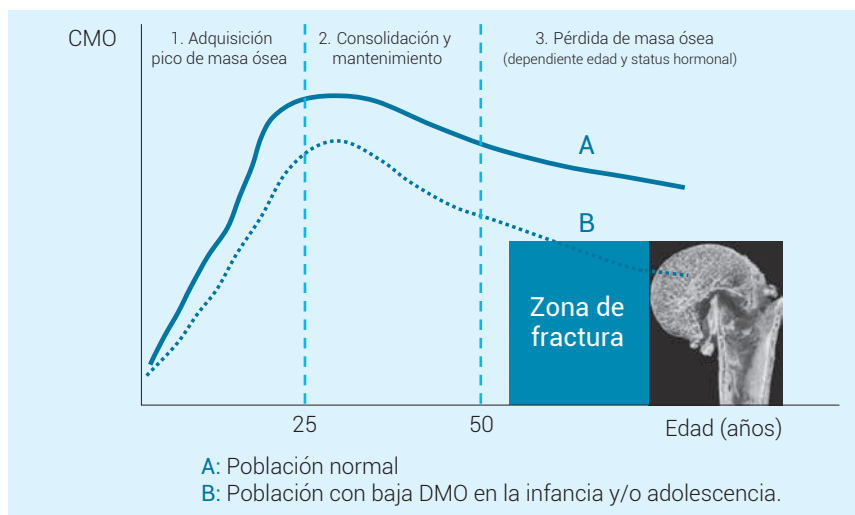


FIGURA 51.1. Evolución de la masa ósea desde el nacimiento a la edad adulta. (Imagen adaptada de Yeste D, Carrascosa A. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 436.e1-436.e9).

- Formas secundarias: que se han desarrollado como consecuencia de otra patología, de un tratamiento o de determinados hábitos de vida (Tabla 51.1). En este capítulo nos centraremos en este subgrupo.

El equilibrio entre la formación y la resorción óseas se mantiene a través de una serie de señales intercelulares. La resorción ósea se activa cuando el ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL), presente en la membrana del osteoblasto, se une al receptor activador nuclear kappa B (RANK) de la membrana del osteoclasto. El RANKL puede unirse también a la osteoprotegerina (OPG), su receptor soluble, producido por los osteoblastos. Cuando el RANKL se une a la OPG, no puede unirse al RANK y el osteoclasto no se activa. La desnutrición, la inmovilidad, una menor exposición solar, la actividad inflamatoria mantenida y la exposición a determinados tratamientos como los corticoides o los antiepilépticos alteran este equilibrio, inclinando la balanza a favor de la resorción.

CLÍNICA

La OP es una enfermedad silente, que puede pasar desapercibida. Es importante identificar a los pacientes de riesgo e interrogar sobre posibles síntomas o signos asociados a la presencia de fracturas óseas. Estas fracturas típicamente se clasifican en función de su localización en:

- Vertebrales, que pueden manifestarse con dolor de espalda, estancamiento o disminución de la talla, aunque frecuentemente son asintomáticas.
- No vertebrales, afectando a los huesos largos de las extremidades y presentándose con dolor, deformidad e impotencia funcional.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

A pesar de que el diagnóstico de OP en el niño es clínico, en pacientes con enfermedad ósea primaria, o en riesgo de OP secundaria se debe realizar una DXA. Esta es el método de elección para la evaluación de la DMO en el niño por su disponibilidad, reproducibilidad, rapidez y baja exposición a radiación ionizante. Para que sus resultados se ajusten al máximo a la realidad se recomienda realizarla en columna lumbar o de cuerpo entero (excluyendo cabeza), que son las localizaciones más exactas y reproducibles y ajustar el Z-score en función de la talla en niños con talla inferior al percentil 3.

Existen otros métodos disponibles para evaluar la DMO como la tomografía computarizada cuantitativa y la ecografía cuantitativa. Sin embargo, no hay suficientes estudios en población pediátrica y actualmente no deben ser utilizadas de forma rutinaria.

Por otra parte, la radiografía simple de columna completa debe realizarse ante todo paciente con sospecha de OP para valorar la presencia de fracturas vertebrales, que pueden ser asintomáticas. Para evitar la exposición a radiación ionizante, el análisis de fracturas vertebrales mediante DXA se ha propuesto y actualmente existen estudios en marcha en esta línea.

La frecuencia con la que DXA y radiografía simple de columna deben ser repetidas en pacientes afectados de OP se debe individualizar. Únicamente hay consenso en el caso de los pacientes en tratamiento corticoideo prolongado, en los que se recomienda realizar radiografía de columna anual o bianual mientras dure el tratamiento y DXA simultánea, o incluso cada 6 meses si fuera necesario, recomendándose la primera valoración a los 3 meses del inicio de la corticoterapia.

TABLA 51.1. Causas de osteoporosis secundaria.

Alteraciones neuromusculares	Parálisis cerebral infantil Distrofia de Duchenne Síndrome de Rett Miopatías Enfermedades que condicionen inmovilización prolongada
Enfermedades hematológicas	Leucemias Hemofilia Talasemia
Enfermedades autoinmunes sistémicas	Lupus eritematoso sistémico juvenil Dermatomiositis juvenil Artritis idiopática juvenil sistémica Esclerosis sistémica
Enfermedades pulmonares	Fibrosis quística
Enfermedades gastrointestinales	Celiaquía Enfermedad inflamatoria intestinal Hepatopatía crónica Alergia a proteínas de leche de vaca
Enfermedades renales	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica
Enfermedades psiquiátricas	Anorexia nerviosa
Enfermedades infecciosas	Infección por VIH Inmunodeficiencias
Enfermedades endocrinológicas	Pubertad retrasada Hipogonadismo Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter Déficit de hormona de crecimiento Acromegalia Hipertiroidismo Diabetes Hiperprolactinemia Síndrome de Cushing Insuficiencia suprarrenal Hiperparatiroidismo Alteraciones del metabolismo de la vitamina D
Errores innatos del metabolismo	Glucogenosis Galactosemia Enfermedad de Gaucher
Enfermedades cutáneas	Epidermólisis ampollosa
Iatrogénicas	Glucocorticoides Ciclosporina Metotrexato Heparina Anticonvulsivantes Radioterapia

Este seguimiento nos permite establecer la trayectoria de DMO en cada paciente, dato fundamental para valorar, entre otras cosas, la indicación del inicio del tratamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un niño con fracturas de repetición por mínimos impactos siempre debemos valorar la existencia de alguna patología crónica que pueda provocar OP. Sin embargo, también es importante realizar diagnóstico diferencial con el maltrato infantil.

Aunque la causa primaria únicamente debe ser sospechada cuando las formas secundarias han sido excluidas, existen determinadas características fenotípicas que nos podrán orientar a ellas. Así, las escleras azules, los huesos wormianos, la alteración en la formación dentaria y la sordera son típicos de osteogénesis imperfecta. También es importante comprobar la normalidad de los niveles de fosfatasa alcalina, que serán bajos en caso de hipofosfatasa, otra forma de OP primaria que empeora con los bifosfonatos (BF). Ante la sospecha de una determinada forma de OP primaria, se debe realizar estudio genético para confirmarla.

Además, en caso de que no exista una causa conocida de OP secundaria es necesario realizar un cribado de las patologías que pueden provocarla mediante una historia clínica detallada y una exploración minuciosa.

En general, las pruebas complementarias destinadas al despistaje de las causas secundarias irán orientadas según sospecha clínica; sin embargo, existen una serie de determinaciones analíticas básicas que deben ser realizadas en toda OP (Tabla 51.2) para descartar algunos trastornos menos expresivos clínicamente como la leucemia, la celiacía, el hiperparatiroidismo o la hipovitaminosis D.

Si no se encuentra causa que justifique la fragilidad ósea del paciente, se debe considerar la osteoporosis idiopática juvenil, una forma primaria de OP de etiología desconocida y curso autolimitado, que suele aparecer en la infancia tardía o en la adolescencia.

PREVENCIÓN

Los factores que influyen en la formación ósea durante el desarrollo son diversos y se pueden clasificar en factores modificables, parcialmente modificables o no modificables (Tabla 51.3).

En caso de que no se pueda alcanzar el aporte adecuado de calcio a través de la dieta, se recomienda suplementar con calcio, siempre junto con vitamina D. Sin embargo, actualmente no existe una dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D en niños con enfermedades crónicas, que pueden presentar alteraciones en la absorción intestinal, estar sometidos a diferentes tratamientos, etc. Por esta razón se recomienda, en niños

TABLA 51.2. Determinaciones analíticas sistemáticas recomendadas en el despistaje de causas secundarias de osteoporosis.

Estudio de laboratorio	Variables a analizar
Hemograma	
Bioquímica de sangre	Calcio, calcio ionizado, fósforo, magnesio, proteínas totales, creatinina, urea, glucosa, 25 hidroxivitamina D3, PTHi, TSH, T4 libre, antitransglutaminasa IgA + IgA total
Bioquímica de orina de 24 horas	Calcio, fósforo, creatinina, reabsorción tubular de fósforo, sodio
Sistemático de orina	Ca/Creatinina*
Marcadores de remodelado óseo	Fosfatasa alcalina total

*Muestra de micción única, preferiblemente a primera hora de la mañana.

TABLA 51.3. Factores de riesgo de osteoporosis en la infancia.

Modificables	Nutricionales	Ingesta calórica Ingesta proteica Ingesta de calcio Ingesta de fósforo Vitamina D Otros (vitaminas K, grupo B, Mg, K...)
	Estilo de vida	Radiación solar Ejercicio físico Tabaco Alcohol
Parcialmente modificables	Enfermedades de riesgo	Prematuridad Embarazo y lactancia en adolescentes Malabsorción intestinal Fibrosis quística Celiacía Enfermedad Inflamatoria Intestinal Alergias alimentarias Intolerancia crónica a la lactosa Hepatopatía crónica Nefropatía crónica Parálisis cerebrales Enfermedades reumatológicas crónicas...
	Hormonales	Tratamiento con corticoides Hiperparatiroidismo Hipogonadismos....
No modificables	Genética Sexo Raza	

afectos de patologías crónicas con OP o baja DMO para la edad cronológica, suplementar con calcio y vitamina D a las dosis recomendadas en niños sanos y modificar su dosis en función de los niveles de parathormona (PTHi), calciuria y niveles plasmáticos de 25 hidroxivitamina D3

(Tabla 51.4). Estos últimos deben mantenerse por encima de 30 ng/ml en los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de OP. Las recomendaciones para su administración en niños sanos se encuentran recogidas en la tabla 51.5.

TABLA 51.4. Aporte de calcio diario recomendado por el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría.

Edad	Calcio
0-5 meses	200 mg/día
6-12 meses	260 mg/día
1-3 años	700 mg/día
4-8 años	1.000 mg/día
9-18 años	1.300 mg/día

Existen, además, factores no nutricionales que afectan a la formación del hueso. El consumo de tabaco y de alcohol ha demostrado disminuir la adquisición de masa ósea por diversos mecanismos.

Por el contrario, el ejercicio físico ha demostrado favorecer la resistencia del hueso y mejorar el contenido mineral óseo, siendo el ejercicio que soporta peso el más beneficioso.

Los rayos ultravioletas facilitan la transformación de la provitamina D de la piel en su forma activa, aunque también entrañan potenciales riesgos. A este respecto, el mayor consenso alcanzado hasta el momento recomienda una exposición solar moderada (cara y extremidades) de 5-10 min 2-3 veces por semana.

Diferentes fármacos presentan efectos deletéreos para el hueso, en especial los glucocorticoides. Por ello se recomienda mantenerlos el mínimo tiempo posible y acompañarlos de suplementos de calcio y vitamina D si se administran dosis superiores a 5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses.

El uso de BF en la prevención primaria de la OP en el niño es controvertido. Por el momento no existen datos robustos que apoyen su uso y actualmente no se recomiendan, aunque algunos autores defienden su uso en determinadas situaciones.

TRATAMIENTO

El abordaje de la OP infantil secundaria debe ser multidisciplinar, implicando a rehabilitadores, nutricionistas, reumatólogos y endocrinólogos, entre otros.

La optimización de los factores de riesgo en pacientes con OP es una medida necesaria, aunque con frecuencia insuficiente, por ello los BF son cada vez más utilizados.

¿Qué son los BF?

Los BF son análogos sintéticos del pirofosfato, que se unen al hueso a través de una de sus cadenas y al osteoclasto a través de la otra, inhibiendo la resorción ósea. Se concentran selectivamente en el esqueleto, en

TABLA 51.5. Aporte de vitamina D diario recomendado por el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría.

Edad	Vitamina D
0-12 meses	400 UI/día
> 12 meses	600 UI/día

lugares con alta tasa de remodelado, reduciendo la resorción ósea y aumentando la DMO. Su eliminación del tejido óseo es lenta y sus efectos se mantienen durante años tras su administración.

¿Cuándo están indicados?

Se debe valorar su uso cuando se cumplan los criterios diagnósticos de OP, especialmente en aquellos pacientes con fracturas de huesos largos o vertebrales con escaso potencial de recuperación espontánea (edad puberal, persistencia de factores de riesgo, etc.).

En cualquier caso, la indicación de los bifosfonatos en osteoporosis infantil no está recogida en ficha técnica, por lo que, cuando se decida utilizarlos, debe obtenerse el consentimiento informado y la autorización sanitaria pertinente.

¿Qué BF utilizar?

En la actualidad existen tres generaciones de BF, que han ido aumentando progresivamente su potencia antirresortiva. Los de segunda y tercera generación son los de uso más frecuente en pediatría. Algunos se administran por vía oral y otros de forma endovenosa. Los primeros son ampliamente utilizados en OP del adulto; también algunos estudios han demostrado eficacia en OP infantil; sin embargo, no han demostrado potencia suficiente para inducir la remodelación tras una fractura vertebral, como se ha observado con los endovenosos. Por esta razón, actualmente se recomienda usar BF orales en pacientes sin fracturas vertebrales o cuando la vía intravenosa esté contraindicada. Además, no deben administrarse en pacientes con factores de riesgo de esofagitis ni en pacientes que no puedan realizar las recomendaciones básicas para prevenirla (*ver apartado de efectos secundarios*).

Las dosis e intervalos de administración se recogen en la tabla 51.6.

¿Cuáles son sus efectos secundarios?

El efecto adverso más frecuente es el síndrome pseudogripal. Aparece con los BF endovenosos, entre el primer y tercer día del tratamiento, se autolimita en pocos días y tiene escasa recurrencia. En el caso de los BF de

TABLA 51.6. Dosificación de los bifosfonatos más frecuentemente utilizados en pediatría.

Fármaco	Administración	Dosis
Pamidronato (2ª generación)	Intravenoso (Diluir en 100-250 ml de SSF; en 3-4 horas)	< 1 año: 0,5 mg/kg cada 2 meses 1-2 años: 0,25-0,5 mg/kg/día 3 días cada 3 meses 2-3 años: 0,375-0,75 mg/kg/día 3 días cada 3 meses > 3 años: 0,5-1 mg/kg/día 3 días cada 4 meses <i>Dosis máxima:</i> 60 mg/dosis y 11,5 mg/kg/año
Neridronato (3ª generación)	Intravenoso (Diluir en 200-250 ml de SSF; en 3 horas)	1-2 mg/kg/día, cada 3-4 meses
Zoledronato (3ª generación)	Intravenoso (Diluir en 50 ml de SSF; en 30-45 minutos)	0,0125-0,05 mg/kg, cada 6-12 meses <i>Dosis máxima:</i> 4 mg
Alendronato (2ª generación)	Oral	1-2 mg/kg/semana 5 mg/día (< 20 kg); 10 mg/día (> 20 kg) <i>Dosis máxima:</i> 70 mg/semana
Risendronato (3ª generación)	Oral	15 mg/semana (< 40 kg); 30 mg/sem (> 40 kg) <i>Dosis máxima:</i> 30 mg/semana

administración oral, uno de los riesgos potenciales es la esofagitis. Para minimizar su aparición el BF se debe tomar en sedestación, en ayunas, con un vaso de agua, sin masticar el fármaco y sin ingerir ningún alimento durante 30 minutos. Algunos efectos adversos de los BF son independientes de su vía de administración, como las alteraciones iónicas (hipocalcemia, la hipofosforemia e hipomagnesemia), la nefrocalcinosis o el retraso de consolidación del callo de fractura. Para evitar las alteraciones iónicas debemos asegurar unos niveles adecuados de vitamina D y un correcto aporte de calcio antes de iniciar el tratamiento con BF. Se puede ajustar la dosis del BF en las primeras infusiones, en especial en los de mayor potencia antiresortiva como el zoledronato. Se han descrito casos de nefrocalcinosis en pacientes que han recibido de forma sistemática suplementos de vitamina D, planteando la duda de si esta suplementación se debe realizar en todos los pacientes en tratamiento con BF, o si debemos suplementar únicamente a los pacientes con hipovitaminosis D.

El retraso en la formación del callo de fractura tras osteotomías se ha reportado en pacientes con BF, por lo que se recomienda suspender el fármaco de 3 a 4 meses antes de una osteotomía electiva y reiniciarlo cuando el callo esté formado.

Otros efectos adversos observados en adultos son la uveítis, la trombopenia, las úlceras orales, esofágicas y la osteonecrosis mandibular. Pese a que estos efectos no se han observado en población pediátrica, se recomienda realizar una revisión odontológica antes y durante el tratamiento con BF en niños.

La aparición de bandas densas metafisarias en la radiografía de huesos largos es un hallazgo frecuente, que no implica mayor fragilidad ósea ni debe condicionar cambio alguno en nuestra actitud. También se han reportado casos de osteopetrosis y fracturas atípicas en niños que han recibido unas dosis de BF muy superiores a las recomendadas de forma continuada.

En cuanto a los efectos teratogénos observados en modelos animales, hasta la fecha no hay datos que apoyen que esto ocurra en humanos, en los que únicamente se ha observado un incremento de la incidencia de hipocalcemia asintomática en los primeros días de vida. Sin embargo, no existen estudios controlados a este respecto. Así, se debe valorar en cada caso el riesgo/beneficio de mantener el tratamiento con BF durante la gestación, si bien, la mayor parte de los autores recomiendan su suspensión al menos 6 meses antes de la concepción. Además, se recomienda la monitorización de la calcemia de los recién nacidos de madres tratadas con BF antes o durante el embarazo.

Monitorización de la respuesta

En la práctica clínica diaria no existen criterios validados disponibles para definir la respuesta clínica a los BF, sin embargo se han propuesto algunas variables con este fin:

- Clínica: en los pacientes sintomáticos, el tratamiento habitualmente resuelve el dolor en 2-6 semanas cuando es efectivo.
- Radiológica: en caso de fracturas vertebrales se pueden observar datos de remodelado vertebral en

la radiografía simple tras unos meses del inicio del tratamiento. Además, si el tratamiento está siendo efectivo, observaremos cómo se restaura la trayectoria del Z-score de DMO medido mediante DXA, que se recomienda repetir de forma anual (nunca antes de 6 meses).

- Analítica: los marcadores del metabolismo óseo son sustancias liberadas a la circulación durante los procesos de formación y/o resorción del hueso que reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual. En adultos se han utilizado para monitorizar el cumplimiento y la respuesta terapéutica a los BF. Sin embargo, su interpretación en pediatría es muy compleja debido al esqueleto en crecimiento del niño, por lo que en la actualidad no pueden utilizarse para guiar el tratamiento.

¿Cuánto tiempo mantenerlos?

La duración del tratamiento con BF no está establecida y actualmente se basa en recomendaciones de expertos. Algunos autores recomiendan no mantener el tratamiento con BF más de dos años, salvo que persistan fracturas, mientras que otros defienden que únicamente se deben suspender cuando no se hayan producido fracturas en el último año y el Z-score sea superior a -2 DE.

Actualmente se conocen nuevas dianas terapéuticas sobre las que actúan nuevos agentes. Entre estos, el denosumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del ligando del RANKL, tiene ya indicación en la OP del adulto, ha sido utilizado con buenos resultados en osteogénesis imperfecta tipo VI en niños y existen algunos casos publicados de OP infantil secundaria con resultados variables. Existen también otros anticuerpos monoclonales (blosomab, romosozumab...) que actualmente están en estu-

dio en adultos, con resultados prometedores. Todos ellos podrían constituir alternativas futuras de tratamiento en OP infantil secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Cairoli E, Zhukouskaya V, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Perspectives on osteoporosis therapies. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38: 303-11.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 2359-81.
- Galindo Zavala R, Nuñez Cuadros E, Díaz Cordoves-Rego G, Urda Cardona AL. Advances in the treatment of secondary osteoporosis. *An Pediatr*. 2014; 81: 399 e107.
- Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014; 17: 219-24.
- Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 3255-63.
- Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric osteoporosis: diagnosis and treatment considerations. *Drugs*. 2017; 77: 679-95.
- Martins A, Monjardino T, Nogueira L, Canhao H, Lucas R. Do bone mineral content and density determine fracture in children? A possible threshold for physical activity. *Pediatr Res*. 2017; 82: 396-404.
- Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Sifariakas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54: 223-33.
- Vasikaran SD, Chubb SA, Schneider HG. Towards optimising the provision of laboratory services for bone turnover markers. *Pathology*. 2014; 46: 267-73.
- Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 2147-79.

Dolor musculoesquelético. Dolor crónico y síndromes de sensibilización central. Osteocondrosis

Andrea García Valle, Raúl Veroz González

INTRODUCCIÓN

El dolor musculoesquelético (DME) es frecuente en niños y adolescentes, y es una causa habitual de consulta médica. En la mayoría de los casos tiene carácter benigno, pero un porcentaje variable puede desarrollar un síndrome de dolor crónico que puede interferir en la calidad de vida. Dentro de las etiologías más frecuentes en la práctica clínica habitual se encuentran los dolores de crecimiento, suceden habitualmente en los periodos de crecimiento acelerado de la infancia, generalmente nocturnos y de predominio en miembros inferiores, no precisan de tratamiento específico salvo el sintomático y suelen ceder espontáneamente. En otras ocasiones el DME puede ser una manifestación de una enfermedad sistémica, de naturaleza inflamatoria, como la artritis idiopática juvenil y de otras conectivopatías, o neoplásica, como la leucemia linfóide aguda o el neuroblastoma. Otra de las patologías causantes de DME es la distrofia simpático refleja, trastorno neuropático en el que está implicado el sistema nervioso autónomo, que aunque no es una entidad especialmente frecuente, el retraso diagnóstico puede condicionar sufrimiento del paciente. Generalmente se puede manifestar como dolor ardiente, hiperalgesia y alodinia, de manera ocasional acompañado de trastornos de la coloración y temperatura de la localización afecta. Ante un cuadro de DME se deben considerar estas patologías y realizar un diagnóstico diferencial adecuado. Es preciso tener en cuenta determinados signos de alarma que nos pudieran orientar hacia una patología potencialmente grave (Tabla 52.1).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que entre un 10-20% de los niños en edad escolar presentan DME. Las mujeres presentan el dolor con mayor frecuencia que los varones, niñas (8,8%) vs niños (3,9%) y el pico de mayor incidencia son los 13-14

TABLA 52.1. Signos de alarma.

Dolor de características inflamatorias
Impotencia funcional
Rigidez matutina
Dolor nocturno que no se alivia con analgésicos
Inflamación articular
Rigidez articular
Hipersensibilidad ósea
Debilidad muscular
Alteración pondoestatural
Alteraciones analíticas
Tumefacción partes blandas, osteopenia, líneas metafisarias radiolucientes.

años. El DME presenta una clara relación con la edad, de manera que según aumenta esta se incrementa el número de niños con DME.

ABORDAJE CLÍNICO-TERAPÉUTICO

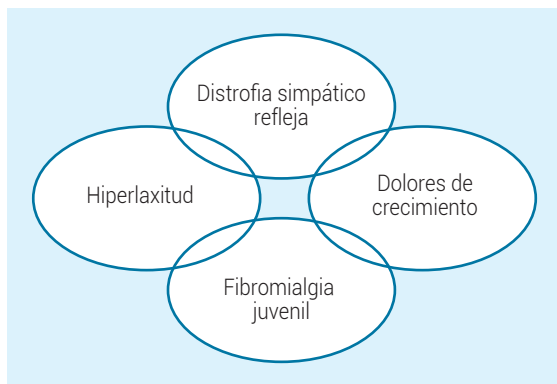
La etiología de estas entidades que causan dolor es desconocida. El diagnóstico diferencial del DME es amplio, requiriéndose la realización de una historia minuciosa (Tabla 52.2) y exploración adecuadas para evitar diagnósticos erróneos (Tabla 53.3).

El DME tiende a cronificarse en muchas ocasiones, comprometiendo tanto la calidad de vida del niño como la de su entorno cercano. El tratamiento debe ser multidisciplinar, contemplando la educación, empleo racional de fármacos y la intervención psicológica.

Algunos de estos síndromes tienen similares características en la expresión de su cuadro clínico, incluso en el

TABLA 52.2. Recogida de información.

Anamnesis
Fiebre
Antecedentes traumáticos
Localización
Patrón doloroso
Exploración
Inspección general
Palpación
Examen articular
Examen articular indirecto (dismetrías)

**FIGURA 52.1.**

manejo terapéutico, lo cual sugiere cierta superposición entre ellos (Fig. 52.1).

SÍNDROME DE DOLOR DIFUSO IDIOPÁTICO. SÍNDROMES DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

Fibromialgia juvenil/Síndrome de dolor crónico generalizado

Un grupo importante de procesos caracterizados por dolor no inflamatorio lo constituyen los síndromes de sensibilización central o de amplificación del dolor entre los que podemos destacar la fibromialgia juvenil (FMJ).

Podríamos definir la fibromialgia (FM) como una forma de reumatismo extraarticular caracterizada por la existencia de DME difuso, de origen no articular, crónico y benigno, que suele acompañarse de fatiga, rigidez matutina (generalmente localizada en manos) y trastornos del sueño, que a menudo repercute en la calidad de vida del niño y su familia. Estos síntomas se acompañan de la existencia de determinadas áreas anatómicas específicas,

TABLA 52.3. Dolor musculoesquelético de origen no inflamatorio: etiologías.

Hiperlaxitud articular	Síndrome de hiperlaxitud ligamentosa Luxación recurrente de rótula <i>Genu recurvatum</i>
Síndromes asociados a sobreuso	Fracturas de estrés Síndromes patelofemorales Tenosinovitis
Osteocondritis	Enfermedad de Perthes Enfermedad de Osgood-Schlatter
Asociados a traumatismos	Osteocondritis disecante Artritis traumática
Síndromes de sensibilización central	Síndrome de fibromialgia Síndrome de fatiga crónica Síndrome del intestino irritable Cefalea tensional - Migraña Disfunción temporomandibular Síndrome de dolor miofascial Síndrome de sensibilidad química múltiple Síndrome de piernas inquietas Dismenorrea primaria Estrés postraumático

sensibles a la palpación, denominadas "puntos dolorosos" (*tender points*) (Tabla 52.4).

Etiopatogenia

La causa sigue siendo desconocida pero, en la actualidad, las teorías más recientes apuntan hacia un problema de sensibilización central con una alteración de los neurotransmisores como base fisiopatológica en esta enfermedad. En estos pacientes se ha observado un descenso en las concentraciones de noradrenalina, serotonina o GABA y un aumento de sustancia P y glutamato.

En la etiopatogenia de la FM se han barajado hipótesis de todo tipo, que incluyen: factores genéticos (tiene una base genética demostrada con una agregación familiar importante), ambientales, infecciosos, trastornos neuroendocrinos y autoinmunes, alteraciones del sistema nervioso autónomo, trastornos del metabolismo oxidativo, trastornos del sueño, alteraciones psicosociales, etc.

Es conocido que varios factores estresantes como traumatismos físicos o psicológicos, cirugías o infecciones pueden desencadenar el cuadro clínico en un paciente susceptible.

Epidemiología

La FMJ es una entidad poco conocida, pero podemos decir que no es infrecuente.

TABLA 52.4. Puntos dolorosos (*tender points*) en la fibromialgia.

Occipucio: base posterior del cráneo en la Inserción de los músculos suboccipitales
Columna cervical: cara anterior de las apófisis transversas de C5-C7
Trapecio: punto medio del borde superior
Supraespinoso: borde medial de la espina de la escápula
2ª costilla: inserción del pectoral en la unión costocondral
Epicóndilo: distal a 2 cm de distancia
Glúteo medio: en cuadrante superoexterno de la nalga
Trocánter mayor: posterior a la prominencia trocantérea
Rodilla: almohadilla grasa en el aspecto medial de la interlínea articular

En estudios internacionales, la incidencia es del 1,2% y la prevalencia oscila entre 1,3% y el 6,2%. Es más frecuente en mujeres y más aún en hijas de madres que sufren FM u otros procesos de sensibilización central. La edad de presentación más habitual está entre los 13 y los 15 años. Por lo que respecta a la raza, los niños y adolescentes negros presentan la enfermedad con menor frecuencia que el resto de población. Cerca de un 25% de casos de FM del adulto empezaron ya en la edad infantil.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas. El paciente suele expresar dolor generalizado en todo el cuerpo, afectando a ambos hemisferios y al esqueleto axial. Las áreas más frecuentemente comprometidas son: región lumbar, cervical, hombros, caderas, rodillas, manos y caja torácica. El dolor experimentado puede verse modulado por factores como el grado de actividad física, ansiedad, estrés y cambios climáticos.

La astenia se presenta con mucha frecuencia, se trata de un cansancio, sensación de fatiga o falta de energía que limita la realización de las actividades diarias.

Las alteraciones del sueño de estos pacientes suelen ser variables de unos a otros, desde la dificultad para conciliarlo, tener sueño agitado y superficial, entrecortado, hasta dormir pocas horas consecutivas. En cualquier caso, es un sueño no reparador, el niño se levanta con la sensación de no haber descansado.

La rigidez articular se presenta principalmente por la mañana, o después de periodos de reposo prolongado. Los movimientos se realizan con dificultad debido a la sensación de entumecimiento o hinchazón de algunas

articulaciones. Es característico que no dure más de 30-40 minutos.

Otros síntomas: puede asociarse dolor abdominal difuso recurrente, cefalea, alteraciones cognitivas, alteración del estado de ánimo, sequedad ocular, dolor mandibular e incluso pueden presentar trastornos de la alimentación, tales como anorexia e hiperfagia. Estos cuadros dolorosos posiblemente corresponden a expresiones diferentes de un mismo trastorno.

Exploración física

El hallazgo clave es exploratorio. No existe, por tanto, un diagnóstico de confirmación.

Es característico el dolor que presentan a la palpación sobre múltiples puntos característicos, *tender points*, (Tabla 52.4) que provocan en muchas ocasiones una respuesta exagerada por parte del niño ("alodinia") en forma de retirada. Los puntos dolorosos deben palparse con el pulgar, imprimiendo una fuerza (2-3 kg/cm²), intercalando con la palpación de zonas corporales en las que no se produzca esta respuesta.

Debemos tener en cuenta que la exploración es menos significativa que en los adultos, pues en muchas ocasiones los llamados "puntos sensibles" que utilizamos para la clasificación de los cuadros de FM no son tan concretos en los niños, en los cuales, además, es mucho más difícil realizar una cuantificación del dolor.

Otros hallazgos menos frecuentes son cambios de coloración cutánea e incluso fenómeno de Raynaud, que traducen un fenómeno de hiperreactividad vascular cutánea.

Exploraciones complementarias

De forma característica, tanto los exámenes de laboratorio como las pruebas de imagen no resultan de utilidad para el diagnóstico. En algunas series de pacientes con FM, se han documentado alteraciones polisomnográficas que demuestran alteraciones en la fase REM del sueño que son consideradas por algunos autores como características de la enfermedad.

Los estudios complementarios se recomiendan para descartar otras patologías, sobre todo si el cuadro clínico es de presentación aguda o con un curso clínico atípico. De acuerdo a los diagnósticos diferenciales planteados, se recomiendan: hemograma con reactantes de fase aguda (PCR y VSG), bioquímica elemental con hierro y ferritina, CPK, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, serología de virus habituales y hormonas tiroideas. Puede requerirse un estudio radiológico simple y ecografía musculoesquelética, eventualmente, gammagrafía ósea, polisomnografía y electromiografía dependiendo de los hallazgos encontrados en la exploración física.

Diagnóstico

Es un diagnóstico clínico, es fundamental realizar una minuciosa historia clínica, seguido de un completo examen físico, solicitar las pruebas complementarias que consideremos necesarias y establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades. Se basa en la constatación de los siguientes apartados:

- Dolor generalizado.
- Duración al menos 3 meses.
- Dolor a la palpación en al menos 11 de los 18 puntos característicos.
- Exploraciones complementarias normales.
- Exclusión razonable de otras patologías.

Para realizar el diagnóstico se han utilizado criterios de clasificación, como los propuestos por Yunus (1985) para la fibromialgia juvenil y los del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990. También se ha elaborado la *Guía diagnóstica para la fibromialgia juvenil primaria* (Yokohama, 2009).

Es importante analizar algunos puntos específicos como:

- Características del dolor (cronología y cualidades, variaciones diarias del dolor y factores que lo exacerban, naturaleza y localización del dolor).
- Presencia de síntomas sistémicos asociados (la presencia de anemia o leucocitosis, elevación de PCR).
- Antecedentes familiares de enfermedad musculoesquelética o de dolor crónico.
- Factores sociales y emocionales que rodean al niño (nivel socioeconómico, nivel de instrucción de los padres, relación padre-hijo).
- Escolaridad.
- Antecedentes personales: desarrollo madurativo, enfermedades o cirugías previas.

Ante todo cuadro de dolor difuso persistente deben descartarse, principalmente: enfermedad sistémica de tipo inflamatorio (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, miopatías, vasculitis, etc.), neoplasias (como la leucemia linfoblástica aguda) y trastornos endocrinos, como la miastenia gravis juvenil o el hipotiroidismo.

Es importante tener en cuenta que los niños y adolescentes con procesos inflamatorios también pueden desarrollar dolor de características mecánicas secundario a trastornos de alineamiento, déficit neuromuscular o propioceptivo, crecimiento rápido o un cambio en el nivel de actividad física.

Tratamiento

El manejo adecuado de la FMJ requiere un abordaje integral contemplando los siguientes apartados:

- Educación sobre la enfermedad, informando sobre todos sus aspectos convenientemente, tanto a niños

y adolescentes, como a sus padres, para mejorar el conocimiento de la enfermedad y su abordaje a largo plazo dada la cronicidad de este proceso. En muchas ocasiones, la modificación de determinados hábitos de vida puede contribuir a la mejoría del dolor y de los trastornos del sueño.

- Realización de ejercicio físico regular de predominio aeróbico para mejorar los síntomas generales, reducir el dolor y aumentar la calidad de vida.
- Relajación: las técnicas de relajación individuales o en grupo pueden en muchos casos aliviar la sintomatología general y dolorosa de nuestros pacientes.
- Psicoterapia: la intervención por un psicoterapeuta siempre es recomendable. El empleo de terapia cognitivo-conductual puede resultar de interés en muchos casos, dado que pretende disminuir la experiencia dolorosa sobre la base de propiciar el conocimiento de los factores desencadenantes del dolor y de las respuestas ante el mismo para aprender a modificarlos.
- Fármacos: el tratamiento farmacológico se basa en el empleo de analgésicos y antiinflamatorios para intentar controlar el dolor en algunas fases de la enfermedad, aunque a largo plazo, por lo general, resultan ineficaces. Los relajantes musculares y psicofármacos de entrada no están indicados, reservándose para casos seleccionados. Antidepresivos tricíclicos, como: amitriptilina, inhibidores de la recaptación de serotonina, neurolépticos y antiepilépticos se han empleado con diferente éxito en algunos pacientes.

Al no existir un tratamiento específico para la FMJ, deben considerarse como objetivos: la obtención de un sueño reparador, la práctica de ejercicio aeróbico como hábito de vida y el manejo del estrés, para mejorar los síntomas y la calidad de vida, y evitar la progresión hacia la cronicidad.

Pronóstico

La FMJ es un trastorno con tendencia a la cronicidad, que puede tener consecuencias en el desarrollo psicosocial de los pacientes y que implica, en muchas ocasiones, una difícil transición hacia la vida adulta.

Los mejores resultados se obtienen cuando todos los implicados en el abordaje de la enfermedad estén familiarizados con los objetivos terapéuticos que incluyen la educación al paciente y su familia, la terapia física, farmacológica, la intervención psicológica y social.

Síndrome de fatiga crónica

El síndrome de fatiga crónica es un trastorno caracterizado por cansancio o fatiga importante que se prolonga en el tiempo, sin causa conocida aparente y que interfiere en las actividades cotidianas del niño o adolescente.

La etiología es desconocida, habiéndose involucrado factores psicológicos (algunos presentan un cuadro depresivo, de ansiedad o algún trastorno de la personalidad) infecciosos (virus de Epstein-Barr entre otros), inmunoalérgicos, etc.

Como síntomas acompañantes, destacan: malestar general, trastornos del sueño y dolores a múltiples niveles.

En la exploración física, no se obtienen hallazgos relevantes, aunque en ocasiones se objetiva faringitis, adenopatías, aumento de la temperatura corporal, etc.

Las exploraciones complementarias no son de ayuda diagnóstica, pero sirven para descartar otros procesos.

Como consecuencia de que la causa no puede ser identificada y dado que existen controversias acerca de sus posibles causas, el tratamiento debe realizarse de forma individualizada considerando imprescindible el apoyo psicológico.

Síndrome de dolor miofascial

Los síndromes miofasciales provocan dolor generalizado que se ubica en el territorio del músculo comprometido, con frecuencia existe el antecedente de un traumatismo local o un antecedente de sobreuso, la musculatura que más se afecta es la cervical, los trapecios y la musculatura espinal alta.

En resumen: el término de dolor miofascial se reserva para aquellos cuadros dolorosos circunscritos a un área determinada, sin que pueda objetivarse una patología concreta y definida en esa localización. Algunos autores la consideran una forma localizada de fibromialgia.

OSTEOCONDROSIS

Las osteocondrosis son alteraciones no inflamatorias ni infecciosas del crecimiento óseo en diversos centros de osificación. Integran un conjunto heterogéneo de enfermedades que comparten un trastorno de la osificación endondral propio del hueso en crecimiento, por ello se producen durante el período de máxima actividad del desarrollo y afectan las epífisis.

Este trastorno puede verse en todos los centros de crecimiento del esqueleto, tanto epífisis, apófisis como fisis. Las apófisis durante la pubertad están en constante tensión puesto que el hueso está en una fase acelerada de crecimiento y el hueso puede crecer a un ritmo más acelerado de lo que lo hacen tendones y músculos. Además están más expuestas a traumatismos, especialmente en edades infantiles y adolescentes, donde la actividad física es mayor.

Etiología

La etiología es generalmente desconocida. Pueden identificarse tanto factores endógenos como exógenos.

- Algunos de los trastornos tienen un componente familiar, por lo que se postulan factores genéticos, aunque no están claramente identificados.
- Trastornos circulatorios que condicionan un déficit de vascularización de los núcleos de osificación endondral.
- Infecciones.
- Factores patogénicos traumáticos/biomecánicos (fuerzas de compresión y carga, como en el Perthes, microtraumatismos de repetición como en el Kienböck, fuerzas de tracción o distensión como en el Osgood-Schlatter o traumatismos en las etapas finales del proceso como en la enfermedad de Hass).
- Miscelánea: en el contexto de otras enfermedades como el hipotiroidismo, déficits nutricionales, mucopolisacaridosis, etc.

Patogenia

En definitiva cualquiera de las causas descritas pueden propiciar que una zona del cartílago del crecimiento no reciba vascularización. Se produce un fallo focal en la osificación endondral y, por tanto, no se osifica. A partir de aquí pueden suceder tres opciones:

- Que el fragmento no osificado sea pequeño, se revascularice y se restituya a hueso sano.
- Que el fragmento sea más grande y no se osifique, pero permanezca dentro del hueso y no dé lugar a alteraciones patológicamente destacables.
- Que el fragmento no se osifique y en el proceso de crecimiento del hueso permanezca en contacto con la articulación o con inserciones tendinosas y termine provocando fragmentos desprendidos del lecho donde inicialmente se encontraba.

Las osteocondrosis difieren en su localización anatómica, evolución y pronóstico (Tabla 52.5).

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica fundamental es el dolor. Por lo general, suele ser localizado y ocasionalmente puede asociar tumefacción. El diagnóstico se basa en la clínica y se confirma con pruebas de imagen (radiología/RM/artroscopia).

Las osteocondrosis pueden afectar, como hemos dicho, a cualquier centro de osificación del esqueleto, generalmente vienen definidas por un epónimo por cada una de las localizaciones afectadas (Tabla 52.6). En común tienen el síntoma guía, que suele ser el dolor, pero difieren entre ellas en función de la causa, localización, tratamiento, pronóstico y evolución. Las áreas que se afectan con mayor frecuencia son la tuberosidad anterior de la tibia, el calcáneo, la base del quinto metatarsiano y el polo inferior de la rótula.

TABLA 52.5. Osteocondrosis: clasificación y patogenia.

	Articulares	No articulares	Fisarias
Patogenia	Lesión de vasos epifisarios. Necrosis de las capas profundas de condrocitos (condrogénesis), cese de la formación ósea en el interior del núcleo epifisario (osteogénesis).	Fuerzas excesivas (tracción/distensión). Los cartílagos de crecimiento afectados se localizan en inserciones tendinoligamentosas potentes. Crecimiento anárquico/microfracturas/calcificaciones/fragmentación	Alteración de la fisis con afectación parcial/total el crecimiento longitudinal del hueso.
Clínica	Dolor/limitación de la movilidad. Evolución crónica. Artrosis.	Dolor/inflamación. Cede con el reposo. Autolimitado (fin del crecimiento).	Hipometrías/deformidades
Secuelas	Deformidad/congruencia		Hipometrías/deformidades
Tratamiento		Sintomático	

TABLA 52.6 Osteocondrosis: localización por sitio anatómico.

Nombre	Localización
Enfermedad de Hass	Cabeza del húmero
Enfermedad de Panner	<i>Capitulum</i>
Enfermedad de Preiser	Escafoides carpiano
Enfermedad de Braisford	Cúpula radial
Enfermedad de Kienböck	Semilunar
Enfermedad de Scheuermann	Platillos vertebrales
Enfermedad de Van Neck	Sindesmosis isquiopúbica
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Cabeza femoral
Enfermedad de Sinding-Larsen-Johanson	Tendinitis infrapatelar
Enfermedad de Osgood-Schlatter	Tuberosidad anterior tibia
Enfermedad de König	Osteocondritis disecante cóndilo femoral
Enfermedad de Blount	Segmento proximal de la tibia
Enfermedad de Köhler	Escafoides tarsiano
Enfermedad de Freiberg	Cabeza de 2º MT
Enfermedad de Sever	Calcáneo

Pronóstico

Estas manifestaciones se presentan con mayor frecuencia en niños en periodos de crecimiento acelerado, como la adolescencia o en niños que realizan práctica deportiva, ya que el sobreuso es una de las causas más comúnmente involucradas. Las lesiones se producen cuando el sobreuso excede la capacidad de recuperación del organismo. En la mayoría de los pacientes las lesiones son autolimitadas y mejoran con la maduración de las apófisis, pero la intensidad de las mismas, la duración y la magnitud del entrenamiento deben ser consideradas y

las modificaciones de estos factores son necesarias no solo para el tratamiento, sino también para la prevención.

A continuación pasamos a detallar las características y abordaje de cada una de las osteocondrosis más frecuentes.

Enfermedad de Panner

La enfermedad de Panner afecta al *capitulum* o cóndilo de paleta humeral, generalmente sucede en niños menores de 10 años, se presenta con dolor y limitación



FIGURA 52.2. A) Radiología enfermedad de Osgood-Schlatter: fragmentación de la tuberosidad anterior de la tibia. B) Radiología enfermedad de Sever: epífisis calcánea hiperdensa fragmentada o de bordes irregulares.

de la articulación del codo, preferentemente en el brazo dominante aunque no suele existir un antecedente traumático previo. La duración puede ser de varias semanas a meses y generalmente cura sin secuelas tras uno/dos años cuando finaliza la maduración del hueso.

Enfermedad de Hass

A diferencia de la enfermedad de Panner, la enfermedad de Hass u osteocondritis disecante del *capitulum* no afecta al cartilago de crecimiento, se presenta en niños mayores una vez finalizada la maduración de la epífisis y se han fusionado los cartílagos de crecimiento. Suele existir un antecedente traumático previo y se presenta en adolescentes que realizan práctica deportiva. La clínica se manifiesta igualmente con dolor en codo que puede asociar inflamación o incluso bloqueo y los hallazgos radiológicos pueden ser similares a los que se visualizan en la enfermedad de Panner.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

La enfermedad de Perthes es la isquemia de la extremidad proximal de la cadera. Puede darse desde edades tempranas hasta poco antes de la adolescencia, aunque es más frecuente desde los 4 a los 8 años. Generalmente es unilateral y se presenta más frecuentemente en varones (4:1). Se manifiesta como dolor unilateral de cadera que puede irradiarse hasta la rodilla, acompañado de claudicación de la marcha. Existen cuatro estadios evolutivos:

1. Fase inicial de falta de riego sanguíneo a la cabeza femoral, con la consiguiente necrosis del tejido óseo en algunas porciones del hueso. Radiográficamente se manifiesta como pérdida de la esfericidad de la misma. Esta fase puede durar desde varios meses hasta un año.

2. Fase de fragmentación. El organismo elimina el tejido necrosado y lo reemplaza con células óseas nuevas. Puede existir todavía dolor articular y cierto grado de limitación. Esta fase puede durar desde 1 hasta 3 años.
3. Fase de osificación. La cabeza del fémur continúa cicatrizando y reosificando el tejido dañado con tejido óseo nuevo, radiológicamente va recuperando su esfericidad. Esta fase dura entre 1 y 3 años.
4. Fase de curación. Las células óseas normales reemplazan a las células óseas nuevas. Esta última fase puede durar algunos años hasta completar el proceso de curación.

Es necesario establecer diagnóstico diferencial con la artritis séptica de cadera (más frecuente en edades más tempranas, lactantes), y con la sinovitis transitoria de cadera (diagnóstico de exclusión).

Existen factores predisponentes para la enfermedad de Perthes y que además condicionan un peor pronóstico: obesidad, retraso en la edad ósea, tabaquismo pasivo, coagulopatías, etc.

Enfermedad de Osgood-Schlatter

Es una de las osteocondrosis más frecuentes. Suele afectar a adolescentes y más frecuentemente en varones y de manera unilateral. Se produce por la tracción repetitiva sobre una apófisis inmadura. El dolor se desencadena generalmente tras práctica deportiva, pero puede mantenerse una vez finalizada esta. Se caracteriza por dolor y tumefacción en la tuberosidad anterior de la tibia. Factores predisponentes pueden ser alteraciones en alineación de la rodilla, ya sea rótula alta, hiperpresión rotuliana externa, cuádriceps hipertrófico o torsión tibial externa.

En la radiografía se suele ver una fragmentación de la tuberosidad anterior de la tibia (Fig. 52.2), aunque esta imagen puede verse también como variante de la

normalidad, por lo que el diagnóstico es eminentemente clínico. Suele autolimitarse con el tiempo en 1-2 años cuando finaliza el crecimiento y se alcanza la madurez esquelética. El tratamiento comprende analgésicos, AINE y frío local tras la práctica deportiva. No se recomiendan infiltraciones con esteroides. La cirugía se reserva en los casos refractarios cuando existe un osículo sintomático desprendido que no se soluciona tras el tratamiento conservador y una vez finalizado el crecimiento.

Cuando se afecta el polo inferior de la rótula la osteocondrosis adopta el epónimo de enfermedad de Sinding-Larsen-Johansson, se asocia a actividades físicas repetitivas como correr, saltar o subir escaleras. El tratamiento es conservador y sintomático.

Enfermedad de König: osteocondritis disecante de rodilla

Cuando un área del cartílago articular y hueso subcondral se ablanda y se desprende del cóndilo femoral se convierte en un cuerpo libre articular, sucede entonces una osteocondritis disecante. La gran mayoría de estas lesiones suceden en el cóndilo medial femoral. La causa no está bien establecida porque no siempre se identifican antecedentes traumáticos o práctica deportiva previa. Se manifiesta como dolor inespecífico de rodilla que empeora con la actividad y al subir bajar escaleras, pudiendo llegar a crisis de bloqueo en caso de que el fragmento esté libre. En la radiografía suele visualizarse bien aunque cuando se presenta en determinadas localizaciones de difícil visualización en Rx simple, a veces es necesaria la realización de una RM para confirmar el diagnóstico y determinar el estadio y extensión de la lesión. El tratamiento durante la fase de crecimiento es observación y restricción de la actividad física. La mayoría de las lesiones cicatrizan al cabo de varios meses, pero en casos más graves a veces es necesaria la artroscopia para limpiar, perforar, fijar o extraer los fragmentos libres.

Enfermedad de Köhler

El escafoides tarsiano es el hueso del pie que más tardíamente finaliza su maduración, y además se osifica más tarde en varones que en mujeres, por lo que es más susceptible de compresión mecánica y sufrir osteocondrosis. Suele suceder en niños entre 2 y 7 años y más frecuentemente en varones por lo explicado anteriormente. Se manifiesta como dolor en antepie a veces acompañado de tumefacción. Radiológicamente se visualiza como colapso, aplanamiento o irregularidad cortical del escafoides. Generalmente tiende a la curación con el paso del tiempo, incluso recuperando la arquitectura del hueso. En cuanto al tratamiento es recomendable la restricción de la movilidad durante la fase de mayor dolor.

Enfermedad de Freiberg o Köhler II

Con más frecuencia es la cabeza del segundo metatarsiano que más se afecta, se postula que la causa es el estrés repetitivo sobre la misma. Suele aparecer en adolescentes después de actividad física o largas caminatas. Radiológicamente se manifiesta como un aplanamiento de la cabeza del segundo metatarsiano. El tratamiento generalmente es conservador y sintomático, uso de calzado de pala ancha y plantillas de descarga. En caso de fracaso de tratamiento conservador existen técnicas quirúrgicas como descompresión de la cabeza, desbridamiento articular, injerto subcondral, osteotomía de cuña dorsal y artroplastias con resultados no muy buenos en la literatura.

Enfermedad de Sever

Es la apofisitis de la inserción del tendón de Aquiles a nivel del calcáneo. Es más frecuente en niños entre 7 y 10 años y la manifestación principal es dolor mecánico en el talón. Puede aparecer en cualquier niño, pero existen factores predisponentes como las alteraciones de la estática del pie (pie pronado, pie plano o cavo), dismetrías de MM.II. o sobrepeso u obesidad. En la radiología suele verse una fragmentación de la apófisis del calcáneo (Fig. 46.2). El tratamiento suele ser sintomático con analgésicos, AINE, frío local, evitar la práctica deportiva en las fases más agudas del dolor, evitar el caminar descalzo y sobre superficies duras, además de medidas físicas como el uso de taloneras, estiramientos, etc.

CONCLUSIONES

- El DME es un motivo frecuente de consulta en la población pediátrica.
- Es muy importante efectuar una adecuada investigación diagnóstica para establecer la causa de dolor crónico, ya que tiene múltiples causas en la edad pediátrica. Muchas veces el seguimiento del paciente permite aclarar el diagnóstico.
- Existen síndromes de sensibilización central en niños, entre los que se encuentran la fibromialgia, la fatiga crónica y el dolor miofascial, entre otros.
- La FMJ es una entidad poco conocida, de causa desconocida, con múltiples manifestaciones clínicas, de diagnóstico clínico, con tendencia a la cronicidad y tratamiento multidisciplinar, cuyo objetivo fundamental es conseguir un sueño reparador y buena calidad de vida en niños.
- Las osteocondrosis son trastornos del esqueleto inmaduro en crecimiento. En todas ellas parece existir un denominador común que es una falta de aporte vascular durante la osteogénesis.
- La tendencia normal de las osteocondrosis es la curación espontánea cuando termina la fase de desarrollo,

pero alguna puede dejar secuelas por deformaciones producidas durante el estadio de fragilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Chambers HG, Shea KG, Anderson AF, Brunelle TJ, Carey JL, Ganley TJ, et al. Diagnosis and treatment of osteochondritis dissecans. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19: 297-306.
- De Inocencio Arocena J. Dolor musculoesquelético en pediatría de atención primaria. Etiología y orientación diagnóstica. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104: 275-83.
- Doyle SM, Monahan A. Osteochondroses: a clinical review for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 41-6.
- Espada G, Maragón Gutiérrez C, Rosé CD. Manual práctico de reumatología pediátrica. 1ª ed. Buenos Aires: Nobuko; 2006.
- López Robledillo JC. Dolor reumático en el paciente pediátrico: osteocondrosis. En: Tornero Molina J, Blanco García FJ (editores). *Tratado de enfermedades reumáticas de la SER*. 7ª ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2018.
- López Robledillo JC. Síndrome del dolor musculoesquelético en la edad pediátrica. *Pediatr Integral*. 2013; XVII: 15-23.
- Tornero Molina J, Blanco García FJ. *Tratado de enfermedades reumáticas de la SER*. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
- Ytrehus B, Carlson CS, Ekman S. Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Vet Pathol*. 2007; 44: 429-48.

Enfermedades simuladoras de patología reumática en la infancia

Rafael Díaz-Delgado Peñas, Ana Isabel Turrión Nieves

Existen múltiples enfermedades en la edad pediátrica que, al tener en común síntomas como dolor, fiebre, tumefacción articular, deformidad ósea, alteraciones cutáneas u oculares, pueden simular o confundirse con enfermedades reumáticas.

Fundamentalmente son enfermedades oncohematológicas, infecciones, enfermedades por depósito las que remedan alteraciones reumáticas; por ello debemos descartarlas, ya que el manejo terapéutico será claramente distinto de unos casos a otros.

Si bien, la artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuente en la infancia, para realizar su diagnóstico es preciso excluir la posible existencia de estas enfermedades imitadoras. Diferentes condiciones no asociadas a autoinmunidad, como traumatismos, enfermedades por sobreuso, alteraciones estructurales del colágeno o enfermedades de depósito que pueden implicar a huesos, músculos, vasos sanguíneos y otros puntos diana de la economía y pueden simular enfermedades inflamatorias musculoesqueléticas como la AIJ.

A continuación se revisan las patologías que con mayor frecuencia pueden simular patología reumática en niños y adolescentes.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Las enfermedades oncohematológicas pueden debutar con síntomas musculoesqueléticos como dolor y tumefacción articular. La presencia de síntomas generales, con fiebre, astenia y déficit pondoestatural nos obligará a tener presente un proceso oncohematológico.

Hemopatías malignas

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna hematológica que con mayor frecuencia presenta manifestaciones musculoesqueléticas en su debut. El niño puede presentar **artralgias/artritis** con un patrón

aditivo o migratorio que en ocasiones se acompaña de fiebre y puede simular una AIJ sistémica. La presencia de una **monoartritis en articulaciones poco habituales** al debut de una AIJ, como el hombro o la cadera, nos obliga a plantear la posibilidad de una leucosis. El **dolor óseo o articular intenso** ya sea localizado o difuso, muchas veces nocturno, pero por lo general desproporcionado con respecto al grado de tumefacción articular, nos debe hacer sospechar la posibilidad de una LLA, especialmente si están presentes síntomas generales como fiebre, astenia, déficit pondoestatural, etc. El origen del dolor puede ser debido a infartos, periostitis o invasión de células malignas. En la analítica es frecuente observar alguna anormalidad como leucopenia y/o trombopenia. La radiología convencional puede poner de manifiesto osteopenia y bandas radiodensas metafisarias como hallazgos característicos.

Ante la sospecha de una leucosis se realizará una derivación urgente al oncohematólogo que realizará inicialmente exploraciones como la punción/biopsia de médula ósea, y estudios de imagen para valorar la naturaleza y extensión del proceso patológico.

Es importante recalcar que en pacientes con sospecha diagnóstica de AIJ de inicio sistémico puede plantearse la realización de un estudio de médula ósea previo al inicio de tratamiento con glucocorticoides y/o terapia biológica para descartar la posibilidad de un proceso oncohematológico simulador.

Hemoglobinopatías

Procesos como la **drepanocitosis (anemia de células falciformes)** y algunos **síndromes talasémicos** pueden cursar con manifestaciones musculoesqueléticas. En la actualidad debido a los movimientos migratorios, es más probable observar estos cuadros en nuestro medio.

La manifestación clínica más frecuente en la drepanocitosis son los episodios de dolor en forma de crisis

por las lesiones isquémicas provocadas consecuencia de la obstrucción de la microcirculación por hematíes alterados.

Aproximadamente la mitad de los individuos con enfermedad homocigótica con Hb S experimentan crisis vasooclusivas. La frecuencia de la crisis es muy variable con un patrón típico para cada enfermo.

El dolor puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo huesos, articulaciones y tejidos blandos. Las crisis de dolor comienzan repentinamente pudiendo durar horas o incluso días y terminar tan abruptamente como comenzaron. El llanto o irritabilidad puede ser la manifestación equivalente al dolor en niños pequeños. En menores de 2-3 años es característica la dactilitis en dedos de manos y/o pies ("síndrome de mano-pie") y a medida que el niño crece, el dolor puede presentarse en huesos largos de las extremidades. Durante la adolescencia, el dolor suele referirse a los cuerpos vertebrales, especialmente en la región lumbar.

Los cambios de temperatura (sobre todo el frío), deshidratación o hipoxemia pueden actuar como desencadenantes de las crisis.

Muchos pacientes experimentan dolor crónico de baja intensidad, principalmente en huesos y articulaciones que, en ocasiones, constituye la única expresión de la enfermedad.

La oclusión vascular puede provocar también una necrosis avascular de la cabeza femoral o humeral y un infarto posterior y colapso. Aproximadamente el 30% de todos los pacientes tienen patología de cadera a los 30 años. En pacientes menores de 12 años, el tratamiento conservador generalmente resulta en la remodelación de la epífisis involucrada, similar a la observada en la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. En adolescentes y adultos el aplanamiento progresivo y el colapso de la cabeza femoral puede dar como resultado una artropatía degenerativa secundaria.

Como consecuencia del daño progresivo que sufre el bazo es característica la asplenia funcional que se traduce en una elevada susceptibilidad para las infecciones sobre todo por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella enteritidis*. Se debe considerar la posibilidad de osteomielitis en los pacientes con dolor óseo persistente y fiebre.

Alteraciones de la hemostasia

La **hemofilia** y otras coagulopatías relacionadas pueden debutar con hemartros como signo clínico característico. Generalmente ocurre en grandes articulaciones después de pequeños traumatismos. Los hemartros no suelen producirse antes de que el niño inicie la marcha. Por este motivo en el estudio de una monoartritis en un

niño, es importante realizar una artrocentesis que en el caso de objetivar hemartros obligará a realizar un estudio de coagulación posibilitando el diagnóstico de hemofilia.

La evolución natural del compromiso articular es hacia la artropatía hemofílica, con destrucción progresiva de la articulación, cuya mayor expresión es la anquilosis.

Una vez que se produce el primer hemartros, si no se trata en forma precoz y adecuada se producirá la llamada "articulación diana", lo que significa que una articulación insuficientemente tratada o mal recuperada de un primer sangrado presenta hemartros de repetición, con hipertrofia sinovial que favorece nuevos hemartros; de esta manera se establece un círculo vicioso que finalmente termina en la destrucción articular, pasando por sinovitis crónica e invalidez progresiva. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son la rodilla, el tobillo y el tercio restante corresponde principalmente a codos, hombro y cadera.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Neuroblastoma

El neuroblastoma es la tercera neoplasia maligna más común en niños de hasta 14 años de edad, se trata de una neoplasia poco diferenciada que deriva de células de la cresta neural.

Los síntomas suelen estar relacionados con una masa abdominal o dolor óseo secundario a un neuroblastoma metastásico. Por lo general, los niños con enfermedad localizada son asintomáticos, mientras que los niños con neuroblastoma diseminado generalmente presentan manifestaciones sistémicas. El hallazgo más común en la exploración física es una masa abdominal firme e irregular que cruza la línea media.

En ocasiones se manifiesta con cojera e irritabilidad debido a metástasis esqueléticas (síndrome de Hutchinson) que puede simular una enfermedad inflamatoria musculoesquelética en este grupo etario.

Sarcoma de Ewing (SE)

Es un tumor maligno de células redondas, que se ubican tanto en hueso como en tejidos blandos. Este tumor se consideraba un tumor óseo, pero posee características de origen tanto mesodérmico como ectodérmico. El sarcoma de Ewing puede ocurrir en prácticamente cualquier lugar pero las áreas que se afectan con mayor frecuencia son pelvis, fémur, húmero y costillas.

Las manifestaciones musculoesqueléticas del SE consisten, por lo general, en dolor óseo en el área donde asienta el tumor. Puede debutar con dolor de espalda en caso de tumor paraespinal, retroperitoneal o pélvico profundo. La presencia de síntomas sistémicos con fie-

bre y pérdida de peso indican habitualmente enfermedad metastásica.

Cuando el SE afecta a huesos largos pueden producirse fracturas patológicas.

El dolor de carácter neuropático se presenta en ocasiones cuando se afectan nervios en áreas próximas al hueso.

Otras neoplasias malignas

Otros tumores óseos malignos y sarcomas sinoviales han de considerarse también en el diagnóstico diferencial de un proceso reumatológico.

NEOPLASIAS BENIGNAS

Osteoma osteoide

Es tumor óseo benigno, que representa el 10-12% de los tumores óseos benignos, y que aparece habitualmente entre los 10-20 años de edad, se localiza con mayor frecuencia en fémur y tibia, con predilección por la cortical, pudiendo ser diafisario, metafisario o más raramente epifisario. En un 7-10% de los casos afecta a la columna vertebral. Los síntomas del osteoma osteoide pueden durar desde semanas hasta años antes del diagnóstico. El dolor es el síntoma principal de la enfermedad inicial, se localiza en el lugar de la lesión y suele ser recurrente. Se describe como un dolor continuo, profundo, doloroso e intenso de intensidad variable. El dolor típicamente suele empeorar por la noche y disminuye por la mañana.

En pacientes con lesiones diafisarias puede objetivarse tumefacción que en ocasiones constituye el único síntoma de presentación. Cuando se afecta la mano puede manifestarse como artritis monoarticular, macrodactilia, deformidad e hinchazón indolora sin que se objetiven lesiones líticas ni esclerosas. Debería tenerse en cuenta esta entidad en el diagnóstico diferencial del dolor monoarticular de larga evolución, sobre todo en niños y adolescentes con gonalgia o monoartritis con características atípicas y/o mala respuesta al tratamiento.

Cuando su localización es yuxta o intraarticular (10% de los casos), la presentación puede ser atípica y simular otros trastornos como la AIJ oligoarticular, pudiendo desarrollar cojera, atrofia muscular, sinovitis, contracturas y dismetría de las extremidades inferiores.

Es poco frecuente su localización pélvica, cuando lo hace puede simular una sacroilitis inflamatoria.

El *nidus* es la lesión radiográfica típica pero puede ser poco evidente, siendo la TC la mejor técnica para detectarlo en estos casos. Hay que tener en cuenta que el dolor generalmente ocurre antes de que las lesiones sean visibles en las radiografías.

El tratamiento de ablación por radiofrecuencia guiada por TC es la técnica de elección, debido a sus buenos resultados y por ser poco invasiva.

Sinovitis vellonodular pigmentada (SVP)

También conocida como tumor difuso tenosinovial de células gigantes, es un trastorno proliferativo benigno de etiología incierta que afecta a la sinovial articular, bursas y vainas tendinosas. El trastorno produce diversos grados de cambios vellosos y/o nodulares en las estructuras afectadas. Por lo general se compromete una sola articulación y puede simular el debut de una enfermedad reumática que curse con monoartritis ya sea aguda o crónica. El curso puede ser intermitente y simular brotes de AIJ monoarticular.

Existen dos formas principales: la localizada que se presenta como un masa lobulada y la difusa que se caracteriza por proliferación sinovial extensa. La rodilla es la articulación que se afecta con mayor frecuencia. Las vainas tendinosas de la mano y la muñeca son las que se afectan en más ocasiones. Se han propuesto numerosos mecanismos fisiopatológicos, que incluyen inflamación (células gigantes multinucleadas), traumatismo, hemorragia repetida en la articulación (hemosiderina) y trastornos del metabolismo de los lípidos.

La SVP es un trastorno benigno con excepcional transformación maligna, pero puede resultar en una morbilidad significativa si no se trata adecuadamente. Las manifestaciones habituales son dolor, tumefacción y la pérdida de función. La articulación puede sufrir daño estructural importante en su evolución. La analítica habitual y reactantes de fase aguda resultan normales y la radiología convencional puede objetivar aumento de partes blandas en las fases iniciales. En la ecografía se objetiva derrame sinovial con importante proliferación sinovial asociada. En la artrocentesis suele obtenerse líquido sinovial xantocrómico de forma característica. El diagnóstico de sospecha se confirma mediante RM compatible por la presencia de hemosiderina (señal atenuada en T1) y el estudio anatomopatológico.

Lipoma arborescente

Es un proceso sinovial poco frecuente que consiste en una proliferación hiperplásica de tejido graso que reemplaza la capa conectiva subsinovial en forma de proliferaciones vellosas y que se asocia a derrame sinovial. Afecta típicamente al receso suprapatelar de la rodilla, aunque se han descrito casos en otras articulaciones, vainas tendinosas y bursas sinoviales.

Las manifestaciones clínicas consisten en derrame sinovial indoloro pero crónico y progresivo. Son frecuentes las exacerbaciones con dolor y limitación de la movilidad

TABLA 53.1. Principales entidades simuladoras de enfermedades reumatológicas, según su forma de manifestación predominante.

Monoarticulares agudas	Monoarticulares crónicas	Poliarticulares
Infección articular*	Infección articular crónica (TBC, brucelosis, borreliosis)*	Infecciones víricas (rubéola, hepatitis...)*
Discrasias sanguíneas (hemofilia diátesis hemorrágica)	Tumores de la sinovial (sinovitis vellonodular, sarcoma sinovial, metástasis)	Oncohematológicos*: leucemia linfoblástica aguda/neuroblastoma
Traumatismos articulares Fracturas de estrés	Osteocondritis Necrosis avascular Fracturas de estrés	Enfermedades de depósito lisosomal (p. ej., Hunter-Scheie...)
Luxaciones articulares (hiperlaxitud)	Artritis reactivas a infecciones	Displasias óseas (p. ej., Thiemann)
Dolores de crecimiento (no artritis)	Distrofia simpático refleja	Dolores de crecimiento (no artritis)

*Pueden/suelen cursar con cuadros febriles en algún momento, algunos persistentes.

que se deben al atrapamiento de las proliferaciones sinoviales entre las superficies articulares.

El diagnóstico se realiza mediante RM y estudio anatómopatológico.

La mayor parte de los casos responde a la inyección intraarticular de esteroides que se utiliza para controlar las exacerbaciones, si bien el tratamiento curativo es la sinovectomía artroscópica o abierta.

INFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS Y PATOLOGÍA RELACIONADA CON LA INFECCIÓN

Las infecciones musculoesqueléticas (artritis sépticas, osteomielitis y piomiositis) son procesos que pueden simular una enfermedad inflamatoria articular. La exploración física y los exámenes complementarios deben orientarse a descartar estos procesos.

Dentro de estos cuadros destacaremos los trastornos causados localmente por gérmenes y los que son reactivos a la acción patógena del germen o secundarios a la respuesta que presenta el organismo frente al causante.

Infecciones musculoesqueléticas

Las **infecciones musculoesqueléticas bacterianas**, se abordan en otros capítulos de este manual. En adolescentes sexualmente activos la infección con *Neisseria gonorrhoeae* cursa con mono-oligoartritis con o sin tenosinovitis.

Enfermedad de Lyme: es una borreliosis transmitida por garrapatas, se trata de una enfermedad multisistémica que evoluciona por etapas con exacerbaciones y remisiones, pero la artritis puede aparecer sin signos previos de enfermedad. Suele tratarse de una monoartritis aguda que aparece semanas o meses después de la infección, puede remitir en días o semanas y recurrir en cualquier otra articulación con duración de meses o

años. La lesión cutánea característica que puede orientar al diagnóstico es el **exantema crónico migrans**. En la fase crónica de la enfermedad pueden presentarse manifestaciones neurológicas y cardiovasculares con o sin artropatía crónica. Puede diagnosticarse erróneamente una enfermedad inflamatoria crónica tipo AIJ debido a que en ocasiones no se recuerda el antecedente de picadura de garrapata o no aparece el exantema característico.

Infecciones víricas: determinadas infecciones por virus pueden cursar en forma de poliartritis agudas, por lo general se acompañan de fiebre y exantemas típicos como sucede en la varicela, infección por parvovirus B19, rubéola, etc.

Cuadros reactivos a fenómenos infecciosos

El fenómeno reactivo podría ser más frecuente de lo que parece de entrada. Por lo general se trata de monoartritis que aparecen semanas después de una infección gastrointestinal o genitourinaria, suelen ser autolimitadas y pueden cursar con mucositis (diarrea, conjuntivitis, aftas) y/o lesiones cutáneas (queratodermia blenorragica, balanitis). Es destacable que en algunos casos, en especial las artritis reactivas asociadas a HLA B27, pueden ser el inicio de un proceso inflamatorio crónico como las espondiloartritis que se desarrollan en otro capítulo del presente manual.

El paradigma del fenómeno reactivo sería la **fiebre reumática**, entidad que se diagnosticaba con gran asiduidad hace unas décadas, en el momento actual su incidencia ha disminuido espectacularmente siendo más frecuente ahora la **artritis reactiva postestreptocócica**. En la actualidad, se observan cuadros de fiebre periódica como el síndrome de fiebre periódica, aftas y faringoamigdalitis (PFAPA) que anteriormente eran catalogados como fiebre reumática y que habría remitido tras amigdalectomía.

COLAGENOPATÍAS

Distinguiremos dentro de las colagenopatías las enfermedades por depósito, las miopatías no inflamatorias y las debidas a alteración conformacional del tejido conectivo.

Enfermedades de depósito lisosomal

Algunas enfermedades lisosomales inician sus síntomas como artropatías confundibles con enfermedades reumatológicas como la artritis idiopática juvenil (AIJ).

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de trastornos genéticos raros del catabolismo de glicosaminoglicanos (GAG), causados por una deficiencia de enzimas lisosomales requeridas para la degradación de GAG. La descomposición incompleta de los GAG conduce a la acumulación progresiva de estas sustancias en muchos tejidos de todo el organismo. La actividad enzimática residual existente puede dar lugar a diferentes fenotipos del mismo trastorno de MPS, desde grave hasta atenuado. Las manifestaciones musculoesqueléticas son comunes en todas las formas de MPS, en particular los fenotipos atenuados. Por ello, en estos tipos, los retrasos en el diagnóstico ocurren con relativa frecuencia. En ausencia de un tratamiento adecuado, estas afecciones son crónicas, progresivas y a menudo debilitantes, pero el tratamiento para muchos tipos de MPS ya está disponible. Por lo tanto, aumentar la conciencia de MPS entre los reumatólogos reviste cierta importancia.

- La **enfermedad de Hurler** se debe a un déficit de la alfa-L-Iduronidasa con acumulo de Heparán y Dermatan sulfato, presenta retraso severo del desarrollo junto a deformidades articulares, disfunción motora y disostosis osteocartilaginosas en los primeros dos años de vida.
- Las **variantes Scheie o Hunter-Scheie** cursan con rigidez articular afectando a dedos de manos, codos y rodillas. Los niños son remitidos con frecuencia a consultas de reumatología pediátrica debido a la presencia de camptodactilia y contracturas articulares.
- Otros tipos como la **MPS IV A (Morquio tipo A)** presentan deformidades esqueléticas similares a displasias espondiloepifisarias. La talla puede ser muy baja y es habitual la presencia de laxitud ligamentosa.
- La **MPS IX (síndrome de Natowicz)** se debe a un déficit de hialuronidasa y cursa con sinovitis, quistes poplíteos y derrames articulares, siendo a veces diagnosticada de artritis idiopática juvenil.
- Algunos fenotipos de **MPS III subtipos A, B C y D (síndrome de San Filippo)** pueden presentar derrame sinovial o retracciones articulares. No obstante, el pre-

dominio del compromiso neurológico con implicación en el neurodesarrollo nos orientará al diagnóstico.

Enfermedad de Farber

La enfermedad de Farber es una enfermedad lisosomal muy poco frecuente en la que se distinguen varias formas clínicas. Es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la actividad enzimática de la ceramidasa ácida que provoca una acumulación intracelular de ceramidas. Se manifiesta en el periodo neonatal con irritabilidad y llanto ronco característico. Puede iniciarse en la infancia temprana o más tarde, provocando la muerte durante el primer año o, en algunos casos, en la edad adulta. En las formas 2 y 3 con actividad enzimática parcial y sin afectación neurológica, la inflamación granulomatosa ocasiona nódulos eritematosos periarticulares con dolor y tumefacción en articulaciones que soportan peso y de manera muy llamativa en pequeñas articulaciones de manos, remediando artritis periférica.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una glucoesfingolipidosis producida por el déficit de alfa-galactosidasa. Se transmite con herencia ligada al cromosoma X que origina un progresivo deterioro del endotelio vascular. Las manifestaciones clínicas son muy variables. Los síntomas más característicos son el dolor quemante en palmas de manos y plantas de pies, que se agrava con el calor y la actividad física. Otras manifestaciones características son la fiebre recurrente y la aparición de angioqueratomas.

Miopatías no inflamatorias

Al margen de la dermatomiositis juvenil/polimiositis, enfermedad inflamatoria muscular que se da en la infancia y con criterios diagnósticos y abordajes terapéuticos determinados, el músculo puede manifestar debilidad sin por ello implicar mecanismos autoinmunes o inflamatorios. Tal es el caso de los trastornos hereditarios del metabolismo del glucógeno y la glucosa, miopatías metabólicas por trastorno en el metabolismo de las purinas y de los lípidos y miopatías mitocondriales o miopatías por cuerpos de inclusión. (Estas últimas agrupan a menudo alteración cerebral con o sin afectación en el neurodesarrollo). La mayoría de ellas ocupan un amplio capítulo en neurología infantil con diferentes patrones hereditarios y abordajes terapéuticos.

Las principales miopatías primarias a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias son las **distrofias musculares** (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cinturas, etc.), las **miopatías metabólicas**

(glucogenosis y miopatías mitocondriales) y las **miopatías por cuerpos de inclusión**.

Colagenopatías por alteración conformacional del tejido conjuntivo

Existen enfermedades primarias del tejido conectivo y del hueso cuya base etiopatogénica no es inflamatoria, sino que se encuentran determinadas genéticamente, cuya clínica articular es sugestiva de enfermedad reumática. Estas enfermedades debidas a alteración en la formación del colágeno que también está presente en el cartílago articular. Los pacientes afectados por estas enfermedades presentan alteraciones estructurales esqueléticas, hiperlaxitud articular, cutis laxa o hipotonía neonatal, entre otras. Dentro de estas enfermedades figuran las displasias espondiloepifisarias y los síndromes de hiperlaxitud articular.

Displasias óseas: son un grupo heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones esqueléticas con o sin afectación de otros órganos. En algún subtipo se aprecian alteraciones musculoesqueléticas con dolor y contracturas articulares que pueden dar lugar a confusión con artritis, como sucede en la **displasia espondiloepifisaria tarda** que se manifiesta con dolor y rigidez articular en manos, sigue un curso progresivo simulando una artropatía inflamatoria crónica ("artropatía progresiva pseudoreumatoide del niño"). En general la mayoría de estas enfermedades presentan talla baja, acortamiento o deformidades óseas y dolor y contractura de las extremidades. La **displasia espondiloepifisaria tarda ligada al cromosoma X** es un trastorno que padecen los varones y se presenta como una artropatía degenerativa precoz que afecta siempre a la cadera. Los primeros síntomas se presentan entre los 3 y 10 años. La vertebras aparecen displásicas, siendo habitual la platiespondilia.

Síndrome de Stickler ("artro-oftalmopatía"): el tipo I es una colagenopatía tipo II por mutación en el gen del colágeno COL2A1, se caracteriza por hiperlaxitud, patología degenerativa articular progresiva de inicio precoz y alteraciones oculares como la miopía importante ("miopía magna"). Son características las malformaciones del paladar, úvula bifida, hipoplasia maxilar superior, retrognatía, etc., estigmas que orientarán el diagnóstico.

Osteocondrosis: otro grupo de fenómenos osteoarticulares dolorosos durante el crecimiento lo constituyen las osteocondrosis, que pueden deberse a fenómenos de necrosis ósea avascular en diferentes ubicaciones topográficas. La enfermedad de Perthes puede presentar sinovitis en una o ambas caderas a lo largo de la evolución de la enfermedad y no debe confundirse con un fenómeno inflamatorio primario. Otras osteocondrosis son la enfermedad de Khöler, la enfermedad de Freiberg, etc.



FIGURA 53.1. Hiperlaxitud articular.

La **enfermedad de Thiemann** es una osteocondromatosis multifocal (necrosis avascular idiopática) que afecta a articulaciones pequeñas de manos y pies y que sigue un curso progresivo simulando a la AIJ.

La **hiperlaxitud articular generalizada benigna** (síndrome de hipermovilidad articular) (Fig. 53.1) es relativamente frecuente en niños en edad escolar y requiere para su diagnóstico la presencia de determinados criterios, como los de Brighton. El curso es benigno, puede cursar con luxaciones o subluxaciones recidivantes, dolor e incluso derrame articular episódico y no suele presentar secuelas, salvo las derivadas de intervenciones innecesarias. Las manifestaciones mejoran cuando el niño llega a la adolescencia con ejercicios de fortalecimiento muscular y técnicas de protección articular. La importancia de describir esta afectación estriba en que puede tratarse de formas que afecten a otros órganos o estructuras. Hay que tener en cuenta que un importantísimo porcentaje de niños en edad escolar presentan hiperlaxitud articular, sin formar parte de esta patología, y la mayoría de ellos están asintomáticos.

El **síndrome de Marfán** y el **síndrome de Ehler-Danlos** cursan con hiperlaxitud articular que puede provocar dolor y luxaciones en estos pacientes. Deben diferenciarse de los cuadros de hiperlaxitud articular generalizada benigna en base al fenotipo particular que cada entidad presenta de forma característica.

SÍNDROMES DE AMPLIFICACIÓN DEL DOLOR

Otros cuadros dolorosos no enmarcables entre los anteriormente expuestos, pero que sin duda alguna son causa habitual de valoración de sintomatología osteoar-

ricular en nuestras consultas, son los dolores de crecimiento, los cuadros fibromiálgicos y con mucha menor frecuencia la distrofia simpático refleja o síndrome de dolor locorregional complejo. Estos dos últimos cuadros en ocasiones requieren en el tratamiento un abordaje integral incluso con intervención psicológica.

- **Distrofia simpático refleja:** es un cuadro poco habitual caracterizado por dolor, con hiperpatía y/o alo-dinia en la región distal de una extremidad (p. ej., síndrome hombro-mano) asociado a la presencia de edema, tumefacción y/o evidencia de inestabilidad vasomotora (trastornos de la sudoración del miembro afecto, temperatura, tumefacción eritema o cianosis y cuando es evolucionada trastornos tróficos).
- **Fibromialgia:** también puede estar presente en edades infantil y juvenil, en su mayoría sucede en mujeres, más aún en hijas de madres que sufren fibromialgia u otros procesos de sensibilización central, cursa la fibromialgia juvenil con dolor crónico generalizado, astenia intensa, trastornos del sueño que suele ser "no reparador". A menudo repercute en la calidad de vida del niño y su familia.
- **Dolores de crecimiento:** son causa muy frecuente de valoración en nuestras consultas, no se asocian con signos objetivos de inflamación, cojera ni limitación de la movilidad. Las pruebas complementarias son rigurosamente normales, de ahí que también se denominen como dolores funcionales. Ocurren al atardecer o en la noche, pueden despertar al niño que los describen como dolores profundos o calambres, se presentan de forma aguda e intermitente con intervalos libres de síntomas (días, semanas o meses) habitualmente son referidos a miembros inferiores, muslo y/o pantorrilla, y suelen aliviarse con analgésicos simples y masajes.

En reumatología pediátrica, hemos de tener en cuenta que no todo puede explicarse por las vías clásicas de la autoinmunidad o la autoinflamación. Debemos recordar

que la edad, la persistencia de la tumefacción con o sin dolor invalidante, y, en modo muy especial, el haber podido descartar razonablemente otras entidades son necesarias antes de poder aproximarnos a un diagnóstico de AIJ.

La anamnesis minuciosa personal y familiar, la exploración cuidadosa y la valoración del niño y de su entorno en lo referente a la esfera psico-socio-conductual, son armas indispensables para abordar y llegar a la meta deseada en esta patología a veces engañosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Borrego E, Farrington DM, Downey FJ. Advances in bone dysplasias. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014; 58: 171-81.
- Brik R, Mandel H, Aizin A, Goldscher D, Ziegler M, Bialik V, et al. Mucopolidosis III presenting as a rheumatological disorder. *J Rheumatol*. 1993; 20: 133-6.
- Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 503-7.
- Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16: 389.
- Dick MC. Standards for the management of sickle cell disease in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008; 93: 169-76.
- Fonseca MB, Gomes FHR, Valera ET, Pileggi GS, Gonfiantini PB, Gonfiantini MB, et al. Signs and symptoms of rheumatic diseases as first manifestation of pediatric cancer: diagnosis and prognosis implications. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017; 57: 330-7.
- Kotevoglu-Senerdem N, Toygar B, Toygar B. Thiemann disease. *J Clin Rheumatol*. 2003; 9: 359-61.
- Robazzi TC, Barreto JH, Silva LR, Santiago MB, Mendonca N. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29: 622-6.
- Tsujioka T, Sugiyama M, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Ohs-hima J, et al. Difficulty in the diagnosis of bone and joint pain associated with pediatric acute leukemia; comparison with juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018; 28: 108-13.
- Turrión Nieves AI, Moruno Cruz H, Martín Holguera R, Sánchez-Atrio AI. "Benign hypermobility"-hyperlax Ehlers-Dan-los syndrome. Other comorbidities. *Reumatol Clin*. 2015; 11: 263-4.

Índice alfabético

A

- Abatacept (ABT) 278, 280
- Ácido acetil salicílico (AAS) 260-262
- Ácido alendróico 302, 303
- Ácido fólico 267, 268, 269
- Ácido risedrónico 302, 303
- Ácido zoledrónico 302, 303
- Acrocianosis 141
- Actividades de ocio 321
- Adalimumab (ADA) 277, 278, 282
- Adenosindeaminasa 2 (ADA2) 161, 164
- Adolescencia 319-322, 367-372, 375
- Adulto joven 368, 370-372, 374
- Aicardi-Goutières, síndrome de 205, 207
- Alendronato 410
- Alteraciones del complemento 207
- Alteraciones del crecimiento 30
- American Society of Apheresis (ASFA) 288
- Amlodipino 143
- Anakinra (ANK) 197, 200, 278, 279, 281, 282
- Analgésicos no opioides 259
- Anemia 147
 - Anemia hemolítica 147
 - Anemia relacionada con trastorno crónico 147
- Angio-RM 362
- Angio-TC 340, 342
- Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) 59, 60
- Anquilosis 342, 344, 345
- Antagonista del TNF-alfa (anti-TNF α) 33, 277
- Antagonistas del receptor de la angiotensina 1 143
- Anticentrómero 142, 152
- Anticoagulante lúpico 118
- Anticuerpos anti-antiestreptolisina O (ASLO) 251, 253
- Anticuerpos antinucleares (ANA) 7-9, 19-21
- Anticuerpos asociados a miositis 127
- Anticuerpos específicos de enfermedades del tejido conectivo 142
- Anticuerpos específicos de miositis 123, 127
- Anti-DNA 107, 108, 110, 111, 114, 142, 145
- Antígenos de histocompatibilidad (HLA) 107
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 15, 33, 259-262
- Anti-La 107, 111, 114, 115, 142, 145
- Antimicrobianos 235
- Anti-péptidos citrulinados (ACPA) 28, 31
- Anti-RNA-polimerasa III 152
- Anti-RNP 107, 108, 111, 142, 144-146
- Anti-Ro 107, 114, 115, 142, 145, 146
- Anti-Scl 70 142
- Anti-Sm 107, 111, 142, 144, 145
- Anti-topoisomerasa I (Scl-70) 152
- Anti-U1-RNP 144
- Apofisitis 353
- Apremilast 280
- Arteritis de Takayasu 165, 167, 362
- Articulación temporomandibular 357, 364
- Artritis 61-71
 - Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) 61
 - Artritis idiopática juvenil (AIJ) 3-5, 58, 59, 61-65, 67-70, 313-317, 359, 364
 - AIJ ANA positivo de inicio temprano 8, 9
 - AIJ FR positiva 8
 - AIJ poliarticular 26-31, 33
 - AIJ poliarticular FR negativo 27-29
 - AIJ poliarticular FR positivo 8, 9, 28, 29
 - AIJ relacionada a entesitis/espondilitis 8, 9
 - AIJ sin clasificar 8, 9
 - AIJ oligoarticular (AIJo) 19-24
 - AIJ poliarticular 25
 - AIJ sistémica (AIJs) 4, 5, 7, 8, 11-18, 191
 - Categorías de AIJ 5
 - Artritis indiferenciadas 4, 6
 - Artritis piogénica estéril con pioderma gangrenoso y acné (PAPA) 214, 216, 226

Artritis postestreptocócica 249, 251
 Artritis psoriásica (APs) 4, 6, 61, 62, 69
 Artritis psoriásica juvenil (APsJ) 73-78
 Artritis reactiva (ARe) 61, 62, 64, 65, 249-251
 ARe postestreptocócica 426
 Artritis relacionada con entesitis (ARE) 4, 6
 Artritis séptica (AS) 231-237
 Artrocentesis 21, 23, 233, 235, 236, 349, 350, 353, 354
 Artrodesis 314-317
 Artroplastia 314, 316
 Artrotomía 236
 Autoanticuerpos 107-109, 111, 114
 Azatioprina (AZA) 272-273

B

Balanitis circinata 249, 250
 Baricitinib 278, 281
 Behçet, enfermedad de 161, 183-186
 Belimumab (BMB) 278, 281
 Bifosfonatos (BF) 299, 301-304, 407, 409, 410
 Biomarcadores 36, 39, 147, 151, 152
 Biomicroscopía con lámpara de hendidura 88
 Blau, síndrome de 97, 176, 206, 218, 224
British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG)
 147, 155

C

Calcinosis 123, 125, 128-130
 Calcio 299-301, 303, 407-410
 Calcioantagonistas 143
 Canakinumab (CNK) 197, 199, 200, 278, 279, 281, 283
 Carditis 251-254
 CD25 (receptor soluble de IL-2- α) 192, 194
 CD163 soluble 192
 Células mesenquimales 290
 Certolizumab pegol (CTZ) 278, 279
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)
 150-152
Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) 150-155
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) 155
Child Health Questionnaire-Parent Form (CHQ-PF50)
 150-152
 Churg-Strauss, síndrome de 160, 161
 Ciclofosfamida (CFM) 273, 274
 Ciclooxygenasa (COX) 259, 260
 Ciclosporina 273
 Ciclosporina A (CyA) 200, 274, 275
 Citocinopatías 207
 Colagenopatías 427, 428
 Condritis 359
 Conjuntivitis no exudativa 99
 Corea de Sydenham 252

Cotrimoxazol 272, 274
 CREST, síndrome de 131
 Criterios de Jones 251, 253
 Criterios de PRES/ACR/EULAR 131
Criterios International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) 123
 Cuidado holístico 367, 370

D

Dactilitis o "dedo en salchicha" 73-75, 82, 250
 Daño estructural 360
Disease Activity Score (DAS) 150-152, 155
 Deficiencia de C1q 107
 Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2) 205, 208, 217
 Deficiencia de ISG15 207
 Deficiencia de mevalonato quinasa 222
 Deficiencias del complejo LUBAC 224
 Déficit del complemento 110
 Déficit de mevalonato kinasa (MKD) 205, 213
 Deflazacort 262-264
 Deformidad en valgo 315
 Dermatomiositis juvenil 345, 361
 Derrame articular 21, 23
 Displasia espondiloepifisaria 428
 Disregulación inmune asociada a
 espondiloencondrodisplasia (SPENCDI) 207
 Distrofia muscular 427
 Distrofia simpático refleja 426, 429
 Dolor crónico 413, 414, 416, 420
 Dolores de crecimiento 413, 426, 429
 Dolor miofascial 414, 417, 420
 Dolor musculoesquelético 413, 414, 421
 Doppler 349-354
 Drepanocitosis 423

E

Early Onset Sarcoidosis (EOS) 96, 97, 100
 Ecografía (ECO) 21, 29, 32, 34, 36, 233, 236, 241, 250, 256
 Ecografía músculo-esquelética (EM) 250, 349, 350
 Edema óseo 357, 359-361
 Ehler-Danlos, síndrome de 428
 Ejercicios isométricos 308
 Enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP3
 (NLRP3-AID) 213
 Enfermedad de Behçet (EB) 161, 183-186
 Enfermedad de Fabry 427
 Enfermedad de Farber 427
 Enfermedad de Freiberg 418, 420
 Enfermedad de Kawasaki (EK) 160, 162, 169-172
 Enfermedad de Köhler 418, 420
 Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes 418, 419

Enfermedad de Lyme 250, 254, 255, 426
 Enfermedad de Osgood-Schlatter 345, 346, 414, 417-419
 Enfermedad de Panner 418, 419
 Enfermedad de Sever 346, 418-420
 Enfermedad de Sinding-Larsen-Johanson 346, 418
 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) 61, 62, 65, 79, 84
 Enfermedad injerto contra huésped 140
 Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) 141, 142, 144-146
 Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) 126
 Enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRC4 206, 219
 Enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRP3 206
 Enfermedades autoinflamatorias asociadas a PLCG2 203, 208
 Enfermedades indiferenciadas del tejido conectivo (EITC) 146
 Enfermedades inflamatorias asociadas a PSTPIP1 206, 214
 Enfermedades simuladoras 423
 Enfermera reumatológica 389
 Enfermería 389-393, 395, 401
 Entesis 62, 65-70
 Entesitis 63, 65, 82, 350, 352, 353
 Epiescleritis 98, 99
 Epifisiodesis 314, 316
 Eritema marginado 250, 253
 Eritema nodoso 249, 250
 Erosiones 340-345, 353, 358-361
 Escala DIET 153
 Escala Visual Analógica (EVA) 150, 151
Escherichia coli (*E. coli*) 244
 Esclerodactilia 131, 134
 Esclerodermia infantil 131
 Esclerodermias localizadas (EL) 131, 132, 139, 140
 Esclerosis sistémica (ES) 131-137, 140
 ES cutánea difusa (EScd) 131-138
 ES cutánea limitada (EScl) 131, 132, 135
 ES de diagnóstico precoz 131
 ES sin esclerodermia 131
 Esclerosis subcondral 342-345
 Espondilitis anquilosante (EA) 61-71
 Espondiloartritis indiferenciada 7, 9, 61
 Espondiloartritis juvenil 57-62, 64, 69, 70
 Estrés psicosocial 320
 Estudio SCORE 389
 Etanercept 277, 278, 281
 Etopósido 200
EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) 288
European Bone Marrow Transplantation (EBMT) 288, 290
European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) 59, 60

F

Fabry, enfermedad de 427
 Factores ambientales exógenos y endógenos 108
 Factor reumatoide (FR) 3-9
 FR negativo 7
 FR positivo 7-9
 Farber, enfermedad de 427
 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 259
 Fármacos anti-interleuquina 1 (IL-1) 279
 Fármacos anti-interleuquina 6 (IL-6) 280
 Fármacos anti-TNF α 277
 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) 15-17, 33, 267, 268, 270, 277-280
 FAME biológicos 16, 68, 78, 277
 FAME no biológicos 16, 17, 267
 Fascitis eosinofílica 139
 Fatiga crónica 414, 416, 420
 Fenómeno de Raynaud (FRy) 141-146
 Raynaud primario 141-143
 Raynaud secundario 141, 143
 Ferritina 147, 151, 192, 193, 194
 Fibromialgia 429
 Fibromialgia juvenil 414, 416
 Fiebre mediterránea familiar (FMF) 203, 205, 211, 221-223, 227
 Fiebre reumática 250-252, 426
 Fisioterapia 307
Food and Drug Administration (FDA) 259
 Freiberg, enfermedad de 418, 420
 Fuchs, iridocititis de 100

G

Gammagrafía ósea 241
 Globulina anti-timocítica 200
 Glucocorticoides 259, 262
 Golimumab (GOL) 278, 279
 GRADE, sistema 302, 303
 Granulomatosis con poliangéitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) 159-161, 163, 164, 175-178, 181
 Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (síndrome de Churg-Strauss) 160, 1611
 Gripe 331, 332
 GWAS, estudios 107

H

Haploinsuficiencia de A20 161, 186, 206, 224, 225
 HEADSS (hogar, educación, actividades, drogas, sexo, suicidio) 320, 367
 Hemofilia 424, 426
 Hepatitis A 331, 332
 Hepatitis B 332

Hexacetónido de triamcinolona (HT) 295
 Hidroxicloroquina (HCQ) 271
 Hiperlaxitud articular 428
 Hipertensión arterial pulmonar (HAP) 137
 HLA-B27 25, 26, 58, 59
 HLA-DR2 107
 HLA-DR3 107
 Hospital de día pediátrico 392

I

Ibuprofeno 260, 262
 IL-1 β 191
 IL-6, 191
 IL-18 191, 192
 Índice cutáneo modificado de Rodnan (mRSS) 152, 153
 Indometacina 259-262
 Infección tuberculosa 332-334
 Infiltraciones 349, 350, 353
 Infiltraciones intraarticulares 33, 293, 294
 Inflamasomopatías 204
 Infliximab (IFX) 277-279, 281
 Iniciativa SHARE 382
 Inmunocomplejos (IC) 108, 109
 Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) 285-287
 Inmunomoduladores 271, 273
 Inmunosupresores clásicos 271
 Interferón (IFN) 108, 109
 Interferón- α 108, 109
 Interferón- γ 191
Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) 332, 333
International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 58- 60
International Myositis Assessment and Clinical Studies Group 123
International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group (IMACS) 123, 129, 148, 150, 151
International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 109, 113
 Intervención psicológica 319, 320
 Iridociclitis 87
 Iridociclitis de Fuchs 100

J

JAK (quinasas Janus) 281, 283
Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S) 153, 154

K

Kawasaki, enfermedad de 160, 162, 169-172
Kingella kingae (K. kingae) 231-234, 239-241
 Köhler, enfermedad de 418, 420

L

Leflunomida 269, 270
 Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de 418, 419
 Leucemia linfoblástica aguda 423, 426
 Leuco-linfopenia 147
 Linfocitosis hemofagocítica 191
 Lipodistrofia 123, 125, 128
 Lipoma arborescente 363, 425
 Líquido sinovial 233, 236
Livedo reticularis 142
Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) 153, 155
Localized Scleroderma Damage Index (LoSDI) 153-155
 Lupus eritematoso neonatal (LEN) 114, 115
 Lupus eritematoso sistémico (LES) 107-111, 114, 116
 LES pediátrico (LESp) 107-111, 113, 114
 Lyme, enfermedad de 250, 254, 255, 426

M

Majeed, síndrome de 206, 215, 226
 Manometría esofágica 152
 Marfán, síndrome de 428
 Masa ósea 405, 406, 409
 Mc Duffie, síndrome de 180
 Meningococo 331, 332
 Mercaptoetanol sulfonato de sodio (MESNA) 274
 Metilprednisolona 263-265
 Metotrexato (MTX) 33, 267-270
 Micofenolato mofetilo (MMF) 272, 273
 Miofascitis macrofágica 127
 Miopatías metabólicas 427
 Miositis de solapamiento 126
 Miositis necrotizantes inmunomediadas 126
 Miositis nodular focal 126
 Miositis orbitaria u ocular 127
 Miositis osificante 127
Modified Localized Scleroderma Skin Severity Index (mLoSSI) 153-155
 Morfeas 138
 Mucopolisacaridosis 427
Muscular Manual Testing (MMT-8) 150, 151
 Mutaciones monogénicas 108
Myositis Damage Index (MDI) 150, 151, 155
Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT) 150, 151, 155
Myositis Disease Activity Assessment Visual Analog Scale (MYOACT) 151
Myositis Intention to Treat Activities Index (MITAX) 151

N

NAIAD, síndrome 219
 Nakajo-Nishimura, síndrome de 217

Naproxeno 260, 261
 Necrosis avascular de la cadera 353
 Neumococo 331
 Neuritis óptica 99, 100
 Neuritis óptica isquémica 99
 Neuroblastoma 424, 426
 Nifedipino 143, 146
 Nódulos reumatoides 30
 Nódulos subcutáneos 253

O

Oligoartritis 4, 5
 OMERACT, recomendaciones 350, 351, 355
Optical coherence tomography (OCT) 88-91, 94
 Oseltamivir 332
 Osgood-Schlatter, enfermedad de 345, 346, 414, 417-419
 Osteocondritis disecante 414, 418-420
 Osteocondromatosis multifocal 428
 Osteocondrosis 413, 417-420, 428
 Osteogénesis imperfecta 302, 405, 407, 411
 Osteoma osteoide 425
 Osteomielitis 346
 Osteomielitis aguda 239, 242
 Osteomielitis crónica no bacteriana (CNO) 215
 Osteomielitis crónica no bacteriana-LPIN2 (CNO-LPIN2) 206, 215, 216
 Osteomielitis crónica recurrente multifocal (CRMO) 215, 216, 346
 Osteopenia 342-346
 Osteoporosis (OP) 30, 405-409, 411
 Osteoporosis juvenil idiopática 303
 Osteoporosis secundaria 303, 407
 Osteotomía 315
 Otulipenia 204, 207, 224, 225
 Óxido nitroso 296

P

Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) 148, 150, 151
 Pamidronato 302, 303, 410
 Panarteritis nodosa (PAN) 169, 171
 Panner, enfermedad de 418, 419
 Panuveítis 95, 97, 98, 100
 PAPA (artritis piogénica estéril con pioderma gangrenoso y acné) 214, 216, 226
 Papiledema 100
 Pápulas de Gottron 124
 Paracetamol 259, 260, 262
 Parotiditis 328
 Pars planitis 96, 101
Patient Reported Outcomes Measures (PROMs) 150

Ped-APS Registry 117
 Perforina 197
 Periostitis 342
 PFAPA, síndrome 211, 212, 226
 Pinzamiento articular 344
 Piomiositis 243, 244, 245, 246, 247
 PLAID, síndrome 218
 Plaquetopenia 147
 Plasmaféresis terapéutica (PT) 287-289
Pneumocystis jirovecii 274, 333-335
 Poliangeítis con granulomatosis eosinofílica (EGPA) 175, 177, 178
 Poliangeítis microscópica (PAM) 177-179
 Poliarteritis nodosa infantil 162
 Poliartritis factor reumatoide (FR) negativo 5, 25
 Poliartritis factor reumatoide (FR) positivo 5, 25
 Polimiositis juvenil (PMJ) 123, 126-128
 Prednisona 262-265
 Pre-esclerodermia 131, 133
 Profilaxis antiinfecciosa 330
 Proteinuria 147
 Pseudoporfiria 261
 Psoriasis asociada a CARD14 (CAMPS) 206, 217
 Pulsos de metilprednisolona 200
 Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) 160, 162, 178
 Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) 199

Q

QuantIFERON 332
 Queratoconjuntivitis seca 99
 Queratodermia blenorragica 249, 250
 Queratopatía en banda 88, 93
 Quinasas Janus (JAK) 281, 283

R

Radiografía simple 29
 Radiología convencional 339-341, 346
 Raynaud, fenómeno de 141-146
 Recomendaciones OMERACT 350, 351, 355
 Recomendaciones SHARE para el manejo de la uveítis 91
 Redes sociales 321, 322
 Registro Pharmachild 277, 279, 280, 282
 Registro RELESSER 108, 111
 Reiter, síndrome de 249, 250
 Resonancia magnética (RM) 21, 23, 29, 32, 34, 36, 233, 236, 241, 243, 245, 246, 339-346, 357-364
 Retinosis pigmentaria 100
 Reye, síndrome de 199
 Rilonacept 278, 279
 Rituximab 278, 280
 Rubéola 328

S

- Sacroilitis 359, 361
- Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA SLEDAI)* 147, 148
- Salazopirina (SLZ) 269
- Sarampión 328, 332
- Sarcoidosis 176, 206
- Sarcoidosis de inicio precoz 218
- Sarcoma de Ewing 424
- Sarilumab 278, 280
- Schönlein-Henoch, púrpura de 160, 162, 178
- Secukinumab (SCK) 278, 280
- Sensibilización central 413-415, 420
- Sever, enfermedad de 346, 418-420
- Sexualidad 320, 321
- Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE)* 129
- Sindesmofitos 344
- Sinding-Larsen-Johanson, enfermedad de 346, 418
- Síndrome antifosfolípido (SAF) 117-122
- SAF catastrófico 119, 122
- SAF neonatal 119
- Síndrome APLAID (*Autoinflammation and PLCG2-Associated antibody deficiency and immune dysregulation*) 218, 219
- Síndrome autoinflamatorio asociado a otulina 207
- Síndrome autoinflamatorio asociado con linfedema (AISLE) 219
- Síndrome CANDLE (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated temperature*) 161, 217
- Síndrome de activación macrofágica (SAM) 11-18, 40, 191-200
- SAM recurrente 192
- Síndrome de Aicardi-Goutières 205, 207
- Síndrome de Blau 97, 176, 206, 218, 224
- Síndrome de Churg-Strauss 160, 161
- Síndrome de CREST 131
- Síndrome de Ehler-Danlos 428
- Síndrome de fiebre periódica asociada a criopirina (CAPS) 213, 214, 222, 223, 227
- Síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del TNF (TRAPS) 213, 221-223, 227
- Síndrome de Majeed 206, 215, 226
- Síndrome de Marfán 428
- Síndrome de Mc Duffie 180
- Síndrome de Nakajo-Nishimura 217
- Síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis (TINU) 96, 97
- Síndrome de Reiter 249, 250
- Síndrome de Reye 199
- Síndrome de Singleton-Merten 207
- Síndrome de Sjögren infantil 354
- Síndrome de Sneddon 119
- Síndrome de Stevens-Johnson 261
- Síndrome de urticaria 180
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada 186
- Síndrome DIRA (Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1) 215-217
- Síndrome DITRA (Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36) 216, 226
- Síndrome H 218
- Síndrome hiper IgD 222
- Síndrome JMP (*Joint contractures, Muscle atrophy, microcytic anemia and Paniculitis-induced lipodystrophy*) 217
- Síndrome MAGIC 186
- Síndrome NAIAD (*NLRP1-Associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis*) 219
- Síndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy*) 211, 212, 226
- Síndrome PLAID (*PLCG2-Associated antibody deficiency and immune dysregulation*) 218
- Síndrome SAVI (*STING-Associated vasculopathy with onset in infancy*) 207, 218
- Síndromes asociados al gen NLRC4 223
- Síndromes autoinflamatorios 203, 205, 207
- Síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma (PRAAS) 207
- Sinequias iridocristalinianas 89, 93
- Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe* 129
- Singleton-Merten, síndrome de 207
- Sinovectomía 317
- Sinovitis 349-352, 354, 358-360, 363
- Sinovitis transitoria de cadera 255
- Sinovitis vellonodular pigmentada 363, 425
- Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases (SIGRE) 397
- Sjögren infantil, síndrome de 354
- Sneddon, síndrome de 119
- Snowballs 101
- Snowbanks 101
- Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 231-236, 239-246
- Stevens-Johnson, síndrome de 261
- Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) 231-234, 240, 241, 244, 251-253
- Sulfasalazina o salazopirina (SLZ) 269, 270
- SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) 87-89, 91, 94
- Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* 108, 109, 111, 112, 114, 116

*Systemic Lupus International Collaborating Clinics-
American College of Rheumatology Damage Index
for Systemic Lupus Erythematosus (SLICC/ACR DI)*
147, 149, 155

T

Tacrolimus (TAC) 273-275
Telangiectasias 135
Tenosinovitis 350, 352
Terapia intraarticular 293
Tétanos 332
TNF α 191, 192
Tocilizumab 197, 200, 278-282
Tofacitinib 278, 281
Tomografía computarizada (TC) 339-346
Tormenta de citoquinas 197
Transferencia 367, 370, 372-376
Transición 320-322, 367, 369-376
 Barreras en el proceso de transición 369
 Competencias necesarias para la transición 371
 Coordinador de la transición 374, 375
 Evaluación de la transición 383
 Modelos de transición 377-380
 Objetivos de los programas de transición 370
 Transición a la vida adulta 320, 322
 Transición centrada en el médico 380
 Transición centrada en el paciente 380
 Transición centrada en la enfermedad 380
 Transición del desarrollo 380
 Transición directa 380
 Transición profesional 380
 Transición secuencial 380
 Unidades específicas de transición 378
Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) 288
Tratamiento antibiótico 232-234, 246, 252, 255
Tratamiento físico 307
Tratamiento fisioterapéutico 307
Tratamiento ortopédico 313
Tratamiento psicológico 319
Tratamiento quirúrgico 313
Treat to target 31, 32
Trombosis vascular 118
Tuberculosis 332
Tyndall celular 88, 89

U

Upadacitinib 281
Urticaria familiar por frío atípica 218
Ustekinumab 278, 280
Uveítis 19-30, 37, 39, 40, 87-103
 Uveítis anterior crónica o iridociclitis 87

V

Vacuna antigripal 329
Vacuna anti-hepatitis A 329
Vacuna anti-hepatitis B 330
Vacuna anti-meningococo 330
Vacuna anti-neumocócica 329
Vacuna del papiloma virus 330
Vacunación 36, 327-335
Varicela 328, 329, 331, 332
Vasculitis 157-188
 Clasificación de las vasculitis 160
 Clasificación de las vasculitis pediátricas 160
 Vasculitis de hipersensibilidad 178
 Vasculitis hipocomplementémica 180
 Vasculitis leucocitoclástica aislada a la piel 181
 Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada 178
 Vasculitis monogénicas 161
 Vasculitis pediátricas 159, 160, 161
 Vasculitis primarias 161
 Vasculitis secundarias 161
 Vasculitis urticarial hipocomplementémica 178
 Vasculitis urticariforme hipocomplementémica 180
 Vasculitis urticariforme normocomplementémica 180
Vías de administración 395
Videocapilaroscopia 151
Vitamina D 299-301, 303, 407-410
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de 186

W

Wegener, granulomatosis de 159-161, 163, 164, 175-178, 181

Z

Zolendronato 410



Disponible formato electrónico
en el Portal del Socio de la SER