

CUESTIONES PRÁCTICAS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Inmaculada Calvo Penadés, H. La Fe

Mariluz Gámir Gámir, H. Ramón y Cajal

Rosa Merino Muñoz, H. La Paz

PREGUNTA 1

En la AIJ de inicio sistémico, si se decide comenzar con biológico ¿cuál pondría?

¿Inhibidor de IL-1 o de IL-6?

DRA. CALVO

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITECNIC LA FE, VALENCIA

Recomendaciones de la ACR en 2013⁵

AIJs con actividad sistémica y diferentes grados de sinovitis: anakinra se recomendó en pacientes con actividad mantenida de la enfermedad tras tratamiento con GC en monoterapia (grado A) o con AINEs en monoterapia (grado C).

Vastert SJ et al. 2013

Un estudio prospectivo con anakinra como tratamiento de primera línea en pacientes con AIJs al inicio de la enfermedad, antes de administrar corticoterapia sistémica

De 20 pacientes incluidos, el 85% alcanzaron ACR Pedi 90 o enfermedad inactiva a los 3 meses (75% de los pacientes con anakinra sólo)

AIJs sin actividad sistémica con sinovitis activa: anakinra se recomendó como opción terapéutica para pacientes con NAA >4 tras fallo de infiltraciones intraarticulares o AINEs en monoterapia (grado B). También se recomendó cuando la enfermedad continúa activa tras tratamiento con MTX o LEF, independientemente del NAA (grado B).

En la mayoría de los pacientes respondedores (73%), anakinra pudo suspenderse en el primer año, manteniendo remisión durante el tratamiento
En un tercio de los pacientes requirió tratamiento concomitante para mantener la respuesta clínica

Recomendaciones de la ACR en 2013

AIJs con actividad sistémica y diferentes grados de sinovitis activa:

Se recomienda como opción terapéutica para pacientes con persistencia de actividad de la enfermedad tras tratamiento con corticoides (grado A), MTX o LEF (grado B), o anakinra (grado B), independientemente de la valoración global del médico y del NAA.

También se recomienda en pacientes con valoración global del médico ≥ 5 , independientemente del NAA, a pesar de haber recibido AINEs en monoterapia (grado C).

Tocilizumab

AIJs sin actividad sistémica y diferentes grados de sinovitis activa:

Se recomienda en pacientes con NAA >0 tras tratamiento con anakinra (grado B) o MTX o LEF (grado B).

TOCILIZUMAB

Table 2. Change from Baseline in ACR Core Set of Variables and in Systemic and Laboratory Features of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) during the Double-Blind Phase.*

Variable	Placebo (N = 37)		Tocilizumab (N = 75)		Difference (95% CI)
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	
JIA ACR 30 response and no fever — no. (%)	—	9 (24)	—	64 (85)	61 (45 to 78)
ACR core set of variables†					
No. of joints with active arthritis‡	16.9	15.3	21.3	7.6	-70.4 (-92.3 to -48.5)§
No. of joints with limited range of motion¶	17.9	17.2	20.7	10.4	-86.9 (-128.9 to -44.8)§
Score for physician's global assessment of disease activity	61.4	53.8	69.6	22.1	-55.5 (-66.1 to -40.8)
Score for patient's global assessment of overall well-being**	56.3	54.4	60.3	21.8	-71.0 (-88.1 to -53.9)§
CHAQ-DI score††	1.7	1.5	1.7	1.0	-55.7 (-82.1 to -29.2)§
ESR — mm/hr	54.1	59.8	57.6	4.4	-128.9 (-154.3 to -103.5)§
Systemic features — no./total no. (%)‡‡					
Fever	24/37 (65)	19/24 (79)	41/75 (55)	6/41 (15)	65.3 (40.6 to 90.0)§§
Rash¶¶	18/37 (49)	16/18 (89)	22/75 (29)	8/22 (36)	52.1 (21.6 to 82.5)§§
Laboratory features — no./total no. (%)‡‡					
Elevated C-reactive protein	34/37 (92)	32/34 (94)	72/75 (96)	1/72 (1)	93.1 (78.4 to 100)§§
Anemia***	29/37 (78)	27/29 (93)	50/75 (67)	0/50 (20)	73.9 (55.5 to 92.3)§§
Thrombocytosis†††	26/37 (70)	25/26 (96)	52/75 (69)	5/52 (10)	88.3 (69.4 to 100)§§
Hyperferritinemia‡‡‡	15/37 (41)	13/15 (87)	23/75 (31)	2/23 (9)	86.7 (52.4 to 100)§§

Table 2. Change over Time in the Six Variables of the Juvenile Idiopathic Arthritis Core Set and in Systemic Features.*

Variable	Trial 1			Trial 2			
		Baseline	End of Trial	Baseline	End of Open-Label Phase	End of Withdrawal Phase	
	Placebo (N=41)	Canakinumab (N=43)	Canakinumab (N=38)	Canakinumab (N=177)	Canakinumab (N=100)	Canakinumab (N=50)	Placebo (N=50)
No. of joints with active arthritis†							
Median	7.0	10.0	1.0	10.0	0.0	0.0	0.0
Interquartile range	4.0–19.0	4.0–24.0	0–6.0	4.0–22.0	0.0–2.0	0.0–2.0	0.0–4.0
No. of joints with limited range of motion‡							
Median	6.0	8.0	2.0	9.0	0.0	0.0	1.0
Interquartile range	4.0–22.0	4.0–19.0	0.0–8.0	4.0–23.0	0.0–2.0	0.0–2.0	0.0–4.0
C-reactive protein**							
Median	137.0	141.3	12.0	160.0	5.3	5.0	17.9
Interquartile range	71.2–194.9	88.0–270.0	3.3–76.6	88.0–271.0	1.8–16.5	1.2–10.0	3.3–68.0
Systemic features — no./total no. (%)††							
Fever‡‡	39/41 (95)	42/43 (98)	5/43 (12)	161/177 (91)	0/100	3/50 (6)	9/50 (18)
Rash	24/41 (59)	20/43 (47)	4/43 (9)	79/177 (45)	1/100 (1)	3/50 (6)	9/50 (18)

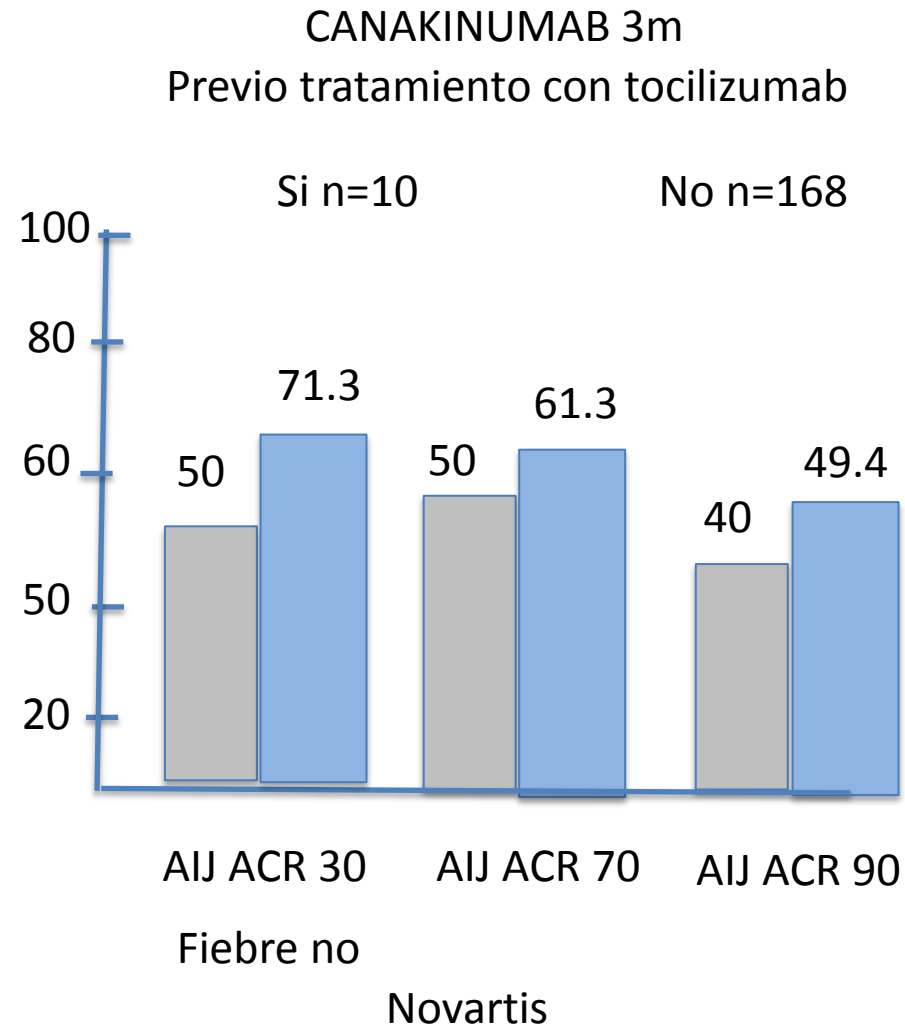
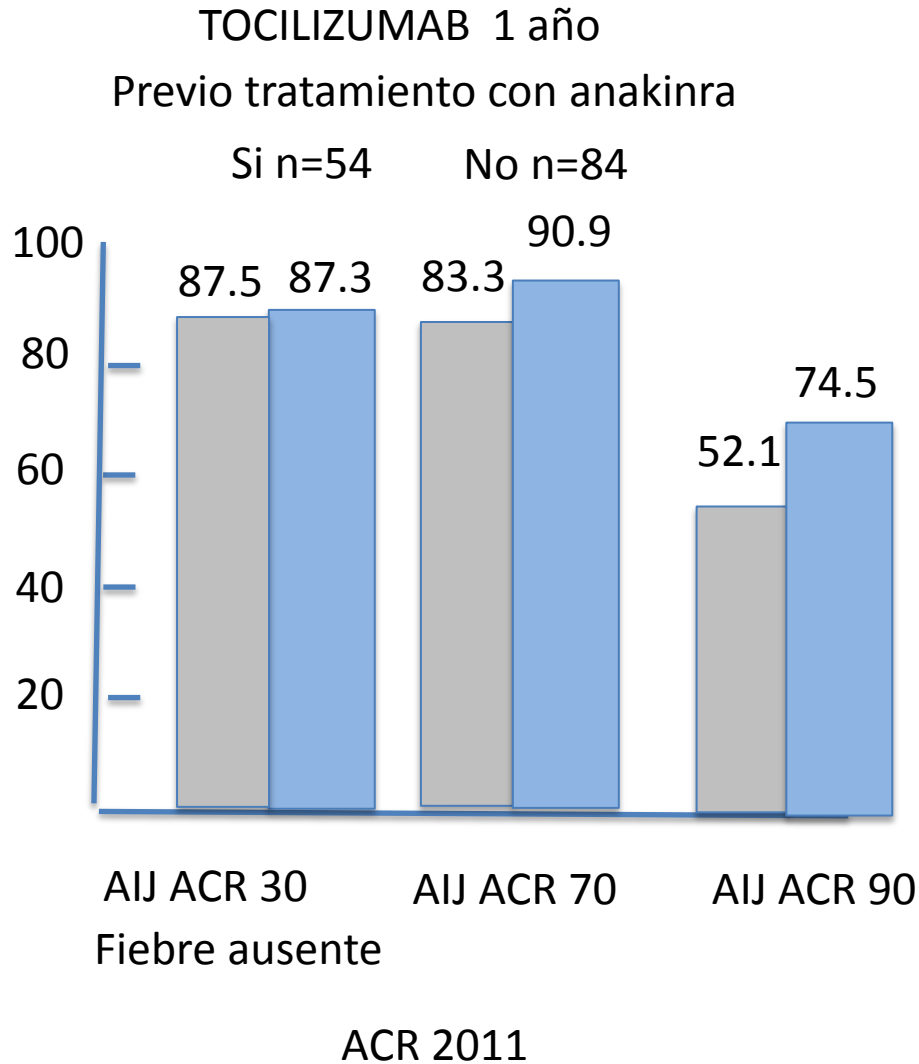
TOCILIZUMAB

	Placebo (N = 37)	Tocilizumab (N = 75)
Prior use of a biologic agent — no. (%)	29 (78)	63 (84)
Prior use of an interleukin-1 inhibitor — no. (%)	13 (35)	41 (55)
Prior use of an anti-TNF agent — no. (%)	26 (70)	55 (73)

CANAKINUMAB

	Trial 1		Trial 2, Open-Label Phase	Trial 2, Withdrawal Phase	
	Canakinumab (N = 43)	Placebo (N = 41)	Canakinumab (N = 177)	Canakinumab (N = 50)	Placebo (N = 50)
Prior use of biologic agent — no. (%)‡	25 (58)	23 (56)	116 (66)	30 (60)	27 (54)
Anakinra	16 (37)	15 (37)	83 (47)	25 (50)	20 (40)
Tocilizumab	1 (2)	2 (5)	10 (6)	4 (8)	1 (2)
Anti-TNF agent or other biologic agent	14 (33)	16 (39)	62 (35)	14 (28)	12 (24)

SWITCHING DE IL-6 POR IL-1 O VICEVERSA



NUESTRA EXPERIENCIA

40 niños AIJs con terapia biológica

BLOQUEO IL-1

- 28 anakinra
- 6 canakinumab (5 anakinra previo)

TOCILIZUMAB

13

- 8 anakinra
- 2 canakinumab
- 3 etanercept

DRA. GAMIR

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

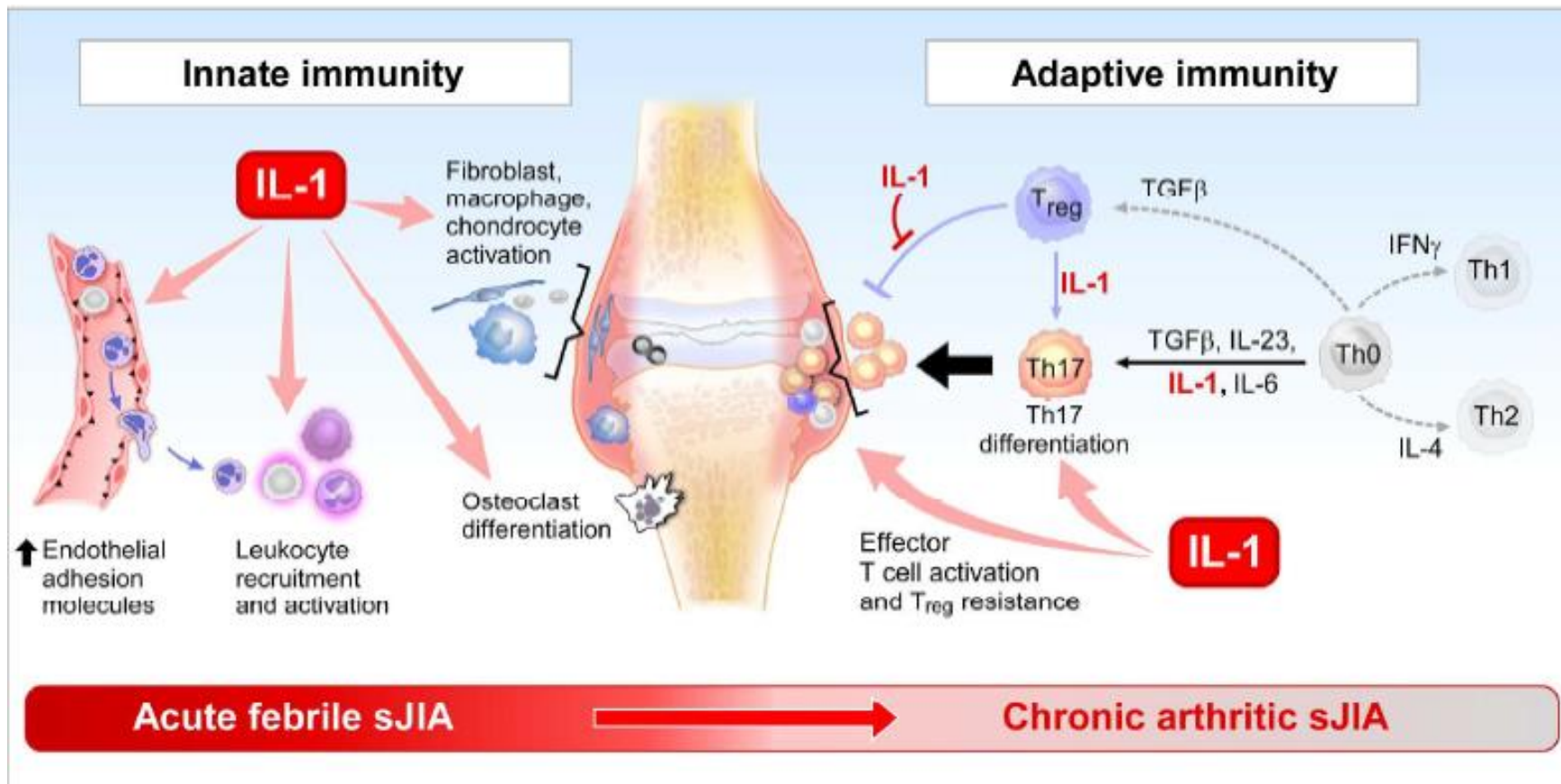
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL, MADRID

AIJ sistémica – factores a tomar en cuenta

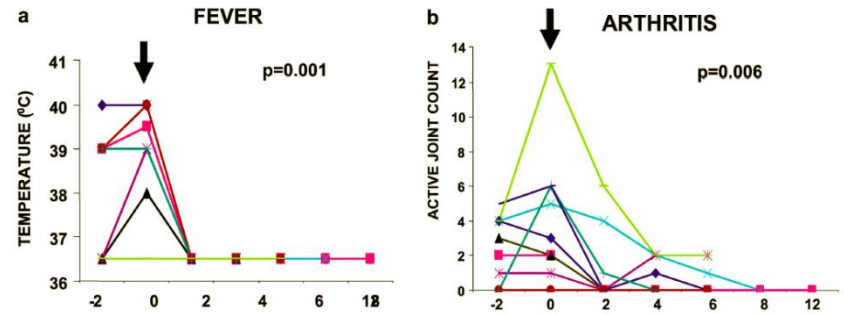
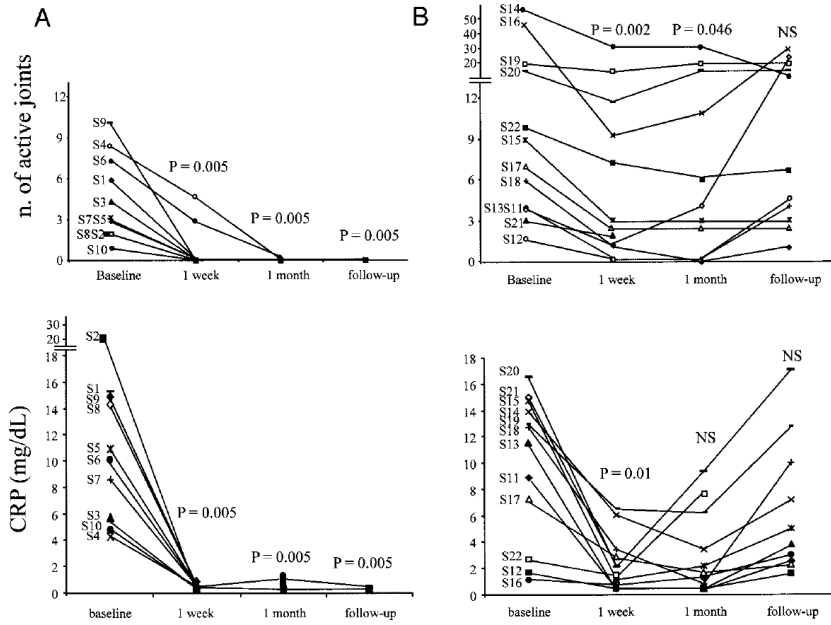
- Perfil clínico (basado en el perfil inmunológico)
- Tiempo de enfermedad
- Tratamientos previos



IL-1 e IL-6, las citoquinas implicadas en la fisiopatología de la AIJs



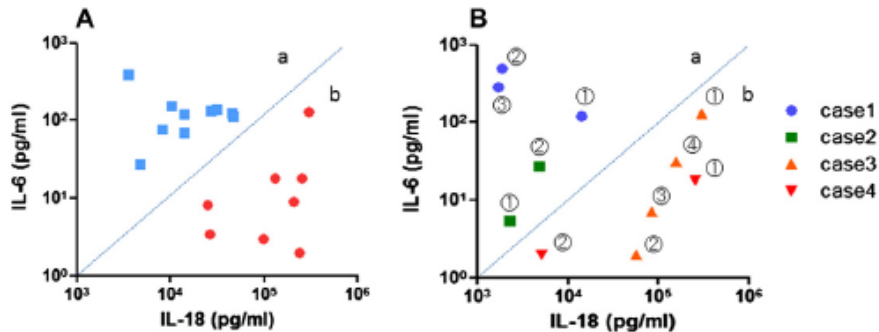
Perfil de “respuesta clínica” en AIJ sistémica



Respuesta al tratamiento con anti IL-1

Perfil de citoquinas en AIJ sistémica

M. Shimizu et al./Cytokine 61 (2013) 345–348



M Shimizu Cytokine 2013

M Shimizu Rheumatology 2010

Clinical features of the 2 s-JIA subsets based on serum IL-6 and IL-18 levels.

s-JIA (n, % or mean \pm SD)	Group A (IL-6 dominant group) n = 10	Group B (IL-18 dominant group) n = 8	P value
Age	7.8 \pm 4.2	10.6 \pm 8.2	0.9797
Sex (male/female)	3/7	5/5	0.6499
Dosage of prednisolone (mg/kg/day)	0.05 \pm 0.13(0–0.4)	0.14 \pm 0.30(0–0.84)	0.7604
<i>Clinical symptoms</i>			
Fever	10(100)	8(100)	
Rash	6(60)	6(75)	0.6380
Lymphadenopathy	0(0)	1 (12.5)	1.0000
Hepatosplenomegaly	0(0)	1 (12.5)	1.0000
Arthritis (number of affected joints)	6.3 \pm 8.6	1.1 \pm 1.1	0.0104
Macrophage activation syndrome	0(0)	4(50)	0.0229
<i>Laboratory findings</i>			
WBC (/mm ³)	15,189 \pm 4436	16,391 \pm 8940	0.9052
CRP (mg/dl)	13.2 \pm 6.0	7.5 \pm 3.4	0.0343
Ferritin (ng/ml)	1151 \pm 821	4897 \pm 6735	0.3964
MMP-3 (ng/ml)	343.3 \pm 500.8	57.4 \pm 75.8	0.0321
IL-6 (pg/ml)	133.9 \pm 96.3	23.7 \pm 42.6	0.0029
IL-18 (pg/ml)	20,420 \pm 16,112	160,188 \pm 105,344	0.0031



Subtipos “clínicos – terapéuticos” en función del perfil de citoquinas

A. Grupo de predominio de IL-6: artritis (+++), MMP3 (+++)

B. Grupo de predominio de IL-1/IL-18: componente sistémico (+++), artritis (+/-), SAM (+++)

Mensaje para casa

- **Factores pronósticos de buena respuesta a anti IL-1**

- Edad precoz, debut
- Componente sistémico
- Escasa artritis

- **Factores pronósticos de buena respuesta a anti IL-6**

- Predomina la artritis
- Escaso componente sistémico

NO anti - TNF

DRA. MERINO

SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, MADRID

**Ante nuevas evidencias
las respuestas cambiarían**

La patogenia exacta de AIJs no se conoce

Datos relevantes

- IL-1 e IL-6 se identificaron **en el laboratorio** como potenciales dianas terapéuticas
- El bloqueo de IL-1 e IL6 ha resultado eficaz **en la práctica clínica** en muchos pacientes con AIJs

PREGUNTAS SIN RESPUESTA

¿Qué factor o factores determinan la aparición de AIJs?

¿Qué diferencia a los pacientes con curso monocíclico de los que tienen curso poliarticular persistente?

¿Por qué no todos responden al bloqueo de IL-1?

¿Existen diferentes mediadores inflamatorios según la fase de la enfermedad o se trata de diferentes enfermedades?

Mellins DE, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of JIAs: some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol 2011; 7:16-26.

AIJ de inicio sistémico. Se decide comenzar con biológico ¿Cuál pondría IL-1 o IL-6?

RESPUESTA

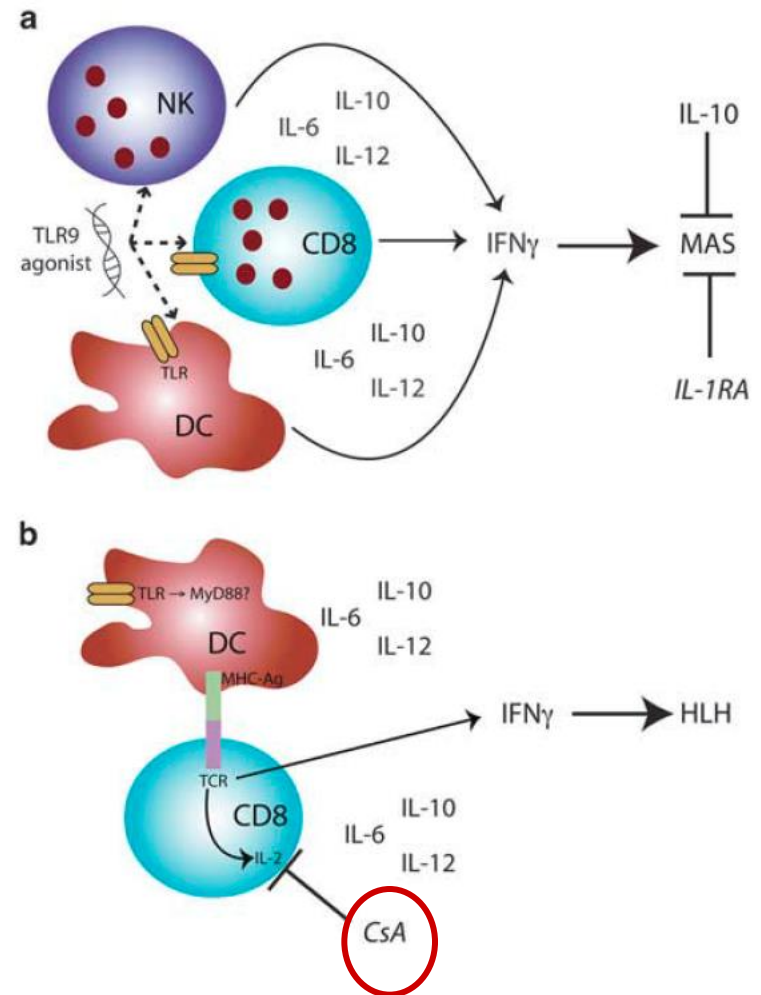
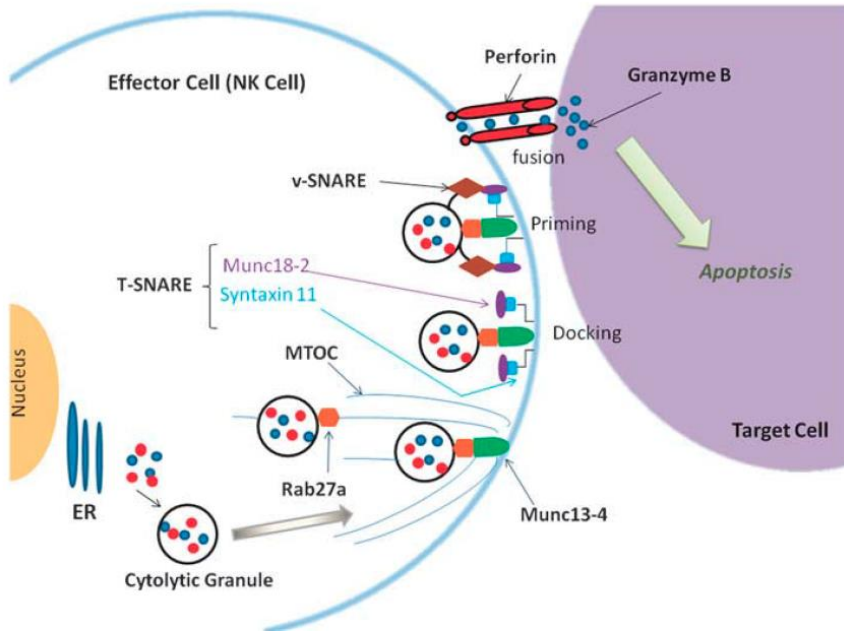
- Inhibidor de IL-1 (Anakinra)
hasta que existan más datos contrastados
- Ventajas
Eficacia/ineficacia en pocos días
Precio competitivo

PREGUNTA 2

¿Cuál es el papel de la Ciclosporina en el tratamiento del SAM asociado a AIJ de inicio sistémico?

DRA. GAMIR

Fisiopatología SAM



Ravelli A. 2012

Ciclosporina A en el tratamiento del SAM-AIJs

- Hipótesis: actúa sobre los linfocitos, inhibiendo la familia de los transcritores NFAT, esenciales para la activación de los genes de las Interleuquinas
- La utilización de la CsA en el SAM comenzó con casos aislados igual que con los GC
 - Mouy R 1996, Quesnel B 1997; Ravelli 1997
 - Sthephan JL 2001: 24 casos
 - Guía de diagnostico y tratamiento HLH-2004: Henter JI 2007
- Actualmente la CsA es considerada uno de los pilares del tratamiento del SAM-AIJs junto con los GC

Tratamientos utilizados en una serie de 362 pacientes

		Nº	%
Corticosteroides		341	97.7%
	i.v.	309	88.5%
	v.o.	256	76.4%
CsA		213	61%
Inmunoglobulinas	i.v.	125	36.3%
Terapia biológica		52	15.2%
	Anakinra	33	9.7%
	Etanercept	8	2.3%
	Rituximab	5	1.5%
	Tocilizumab	5	1.5%
	Infliximab	3	0.9%
	Canakinumab	1	0.3%
	Abatacept		
Etoposido		40	11.8%
MTX		12	3.6%

Experiencia personal

- Actualmente en seguimiento 3 pacientes: historia de 8 episodios de SAM-AIJs
 - 5/8 episodios tratados con CsA (62,5%)
 - 4/5 episodios tratados con CsA con respuesta favorable (80%)
- **Caso1:** MP + CsA - respuesta favorable
- **Caso2:** - episodio 1 (al debut): MP + Etoposido – respuesta favorable
 - episodio 2 (al introducir TCZ + infección): MP + CsA – favorable
 - episodio 3 (estando con dosis bajas de CsA): MP + CsA dosis altas
sin respuesta → MP + Anakinra – respuesta favorable
- **Caso 3:**
 - episodio 1 (al debut, al introducir Indometacina): MP - favorable
 - episodio 2 (coincidiendo con brote y trat. con AAS): MP - favorable
 - episodio 3: (coincidiendo con brote): MP + CsA – respuesta favorable
 - episodio 4: MP + CsA - respuesta favorable

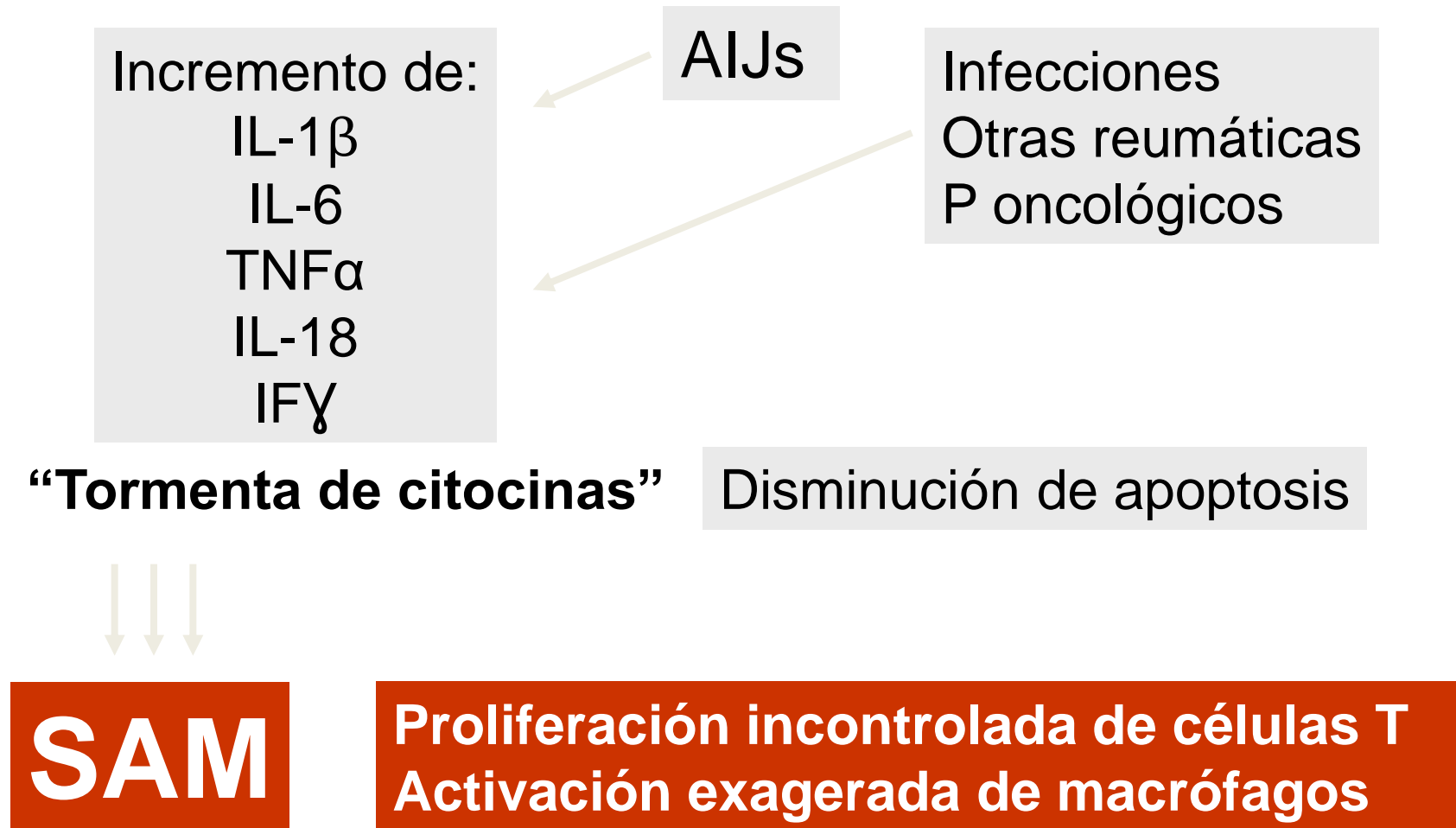
Conclusiones

- La CsA ha demostrado ser útil en el tratamiento del SAM asociado a AIJs
- En casos graves utilizar como tratamiento de primera línea junto con MP (24-48h tras iniciar MP si no hay buena respuesta)
- La CsA no es un tratamiento eficaz para el manejo de la AIJs

Ruperto A Clin Exp Rheumatol 2006

DRA. MERINO

El mecanismo exacto de producción de SAM no se conoce



Schulerts GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:277-92

Tratamiento de SAM con “no biológicos”

- Corticoides IV y VO
- IGIV
- Ciclosporina A

Referencias 1996-1997 (series pequeñas)
Guidelines HLH-2004

- Etopósido – supresión medular
- Globulina antitimocito – reacción infusional
- Plasmaféresis

Schulerts GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:277-92

En tratamiento de SAM asociado a AIJs
¿Cuál es papel de CyA en su experiencia?

RESPUESTA

- Todos los autores la recomiendan
- En realidad ¿tiene algún papel?

DRA. CALVO

Angelo Ravelli, at cols.

Clinical Features, Treatment, and Outcome of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A Multinational, Multicenter Study of 362 Patients

Trigger, feature, or outcome (no. of patients with data available if <362)	No. (%) of patients
Triggers	
Active disease (n = 290)	150 (51.7)
Infection (n = 290)	99 (34.1)
Treatment toxicity (n = 290)	11 (3.8)
Tocilizumab	4 (1.3)
Canakinumab	2 (0.7)
Autologous bone marrow transplantation	2 (0.7)
Etanercept	1 (0.3)
Anakinra	1 (0.3)
Naproxen	1 (0.3)
Other (n = 290)	22 (7.6)
Unknown (n = 290)	8 (2.8)

INTERVENCIONES TERAPAUTICAS EN PACIENTES CON SAM ASOCIADO AIJ

Intervention (no. of patients with data available if <362)	No. (%) of patients
Any corticosteroids (n = 349)	341 (97.7)
Intravenous corticosteroids (n = 349)	309 (88.5)
Oral corticosteroids (n = 335)	256 (76.4)
Cyclosporine (n = 348)	213 (61.2)
Intravenous immunoglobulin (n = 344)	125 (36.3)
Biologic medications (n = 341)	52 (15.2)
Anakinra	33 (9.7)
Etanercept	8 (2.3)
Rituximab	5 (1.5)
Tocilizumab	5 (1.5)
Infliximab	3 (0.9)
Canakinumab	3 (0.9)
Abatacept	1 (0.3)
Alemtuzumab	1 (0.3)
Etoposide (n = 339)	40 (11.8)
Other immunosuppressants (n = 336)	24 (7.1)
Methotrexate	12 (3.6)
Cyclophosphamide	3 (0.9)
Tacrolimus	2 (0.6)
Thalidomide	1 (0.3)
6-mercaptopurine	1 (0.3)
Vinblastine	1 (0.3)
Mycophenolate mofetil	1 (0.3)
Plasma exchange (n = 342)	14 (4.1)

NUESTRA EXPERIENCIA

79 PACIENTES AIJS CON TERAPIA BIOLÓGICA

9 PACIENTES PRESENTARON SAM

3 PACIENTES CON AIJS CON INFECCION

2 pacientes VEB y Anakinra

1 paciente hepatitis B y Etanercept

3 PACIENTES POR ACTIVIDAD AIJS SIN TERAPIA BIOLÓGICA



TODOS FUERON TRATADOS CON CICLOSPORINA

- En 2 de ellos se reintrodujo tratamiento con anakinra y empeoraron del SAM
- En 1 paciente por VEB se tuvo que reintroducir anakinra ya que se desencadenó brote sistémico

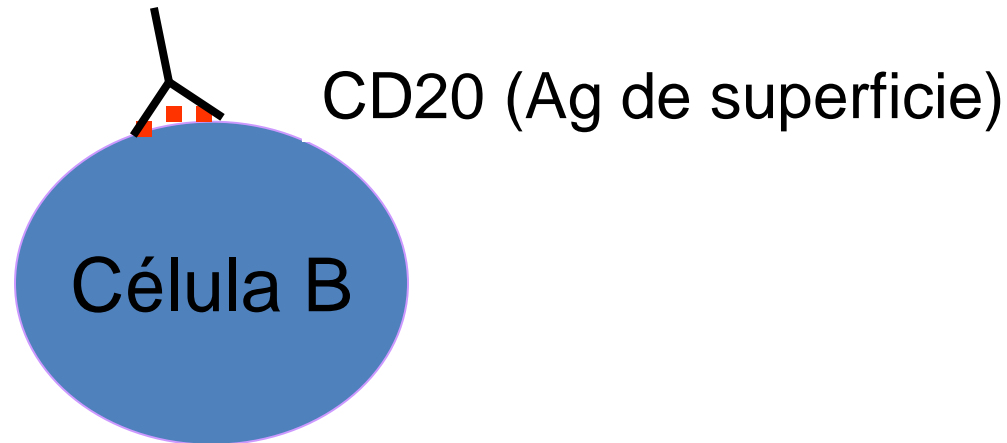
PREGUNTA 3

¿Cuál es el papel de Rituximab en el tratamiento del LES pediátrico?

DRA. MERINO

Diana terapéutica - La célula B

RITUXIMAB



RITUXIMAB

Ac quimérico anti CD20

Depleción de linfos B maduros

Eficaz en estudios pequeños no controlados

EXPLORER (257 moderado-severo no renal)

LUNAR (144 nefritis lúpica)

No beneficio clínico ¿por el diseño?- Decepción

Riesgos: Infecciones, reacciones infusionales, leucoencefalopatía ...

Kamal A. The efficacy of novel B cell biologics as the future of SLE treatment. Autoimmun Rev 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.020>

RITUXIMAB

Ac quimérico anti CD20

- Papel controvertido
- En 2011 en UE se usó en 0,3 - 4,5% casos
- Recomendado por EULAR en fracaso de fármacos de primera línea

- Respuesta favorable 63 – 89% (Registros UE)

En su opinión en un paciente con LES
¿Cuál es papel de rituximab?

RESPUESTA

- Casos graves y refractarios a tratamiento estándar

DRA. CALVO

Indicación, eficacia y AA adversos de rituximab en una cohorte de pacientes con LES juvenil

- Sesenta y tres pacientes recibieron 104 cursos de rituximab intravenosa durante un período de 10 años
- Los pacientes tenían entre 12,2 (IQR 9,0-13,9) años al momento del diagnóstico y 50 (79%) eran mujeres. 1,4 (0,2-3,0) años en el momento de rituximab
- La nefritis lúpica fue la indicación más frecuente (36%).
- Biomarcadores clínicos, mejoraron 2.5 (1.6 a 4.3) meses después del tratamiento, estadísticamente significativa en la VSG, C3, C4, creatinina, albúmina, hemoglobina, los títulos de anti-dsDNA y albúmina: creatinina en orina
- Se comprobó una reducción de dosis de corticosteroides significativa después de rituximab (dosis antes de 0,26 (0,09-0,44) mg / kg, después de 0,17 (0,09-0,30) mg / kg; $p = 0,01$)).
- EA ocurrió en 19 (18%); reacciones a la perfusión (6%; anafilaxis 2%).
- BILAG mundial mostró una tendencia hacia la mejora (antes de 4,5 (2,0-9,0), después de 3,0 (2,0-5,0); $p = 0,16$).

Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review

Analisis la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) no renal

Meta-análisis, revisiones de la literatura, los ensayos controlados aleatorios (ECA), ensayos clínicos abiertos y estudios de cohortes fueron incluidos en pacientes adultos, evaluando los niveles de evidencia

analizaron 1.231 pacientes

- Rituximab ha demostrado ser seguro y eficaz en el tratamiento de LES no renal, especialmente en términos de actividad de la enfermedad, los parámetros inmunológicos y efecto ahorrador de esteroides.
- Sin embargo, sólo se puede recomendar para las manifestaciones de órganos específicos, tales como la artritis y la trombocitopenia

Comparison of renal response parameters for juvenile membranous plus proliferative lupus nephritis versus isolated proliferative lupus nephritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry.

La nefritis lúpica (NL) afecta a muchos de los pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil (LES) y es una causa importante de morbilidad de la enfermedad. La NL membranosa más proliferativa (M + PLN) pueden representar uno de los subtipos más difícil de tratar de LN juvenil, en comparación con la NL proliferativa aislada (PLN).

En este estudio observacional retrospectivo, con datos del registro pediátrico Arthritis and Rheumatism Research Alliance (CARRA) se compara las tasas de respuesta pediátrica de M + PLN frente PLN

No se encontraron diferencias significativas en el rendimiento de la respuesta, ya sea en la hematuria o proteinuria entre grupos PLN y M + PLN o entre subgrupos determinados por la presencia de la enfermedad proliferativa clase III vs. clase IV

Las tasas de exposición a micofenolato, ciclofosfamida y rituximab fueron similares entre los grupos

NUESTRA EXPERIENCIA



34 PACIENTES CON LES JUVENIL

4 PACIENTES RITUXIMAB

1 nefropatía lúpica

2 trombopenia

1 actividad refractaria

3 PACIENTES CON BELIMUMAB

DRA. GAMIR

Rituximab

- Ensayos clínicos RTX en lupus con afectación renal y no-renal (LUNAR, EXPLORER) no han alcanzado el objetivo primario.

Autor	Población	Intervención	Endpoint 1º	Resultado
Merrill 2010 EXPLORER	257 pts CI: LES activo (BILAG A o ≥2B) y RI a IS ± GC (57%) CE: NL y LNP	(A) RTX + IS previo + GC (B) PLB + IS previo + GC IS=MTX, MMF, AZA	≤BILAG C todos los dominios a las 24 sem y mantener sin brote moderado/severo a las 52 sem	No endpoints 1º ni 2º. Algún beneficio en afroamericanos e hispanos. No diferencias en seguridad
Rovin 2012 LUNAR	144 pts CI: NL activa clase III-IV	(A) RTX* + MMF + GC (B) PLB + MMF + GC	Respuesta renal a las 52 sem	Endpoint 1º: 45,8% PLB vs 56,9% RTX (p=0,18). Algunos endpoint 2º fueron cumplidos. No diferencias en seguridad

- No hay ensayos con RTX en LES infantil. Estudios observacionales

L. Watson "The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE; LUPUS 2014 0, 1-8

Tratamiento nefritis lupica

Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis

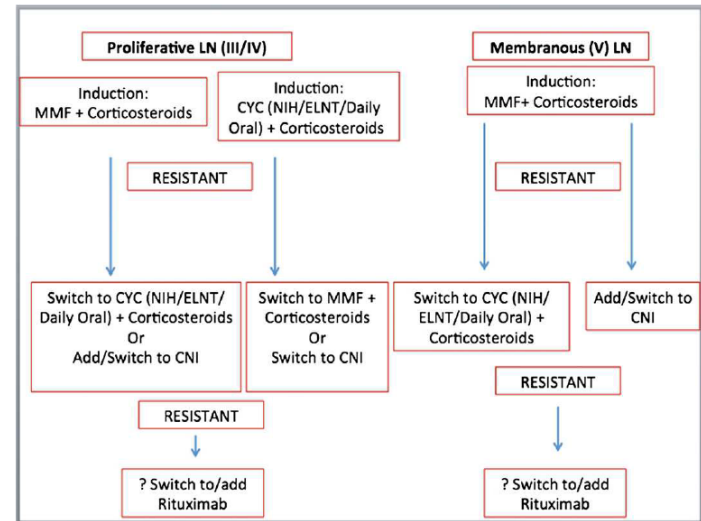
George K Bertias,¹ Maria Tektonidou,² Zahir Amoura,³ Martin Aringer,⁴

Añadir o cambiar a RTX:

- GN refractaria o efectos adversos a terapia convencional
- GN tipo V con proteinuria en rango nefrotico

Lupus Nephritis: Treatment of Resistant Disease

Sean Kalloo, Nidhi Aggarwal, Prince Mohan, and Jai Radhakrishnan
Clin J Am Soc Nephrol 8: 154–161, 2013



10. Management of paediatric LN

Compared to adult-onset disease, LN in children is more severe with increased damage accrual and more common at presentation but the diagnosis, management and monitoring is similar to that of adults. A coordinated transition programme to adult specialists is important in assessing concordance to treatments and optimising long-term outcomes.

9.6 (0.7) 10 (1)

Tratamiento de otras manifestaciones de LES

Recommendation

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs

G K Bertias,¹ J P A Ioannidis,² M Aringer,³ E Bollen,⁴ S Bombardieri,⁵ I N Bruce,⁶

Casos refractarios de

- Alteraciones movimiento
- Afectación psiquiátrica
- Sd. confusional agudo
- Neuropatías

Estudios observacionales:

- Rituximab parece ser eficaz en el LES refractario a tratamiento estándar (GC, MMF, CF), particularmente en pacientes con afectación renal, hematológica, neuropsiquiátrica y articular
- La pauta de linfoma podría asociarse a una tasa mas alta de infecciones (LESIMAB)
- Se puede añadir al IS que se ha mostrado insuficiente

Futuro del Rituximab

Autor	Población	Intervención	Endpoint 1º	Resultado
Houssiau 2013 RING Fase III. Aleatorizado, abierto	194 pts CI: LN clase III, IV o IV con PRU \geq 1g a pesar de 6 meses de TE CE: NL en brote actual o reciente. Comorbilidades	(A) RTX + TE (B) TE=AZA/MMF+ GC \leq 10 mg/d	Respuesta completa (RC) a la sem 104 RC= PRU \leq 0,5 g/d, GFR \geq 60, no aumento de GC, no nuevo IS	En marcha
Condon 2013 RITUXILUP (piloto)	50 pts CI: LN clase III, IV o IV activa CE: <12 años, brote LES "crítico", comorbilidades	RTX + 6MP 0,5g (w0, w2) + MMF	RC a la sem 52 sin necesidad de GC	52% alcanzó RC a la sem 52 y 34% RP. 12 recidivas en 11 pts. AA infrecuentes*
Nadaraja 2013 RITUXILUP Aleatorizado, abierto	50 pts CI: LN clase III, IV o IV activa CE: <12 años, brote LES "crítico", comorbilidades	(A) RTX + 6MP 0,5g (w0, w2) + MMF (B) PDN + MMF + 6MP	RC a la sem 52 sin necesidad de GC	En marcha

Conclusiones:

- No hay ensayos en LES infantil
- Datos de eficacia y seguridad: estudios observacionales
- RTX en LES adultos: off label
- Tratamiento de 2º elección: cambio o añadir RTX tras fallo a IS convencional

PREGUNTA 4

En un paciente reumatológico tratado con corticoides

¿Cuándo cree indicado el tratamiento preventivo de la Osteoporosis y con qué fármaco(s)?

DRA. CALVO

Regulatory mechanisms of bone remodeling: role of RANK, RANKL, and OPG in osteoclast activation

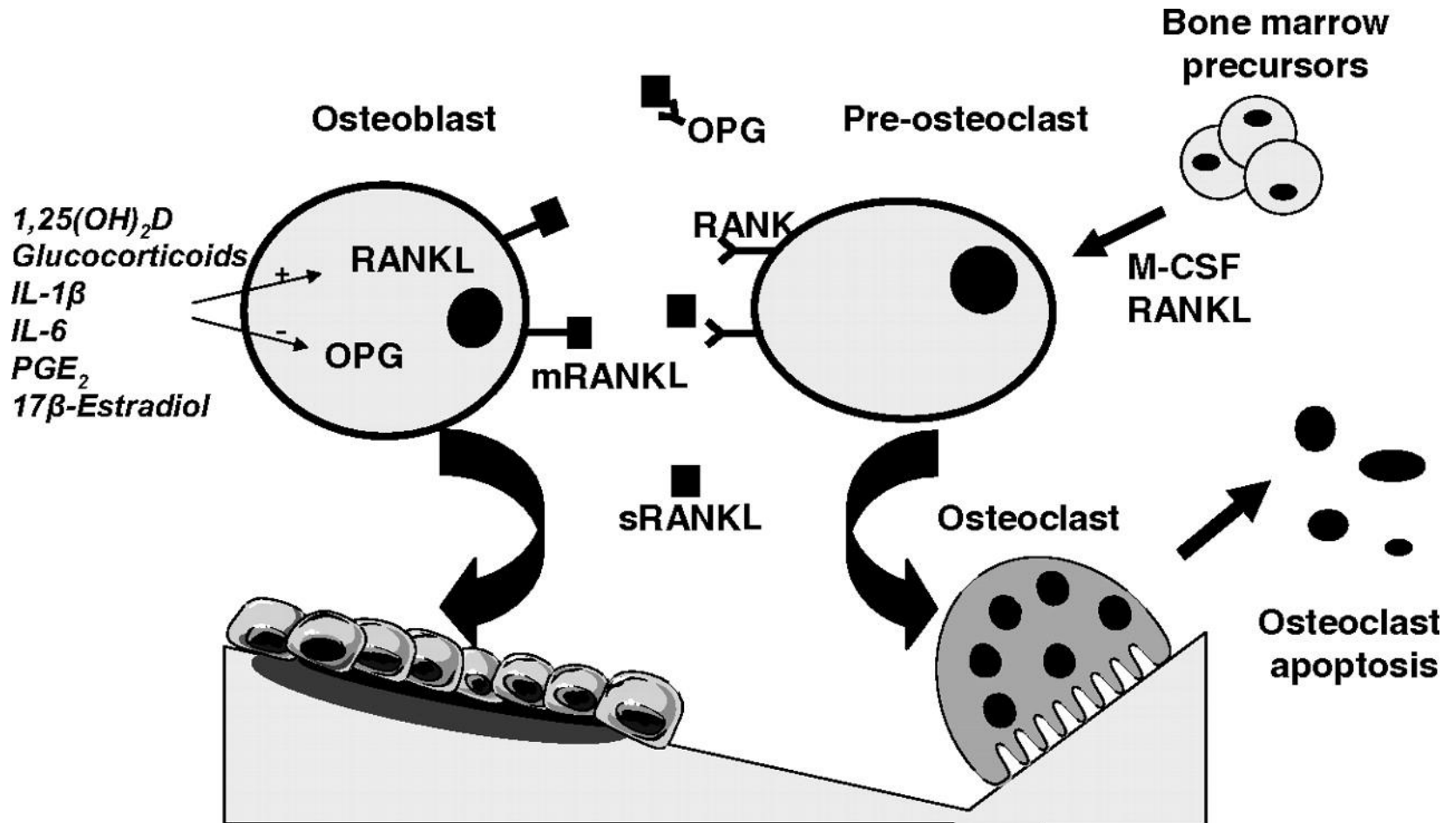


Tabla 1 Recomendaciones de aporte de calcio

Grupo de edad	EAR (mg/día)	RDA (mg/día)	UL (U/día)
0 a 6 meses	a	a	1.000
6 a 12 meses	a	a	1.500
1 a 3 años	500	700	2.500
4 a 8 años	800	1.000	2.500
9 a 18 años	1.100	1.300	3.000

EAR: necesidades medias estimadas (estimated average requirements); RDA: recommended dietary allowances; UL: niveles máximos tolerables (upper level).

^a Para lactantes de 0 a 6 meses la AI es de 200 mg/día y de 260 mg/día de 6 a 12 meses

Tabla 2 Recomendaciones de aporte de vitamina D

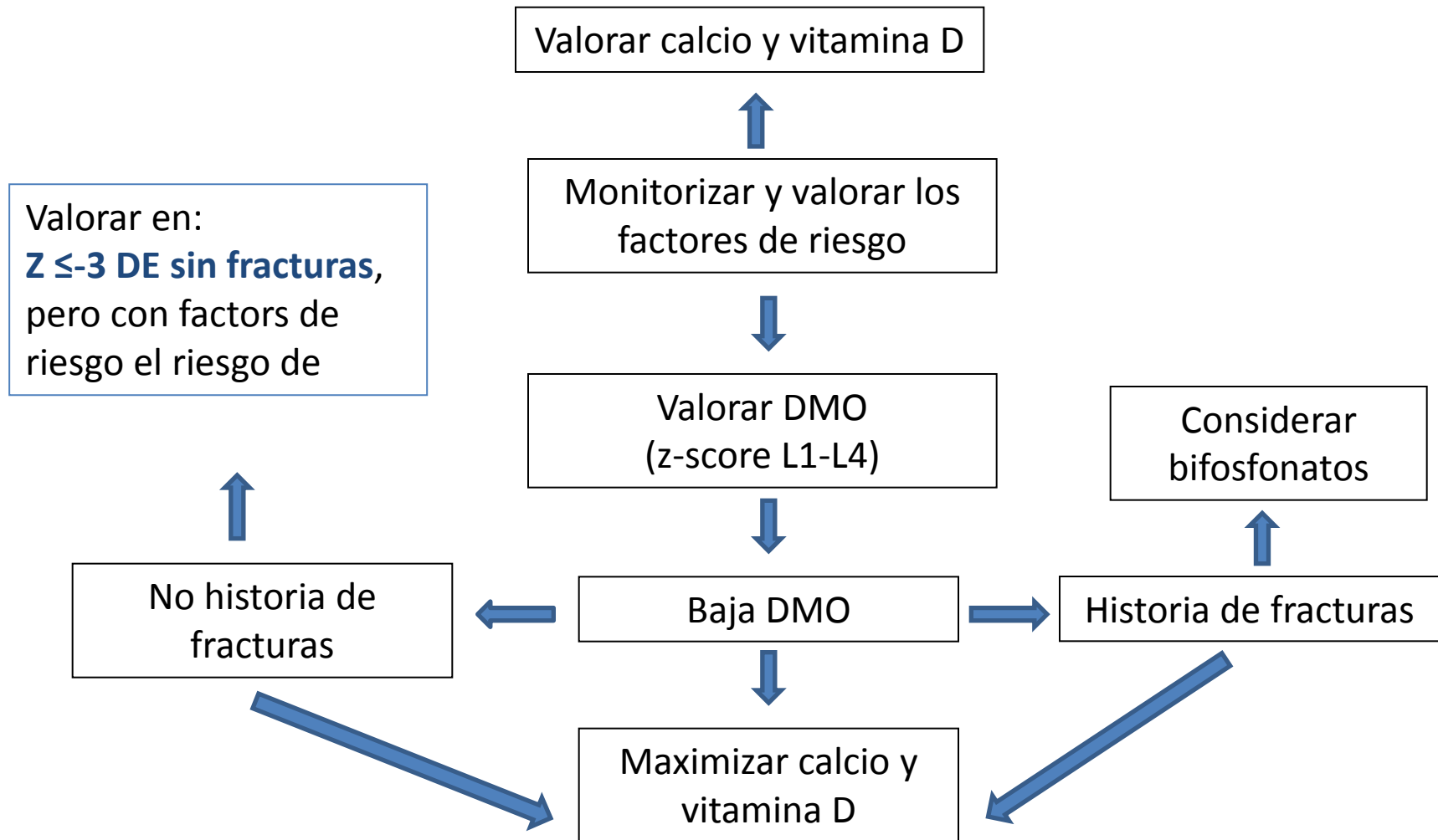
Grupo de edad	EAR (U/día)	RDA (U/día)	UL (U/día)
0 a 6 meses	a	a	1.000
6 a 12 meses	a	a	1.500
1 a 3 años	400	600	2.500
4 a 8 años	400	600	3.000
9 a 18 años	400	600	4.000

AI: ingesta adecuada (adequate intakes); EAR: necesidades medias estimadas (estimated average requirements); RDA: recommended dietary allowances; UL: niveles máximos tolerables (upper level).

^a Para lactantes de 0 a 12 meses la AI es de 400 U/día.

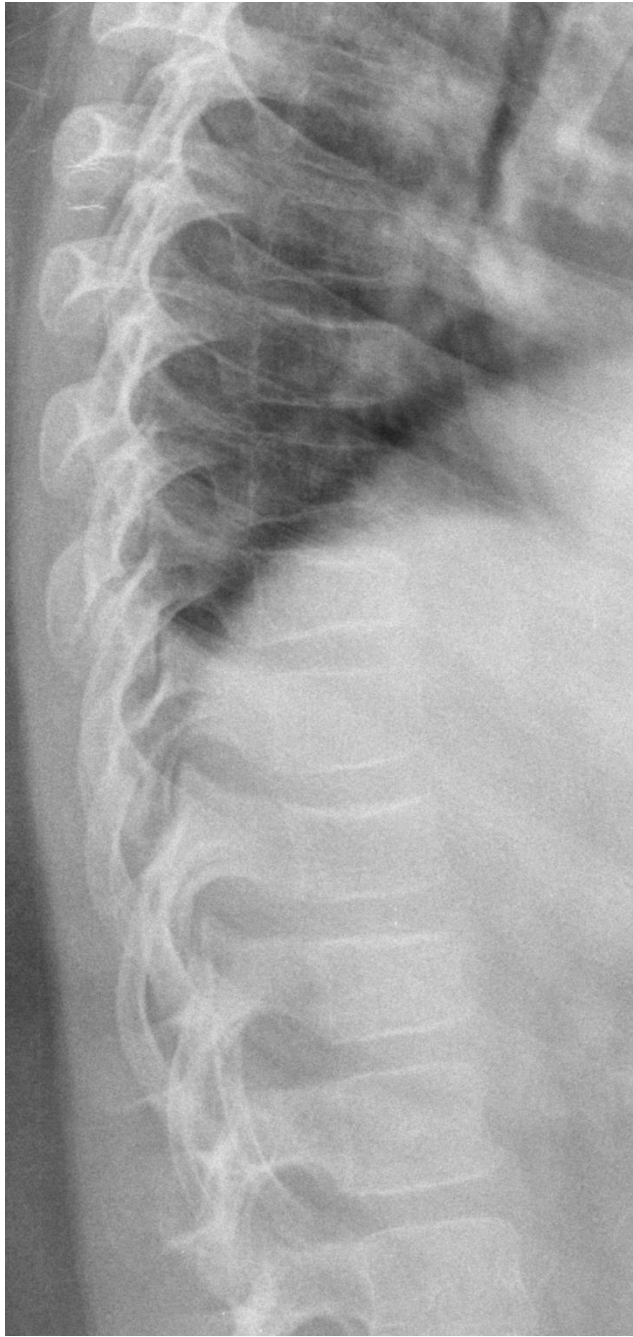
CONSIDERACIONES

- Los individuos tratados con fármacos que alteran el metabolismo de la vitamina D (glucocorticoides...) precisan mayor cantidad de vitamina D para su grupo de edad (2-3 veces más)
- Se recomienda screening de deficiencia de vitamina D en **individuos de riesgo**, mediante la determinación de niveles de 25-OH-vitamina D circulante en suero
- Aquellos pacientes con más de 3 meses de dosis corticoideas superiores a las fisiológicas requieren profilaxis y monitarizacion de la osteoporosis
- Profilaxis con vitamina D, calcio durante los periodos de tratamiento con corticoides y hasta 3 meses después de finalizar



CALCIO-VIT D	Tipo Calcio	BPP	TIPO BBF	OSTEOPOROSIS
1		2	0	2
1	Mastical D	2	0	2
1	Ibercal			
0		2	0	2
1	Ideos	2	0	2
1	Ideos	2	0	2
1	Bonesil D flash	2	0	2
	Carbocal D	2	0	2
1	Ibercal	2	0	2
1		2	0	2
1	calcio/vit D	1	PAMIDRONATO	1
0	Mastical D	2	0	2
1	Bonesil D flash	2	0	2
1	Mastical D	2	0	2
1	Bonesil D flash	2	0	1
1	Mastical D	2	0	2
1	Mastical D	1	PAMIDRONATO	1
1	Ibercal	2	0	2
1	Bonesil	2		2
1	Mastical D	1	PAMIDRONATO	1
2	Bonesil D flash	2	0	2
1	Ideos	2	0	2
1	Ideos	2	0	2
1	Ideos	2	0	2
1	Bonesil D flash	2	0	2
1	Ideos / Bonesil D flash	2	0	2
1	Ideos	2	0	2
1	Bonesil D	1	Pamidronato	1
1	Ideos	2	0	2
1	Ideos unidia	1	PAMIDRONATO	1
1	Mastical D	1	PAMIDRONATO	1
1	Mastical D	2	0	2
1	Ideos	2	2	2

ENF REUMATICA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
AIJ Sistémica	8	32.7%
AIJ Poliarticular	3	13.6%
DMJ	5	22.7%
LES	2	13.6%
EMTC	3	4.5%
AUTOINFLAMATORIA	1	4.5%
PAN	1	4.5%



DRA. GAMIR

OP en la infancia

- **OP en niños: DMO baja + historia de fracturas con traumatismos de bajo impacto (fractura vertebral, 1 fractura de un hueso largo de los EEII, 2 fracturas de huesos largos de EESS)**
- Dado que la DMO varía con la edad **se utiliza Z** (*Sociedad Internacional de Densitometria Clínica, 2004*)
 $Z < -2$ osteoporosis densitometrica
- Fracturas vertebrales - pueden ser asintomáticas. **Vigilar talla!!**
- **Detectar y vigilar pacientes de riesgo**
 - tratamiento con dosis altas de GC > 3 meses
 - inflamación severa, categorías AIJ que cursan con niveles de IL-6, IL-1 altos
 - enfermedades sistémicas autoinmunes
 - duración larga de la enfermedad

Algoritmo manejo OP niños

→ Basal:

- Talla, Peso
- Dexa lumbar/cuerpo entero
- Suero: 25-OH vitamina D, Ca, P, PTH, creatinina
- Orina: Ratio Calcio/creatinina

→ Suplementos diarios (mientras tome GC + 3 meses tras la suspensión):

- <4 años: 400 u vitamina D + 250mg Calcio
- >4 años: 800 u vitamina D + 500mg calcio
- Si vitamina D < 30nmol/L – una dosis de carga de vitamina D oral + dosis de mantenimiento (realizar analítica de control con Ca²⁺ al mes)

→ Seguimiento : anual

→ Si se suspende tratamiento con GC:

- Mantener tratamiento con vit D 3 meses
- Repetir Dexa 3 meses tras suspender GC. Si Z < -1 mantener Calcio y vitamina D, repetir DEXA 6 meses – 1 año

Mensaje para llevar a casa

1. Controlar la actividad de la enfermedad utilizando la menor dosis posible de GC es la mejor estrategia para evitar las fracturas por fragilidad en el futuro:
 - disminuir los niveles de IL proinflamatorias
 - control del dolor → actividad física normal
 - salud física + salud psíquica → alimentación normal, exposición al sol
2. Aportes de Calcio y vitamina D si necesario (GC > 3 meses, niveles bajos de 25(OH) vitamina D)
3. Bifosfonatos: reservar para casos de fracturas recurrentes

DRA. MERINO

Densidad mineral ósea

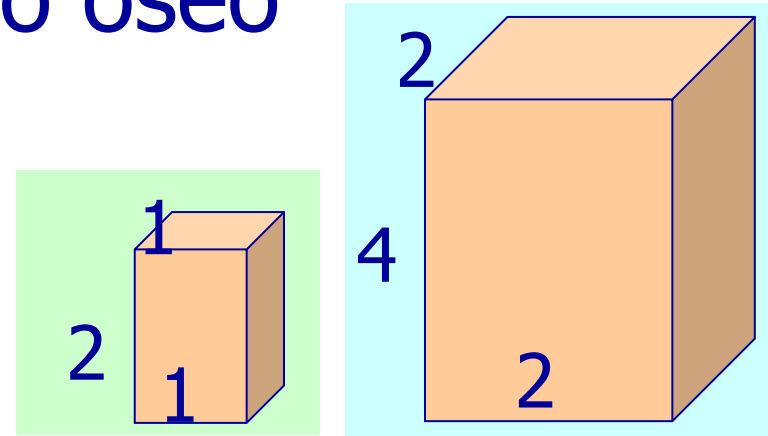
Método	Radiación (mRem)	Comentarios
DXA	1-3	El mejor disponible Mide área (gr/cm ²)
QCT	100-1000	Mide volumen (gr/cm ³) Investigación
pQCT	1	Prometedor
QUS	0	Escasa experiencia

DXA = Absorciometría con doble haz de rayos X

QCT = Tomografía cuantitativa computarizada

QUS = Ecografía cuantitativa

DXA mide la densidad mineral ósea del área que depende del tamaño óseo



Contenido mineral (gr)	2	16
Área (cm ²)	2	8
Volumen (cm ³)	2	16
Densidad área (gr/cm ²)	1	2
Densidad volumétrica (gr/cm ³)	1	1

DXA ajustes

Por talla, peso, estado puberal, masa muscular ...

DXA terminología *International Society for Clinical Densitometry Official Revised Positions (2014)*

T score no debe aparecer

El termino “osteopenia” no debe aparecer

El término “osteoporosis” no debe aparecer sin una historia significativa de fractura

“Baja masa ósea” es el término preferido, cuando Z score es ≤ 2 DS

DXA en enfermedad crónica pediátrica

International Society for Clinical Densitometry Official Revised Positions (2014)

Revisión sistemática: Trasplantes, OI, celiaca, endocrinas Etc ...

¿Enfermedades reumáticas?

Debe realizarse DEXA cuando el paciente se pueda beneficiar de actuaciones que prevengan fracturas

Evidencia: opinión de expertos

Soybilgic A, Teshler M, Wagner-Weiner L, Onel KB. A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America. Pediatric Rheumatology 2014 12:24

- La mayoría no realizan DXA
- Amplio consenso en la profilaxis con Ca⁺⁺ y vitamina D

Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostör AJ. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. Clin Rheumatol 2013;32:729-34

- El efecto de suplementar con vitamina D en AIJ no está claro

Factores que favorecen osteoporosis

Genéticos (~80% en pico de masa ósea)

Ingesta pobre en calcio

Déficit de hormonas sexuales, vit D...

Aumento de factores locales: IL6, TNF ...

Inmovilidad

Fármacos: esteroides, anticomiciales...

En tratamiento con corticoides sistémicos
¿Cuándo indica prevención osteoporosis?
¿Con qué fármacos?

RESPUESTA

- Suplemento de Ca^{++} y vit D al iniciar glucocorticoides
- No limitación de actividad física

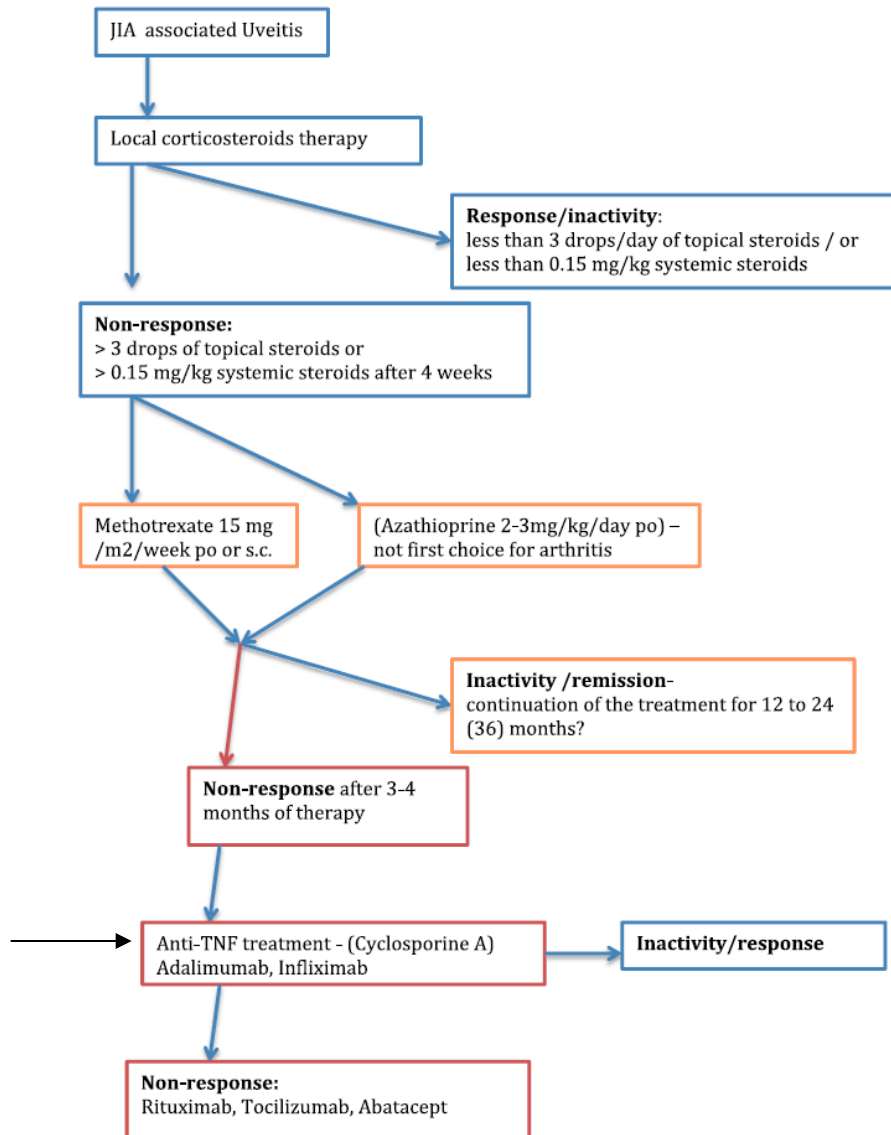
PREGUNTA 5

Uveítis asociada a AIJ en tratamiento con MTX y ADA a dosis adecuadas

¿Qué haría si la enfermedad continua siendo refractaria?

DRA. GAMIR

Algoritmo tratamiento UAC-AIJ



• Rituximab

- - Estudio piloto con 10 pacientes tras fallo a MTX + anti-TNF
- - Buena respuesta 7/10 pacientes
- - No experiencia personal

• Abatacept

- - Estudio con 7 pacientes tras fallo a MTX + 2 anti TNF
- - Buena respuesta 7/7 pacientes
- - Experiencia personal: 1 caso, mala respuesta

Tocilizumab

The Journal of Rheumatology

Volume 39

Is Tocilizumab an Effective Option for Treatment of Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis?

CHRISTOPH TAPPEINER, CARSTEN HEINZ, GERD GANSER and ARND HEILIGENHAUS

J Rheumatol 2012;39;1294-1295

<http://www.jrheum.org/content/39/6/1294.2>

“Tocilizumab in the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis”

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01603355

Experiencia personal:

Niña 9a, debut a los 15 meses, AIJ oligoarticular extendida, ANA+, UAC

Fallo a tratamiento con MTX, ADA, IFN, ABA

Tratamiento con Tocilizumab: Tyndall negativo. 14 meses remisión

Manejo personal uveítis refractaria a ADA

AIJ + UAC con fallo a ADA + MTX

Infliximab + MTX

Tocilizumab +/- MTX

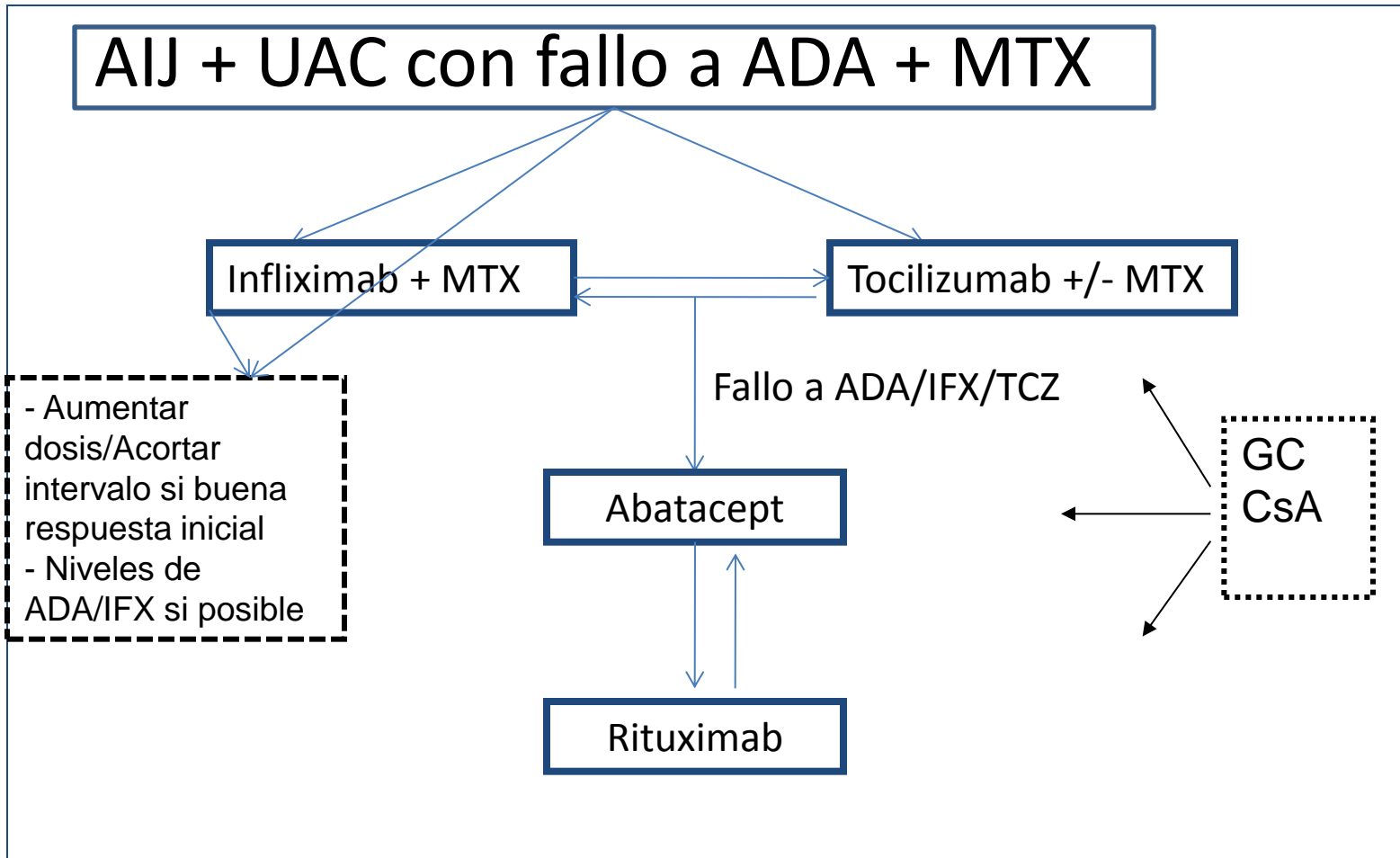
Fallo a ADA/IFX/TCZ

Abatacept

Rituximab

GC
CsA

- Aumentar dosis/Acortar intervalo si buena respuesta inicial
- Niveles de ADA/IFX si posible



DRA. MERINO

Bou R, Iglesias E, Antón J. Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2014;16:437

¿Algoritmo?

Enfermedad activa



**Ausencia niveles de fármaco
Anti-Ada (+)**

ELISA

**Aumentar
dosis de
fármaco**

**Cambiar de
fármaco**

Murias S, Alcobendas R, Pascual-Salcedo D, Remesal A, Peralta J and Merino R. Anti-adalimumab antibodies in paediatric rheumatology patients: a pilot experience. Rheumatology 2014 doi:10.1093/rheumatology/keu305

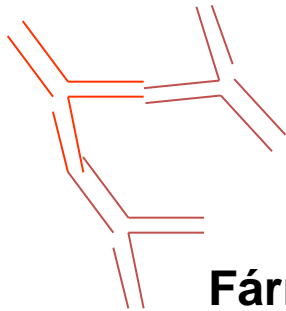
Técnicas de laboratorio

**Conocer sus limitaciones
Para que tengan utilidad clínica**

ELISA tipo puente. Detección anti-Ada

Reacción de color

Ac antifármaco



Fármaco marcado

Fármaco en fase sólida



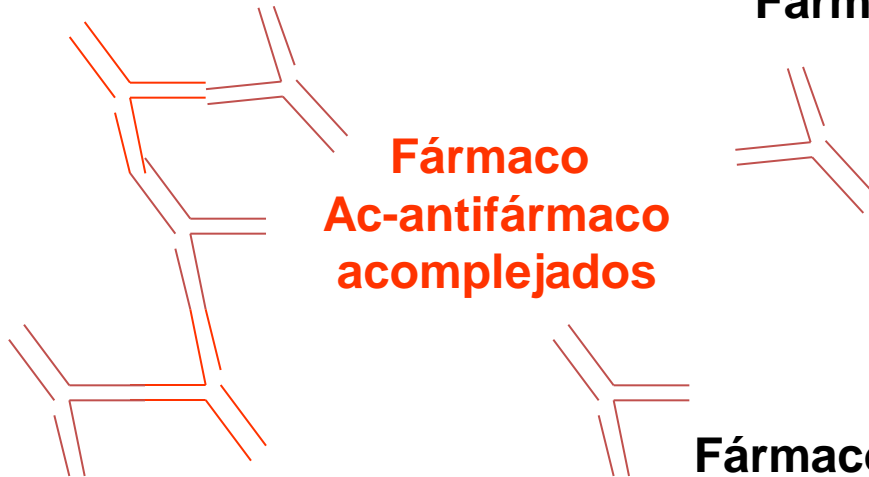
ELISA tipo puente. Detección Anti-Ada

**No hay reacción de color
Aunque hay anti-Ada**

Fármaco marcado

Fármaco
Ac-antifármaco
acomplejados

Fármaco en fase sólida



Con ELISA

Fármaco libre
Biodisponibilidad

ng/ml

30000

20000

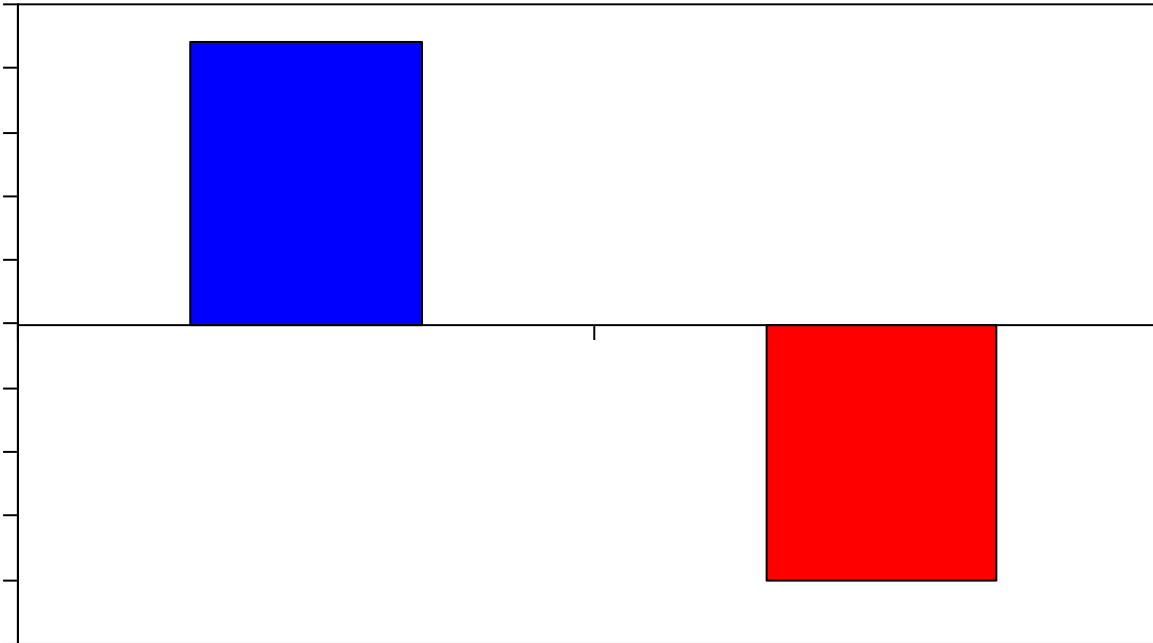
10000

0

10000

20000

30000



AU/ml

Anti-Fármaco libres
Inmunogenicidad

Enfermedad activa



**Ausencia fármaco
Anti-Ada (+)**

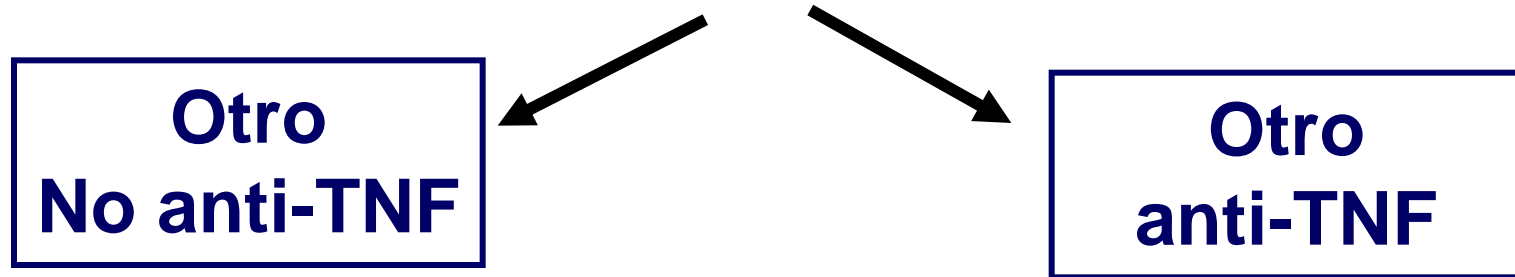
ELISA

**Aumentar
dosis de
fármaco**

**Cambiar de
fármaco**

Murias S, Alcobendas R, Pascual-Salcedo D, Remesal A, Peralta J and Merino R. Anti-adalimumab antibodies in paediatric rheumatology patients: a pilot experience. Rheumatology 2014 doi:10.1093/rheumatology/keu305

Cambio de fármaco



El fracaso a un anti-TNF no parece que implique la falta de respuesta a otro
Los anti-TNF los mejores resultados (a pesar de la escasa experiencia)

Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis Biologics: Targets and therapy 2014;8:67-81.

En uveítis asociada a AIJ que no responde a MTX y adalimumab en dosis adecuadas ¿Cómo actuaría?

RESPUESTA

- Probaría Infliximab ó Golimumab mas MTX

DRA. CALVO

ABATACEPT

Características demográficas y clínicas de los pacientes

	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	F	M	F	F	F	F	F
Edad debut AIJ, (años, meses)	2.0	8.3	2.6	4.8	2.6	1.5	15.0
Edad debut Uveitis (años)	6	14	3	5	3	4	8
Duración Uveitis (años)	17	7	14	3	15	12	13
Complicaciones oculares	Queratopatía en banda, sinequias, cataratas, DVP	Queratopatía en banda, sinequias, cataratas	Sinequias, cataratas, vitreitis	Queratopatía en banda, vitreitis, edema macular	Vitreitis, edema macular	Queratopatía en banda, sinequias, cataratas	Queratopatía en banda, cataratas, edema macular
Tratamientos previos con esteroides o inmunosupresores	CS, MTX	CS, MTX	CS, MTX	CS, MTX, CSA, MMF	CS, MTX, CSA	CS, MTX, CSA, MMF	CS, MTX, CSA, LEF, MMF
Tratamientos previos anti-TNF (duración meses)	INFLIX 34 ADA 25	INFLIX 30 ADA 12	ETAN 63 INFLIX 4 ADA 12	ETAN 6 INFLIX 9	INFLIX 30 ADA 27	INFLIX 37 ADA 25	ETAN 3 INFLIX 26 ADA 5
Causa suspensión	Ineficacia	Reacción a la infusión(INFLIX) ineficacia(ADA)	Ineficacia	Uveitis (ETAN) neuritis óptica (INFLIX)	Ineficacia	Ineficacia	Ineficacia

ABATACEPT

Resultados de tratamiento con Abatacept

	1	2	3	4	5	6	7
Duración Seguimiento Abatecept (meses)	9	3	7	10	8	10	11
Efectos secundarios	Ninguno	Micosis oral, reacción cutánea, brote artritis	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Brotos Uveitis (antes → despues Abatacept)	3 → 0	4 → 1	4 → 0	3 → 1	4 → 0	5 → 2	3 → 0
Precipitado celular en cámara anterior (antes → despues Abatacept)	2.6+ → 1.5+	2.6+ → 2+	2+ → 0.5+	1.6+ → 0+	4+ → 1.6+	2.6+ → 1.3+	2+ → 1+
Agudeza visual 6 meses antes → 6 meses despues Abatacept	OD 0.63 → 1 OI 0.5 → 0.63	OD 0.63 → 0.32 OI 0.63 → 0.8	OD 0.4 → 0.2 OI 0.63 → 0.8	OD 0.1 → 0.2 OI 0.2 → 0.1	OD 0.05 → 0.1 OI pl → pl	OD 0.32 → 0.4 OI 0.6 → 0.4	OD pl → pl OI 0.8 → 01
Tratamiento corticoides 6 meses antes → 6 meses despues Abatacept mg/dia	15 → 0	25 → 0	0 → 0	25 → 12.5	0 → 0	0 → 0	25 → 12.5

* pl= percepción ligera

RITUXIMAB

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Patient	Treatment prior to RTX ^a	Uveitis activity after RTX	Months until inactive
1	Pred ^a , MTX ^a , CSA, Eta, Ada ^a	Inactive	2
2	Pred ^a , MTX ^a , CSA, Infl, Ada ^a	Inactive	2
3	Pred ^a , MTX ^a , CSA, Eta, Infl ^a , Ada	Inactive	3
4	Pred ^a , MTX, CSA, Eta, Infl, LEF ^a , Ana ^a	Inactive	3
5	Pred ^a , MTX, CSA ^a , Eta, Infl, Ada ^a	Active	
6	Pred ^a , MTX, CSA ^a , AZA, Infl, Ada ^a	Inactive	6
7	Pred ^a , CSA ^a , AZA, Infl ^a	Inactive	2
8	Pred ^a , MTX ^a , CSA, Infl, Ada ^a	Inactive	4
9	Pred ^a , MTX, CSA ^a , Aza, Ada ^a	Active	
10	Pred ^a , MTX, CSA ^a , MMF, Eta, Infl, Ada ^a	Active	

RESULTADOS DE NUESTRA EXPERIENCIA

CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON UVEITOS ASOCIADA A AIJ EN TRATAMIENTO CON TOCILZUMAB

Sexo/ edad actual	Edad al diagnóstico de AIJ / Uveítis	Tipo de AIJ	ANA, B27, FR	Tipo de uveítis	Complicaciones
M / 18	1 / 1	Artitis-entesis	Pos, Pos, Neg	Anterior izquierda	Catarata, pérdida visual, sinequias.
F / 26	12 / 12	Poliarticular	Pos, Neg, Neg	Anterior bilateral	Catarata, edema macular, glaucoma, pérdida visual, queratopatía, sinequias.
F / 14	4 / 4	Oligoarticular	Pos, Neg, Neg	Anterior derecha	Catarata, papilitis, pérdida visual.
M / 16	2 / 5	Posiriasica Poliarticular	Pos, Neg, Neg	Anterior bilateral	Perdida visual queratopatía
M / 9	6 / 7	Oligoarticular	Pos, Neg, Neg	Anterior bilateral	Catarata, pérdida visual, sinequias.

Edad (años), M=masculino, F=femenino, Pos=positivo, Neg=negativo

RESULTADOS DE NUESTRA EXPERIENCIA

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON UVEÍTIS ASOCIADA A AIJ EN TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB

Sexo/ Edad actual	Edad al inicio de TCZ	Tratamiento previo a TCZ	Efectos secundarios de TCZ	Tratamiento actual con TCZ	Tratamiento concomitante a TCZ	Brotos uveitis antes/después de TCZ	Brotos artitis antes/después de TCZ
M/18	16	Pred, MTX, ABA, LEF.	no	si	LEF	10 / 0	7 / 0
F / 26	25	Pred, MTX, ADA, ABA, ETA, IFM.	Trombopenia	no	MTX	15 / 0	3 / 0
F / 14	12	Pred, MTX, ADA.	no	si	MTX	8 / 1	5 / 0
F / 16	15	Pre, MTX ENBREL, ADA	no	si	MTX	6/1	3/0
M / 9	8	Pred, MTX, ADA, ETA.	no	si	Pred, MTX	1 / 2	2 / 0

Edad (años), TCZ=tocilizumab, Pred=prednisona, MTX=metotrexate, ABA=abatacept, LEF=leflunomida, ETA=etanercept, ADA=adalimumab, IFM=infliximab.

AEP 2013, EULAR 2013 , ACR 2014

PREGUNTA 6

En un paciente con AIJ en tratamiento con metotrexate y/o biológicos que sufre un cuadro infeccioso intercurrente

¿Suspendería el tratamiento?

DRA. MERINO

*Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis
Curr Rheumatol Rep 2013;15:327*

- El riesgo de infección con MTX y anti-TNF es escaso

Presentación de un caso clínico

Paciente con FMF en tratamiento con anakinra
Asintomático y con normalidad analítica durante años
Se transfiere a Reumatología adultos en su provincia

Deciden cambio de anakinra - adalimumab

Dos meses después - cuadro respiratorio

Diagnóstico - infección pulmonar (inmunodepresión)

No encuentran agente responsable

Fallece tras tratamientos antibióticos, anti

La información procede de la madre (6 meses después)

¿Cabe otro diagnóstico?

¿Puede tratarse de manifestación de su enfermedad?

¿Puede que bloqueo de TNF- α no fuera eficaz?

¿Se debería haber intentado volver al bloqueo de IL-1?

En un paciente con AIJ tratado con MTX y/o biológicos que sufre una infección
¿Suspenderías el tratamiento?
¿Cuánto tiempo?

RESPUESTA

- Documentar la infección
- Si banal, suspendería en fiebre $\geq 38^{\circ}$ (2 d)
- Si seria, suspendería hasta considerarla superada

DRA. CALVO

Infectious Complications in Juvenile Idiopathic Arthritis

Andrew Hurd · Timothy Beukelman

Aumento del riesgo de infección en AIJ debido a:

- A)** Alteración de la regulación del sistema inmunitario propia de la enfermedad
- B)** Terapias inmunosupresoras (corticoides, FAMES o fármacos biológicos)

Infections in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors: Systematic Review of the Literature

Sima S. Toussi,^{1*} Nancy Pan,^{2*} Heather M. Walters,² and Thomas J. Walsh^{1,3,4}

¹Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Weill Cornell Medical Center; ²Department of Pediatric Rheumatology, Hospital for Special Surgery; and ³Transplantation Oncology Infectious Diseases and ⁴Department of Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medical Center, New York, New York

Infecciones más frecuentes:

- Bacterianas: S.Pyogenes y S.Aureus
- Virales: VVZ,VEB y VHS
- Mycobacterias: Tuberculosis

Intensidad:

- Leve/moderada (8-97 %): Tracto respiratorio superior
- Severa (9%): Tracto respiratorio superior y musculoesquelético

A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor- α inhibitors

Heather M. Walters · Nancy Pan · Thomas J. A. Lehman · Alexa Adams · Wei-Ti Huang ·
Lemonia Sitaras · Susanna Cunningham-Rundles · Thomas J. Walsh · Sima S. Toussi

		TNF group (<i>n</i> =20)	Non-TNF group (<i>n</i> =36)	<i>p</i> value
Viral infections ^a	Total no. of infections	24	42	
	No. of subjects affected	12 (60 %)	22 (61 %)	1.00
Gastrointestinal infections	Total no. of infections	8	8	
	No. of subjects affected	5 (25 %)	5 (14 %)	0.47
Skin and soft tissue infections ^b	Total no. of infections	2	6	
	No. of subjects affected	2 (10 %)	5 (14 %)	1.00
Upper respiratory tract infections ^c	Total no. of infections	11	20	
	No. of subjects affected	8 (40 %)	12 (33 %)	0.77
Lower respiratory tract infections ^d	Total no. of infections	4	3	
	No. of subjects affected	4 (20 %)	3 (8 %)	0.23
Total infections overall		49	79	
Total no. of subjects with ANY infection overall		15 (75 %)	29 (81 %)	0.74

RESULTADOS DE NUESTRA EXPERIENCIA

Treatment with anti IL-1 and infectious complications in paediatric patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases

	<u>SJIA: 28 pacientes</u> 3/28 pacs ≥ 1 episodio 7 episodios en 28 pacientes 25 episod /100 pacientes	<u>EA: 11 pacientes</u> 5/11 pacs ≥ 1 episodio 10 episodios en 11 pacientes 9 episod /100 paciente tratados
CANAKINUMAB n=16 5 episod/16 pacientes. Tmp.exp : 42,91 años TI:1,16 episod/paciente/10 años	•1 Neumonía	•1 Herpes Zoster •2 Infección partes blandas •1 ITU baja recurrente
ANAKINRA n=35 12 episodios/35 pacientes: Tiempo exp : 83,2 años TI: 1,44 episod/paciente/10 años de tratamiento.	•4 neumonia •1 HPV infección •1 infección grave VEB	•1 neumonía •1 sepsis clínica •1 gingivoestomatitis herpética grave •1 ITU baja recurrente •2 candidiasis orofaríngea

Actuación

- **Depende de**
 - Tipo y dosis del fármaco inmunosupresor
 - Gravedad del cuadro infeccioso
 - Actividad de la enfermedad

- **Infección:**
 - Leve: No modificar/ ajustar dosis/ suspender
 - Moderada/ grave: Suspensión temporal
- **Tras resolución del cuadro infeccioso:**
 - a) Reintroducir el mismo fármaco
 - b) Valorar cambio de tratamiento

DRA. GAMIR

Preguntas

- ¿Qué tratamiento toma?
- ¿ Desde cuando?
- ¿ Dosis?
- ¿Infección viral/bacteriana/micobacterias?
- ¿Gravedad? Requiere ingreso? Requiere tratamiento?
- ¿Datos de actividad de la AIJ?

Que tratamiento? Desde cuando?

- Dosis inmunosupresoras:

- corticoides: > 2 mg/ kg o en mayores de 10 Kg > 20 mg/día, siempre que se administre durante un periodo superior a 2 semanas

- MTX > 15mg/m²

Heijstek et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1704-1712

- FAMEs biologico? Que biologico?
- Datos de gravedad: sepsis, infección bacteriana que requiere ingreso, infección oportunistas, neutropenia
- Prácticamente cualquier tipo de microorganismo puede causar infección en los pacientes inmunodeprimidos y la gravedad del cuadro clínico depende en gran medida de la intensidad y duración de la inmunosupresión o neutropenia

Que dicen los consensos?

- “La presencia de una infección activa, sistémica o localizada, constituye una **contraindicación absoluta** para el inicio de terapia biológica”

Consenso SER sobre terapia biológica

- “Se han descrito infecciones bacterianas graves en pacientes tratados con agentes anti-TNF. En esta situación, el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como la supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales. **Una vez resuelta la infección**, se puede reiniciar el tratamiento biológico”.

Consenso SER sobre terapia biológica

Manejo de las infecciones intercurrentes, practica clínica habitual

Infección viral, leve, sin datos de gravedad	Infección viral grave, afectación del estado general	Infección bacteriana	Infección TBC
Suspender tto. biológico temporalmente, hasta resolución del cuadro	Suspender tratamiento biológico temporalmente	Suspender tratamiento biológico temporalmente	Suspender tratamiento biológico
Readministrar tras la resolución del cuadro (3-7 días)	Readministrar tras la resolución del cuadro (7-14 días)	Readministrar tras cumplir tratamiento antibiótico y resolución completa del cuadro, 10-14 días	No reiniciar hasta no recibir tratamiento completo anti TBC
<ul style="list-style-type: none"> - MTX y PDN igual 	<ul style="list-style-type: none"> - MTX < 15mg/m² ?? - PDN 	<ul style="list-style-type: none"> - MTX < 15mg/m² o suspender según gravedad de la infección y actividad de la enfermedad - PDN 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuir MTX < 15mg/m² - PDN

GRACIAS