

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Especialidad en Pediatría

**“10 años de experiencia con el uso de tratamiento biológico en pacientes con artritis
idiopática juvenil en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera””**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad de Pediatría para optar por el grado y título de Especialista en Pediatría

Dra. Constanza Chacón González

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Caja Costarricense del Seguro Social

2024

Dedicatoria y agradecimientos

Un agradecimiento especial a la Dra. Gabriela Ivankovich. Sin su ayuda, apoyo y consejo, no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Pediatría del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Pediatría.”

Dra. Ingrid Montero Solano
Coordinadora
Programa de Posgrado en Pediatría

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto
Especialista en Pediatría
Tutora de investigación

Dra. Helena Brenes Chacón
Especialista en Pediatría
Lector de investigación

Constanza Chacón González
Sustentante

Revisión filológica

Realizada por la filóloga Bach. Eunice Arias Corrales.

Índice general

Portada	i
Dedicatoria y agradecimientos	ii
Revisión filológica	iv
Índice general	v
Resumen	vi
Resumen en inglés	vi
Índice de tablas y abreviaturas	vii
Introducción	1
Objetivos	2
Marco teórico	3
Metodología	9
Aspectos éticos	11
Resultados	13
Discusión	21
Conclusión	28
Bibliografía	30

Resumen

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más común en la edad pediátrica, caracterizada por inflamación articular durante más de seis semanas en menores de 16 años, y cuando no se ha logrado identificar otra causa para la artritis. Sin tratamiento, puede llevar a secuelas que comprometen la calidad de vida de los pacientes. Su abordaje se basa en disminuir la inflamación, con el fin de permitirle al paciente el mayor tiempo libre de síntomas y sin complicaciones a largo plazo. Los tratamientos biológicos se han convertido en un pilar terapéutico para esta población. En Costa Rica no existen estudios que caractericen la evolución de los pacientes con AIJ, particularmente de aquellos que han recibido terapia biológica. Este es el primer estudio donde se analizarán las características de los pacientes con diagnóstico de AIJ entre los años 2014 y 2024 que han recibido tratamiento biológico en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, de la Caja Costarricense del Seguro Social, con el fin de justificar el uso de este tratamiento.

Resumen en inglés

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in the pediatric population. It is characterized by joint inflammation lasting more than six weeks in patients younger than 16 years of age, where no other cause of arthritis has been identified. Long-term sequelae occur without treatment, compromising quality of life in these patients. Disease management is based on reducing inflammation in order to obtain remission, improve quality of life, and reduce lasting complications. Biological therapies have become a mainstay in the treatment of these patients. In Costa Rica there are no studies that describe the evolution of patients with JIA, particularly those receiving biologics. This will be the first study to analyze and describe the characteristics of patients with JIA and biologic therapy, between the years 2014-2024, in Costa Rica's National Children's Hospital "Dr. Carlos Sáenz Herrera" at Caja Costarricense del Seguro Social, in order to justify its use.

Índice de tablas y abreviaturas

Lista de tablas

Tabla 1. Medicamentos biológicos disponibles en la CCSS para el tratamiento de AIJ	37
Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con AIJ y tratamiento biológico	38
Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con AIJ y tratamiento biológico	39
Tabla 4. Hallazgos de laboratorio promedio al momento del diagnóstico, según subtipo de AIJ	40
Tabla 5. Biológico utilizado según subtipo de AIJ	41

Lista de abreviaturas

ACR: American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología)

AIJ: Artritis idiopática juvenil

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ALT: Alanino aminotransferasa

ANA: Anticuerpos antinucleares

AST: Aspartato aminotransferasa

BIKER: Acrónimo en alemán que corresponde a biológicos en reumatología pediátrica

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CEC: Comité Ético Científico

CHAQ: Childhood health assessment questionnaire (cuestionario de evaluación de salud infantil)

DMARDS: Disease modifying anti-rheumatic drugs (drogas antireumáticas modificadoras de enfermedad)

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

EMG: Evaluación médica global

EG: Evaluación global del paciente

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

FR: Factor reumatoide

Hb: Hemoglobina

HLA: Human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)

HNN: Hospital Nacional de Niños

ILAR: International League of Associations for Rheumatology

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score (Puntaje de actividad de la artritis idiopática juvenil)

NAA: Número de articulaciones activas

NALM: Número de articulaciones con limitación a la movilidad

ND: No disponible

PCR: Proteína C reactiva

PJIA: Artritis idiopática juvenil poliarticular

PMN: Valor de neutrófilos absolutos

PRINTO: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (Organización de ensayos internacionales de reumatología pediátrica)

SJIA: Artritis idiopática juvenil sistémica

RM: Rigidez matutina

TNF: Tumoral necrosis factor (factor de necrosis tumoral)

VES: Velocidad de eritrosedimentación

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica más común de la infancia. Se caracteriza por inflamación articular crónica, que puede asociar síntomas sistémicos, en personas menores de 16 años cuando no se ha logrado identificar otra causa que explique la artritis.¹ Fue descrita por primera vez en 900 *A. D.* Sin embargo, gracias a su variabilidad fenotípica, incluso entre los mismos subtipos, aún existen muchas incógnitas respecto a su etiología y evolución. Lo cierto es que un diagnóstico y tratamiento oportunos reducen el compromiso articular a largo plazo y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Los tratamientos biológicos se han convertido en un pilar fundamental del manejo de los pacientes con AIJ. A pesar de esto, existe poca información disponible que demuestre superioridad entre los medicamentos disponibles, su eficacia y su seguridad; de ahí la importancia de reportar las experiencias registradas en diferentes centros.

La experiencia de Costa Rica con el uso de terapia biológica en niños con AIJ nunca ha sido reportada. Los tratamientos biológicos disponibles y aprobados por el Comité de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) para AIJ son los anti-TNF, etanercept y adalimumab, y el anti-IL6, tocilizumab, o sus biosimilares. El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes con AIJ que reciben tratamiento biológico, su eficacia y seguridad. Esto con el fin de ejemplificar la trayectoria desde el diagnóstico hasta el control de su enfermedad, y así poder justificar, ante el Comité de Farmacoterapia de la CCSS, el uso de estos tratamientos de forma temprana.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la eficacia y seguridad del uso de tratamiento biológico en el control de AIJ en el Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica (SIRP) del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, entre el 01 de enero de 2014 y el 30 de abril de 2024.

Objetivos específicos

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con AIJ que utilizaron tratamiento biológico.
- Enumerar los signos, síntomas y alteraciones de laboratorio al momento del diagnóstico y su clasificación de acuerdo con la ILAR.
- Describir la evolución clínica y el tratamiento recibido por el paciente antes de llegar a la utilización de un agente biológico.
- Describir el fármaco biológico que se utilizó de acuerdo con subtipo de AIJ.
- Analizar la respuesta terapéutica al implementar los fármacos biológicos.
- Revisar los efectos adversos asociados a estos medicamentos.

Marco teórico

La AIJ fue descrita por primera vez en 1545 por Thomas Phaire *A. D.*, pero no fue hasta finales del siglo XX e inicios del siglo XI que estudios dilucidaron un mejor entendimiento sobre la enfermedad.¹ Se desconoce su causa, sin embargo, suficiente evidencia sugiere que su patogenia es una combinación de factores ambientales e inmunogénicos que culminan en inflamación.²⁻⁴ De acuerdo con la revisión de Edmonton de 2001, la Liga Internacional de Asociaciones para Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés) define la AIJ como la presencia de signos objetivos de artritis en al menos una articulación, por más de seis semanas, en un individuo menor de 16 años, luego de que otras causas de artritis se hayan descartado. A su vez, artritis se define como la presencia de inflamación en una articulación o de dos o más de las siguientes características: limitación para la movilidad, sensibilidad, dolor con el movimiento, o calor local. Dentro de las causas que se deben descartar previo a realizar el diagnóstico de AIJ, se encuentran: infecciosas o postinfecciosas, hematológicas y neoplásicas, otras patologías reumáticas, vasculitis y enfermedades autoinflamatorias.¹⁻⁴

El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico y una serie de hallazgos de laboratorio. Los laboratorios se usan como apoyo e incluyen —pero no se limitan a—: hemoleucograma, velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y examen general de orina. Otros laboratorios que no son parte del diagnóstico, pero que complementan la clasificación de la ILAR y pueden ayudar con el pronóstico son: los anticuerpos antinucleares (ANA), autoanticuerpos, factor reumatoide (FR) y el antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) B27.³ En el año 1994, la ILAR

propuso una serie de criterios diagnósticos y de clasificación para la AIJ, y estos se utilizan hasta la actualidad. Existen siete subtipos de AIJ, cada uno con sus características específicas que los hace mutuamente excluyentes y que se basan en su comportamiento durante los primeros seis meses de la enfermedad.^{1,5} Estas corresponden a:

- Sistémica: presencia de artritis con fiebre cotidiana de al menos 2 semanas, además de al menos uno de los siguientes hallazgos: brote característico, linfadenopatías generalizadas, hepato o esplenomegalia, o serositis. ^{1,5}
- Oligoarticular: afectación de ≤ 4 articulaciones, con un patrón asimétrico de inflamación articular, con eritema, aumento de volumen y restricción de movimiento. Es común que se asocie a uveítis, sobre todo en aquellos pacientes ANA positivos. ^{1,5}
- Poliarticular, FR negativo: afectación de >4 articulaciones en los primeros seis meses de la enfermedad, con patrón asimétrico de artritis. ^{1,5}
- Poliarticular, FR positivo: afectación de >4 articulaciones en los primeros seis meses de la enfermedad, con patrón simétrico de artritis. ^{1,5}
- Psoriásica: artritis con psoriasis o al menos dos de los siguientes hallazgos: dactilitis, pitting ungueal, onicolisis o psoriasis en un familiar de primer grado. ^{1,5}
- Asociada a entesitis: artritis y/o entesitis con al menos uno de los siguientes hallazgos: sacroileítis y/o dolor lumbosacro de tipo inflamatorio, HLA B27 (+), inicio de artritis en un niño masculino mayor de 6 años, historia familiar de primer grado de enfermedades asociadas a HLA B27, uveítis anterior aguda. ^{1,5}
- Indiferenciada: cumple criterios de AIJ, pero no se puede clasificar en ninguno de los otros subtipos. ^{1,5}

La incidencia y prevalencia de la AIJ varía a nivel mundial y existen pocos datos disponibles al respecto, particularmente en países donde el acceso a medicina especializada es escaso. Se dice que, a nivel mundial, hay tres millones de niños afectados.³ La incidencia internacional reportada es de 7-8 casos por cada 100.000 niños y su prevalencia varía significativamente según la ubicación.³ En 2007, Ravelli y Martini estimaron una prevalencia de 16-150 casos por 100.000 personas, pero estudios recientes han documentado hasta 22 casos por 100.000 habitantes en África y el Medio Oriente.^{3,6}

En Costa Rica existen únicamente dos estudios que analizan datos de la población pediátrica con AIJ, y ambos fueron realizados en la década de los años 1990. Desde entonces, no se han llevado a cabo actualizaciones. En el primer estudio, Arguedas y colaboradores reportaron una incidencia de 6.8 por cada 100.000 niños y una prevalencia de 34.9 por cada 100.000 niños.⁷ En el segundo estudio, publicado en el año 2002, Arguedas y colaboradores nuevamente caracterizaron a la población infantil que presentó AIJ entre los años 1995-1998, resaltando que un 48 % de los pacientes tenían actividad persistente de la enfermedad a la hora de hacer su transición al cuidado adulto. Del mismo modo, los investigadores encontraron que el tener afectación de las articulaciones interfalángicas proximales aumentaba el riesgo de actividad de la enfermedad, y que los hallazgos de uveítis y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos son infrecuentes en la población costarricense.⁸

El manejo del niño con AIJ requiere de una combinación de fármacos, terapia física y apoyo psicosocial para lograr la remisión de la enfermedad al controlar la inflamación articular y sistémica.⁹ Los objetivos terapéuticos de estos pacientes son: remisión de la

enfermedad, mejorar la calidad de vida, minimizar las secuelas a largo plazo producidas por inflamación crónica y minimizar los efectos adversos asociados a fármacos en los pacientes que ameritan tratamiento crónico.

Existen distintos medicamentos disponibles dependiendo de la accesibilidad del centro y la severidad de la enfermedad. Estos incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno; esteroides sistémicos, como prednisona o metilprednisolona; inyecciones de esteroides intraarticulares, como triamcinolona; drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad (DMARDS, por sus siglas en inglés), como metotrexate o leflunomida; y otros inmunosupresores, como sulfasalazina.¹¹ Más recientemente, los tratamientos biológicos se han convertido en opciones terapéuticas eficaces, efectivas y seguras. Los que se han aprobado para su uso en AIJ son los antifactor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), como etanercept, adalimumab o infliximab; los antiinterleucina 1, como canakinumab y anakinra; los antiinterleucina 6, como tocilizumab; o los inhibidores de JAK, como tofacitinib.^{12,13}

En Costa Rica se cuenta con tres tratamientos biológicos disponibles para el tratamiento de AIJ: etanercept, adalimumab y tocilizumab (ver tabla 1). También se encuentra registrado el tofacitinib, pero no ha sido usado en pediatría aún.

El etanercept es una proteína de fusión que se une al TNF- α soluble, disminuyendo la señalización mediada por el receptor de TNF en sentido descendente.¹⁴ Adrovic y colaboradores demostraron que el uso de etanercept en artritis periférica, particularmente en AIJ poliarticular (PJIA), es eficiente.¹⁵ Según la FDA, se puede utilizar, en pacientes con PJIA mayores de 2 años, a 0.8 mg/kg por semana. Asimismo, la EMA ha avalado su uso en

niños mayores de 2 años con PJIA y oligoarticular extendida que no han respondido adecuadamente o presentan intolerancia al metotrexate. Las recomendaciones actuales, tanto emitidas por la Asociación Canadiense de Reumatología como por el ACR, son iniciar un anti-TNF en aquellos pacientes que entre los 3 y los 6 meses de tratamiento con DMARDS no biológicos tengan actividad de moderada a alta de la enfermedad.^{11,16-18} El estudio BIKER (acrónimo en alemán que corresponde a biológicos en reumatología pediátrica) de pacientes entre los 2 y los 4 años tratados con etanercept demostró que es un medicamento seguro; no obstante, considerando que existe un riesgo potencial de reactivación de tuberculosis, esta debe ser descartada previo al inicio del tratamiento.¹⁹ Beukelman y colegas demostraron que no hay mayor riesgo de infecciones en comparación con metotrexate.²⁰

En cuanto al adalimumab, este es un anticuerpo monoclonal que inhibe el TNF. Está indicado para pacientes con PJIA mayores de 2 años que no han respondido a DMARD no biológicos. También se ha demostrado seguro y efectivo en pacientes con artritis asociada a entesitis y en pacientes con uveítis.²¹⁻²³ Se ha aprobado su uso por la FDA, la EMA y en países como Japón, Australia y Canadá.

Por último, tocilizumab es un inhibidor de la interleucina 6, citoquina que se considera mediadora de inflamación, y está aprobado para el uso en pacientes con SJIA mayores de un año y poliarticular mayores de dos años. La Organización de Ensayos Internacionales de Reumatología Pediátrica (PRINTO, por sus siglas en inglés), Woo y colaboradores, así como Yokota y colaboradores, han demostrado tanto eficacia como seguridad en sus respectivos estudios sobre este medicamento. Por otro lado, se reportan

efectos adversos leves, como molestias gastrointestinales, nasofaríngeas e infecciones de las vías respiratorias; empero, ninguno sobrepasaba el beneficio que el medicamento brinda.^{24, 25}

Según las recomendaciones más recientes realizadas por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), el tratamiento debe elegirse y ajustarse de forma escalonada.¹⁷ Sin embargo, se ha visto que un inicio agresivo de tratamiento con DMARDS biológicos se aprovecha de una ventana de oportunidad para alterar la progresión de la enfermedad, logrando mejores resultados a largo plazo, incluyendo el daño articular acumulado.^{10, 26-28}

Existen dos formas de evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes con AIJ. La primera consiste en utilizar la escala JADAS, que incluye el número de articulaciones activas, así como la evaluación médica global y la evaluación global del paciente, además de la VES. La segunda parte de los criterios establecidos en 1997 por el ACR. Estos evalúan el número de articulaciones con artritis activa, calculando, además, la mejoría en al menos 3 de los siguientes parámetros: VES y/o PCR, cuestionarios de discapacidad como el Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ), la evaluación médica global (EMG) y la evaluación global del paciente (EG), y el dolor. Una mejoría del 20 % corresponde a un ACR20; del 50 %, a un ACR50; y del 70 %, a un ACR70, respectivamente. Esto con el fin de objetivizar la respuesta al tratamiento durante un periodo, sea este de 3, 6, 12 o 24 meses desde el inicio o el cambio de medicamento. En 2021 se validó el uso de JADAS tanto a nivel de investigación como clínico, mientras que ACR se utiliza principalmente en ensayos clínicos.^{17, 29-31}

Metodología

La presente investigación corresponde a un estudio retrospectivo observacional, basado en registros médicos que se llevó a cabo en el único centro de referencia para atención especializada en Inmunología y Reumatología Pediátrica de Costa Rica, ubicado en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, utilizando la base de datos del servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica y corroborando la lista de pacientes con los datos aprobados por el Comité de Farmacoterapia. El consentimiento o asentimiento informado fue exento.

La recolección inicial de datos se realizó bajo el estudio CEC-HNN-039-2017, aprobado el 15 de diciembre de 2017, que contó con renovación hasta el año 2023. Posteriormente, este estudio fue cancelado y el análisis final de datos se finalizó bajo el estudio: CEC-HNN-005-2024, aprobado el 19 de abril de 2024 por el Comité Ético-Científico del HNN.

Como criterios de inclusión, se establecieron aquellos pacientes con diagnóstico de AIJ según las pautas del ILAR, 1994, que recibieron tratamiento con biológicos entre el 01 de enero de 2014 y el 30 de abril de 2024. Se excluyeron aquellos pacientes de los cuales no se contara con al menos el 80 % de la información registrada en el expediente digital. La muestra final del estudio, una vez aplicados los criterios de exclusión, fue de 38 pacientes.

Se llenó una hoja de recolección de datos para cada uno de los pacientes que utilizó un medicamento biológico. Todos los datos fueron incluidos en una base de datos elaborada mediante Microsoft Excel (versión 16.7). Esta incluye datos demográficos como sexo, edad, tipo de seguro, nacionalidad, procedencia, fecha de diagnóstico, edad al momento del

diagnóstico, tiempo (en meses) de los síntomas antes del diagnóstico, síntomas que presentaba el paciente al momento del diagnóstico y subtipo de AIJ (sistémica, oligoarticular, poliarticular FR negativo, poliarticular FR positivo, asociado a entesitis, psoriásica, indeterminada).

Por otro lado, se registraron los datos de laboratorio en el diagnóstico: hemoleucograma, VES, PCR, ANA, FR, e inmunoglobulinas A, G, y M. Además, se incluyeron los tratamientos utilizados previamente (AINES, esteroides orales, intravenosos o intraarticulares, metotrexate oral y/o subcutáneo, leflunomida, o algún otro inmunosupresor como sulfasalazina), así como el biológico utilizado, si ameritó cambios, y los efectos adversos reportados con el uso del biológico.

Adicionalmente, se diseñó una tabla comparativa para cada paciente desde el inicio del biológico, con intervalos a los 3, 6, 12 y 24 meses, y la cita más reciente, analizando la presencia de fiebre, brote, rigidez matutina, dolor, número de articulaciones activas (NAA), número de articulaciones con limitación de movimiento (NALM), hemoglobina, leucocitos, plaquetas, VES, PCR, y valoración de CHAQ, EMG y EM.

Para el análisis descriptivo, se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, frecuencia), así como medidas de dispersión de datos (desviación estándar, rangos y cuartiles).

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, con el código CEC-HNN-005-2024. Es un estudio que se basa y le da continuidad a un estudio anteriormente aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, con el código CEC-HNN-039-2017. Para su realización, se respetaron y tomaron en cuenta todos los principios éticos básicos estipulados en el Informe de Belmont y guías internacionales, así como la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, No. 9234, y su reglamento. Asimismo, al tratarse de una investigación ejecutada con pacientes de la Caja Costarricense de Seguro Social, se respetaron los lineamientos de esta institución (se adjunta como anexo el formulario COM-I, en el que se autoriza la realización del estudio).

Principios respetados

Principio de autonomía

Se solicitó la excepción al uso del consentimiento / asentimiento informado porque no hay contacto entre el investigador y el participante, por lo que el riesgo es mínimo. Esto se aprobó por parte del CEC.

Principio de justicia

Cada uno de los pacientes fue tratado con igualdad, buscando la neutralidad en situaciones ideológicas, sociales, culturales, económicas, entre otras. No se discriminaron pacientes por factores étnicos, de procedencia, entre otros.

Principio de beneficencia

Este principio busca realizar el bien al paciente y está destinado a garantizar un equilibrio positivo de los beneficios sobre los perjuicios al someterse a una intervención. En el presente estudio no hubo una intervención clínica directa con los pacientes, ya que fue de carácter observacional, y lo que se pretendía era determinar si los medicamentos biológicos son efectivos y seguros, con el fin de beneficiar con el conocimiento a otros pacientes en el futuro.

Principio de no maleficencia

Estipula que no se realicen acciones que causen daño o perjuicio a los participantes. En este estudio no hubo intervenciones, por lo que se dio un riesgo mínimo. El riesgo potencial correspondería a la pérdida de confidencialidad, pero este fue minimizado mediante el estricto resguardo de los datos y la anonimización de los sujetos.

Fuentes de financiamiento.

- Obligaciones financieras del participante: No aplica.
- Compensación financiera por participación: Esta investigación no cuenta con medios de financiamiento externo y no representa gastos extra para la institución. Por otra parte, los gastos en que se pudo incurrir como papelería, impresión, así como los relacionados con la presentación final de los resultados y su publicación final, fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores suscritos.

Resultados

Se obtuvo una muestra total de 38 pacientes. La tabla 2 ejemplifica los hallazgos sociodemográficos. De estos, 28 (73.7 %) fueron mujeres y 10 (26.3 %) fueron hombres. De ellos, 36 pacientes (94.7 %) eran costarricenses y 2 (5.3 %) eran extranjeros, específicamente de Nicaragua. La distribución por provincias fue de 14 (36.8 %) personas de San José, 6 (15.8 %) de Alajuela, 5 (13.2 %) de Limón, 4 (10.5 %) de Cartago, 4 (10.5 %) de Heredia, 4 (10.5 %) de Puntarenas, y 1 (2.6 %) de Guanacaste. Un 94.7 % de los pacientes eran asegurados directos de los padres y un 5.3 % fueron asegurados por el Estado.

La tabla 3 ejemplifica los hallazgos clínicos y de laboratorio. Al clasificar la AIJ por subtipos, 23 pacientes (60.5 %) se clasificaron en la categoría poliarticular, de los cuales, 15 (39.5 %) fueron FR negativo y 8 (21.1 %), FR positivo. Hubo 5 pacientes (13.2 %) con AIJ oligoarticular, 4 (10.5 %) con SJIA, 4 (10.5 %) pacientes asociados a entesitis, y solo 1 paciente (2.6 %) con AIJ psoriásica y 1 (2.6 %) con AIJ indeterminada. La edad promedio de diagnóstico fue de 7.1 años (1.5-12 años, DE 3.39).

Al momento del diagnóstico, 21 pacientes (55.3 %) se presentaron con artralgias, 4 (10.5 %) tuvieron fiebre y 4 (10.5 %) desarrollaron brote. Hubo 10 pacientes (26.3 %) que no registraron síntomas al momento del diagnóstico. Además, 10 de ellos (26.3 %) tuvieron afectación de cadera en el momento de presentación. Un total de 8 pacientes (21.1 %) tuvieron ANA positivo en el diagnóstico. Tres pacientes (7.9 %) se diagnosticaron con uveítis, de los cuales, dos se clasificaron como AIJ oligoarticular, uno como poliarticular FR negativo y uno de ellos tenía ANA positivo.

AIJ sistémica

De los cuatro pacientes subclasificados como SJIA, estos tuvieron un promedio de 5.6 meses de síntomas previos al diagnóstico y un 100 % se presentó con fiebre y brote. La edad media de presentación fue de 5 años (1.5-7 años, DE 2.59). Dos de ellos (50.0 %) tuvieron afectación de cadera. Ninguno presentó uveítis ni se estudió por presencia de HLA B27. El valor promedio de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 10,4 g/dL, los leucocitos de 14.607/mm (2.759 linfocitos absolutos y 11.174 neutrófilos absolutos) y las plaquetas de 591.500/mm. La VES promedio fue de 66 mm/h y la PCR de 131 mg/dL (ver tabla 4). Todos se presentaron con hipergamaglobulinemia G. Dos pacientes tuvieron ANA negativo y los otros dos no tenían el dato disponible.

Todos los pacientes recibieron al menos un AINES, siendo el principal ibuprofeno. Todos recibieron dosis altas (30 mg/kg) de metilprednisolona y esteroides orales, 2 de ellos recibieron inyecciones intraarticulares de triamcinolona. Todos recibieron dosis máximas de metotrexate oral y subcutáneo. Un paciente (25.0 %) utilizó leflunomida. Ninguno utilizó otro inmunosupresor.

La indicación para iniciar el tratamiento biológico de todos los pacientes fue la falla de otros tratamientos. El promedio de espera entre la indicación del biológico y la aprobación por Farmacoterapia fue de 7.9 meses (0.5-31 meses, DE 12.99). El promedio de tiempo entre el diagnóstico de AIJ y el inicio del biológico fue de 37 meses (9-92 meses, DE 37.75). Un paciente inició tratamiento con etanercept y otro con adalimumab (previo al año 2014). Los cuatro pacientes recibieron tocilizumab. Un paciente requirió cambiar de

etanercept por tocilizumab siete años después de iniciado el tratamiento debido a problemas de adherencia.

AIJ oligoarticular

Los cinco pacientes subclasificados como AIJ oligoarticular tuvieron un promedio de 6.7 meses de síntomas previos al diagnóstico. Tres pacientes (60.0 %) presentaron artralgias, los otros 2 no tenían síntomas registrados al momento del diagnóstico. La edad media de presentación fue 5.8 años (2-10 años, SD 4.99). Ninguno tuvo afectación de cadera, dos (40.0 %) presentaron uveítis y estos dos tuvieron HLA B27 negativo. El valor promedio de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 12,3 g/dL, los leucocitos de 8.935/mm (3.496 linfocitos absolutos y 4.606 neutrófilos absolutos) y las plaquetas de 491.500/mm. La VES promedio fue de 28.5 mm/h y la PCR de 21.8 mg/dL. A su vez, 4 pacientes (80.0 %) tuvieron ANA negativo y uno (20.0 %) ANA positivo, sin uveítis. Solo 3 pacientes se estudiaron por FR, el cual fue negativo. (ver tabla 4)

Cuatro de los cinco pacientes recibieron ibuprofeno. Ninguno recibió esteroides intravenosos. El 100 % de los pacientes recibió tratamiento con esteroides orales y cuatro de ellos (80.0 %) recibieron inyecciones intraarticulares de triamcinolona en al menos cuatro articulaciones. Todos recibieron dosis máximas de metotrexate oral y subcutáneo. Un paciente (20.0 %) recibió leflunomida. Ninguno recibió otro inmunosupresor.

Un 80.0 % de los pacientes fallaron a otros tratamientos previo a la indicación del biológico, mientras que uno (20.0 %) tuvo hepatotoxicidad por el metotrexate. El promedio de espera entre la indicación del biológico y la aprobación por Farmacoterapia fue de 7.2

meses (1-15 meses, DE 6.01). El promedio de tiempo entre el diagnóstico de AIJ y el inicio del biológico fue de 45 meses (28-86 meses, DE 24.21). Uno de los pacientes (20.0 %) recibió adalimumab y los cuatro restantes recibieron etanercept. Ninguno ameritó cambio de biológico.

AIJ poliarticular FR negativo y FR positivo

De los 23 pacientes subclasificados como PJIA, estos tuvieron un promedio de 8.6 meses de síntomas previos al diagnóstico. De estos, 16 (69.6 %) presentaron artralgias al momento del diagnóstico. La edad media de presentación fue 7.8 años (2-14 años, DE 3.32), 5 de ellos (21.7 %) tuvieron afectación de cadera, un paciente (4.3 %) que tenía FR y ANA positivos presentó uveítis y ninguno se estudió por presencia de HLA B27. El valor promedio de hemoglobina en el diagnóstico fue de 11,9 g/dL, los leucocitos de 10.714/mm (4.009 linfocitos absolutos y 5.280 neutrófilos absolutos) y las plaquetas de 510.826/mm. La VES promedio fue de 34 y la PCR de 70. Cinco pacientes (21.7 %) tuvieron ANA positivo, 13 (56.5 %) ANA negativo, 1 (4.3 %) tuvo un ANA indeterminado, y a cuatro pacientes (17.4%) no se les tomó al momento del diagnóstico. Por último, 8 (34.7 %) tuvieron FR positivo y 15 (65.2 %) FR (ver tabla 4).

Únicamente 1 paciente no recibió tratamiento con AINES, 8 (4.7 %) requirieron al menos 2 AINES diferentes y 4 (17.4 %) requirieron tres. Tres pacientes (13.0 %) recibieron esteroides intravenosos a dosis de 30 mg/kg y solo tres (13.0 %) no ameritaron inyecciones intraarticulares con triamcinolona. El 100 % recibió esteroides orales con prednisona en algún punto del curso de su enfermedad. Todos recibieron dosis máximas de metotrexate

oral y únicamente 2 (8.7 %) no recibieron metotrexate subcutáneo. Trece pacientes (56.5 %) recibieron leflunomida. Dos (8.7 %) recibieron sulfasalazina previo a la autorización de la terapia biológica.

Una paciente tuvo intolerancia tanto al metotrexate como a la leflunomida, mientras que otro tuvo intolerancia a la leflunomida, y 21 (91.3 %) de los pacientes fallaron a otros tratamientos antes de la indicación del biológico. El promedio de espera entre la indicación del biológico y la aprobación por Farmacoterapia fue de 6.3 meses (1-25 meses, DE 6.09). El Comité de Farmacoterapia rechazó inicialmente la solicitud de seis pacientes (26.1 %). El promedio de tiempo entre el diagnóstico de AIJ y el inicio del biológico fue de 37.5 meses (6-180 meses, DE 37.41). Un paciente (4.3 %), quien tenía uveítis, recibió adalimumab. Un total de 14 pacientes recibieron etanercept, 5 (35.7 %) de ellos tenían FR positivo y 9 (64.3 %), FR negativo. Por su parte, 12 (52.2 %) recibieron tocilizumab, de estos 5 (41.6 %) tenían FR positivo y 7 (58.3 %), FR negativo. De los 23 pacientes, 4 (17.4 %) ameritaron cambio de etanercept a tocilizumab, todos por fallo terapéutico.

AIJ asociada a entesitis

Los cuatro pacientes subclasificados con AIJ asociada a entesitis tuvieron un promedio de 10.6 meses de síntomas previos al diagnóstico. Solamente un paciente presentó artralgias, mientras que, de los otros 3 pacientes no se documentaron síntomas al momento del diagnóstico. La edad media de presentación fue 6.7 años (0-11 años, DE 4.99). Uno de ellos (25.0 %) tuvo afectación de cadera, ninguno presentó uveítis y todos tuvieron HLA B27 negativo. El valor promedio de hemoglobina al momento del

diagnóstico fue de 12,4 g/dL, los leucocitos de 9.127/mm (3.196 linfocitos absolutos y 4.839 neutrófilos absolutos) y las plaquetas de 442.250/mm. La VES promedio fue de 20 mm/h y la PCR no se valoró en el diagnóstico de estos pacientes (ver tabla 4). Dos pacientes tuvieron ANA negativo y dos ANA positivo, mientras que todos tuvieron FR negativo.

Todos los pacientes recibieron al menos un AINES, ya fuese ibuprofeno, indometacina, sulindaco o tenoxicam. Ninguno recibió esteroides intravenosos, pero todos recibieron esteroides orales y dos de ellos recibieron inyecciones intraarticulares de triamcinolona en al menos tres articulaciones. Todos recibieron dosis máximas de metotrexate oral y subcutáneo. Tres pacientes (75.0 %) recibieron leflunomida. No recibieron ningún otro inmunosupresor.

Un 75.0 % de los pacientes fallaron a otros tratamientos previo a la indicación del biológico, mientras que uno (25.0 %) tuvo intolerancia gastrointestinal al metotrexate. El promedio de espera entre la indicación del biológico y la aprobación por Farmacoterapia fue de 5.3 meses (1-13 meses, SD 6.65). El promedio de tiempo entre el diagnóstico de AIJ y el inicio del biológico fue de 18.8 meses (8-35 meses, DE 12.18). Tres de los pacientes (75.0 %) recibieron adalimumab y únicamente uno recibió etanercept. Ninguno ameritó cambio de biológico.

AIJ psoriásica e indeterminada

Para la paciente con AIJ psoriásica, la edad al momento del diagnóstico fue de 9 años, tuvo un mes de síntomas previos al diagnóstico y estos se caracterizaron por

artralgias. Debutó con anemia en 6.5 g/dL, tuvo trombocitosis de 969.000/mm, elevación de VES en 67 mm/h y PCR en 384mg/dL (ver tabla 4). El ANA estuvo negativo al momento del diagnóstico. Recibió al menos 2 AINES y múltiples esteroides intraarticulares; no recibió esteroides orales ni sistémicos. Recibió metotrexate oral y leflunomida, tuvo falla terapéutica y se solicitó la administración de etanercept 48 meses después de su diagnóstico, con lo que entró en remisión.

La paciente clasificada como indeterminada se diagnosticó a los 4 años con artralgias de 3 meses de evolución. No tuvo uveítis, afectación de cadera y no se estudió por HLA B27. Debutó con hemoglobina en 11,7 g/dL, sin leucopenia ni leucocitosis, sin trombocitosis, sin elevación de reactantes de fase aguda (ver tabla 4). El ANA estuvo negativo al momento del diagnóstico. No recibió AINES ni esteroides intravenosos, pero sí esteroides orales y múltiples inyecciones intraarticulares. Recibió metotrexate oral y subcutáneo a 10 mg/m², no usó leflunomida. Tuvo falla terapéutica y se solicitó administrar etanercept 12 meses después de su diagnóstico, con lo que entró en remisión.

Tratamiento biológico en AIJ

La tabla 5 resume los hallazgos respecto al tratamiento biológico por subtipo de AIJ. Hubo un total de 43 biológicos utilizados con los 38 casos. De estos, hubo 5 pacientes que utilizaron adalimumab, 16 que utilizaron tocilizumab y 22 que recibieron etanercept. Seis pacientes requirieron más de un biológico; uno de estos seis pacientes utilizó un biológico previo al inicio de este estudio. El tiempo promedio para iniciar la terapia biológica desde el diagnóstico de AIJ fue de 36.3 meses (6-180 meses, DE 33.54), y el tiempo promedio

desde su indicación por el médico hasta la aprobación por Farmacoterapia fue de 6.5 meses (0.5-31 meses, DE 6.86). Siete solicitudes fueron devueltas por Farmacoterapia, una de ellas por edad <2 años, las 6 restantes por otras opciones terapéuticas disponibles. Seis pacientes (16 %) ameritaron cambio de biológico, uno de ellos por problemas de adherencia debido a la frecuencia de inyecciones, mientras que los otros 5 casos (83 %) respondieron a falla terapéutica. De estos, uno (20 %) era una SJIA y 4 (80 %) eran poliarticular, 2 (50 %) de ellos eran FR negativo y 2 (50 %), FR positivo. Los cambios fueron de un anti-TNF (adalimumab o etanercept) a tocilizumab. No se reportó ningún efecto adverso asociado al uso de biológicos ni tampoco fallecimientos.

Discusión

La presente investigación constituye el primer estudio a nivel país que describe y caracteriza la población de pacientes con AIJ que reciben tratamiento con biológicos. Entre sus principales hallazgos, se encontró que el subtipo más prevalente fue la PJIA FR negativo. Asimismo, el porcentaje de pacientes con uveítis y con ANA positivo fue bajo. Estos resultados coinciden con los arrojados por el estudio de Arguedas y colaboradores, realizado en 1998. En este estudio, todos los pacientes a los que se les aprobó un tratamiento biológico ya habían recibido otras opciones terapéuticas primero. El momento ideal para iniciar biológicos sigue siendo tema de discusión, pero cada vez existe más evidencia de que un inicio temprano logra remisión más rápidamente y con menos refractariedad a tratamiento en la adultez.^{26, 27} Sin embargo, es posible observar que, en nuestro caso, el promedio de tiempo es mucho más prolongado, incluso en comparación con otros estudios demográficamente similares.³²

AIJ sistémica

En este estudio hubo pocos pacientes con SJIA con biológicos. La indicación de terapia biológica en todos los casos fue por fallo terapéutico. Inicialmente, todos los casos recibieron metilprednisolona intravenosa, seguida de un esquema de descenso de esteroide con prednisona oral como puente para metotrexate.

El tiempo promedio entre el diagnóstico de SJIA y el inicio del tratamiento biológico fue de 37 meses, incluyendo un tiempo de espera de aprobación por el Comité de Farmacoterapia de 7.9 meses. Dos pacientes iniciaron tratamiento con anti-TNF, mientras

que todos eventualmente recibieron anti-IL 6. El seguimiento de los pacientes a lo largo de 24 meses evidenció que hubo un descenso en el número de articulaciones activas y el valor de VES desde que se inició el tratamiento biológico.

Según las recomendaciones más recientes emitidas por el ACR en 2021, la primera línea de tratamiento para pacientes con SJIA sin síndrome de activación macrofágica corresponde a anti-IL 1 (anakinra o canakinumab) o anti-IL 6 (tocilizumab); esto con el objetivo de reducir el uso de esteroides. No obstante, en nuestro medio no contamos con disponibilidad de anti-IL 1, por lo tanto, se utiliza tocilizumab, o, en su defecto, un anti-TNF. Asimismo, no se recomienda el uso prolongado de esteroides orales y no se aconseja el uso de DMARDS convencionales, ya que la evidencia para controlar los síntomas sistémicos es poca. Una vez en remisión, se puede valorar la disminución de la dosis o la suspensión del biológico.¹⁷

AIJ oligoarticular

En este estudio, los pacientes con AIJ oligoarticular que utilizaron biológicos se caracterizaron por un diagnóstico promedio de 5.8 años, sin afectación inicial de cadera, y dos de ellos tuvieron uveítis. Además, sus biomarcadores iniciales no estaban elevados.

80 % de estos casos recibieron ibuprofeno, todos recibieron esteroides orales y un 80 % tuvo infiltraciones intraarticulares en al menos 4 articulaciones. Del mismo modo, todos recibieron metotrexate, tanto oral como subcutáneo, y leflunomida.

En estos casos, la indicación principal del biológico respondió al fallo terapéutico y los medicamentos utilizados fueron adalimumab y etanercept. El tiempo entre el

diagnóstico y el inicio del tratamiento biológico fue de 45 meses. Cabe mencionar que las guías actuales del ACR, emitidas en 2021, recomiendan que se puede iniciar una terapia breve con AINES con el fin de aliviar los síntomas.

Los esteroides intraarticulares, particularmente triamcinolona hexacetonida, se prefieren sobre los sistémicos, que se recomiendan únicamente en exacerbaciones que ameritan un rápido control de síntomas y cuando no exista la posibilidad de una infiltración. El uso de metotrexate, tanto subcutáneo como oral, se recomienda como siguiente paso antes de la administración de biológicos en AIJ oligoarticular, aunque la leflunomida se puede utilizar en caso de intolerancia al metotrexate. Por otro lado, se recomienda iniciar un biológico en caso de fallo terapéutico a un DMARD convencional en lugar de intercambiar los DMARDS, ya que se ha observado que logran conseguir remisión de forma más rápida.¹⁷

AIJ poliarticular FR negativo y FR positivo, psoriásica e indeterminada

Las últimas guías del 2019 agrupan las recomendaciones terapéuticas para aquellos pacientes con AIJ poliarticulares sin sacroileítis ni entesitis, y las subdividen en aquellos con y sin factores de riesgo (erosión articular y/o presencia de factor reumatoide o péptido cíclico citrulinado). En este sentido, definen un tiempo de tres meses como un periodo adecuado de respuesta al tratamiento.³³

En nuestro estudio, este fue el grupo más grande de pacientes y los resultados evidenciaron que estos sobrepasan las recomendaciones actuales respecto al tiempo

apropiado previo a aplicar ajustes terapéuticos. Asimismo, de estos pacientes, 4 requirieron cambio de anti-TNF a anti-IL 6, lo cual concuerda con las recomendaciones actuales.

De acuerdo con las guías del ACR emitidas en 2019, el inicio con AINES y DMARDS convencionales es adecuado. En caso de que se presenten factores de riesgo, es válido considerar terapia combinada con metotrexate y un biológico. Este proceder es preferible antes de combinar DMARDS convencionales. Además, en caso de fallo terapéutico con biológico, se recomienda cambiar de clase de biológico antes de combinar DMARDS. La monoterapia con biológicos es aceptable cuando haya un adecuado control de la enfermedad o si hay intolerancia al metotrexate.³³

AIJ asociada a entesitis

La más reciente recomendación del ACR, emitida en 2019, para pacientes con AIJ asociado a entesitis es utilizar AINES e iniciar de forma temprana anti-TNF. De la misma manera, se desaconseja la administración de metotrexate como monoterapia y el uso de sulfasalazina está reservado para aquellos casos que no hayan respondido a al menos dos anti-TNF o que tengan alguna contraindicación para estos.

En el presente estudio, todos los pacientes recibieron AINES, esteroides orales y metotrexate, tanto oral como subcutáneo. La razón principal para indicar el biológico fue fallo terapéutico a otros tratamientos. El tiempo promedio desde el diagnóstico al inicio del biológico fue de 18.8 meses, muy por encima de la recomendación de 3 meses. Cabe mencionar que, siguiendo las recomendaciones del ACR, todos estos casos recibieron tratamiento con anti-TNF.¹⁷

AIJ con uveítis

En este estudio hubo tres pacientes diagnosticados con uveítis que ameritaron tratamiento con biológicos. Dos de ellos recibieron adalimumab, tal y como establecen las recomendaciones más recientes del 2019, y uno recibió etanercept.¹⁷ La indicación del biológico fue por fallo en el control de la actividad articular, más que la progresión ocular.

Tratamiento biológico en AIJ

Existen dos conceptos fundamentales a la hora de discutir la mejor opción terapéutica para el paciente y estas son eficacia y seguridad. En su metaanálisis, Amarilyo y colaboradores concluyeron que no hay diferencias en términos de eficacia entre biológicos, y la mayoría de estos demostraron evidencia estadísticamente significativa comparados con placebos.³⁴ Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes responden de manera distinta a los biológicos de acuerdo al subtipo de AIJ, y estos no se representan por igual en los estudios existentes.³⁵ Es por esto que no existen recomendaciones en cuanto a superioridad.

Los efectos adversos fueron muy infrecuentes (entre un 0-8 %), tal y como demostramos en este estudio, en el cual no se reportaron efectos de ese tipo. Sin embargo, cabe mencionar que una de las principales preocupaciones en términos de seguridad de los biológicos es el riesgo de desarrollar cáncer a largo plazo. Se sabe que los niños con AIJ tienen mayor riesgo neoplásico que la población sana, pero se desconoce la medida en que este factor es atribuible al tratamiento con biológicos.³⁶

Otro aspecto por considerar a la hora de prescribir biológicos es su costo-efectividad. Esto es particularmente importante en países de bajos o medianos recursos que dependen de un modelo de seguridad social, como es el caso de Costa Rica.³⁷ A largo plazo, el costo de las secuelas de una AIJ tratada de forma inoportuna puede ser muy alto para la sociedad y este es un aspecto que se debe explorar más a fondo.

La limitante principal a la hora de evaluar estas terapias y sus resultados es que no existen herramientas específicas ni biomarcadores que ayuden a seleccionar un tratamiento en particular. Por consiguiente, la elección de la terapia suele basarse en prueba y error.³⁸ Las recomendaciones actuales se basan en escalas de actividad de la enfermedad, como JADAS o los criterios de ACR, pero en nuestro estudio esto no se logró medir debido a que la información no estaba disponible. Asimismo, conforme se ha logrado control de la enfermedad con los biológicos existentes, la población infantojuvenil disponible para ensayos clínicos es pequeña, incluso a nivel mundial.³⁸ Al ser una enfermedad infrecuente, una mayor cantidad de estudios prospectivos, aunque sean locales, permitirían evaluar la evolución de estos pacientes y serían de gran utilidad para guiar la toma de decisiones terapéuticas.

Por último, en cuanto a otros medicamentos no biológicos que se han utilizado en estos pacientes, como la leflunomida y la sulfasalazina, estos ya no son terapias de elección.¹⁷ Ambas son opciones terapéuticas cuando el metotrexate no es bien tolerado en AIJ oligoarticular, siempre y cuando no existan otras alternativas. Foeldyardi demostró, en una cohorte reducida de pacientes, que solo uno 30 % de ellos lograron remisión con leflunomida como monoterapia.³⁹ Asimismo, Hissink y colaboradores demostraron, en el

estudio “BeSt for Kids”, que la terapia con etanercept y metotrexate era superior que aquella con sulfasalazina. Es decir, se prefiere el inicio de un biológico antes de prescribir leflunomida o sulfasalazina. Adicionalmente, en caso de requerir un DMARD convencional, se prefiere el metotrexate.³⁹⁻⁴¹

Conclusión

Este es el primer estudio a nivel país que describe y caracteriza a los pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben tratamiento biológico. Pese a que, a nivel mundial, la AIJ oligoarticular tiene mayor incidencia y prevalencia, en este estudio, el subtipo de AIJ más frecuente, representado por un 39.5 % de la cohorte, fue la poliarticular factor reumatoide negativo.

Es importante destacar que las secuelas causadas por un tratamiento inoportuno en pacientes con AIJ son incapacitantes y comprometen la calidad de vida. Las guías actuales recomiendan un tiempo prudente de tres meses para evaluar la respuesta al tratamiento antes de realizar cambios en este. Sin embargo, en nuestro medio se sobrepasó esa ventana de tiempo de forma significativa, tanto por retraso en la indicación médica como en el tiempo de espera para aprobación por el Comité de Farmacoterapia.

Asimismo, tal y como lo establece la literatura a nivel mundial, se debe tener en cuenta que el uso de biológicos es seguro. Ningún paciente reportó efectos adversos asociados al tratamiento y no hubo fallecimientos.

Se recomienda estandarizar la evaluación en las consultas médicas con el NAA, el NALM, la VES y PCR y la EMG y la EG, para objetivizar, con la ayuda de escalas como JADAS o ACR, la evolución de estos pacientes a lo largo del curso de su enfermedad. Se sugiere incluir formularios de calidad de vida, como el CHAQ en el EDUS para facilitar el acceso de estos datos en futuro estudios. Se sugiere fomentar más estudios que analicen el subtipo de AIJ y el efecto que tienen los factores de riesgo, incluyendo la afectación de la articulación temporomandibular en la elección del tratamiento biológico. Adicionalmente,

es importante contar con más análisis de costo-efectividad y de calidad de vida de estos pacientes.

En el porvenir, el objetivo debe ser disminuir el uso crónico de esteroides, disminuir el tiempo de espera entre los cambios de medicamentos, mejorar el tiempo de resolución de farmacoterapia, y crear guías adaptadas a la realidad de Costa Rica. Todo esto, con el fin de reducir las secuelas que pueden sufrir estos pacientes, y así mejorar su calidad de vida.

Bibliografia

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC. Inflammatory Joint Disease and Related Conditions. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 209-79.
2. Goldmuntz EA, White PH. Juvenile idiopathic arthritis: A review for the pediatrician. *Pediatrics in Review*. 2006 Apr 1; 27(4). doi:10.1542/pir.27-4-e24
3. Huang HY, Wireko AA, Miteu GD, Khan A, Roy S, Ferreira T, et al. Advancements and progress in juvenile idiopathic arthritis: A review of pathophysiology and treatment. *Medicine*. 2024 Mar 29; 103(13). doi:10.1097/md.00000000000037567
4. Abramowicz S, Kim S, Prahalad S, Chouinard AF, Kaban LB. Juvenile arthritis: Current concepts in terminology, etiopathogenesis, diagnosis, and Management. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016 Jul; 45(7):801-12. doi: 10.1016/j.ijom.2016.03.013
5. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 Dec; 70(1):7-7. doi:10.1002/art.40350
6. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. 2007 Mar; 369(9563):767-78. doi:10.1016/s0140-6736(07)60363-8
7. Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gäre B, Porras O. Juvenile chronic arthritis in urban San José, Costa Rica: a 2 year prospective study. *The Journal of Rheumatology*. 1998 Sep; 25(9):1844-1850. PMID: 9733470.

8. Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gäre B. A prospective population based study on outcome of juvenile chronic arthritis in Costa Rica. *J Rheumatol.* 2002 Jan; 29(1):174-83. PMID: 11824957.
9. Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2020; 20(7), 725-740. doi:10.1080/14712598.2020.1733524
10. Burrone M, Mazzoni M, Naddei R, Pistorio A, Spelta M, Scala S, et al. Looking for the best strategy to treat children with new onset juvenile idiopathic arthritis: presentation of the “comparison of STep-up and step-down therapeutic strategies in childhood ARthritis” (STARS) trial. *Pediatric Rheumatology.* 2022; 20(1): 1-10. doi:10.1186/s12969-022-00739-x
11. Blazina Å , Markelj G, AvramoviÄ MZ, Toplak N, AvÄin T. Management of juvenile idiopathic arthritis: A clinical guide. *Pediatric Drugs.* 2016 Aug 2; 18(6):397-412. doi:10.1007/s40272-016-0186-0
12. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2017; 46(5): 584-593. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.10.008
13. Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K, Foeldvari I, Deuter C, Ganser G, et al. Update of evidence and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. *Clin Immunol.* 2022 Dec; 245:109143. doi: 10.1016/j.clim.2022.109143. Epub 2022 Sep 30.

14. Scott LJ. Etanercept: A review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*. 2014 Jul 18; 74(12):1379-410. doi:10.1007/s40265-014-0258-9
15. Adrovic A, Yildiz M, Kaker O, Āzahān S, Barut K, Kasapaopur A. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Archives of Rheumatology*. 2020 Jun 25; doi:10.46497/archrheumatol.2021.7953
16. Cellucci T, Guzman J, Petty RE, Batthish M, Benseler SM, Ellsworth JE, et al. Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *J Rheumatol*. 2016 Oct; 43(10):1773-1776. doi:10.3899/jrheum.160074.
17. Onel K, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2022; 74(4):521-537. doi:10.1002/acr.24853
18. Pagnini I, Bertini F, Cimaz R. Difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis: Current and future options. *Pediatr Drugs*. 2016 Mar 3; 18(2):101-8. doi:10.1007/s40272-016-0164-6
19. Taddio A, Cattalini M, Simonini G, Cimaz R. Recent advances in the use of anti-TNF therapy for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016 Feb 19; 12(6):641-9. doi:10.1586/1744666x.2016.1146132

20. 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 & Research*. 2011 Mar 30; 63(4):465-82. doi:10.1002/acr.20460
21. La Torre F, Cattalini M, Teruzzi B, Meini A, Moramarco F, Iannone F. Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: A case series. *BMC Research Notes*. 2014 May 24; 7(1). doi:10.1186/1756-0500-7-31
22. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of Adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: The German biologics JIA registry. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Aug 26; 66(9):2580-9. doi:10.1002/art.38741
23. Jung J, Khachatryan N, Palestine A. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Dec 16; doi:10.1002/14651858.cd013818
24. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 20; 367(25):2385-95. doi:10.1056/nejmoa1112802
25. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: Results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec 7; 75(9):1654-60. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207818

26. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care; Research*. 2019 Mar 28; 71(4):471-81. doi:10.1002/acr.23709
27. Ramos FO, Rodrigues AM, Melo AT, Aguiar F, Brites L, Azevedo S, et al. Influence of the timing of biological treatment initiation on Juvenile Idiopathic Arthritis long-term outcomes. *Arthritis Research & Therapy*. 2023; 25(1):177. doi:10.1186/s13075-023-03166-9
28. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davas S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2016 Apr 18; 14(1). doi:10.1186/s12969-016-0085-5
29. Ravelli A. The JADAS: A Simple and Reliable Tool for the Measurement of Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Paediatr Rheum*. 2014; 3:1–3. doi:10.5455/apr.031720141923
30. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1997 Jul; 40(7):1202-9. doi:10.1002/art.1780400703
31. Trincianti C, Van Dijkhuizen EH, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, et al. Definition and validation of the American College of Rheumatology 2021 juvenile arthritis disease activity score cutoffs for disease activity states in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatology*. 2021 Sept 28; 73(11):1966-75. doi:10.1002/art.41879

32. Bouayed K, Hamraoui D, Mikou N, Sakhi A, Hilmi W. Biotherapy in juvenile idiopathic arthritis Moroccan patients: a single-center experience. *Pan African Medical Journal*. 2022; 41(135). doi:10.11604/pamj.2022.41.135.27377
33. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care & Research*. 2019; 71(6):717-734. doi:10.1002/acr.23870
34. Amarilyo G, Tarp S, Foeldvari I, Cohen N, Pope TD, Woo, JM, et al. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016; 46(3):312-318. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.07.001
35. Davies R, Carrasco R, Foster HE, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, et al. Treatment prescribing patterns in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): Analysis from the UK childhood arthritis prospective study (caps). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016 Oct; 46(2):190-5. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.06.001
36. Horne A, Delcoigne B, Palmblad K, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer before and after the introduction of biological therapies. *RMD Open*. 2019; 5(2), e001055. doi:10.1136/rmdopen-2019-001055
37. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating

- juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 Apr; 20(34):1-222. doi:10.3310/hta20340.
38. Wedderburn LR, Ramanan AV, Croft AP, Hyrich KL, Dick AD, Consortium C. Towards molecular-pathology informed clinical trials in childhood arthritis to achieve precision medicine in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023; 82(4):449-456. doi:10.1136/ard-2022-222553
39. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol.* 2010 Aug 1; 37(8):1763-7. doi:10.3899/jrheum.090874. Epub 2010 May 15.
40. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V. Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21; 352(16):1655-66. doi:10.1056/NEJMoa041810.
41. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije IC, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Feb 6; 15(1):11. doi:10.1186/s12969-017-0138-4.

Anexos

Tabla 1. Medicamentos biológicos disponibles en la CCSS para el tratamiento de AIJ

Agente biológico	Etanercept (Enbrel®)	Adalimumab (Humira®)	Adalimumab	Tocilizumab
Objetivo terapéutico	Anti-TNF, proteína de fusión del receptor	Anti-TNF monoclonal	Anti-TNF monoclonal	Anti-IL6
Aprobación por FDA	Sí	Sí	Sí	Sí
Aprobación por EMA	Sí	Sí	Sí	Sí
Registro en Costa Rica	Sí	Sí	Sí	Sí
Fabricante	Amgen	Abbvie	Biosimilar	Genentech

Anti-TNF: anti factor de necrosis tumoral alfa, anti-IL 6: anti interleucina 6, EMA: European Medicines Agency, FDA: Food and Drug Administration

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con AIJ y tratamiento biológico

Características demográficas	N (%)
Sexo	
a. Femenino	a. 28 (73.7)
b. Masculino	b. 10 (26.3)
Tipo de seguro	
a. Directo	a. 36 (94.7)
b. Indirecto	b. 0 (0)
c. Por el estado	c. 2 (5.3)
d. No asegurado	d. 0 (0)
Nacionalidad	
a. Costarricense	a. 36 (94.7)
b. Extranjero	b. 2 (5.3)
Procedencia	
a. San José	a. 14 (36.8)
b. Alajuela	b. 6 (15.8)
c. Cartago	c. 4 (10.5)
d. Heredia	d. 4 (10.5)
e. Guanacaste	e. 1 (2.6)
f. Puntarenas	f. 4 (10.5)
g. Limón	g. 5 (13.2)
Edad al diagnóstico (promedio, en años)	7.1

AIJ: artritis idiopática juvenil

Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con AIJ y tratamiento biológico

Características clínicas y de laboratorio	N (%)
Duración de síntomas previo al diagnóstico (promedio, en meses)	7.9
Síntomas presentes al diagnóstico	
a. Fiebre	a. 4 (10.5)
b. Brote	b. 4 (10.5)
c. Rigidez matutina/artralgias	c. 21 (55.3)
Subtipo de AIJ	
a. Sistémica	a. 4 (10.5)
b. Oligoarticular	b. 5 (13.2)
c. Poliarticular FR (-)	c. 15 (39.4)
d. Poliarticular FR (+)	d. 8 (21.1)
e. Asociado a entesitis	e. 4 (10.5)
f. Psoriásica	f. 1 (2.6)
g. Indeterminada	g. 1 (2.6)
Uveítis asociada	3 (7.9)
Caderas afectadas al diagnóstico	10 (26.3)
HLA B27 (+)	0 (0)
ANA positivo al diagnóstico	8 (21.1)
FR al diagnóstico	8 (21.1)
Tiempo entre diagnóstico e inicio de biológico (en meses)	36.3
Biológicos utilizados	
a. 1	a. 34 (84.2)
b. 2 o más	b. 6 (15.8)
Razón por cambio de biológico	
a. Falla terapéutica	a. 5 (83.3)
b. Efecto adverso	b. 0
c. Problemas de adherencia	c. 1 (16.7)

AIJ: artritis idiopática juvenil, ANA: anticuerpo antinuclear, FR: factor reumatoide, HLA B27: antígeno leucocitario humano B27

Tabla 4. Hallazgos de laboratorio promedio al diagnóstico, según subtipo de AIJ

	Hb (g/dL)	Plaquetas	VES (mm/h)	PCR (mg/dL)
Sistémica	10,4	591.500	66	131
Oligoarticular	12,3	491.500	28,5	21,8
pJIA	11,9	510.836	34	70
Psoriásica	6,5	969.000	67	384
Asoc. a entesitis	12,4	442.250	20	ND
Indeterminada	11,7	257.000	17	ND

AIJ: artritis idiopática juvenil, Hb: hemoglobina, ND: no determinado, PCR: proteína C reactiva, pJIA: artritis idiopática juvenil poliarticular, VES: velocidad de eritrosedimentación

Tabla 5. Total de pacientes según biológico utilizado para cada subtipo de AIJ

Total de pacientes según biológico y subtipo	N (%)
Adalimumab	
a. Sistémica	a. 0 (0)
b. Oligoarticular	b. 1 (20.0)
c. Poliarticular FR (-)	c. 1 (20.0)
d. Poliarticular FR (+)	d. 0 (0)
e. Asociado a entesitis	e. 3 (60.0)
f. Psoriásica	f. 0 (0)
g. Indeterminada	g. 0 (0)
Etanercept	
a. Sistémica	a. 1 (4.5)
b. Oligoarticular	b. 4 (18.2)
c. Poliarticular FR (-)	c. 9 (40.9)
d. Poliarticular FR (+)	d. 5 (22.7)
e. Asociado a entesitis	e. 1 (4.5)
f. Psoriásica	f. 1 (4.5)
g. Indeterminada	g. 1 (4.5)
Tocilizumab	
a. Sistémica	a. 4 (25.0)
b. Oligoarticular	b. 0 (0)
c. Poliarticular FR (-)	c. 7 (43.8)
d. Poliarticular FR (+)	d. 5 (31.2)
e. Asociado a entesitis	e. 0 (0)
f. Psoriásica	f. 0 (0)
g. Indeterminada	g. 0 (0)

AIJ: artritis idiopática juvenil, FR: factor reumatoide