



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/CL/intro>

## Tratamientos farmacológico

Versión de 2016

### 13. Fármacos biológicos

Se han introducido nuevas perspectivas en los últimos años con sustancias conocidas como fármacos biológicos. Los médicos utilizan este término para los fármacos producidos mediante ingeniería biológica, que, a diferencia del metotrexato o la leflunomida, están dirigidos contra moléculas específicas (factor de necrosis tumoral o TNF, interleucina 1 o 6, o un antagonista del receptor de los linfocitos T). Los fármacos biológicos se han identificado como medios importantes para bloquear el proceso inflamatorio, típico de la AIJ. En la actualidad existen diversos fármacos biológicos, casi todos específicamente aprobados para su uso en la AIJ.

Los fármacos biológicos son muy caros. Se han desarrollado fármacos biosimilares para varios de estos tratamientos, de modo que tras expirar la patente, pueden estar disponibles fármacos similares con coste menor.

En general, todos los fármacos biológicos están asociados con un aumento del riesgo de infección. Por tanto, es importante insistir en la información para los padres y para el paciente así como en las medidas profilácticas, como las vacunas (teniendo en cuenta que las vacunas atenuadas sólo se recomiendan antes de iniciar el tratamiento, mientras que otras vacunas pueden administrarse durante el tratamiento). La detección de la tuberculosis (test cutáneo de la tuberculosis o PPD) también es obligatorio en pacientes para los que se considere el tratamiento biológico. En general, siempre que se produce una infección, el tratamiento con un fármaco biológico debe interrumpirse, al menos, de forma temporal. Sin embargo, la interrupción debe comentarse siempre con el médico a cargo del tratamiento según cada caso en particular.

---

En cuanto a la posible asociación con tumores, consulte la sección sobre los anti-TNF a continuación.

Existe información limitada acerca del uso de los fármacos biológicos durante el embarazo, pero, en general, se recomienda interrumpir el uso de los fármacos. Una vez más, se recomienda una evaluación de cada caso en particular.

Los riesgos asociados al uso de otros fármacos biológicos pueden ser similares a los comentados para los tratamientos con anti-TNF. Sin embargo, el número de pacientes tratados es menor y el seguimiento es más corto. Algunas complicaciones observadas durante el tratamiento, como la aparición en algunos pacientes del síndrome de activación macrofágico parece estar relacionado con mayor probabilidad a la enfermedad subyacente (AIJ sistémica para el síndrome de activación macrofágico) que al propio tratamiento. El dolor con la inyección que lleva a la suspensión de tratamiento se observa principalmente con anakinra. Las reacciones anafilácticas se observan principalmente con los tratamientos intravenosos.

### **13.1 Fármacos anti-TNF**

Los fármacos anti-TNF bloquean selectivamente al TNF, un mediador esencial del proceso inflamatorio. Se utilizan como tratamiento único o en asociación con metotrexato y son efectivos en la mayoría de los pacientes. Su efecto es bastante rápido y su seguridad ha demostrado ser buena, al menos durante unos cuantos años de tratamiento (ver a continuación la sección de seguridad). No obstante, es necesario realizar seguimientos más prolongados para establecer los posibles efectos secundarios a largo plazo. Los fármacos biológicos para la AIJ, incluidos diferentes tipos de fármacos anti-TNF, son los más utilizados y difieren considerablemente en términos de forma y frecuencia de administración. Etanercept se administra por vía subcutánea una o dos veces por semana, adalimumab se administra por vía subcutánea cada 2 semanas e infliximab se administra mediante perfusión intravenosa mensual intravenosa. Otros se siguen investigando (por ejemplo, golimumab y certolizumab pegol).

En general, los anti-TNF se emplean para la mayoría de las categorías de AIJ, a excepción de la AIJ sistémica, en cuyo caso se utilizan normalmente otros fármacos biológicos, como anti-IL-1 (anakinra y canakinumab) y anti-IL-6 (tocilizumab). Normalmente, la oligoartritis

---

persistente no se trata con fármacos biológicos. Como es el caso de todos los fármacos de segundo nivel, los fármacos biológicos deben administrarse bajo estricto control médico.

Todos los fármacos tienen un potente efecto antiinflamatorio que persiste mientras se administran. Los efectos secundarios están representados principalmente por una mayor susceptibilidad a las infecciones, especialmente a la tuberculosis.

Los signos de infección grave deben llevar a la suspensión del fármaco. En algunos casos poco frecuentes, el tratamiento se ha asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes distintas a la artritis. No existen pruebas de que el tratamiento pueda ocasionar una mayor incidencia de cáncer en los niños.

Hace algunos años, la Administración estadounidense de Fármacos y Alimentos emitió una advertencia acerca del posible incremento de tumores (especialmente de linfomas) asociado a uso prolongado de estos fármacos. No existen evidencias científicas de que este riesgo sea real, aunque también se ha sugerido que la propia enfermedad autoinmune esté asociada con un pequeño incremento en la tasa de formación de neoplasias (tal y como ocurre en adultos). Es importante que los médicos comenten con las familias el perfil de riesgos y beneficios asociados con el uso de estos fármacos.

Puesto que la experiencia con los inhibidores del TNF es reciente, se sigue sin tener datos reales de seguridad a largo plazo. La siguiente sección describe los anti-TNF que están disponibles en la actualidad.

### **13.1.1 Etanercept**

**Descripción:** Etanercept es un bloqueante del receptor del TNF, lo que significa que el fármaco evita la unión entre el TNF y su receptor sobre las células de la inflamación, bloqueando o disminuyendo así el proceso de inflamación que es la base de la artritis idiopática juvenil.

**Dosis/formas de administración:** Etanercept se administra mediante inyección subcutánea, ya sea una vez a la semana (0,8 mg/kg por semana, con un máximo de 50 mg/kg por semana) o dos veces a la semana (0,4 mg/kg, con un máximo de 25 mg dos veces a la semana). Los pacientes y los miembros de la familia pueden aprender a autoadministrarse sus inyecciones.

**Efectos secundarios:** Pueden producirse reacciones locales (eritema, picor, inflamación) en el lugar de la inyección, pero

---

normalmente son de corta duración y de intensidad leve.

**Indicaciones para las principales enfermedades reumáticas**

**pediátricas:** Artritis idiopática juvenil con evolución poliarticular en niños que no han respondido a otros fármacos como el metotrexato. Se ha utilizado (sin una clara evidencia hasta la fecha) para tratar la uveítis asociada a la AIJ cuando el metotrexato y el tratamiento con esteroides tópicos son insuficientes.

### **13.1.2 Infliximab**

**Descripción:** Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (parte del fármaco deriva de una proteína de ratón). Los anticuerpos monoclonales se unen al TNF, bloqueando o disminuyendo así el proceso de inflamación que es la base de la artritis idiopática juvenil.

**Dosis/formas de administración:** infliximab se administra por vía intravenosa en el hospital, normalmente cada 8 semanas (6 mg/kg en cada perfusión) y en asociación con metotrexato para reducir sus efectos secundarios.

**Efectos secundarios:** Durante la perfusión, pueden producirse reacciones alérgicas, que oscilan desde reacciones leves (dificultad para respirar, erupción cutánea eritematosa, picor) que se tratan con facilidad, hasta reacciones alérgicas graves con hipotensión (disminución de la tensión arterial) y riesgo de shock. Estas reacciones alérgicas se producen con mayor frecuencia tras las primeras perfusiones y se deben a una inmunización frente a una parte de la molécula, que es de origen murino (de ratón). Si se produce una reacción alérgica, se interrumpe el uso del fármaco. El uso de una dosis menor (3 mg/kg/perfusión), aunque efectiva, normalmente está asociado con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos que también podrían ser graves.

**Indicaciones para las principales enfermedades reumáticas**

**pediátricas:** Infliximab no está aprobado para la artritis idiopática juvenil, y se utiliza fuera de ficha (es decir, no existe indicación en la ficha técnica del fármaco para su uso en la artritis idiopática juvenil).

### **13.1.3 Adalimumab**

**Descripción:** Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales se unen al TNF, bloqueando o disminuyendo

---

así el proceso de inflamación que es la base de la artritis idiopática juvenil.

**Dosis/formas de administración:** Se administra mediante una inyección subcutánea cada 2 semanas (24 mg/metro cuadrado por inyección hasta un máximo de 40 mg por inyección), normalmente en asociación con metotrexato.

**Efectos secundarios:** Pueden producirse reacciones locales (eritema picor, inflamación) en el lugar de la inyección, pero normalmente son de corta duración y de intensidad leve.

**Indicaciones para las principales enfermedades reumáticas pediátricas:** Artritis idiopática juvenil con evolución poliarticular en niños que no han respondido a otros fármacos como el metotrexato. Se ha utilizado (sin una clara evidencia hasta la fecha) para tratar la uveítis asociada a la AIJ cuando el metotrexato y el tratamiento con esteroides tópicos son insuficientes.

## 13.2 Otros fármacos biológicos

### 13.2.1 Abatacept

**Descripción:** Abatacept es un fármaco con un mecanismo de acción diferente, dirigido frente a una molécula (CTL4Ig) importante para la activación de los glóbulos blancos llamados linfocitos T. En la actualidad, puede usarse para tratar a niños con poliartritis que no responden al metotrexato o a otros fármacos biológicos.

**Dosis/formas de administración:** Abatacept se administra mensualmente por vía intravenosa en el hospital (10 mg/kg en cada perfusión) y en asociación con metotrexato para reducir sus efectos secundarios. Se está estudiando el abatacept por vía subcutánea para la misma indicación.

**Efectos secundarios:** Hasta la fecha no se han observado efectos adversos de importancia.

**Indicaciones para las principales enfermedades reumáticas pediátricas:** Artritis idiopática juvenil con evolución poliarticular en niños que no han respondido a otros fármacos como el metotrexato o los fármacos anti-TNF.

### 13.2.2 Anakinra

---

**Descripción:** Anakinra es la versión recombinante de una molécula natural (el agonista del receptor de la IL-1) que interfiere con la acción de la IL-1 para inhibir el proceso de inflamación, en concreto en la artritis idiopática juvenil sistémica y en los síndromes autoinflamatorios como los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS).

**Dosis/formas de administración:** Anakinra se administra por vía subcutánea todos los días (normalmente entre 1 y 2 mg/kg, hasta 5 mg/kg en algunos niños de peso bajo con un fenotipo grave, y rara vez más de 100 mg al día en cada administración diaria) en la artritis idiopática juvenil sistémica.

**Efectos secundarios:** Pueden producirse reacciones locales (puntos rojos, picor, inflamación) en el lugar de la inyección, pero normalmente son de corta duración y de intensidad leve. Los acontecimientos adversos graves durante el tratamiento son poco frecuentes e incluyen: algunas infecciones graves, algunos casos de hepatitis y, en pacientes de AIJ sistémica, algunos casos de síndrome de activación de los macrófagos.

**Indicaciones para las principales enfermedades reumáticas pediátricas:** El fármaco está indicado en pacientes con síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) a partir de los 2 años de edad. A menudo se utiliza de forma fuera de ficha técnica (es decir, no existe indicación para el tratamiento) en los pacientes de artritis idiopática juvenil sistémica corticodependiente (en los que no se pueden disminuir los corticoides) y algunas otras enfermedades autoinflamatorias.

### 13.2.3 Canakinumab

**Descripción:** Canakinumab es un anticuerpo monoclonal de segunda generación específico para una molécula llamada interleucina 1 (IL-1), por lo que inhibe el proceso de inflamación, en concreto en la artritis idiopática juvenil sistémica y síndromes autoinflamatorios, como los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS).

**Dosis/formas de administración:** Canakinumab se administra por vía subcutánea cada mes (4 mg/kg en cada inyección) en la artritis idiopática juvenil sistémica.

**Efectos secundarios:** Pueden producirse reacciones locales (eritema, picor, inflamación) en el lugar de la inyección, pero normalmente son de corta duración y de intensidad leve.

---

**Indicaciones para las principales enfermedades reumáticas pediátricas:** Recientemente, el fármaco se ha aprobado para su uso en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica que sean corticodependientes y en niños con síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS).

#### **13.2.4 Tocilizumab**

**Descripción:** Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal específico para el receptor de una molécula llamada interleuquina 6 (IL-6), inhibiendo el proceso inflamatorio, en particular, en la artritis idiopática juvenil sistémica.

**Dosis/formas de administración:** Tocilizumab se administra por vía intravenosa en el hospital. En la AIJ sistémica, tocolizumab se administra cada 15 días (8 mg/kg en niños que pesan más de 30 kg, o 12 mg/kg en niños que pesan menos de 30 kg) y generalmente en asociación con metotrexato o corticoesteroides. En la AIJ no sistémica con evolución poliarticular, tocilizumab se administra cada 4 semanas (8 mg/kg en niños que pesan más de 30 kg o 10 mg/kg en niños que pesan menos de 30 kg).

**Efectos secundarios:** Pueden producirse reacciones alérgicas generales. Son raros otros eventos adversos graves durante el tratamiento. Estos incluyen algunas infecciones graves, algunos casos de hepatitis y, en los pacientes de AIJ sistémica, algunos casos de síndrome de activación macrofágico. Algunas veces se observan alteraciones en las enzimas hepáticas (transaminasas) y disminución de células sanguíneas, como las plaquetas y los neutrófilos, así como cambios en los niveles de lípidos.

**Indicaciones para las principales enfermedades reumáticas pediátricas:** Recientemente, el fármaco ha recibido la aprobación para su uso en pacientes de artritis idiopática juvenil sistémica corticodependientes y también en la artritis idiopática juvenil con evolución poliarticular en niños que no han respondido a otros fármacos como el metotrexato.

#### **13.3 Otros fármacos biológicos disponibles o en estudio**

Existen otros fármacos biológicos como rilonacept (anti-IL-1 de administración por vía subcutánea), rituximab (anti-CD20 para

---

perfusiones intravenosas), tofacitinib (inhibidor de JAK-3 tomado como comprimido) y otros que se están utilizando en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas en adultos y solamente de forma experimental en niños. Los estudios para evaluar su perfil de eficacia y seguridad se están realizando o se iniciarán en los próximos años. En la actualidad, se dispone de información muy limitada acerca de su uso en niños.