

Dolor en artritis idiopática juvenil



MÉXICO

Autoras: Adriana Irazú López Torres, pediatra y residente de reumatología pediátrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González" CMN La Raza. Eunice Solís Vallejo, reumatóloga pediatra y jefa del Servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González" CMN La Raza.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por artritis crónica; es la enfermedad reumática más común en niños. Produce dolor y una significativa discapacidad a corto y mediano plazo. Su etiología es multifactorial y existe asociación genética con el antígeno leucocitario humano (HLA) DR1 y DR4 para AIJ poliarticular, y DR1-DRB1*0101 para la variedad oligoarticular. Los criterios para el diagnóstico son: niños menores de 16 años, con artritis de más de seis semanas de evolución en una o más articulaciones y haber excluido otras causas. La incidencia es de 1 a 22/100 000 y la prevalencia de 8 a 150 por 100 000/niños.^{1,2}

Actualmente, existen tres sistemas utilizados para la clasificación de pacientes pediátricos con artritis crónica: la del Colegio Americano de Reumatología (ACR) –la cual la clasifica en oligoarticular, poliarticular y sistémica–; la de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), que la clasifica en sistémica, poliarticular, pauciarticular y artritis psoriásica; y la Liga Internacional y Asociación de Reumatología (ILAR), que la clasifica en sistémica, poliarticular con factor reumatoide positivo y negativo, oligoarticular (persistente o extendida), psoriásica, entesitis relacionada con artritis e indiferenciadas.^{3,4}

El tratamiento del dolor músculo-esquelético y articular secundarios a AIJ suele ser difícil, ya que se trata de un síntoma clínicamente significativo que requiere más atención e intervenciones inmediatas del reumatólogo pediatra.⁵ El dolor es quizá uno de los síntomas más comunes de esta enfermedad. Se han realizado diversas clasificaciones del dolor; básicamente existen dos modalidades: dolor agudo (<6 meses) y dolor crónico (>6 meses). El dolor agudo se percibe 0.1 segundos después del contacto con el estímulo doloroso; el impulso nervioso generado viaja hacia el sistema nervioso central a través de

Referencias bibliográficas

1. Weiss J. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 52(2005): 413-442.
2. Gare BA. Juvenile arthritis—who gets it where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:367-374.
3. Ramsey S, Cabral D. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1283-1286.
4. Foeldvari I. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1069-1072.
5. Anthony K. Pediatric pain syndromes and management of pain in children and adolescents with rheumatic disease. *Pediatr Clin N Am* 52(2005) 611-639.
6. Morkenson JA. Mechanisms of chronic pain. *Am J Med* 1996.
7. Hill RG. Molecular basis for the perception pain. *Neuroscientist* 2001;7(4): 282-292.
8. Grubb BD. Peripheral and central mechanisms of pain. *British Med of Anaesth* 1998; 81(1): 8-11.
9. Sherry DB, Bohnsack J, et al. Painless juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1990; 116:921.
10. Lovell DJ, Walco JW. Pain associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin N Am* 1989;36:1015-1027.
11. Scahanberg LE, Anthony KK, et al. Dayk pain and symptoms in children with polyarticular arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (5): 1390-1397.
12. Cron RQ, Sharma S, et al. Current treatment by United States and Canadian pediatric rheumatologist. *J Rheumatol* 1999, 26: 2036-2038.
13. Milojevic D, Ilowite N, et al. Treatment of rheumatology disease in children: special consideration. *Rheum Clin N Am* 28(2002) 461-482.
14. Leka A. General overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135:9-12.
15. Ruperto N, Nikishina I, et al. A randomized, double blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short and long term efficacy an safety results. *Arthritis Rheum* 2005 52(2) 563-572.
16. Leak AM, Richter MR, et al. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6(2): 157-160.
17. Foeldvari I, Burgos R, et al. Hig response rate in the phase I y II study of meloxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1079-1083.
18. Simon LS, Weaver AL, et al. AINES and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-2198.
19. Keenan GF, Giannini EH, et al. Clinically significant gastropathy associated with non steroidal anti-inflammatory use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22: 1149-1151.
20. Mboro DN. Acetylsalicylic acid or paracetamol? *East Med J* 1990;67(5) 302-310.

fibras de una alta velocidad de conducción (A δ) y generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término. La mayoría de las veces es producido por estimulación nociva, daño tisular o enfermedad aguda.

Respecto al dolor crónico, éste tarda un segundo o más en aparecer y aumenta lentamente su frecuencia e intensidad durante segundos, minutos o varios días; persiste más allá del tiempo razonable para la curación de una enfermedad aguda, por lo que se le asocia a un proceso patológico crónico que provoca dolor continuo, se relaciona con las estructuras profundas del cuerpo, no está bien localizado y es capaz de generar un sufrimiento continuo e insoportable.⁶ El proceso de transducción es el mecanismo primario en la fisiología del dolor, se lleva a cabo mediante los nociceptores, mismos que son activados en presencia de daño tisular o inflamación. En dicho proceso se liberan sustancias que activan los receptores específicos de las fibras sensoriales, los cuales pueden activar directamente canales iónicos de voltaje o compuerta de ligando o a través de otros receptores asociados a proteínas G.

El proceso inflamatorio y el daño celular liberan una gran cantidad de sustancias que también actúan sobre los receptores. Los efectos de todas estas sustancias y estímulos son la excitación de la neurona y el movimiento del potencial de membrana para llevar al umbral de disparo hacia el potencial de acción (PAN). Los nociceptores poseen un alto umbral; cuando se alcanza este umbral y se produce un potencial de acción, los impulsos nerviosos generados son conducidos a la médula espinal, donde son liberados neurotransmisores excitadores, los cuales -mediante vías específicas como la espinotalámica, espinorreticular y espino-mesencefálica- llegan al sistema nervioso central a partir del cuerno posterior de la médula espinal. Allí se libera también un gran repertorio de sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras, muchas de las cuales son neuropéptidos, que no se encuentran en otras fibras nociceptoras. De ahí son enviados al tálamo y de éste a la corteza anterior del giro del cíngulo, entre otras, las cuales son activadas como respuesta al dolor. El tráfico de impulsos

hacia el sistema nervioso central también es controlado por vías descendentes a nivel de los cuernos posteriores.⁷

Todas estas particularidades, los neurotransmisores y mediadores liberados parecen ser los responsables de que los impulsos conducidos sean característicos del dolor. La causa más importante de dolor clínico es la inflamación, la cual da lugar a cambios químicos bien definidos que se presentan en el lugar donde ocurrió el daño tisular y en los procesos de enfermedad. El pH bajo y una variedad de mensajeros llamados algógenos son los causantes del dolor; las sustancias son: citocinas, prostaglandinas, histamina, 5-hidroxitriptamina, péptidos, acetilcolina. La bradicinina es liberada en el daño tisular, se halla en el exudado de inflamación, sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos (como temperatura y tacto), actúa sinérgicamente con la serotonina y en las células posganglionares simpáticas, lo que provoca la liberación de ácido araquidónico y su conversión a PGE₂, la cual estimula y sensibiliza a los PAN (este es el mismo mecanismo por el que la norepinefrina induce la formación de PGI₂, actuando de la misma manera sobre los PAN). Modula también los canales de sodio activados por calor, mecanismo que implica la activación de la isoforma de la protein-cinasa C. El bajo pH provoca su liberación por la entrada de Ca⁺⁺ extracelular. La liberación del factor estimulante de plaquetas por parte de los mastocitos induce la liberación de 5-HT por parte de las plaquetas, la cual es activadora de los receptores 5-HT, los cuales originan hiperalgesia en los PAN y en los receptores 5-HT,³ que potencian el dolor por otros mecanismos, actuando a través de un segundo mensajero. No es claro el efecto de la histamina en el dolor; cuando los mastocitos son estimulados por la sustancia P liberan histamina, potenciando los efectos de prostaglandinas y otros eicosanoides de las células endoteliales. Las citocinas tienen diversos efectos e interacciones; las más

importantes son: IL-1, que induce PGE2 en células no nerviosas, activa los PAN, estimula la expresión de receptores B1 (que unen bradicinina primero). La liberación de bradicinina seguida de un daño tisular activa los receptores B2 de manera directa y aumenta la expresión de receptor B1. La IL-8 estimula las neuronas simpáticas posganglionares, genera hiperalgesia e induce la liberación de PGE, que activa los PAN. El TNF induce la liberación de IL-1, IL-6 e IL-8.

Las prostaglandinas sensibilizan a los PAN (vía AMPC) y activan directamente nociceptores durante la inflamación. La sustancia P localizada en las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal es transportada hacia la periferia y liberada después de la activación de los PAN; además, intensifica el dolor por mecanismos que involucran inflamación, liberación de prostaglandinas, liberación de enzimas lisosomales, estimulación de citoquinas y activación de linfocitos. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es el más abundante y potente vasodilatador en las fibras aferentes primarias y modula la percepción del dolor en la periferia y cuerno dorsal de la médula espinal.⁸

Los avances en el control del dolor en los últimos 15 años han tomado mucha importancia por las múltiples investigaciones. Sherry y sus colaboradores hallaron que 86% de 293 niños con AIJ reportó dolor durante una visita clínica. En Cincinatti, se examinaron 462 niños, de los cuales 60% presentó dolor articular al inicio de la enfermedad, 50% un año después y 40% seguía manifestando dolor cinco años después. Otros estudios han señalado la intensidad del dolor de leve a moderado, con una considerable variabilidad en la intensidad; 25% de los niños manifestó dolor intenso, el cual se asoció a un deterioro en la capacidad funcional, ausencia escolar y falla en las actividades sociales.⁹

Existen factores que promueven e intensifican el dolor en la AIJ. Los niños de mayor edad lo refieren más intenso, pero lo más importante

es el curso clínico de la enfermedad, ya que en la variedad poliarticular se ha relacionado con más dolor en comparación con los otros tipos por la incapacidad que provoca, a lo que se suma la falta de sueño, fatiga y ansiedad matutina. Todo esto se acompaña de una baja autoestima que lleva a los niños a la depresión. Otros elementos demográficos —como el nivel socioeconómico, estrés psicológico y factores ambientales— perpetúan el dolor si no se rompe a tiempo este círculo (Figura 1).^{10,11}

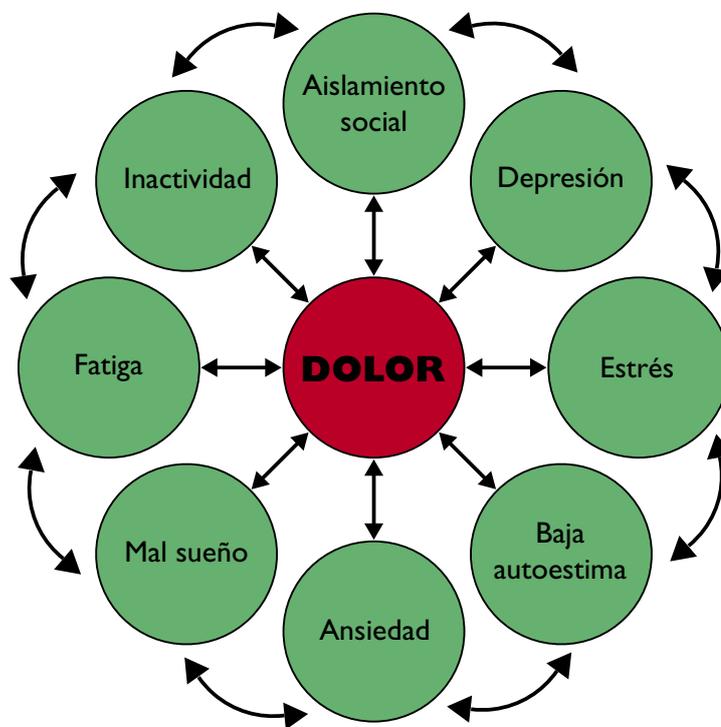


Figura 1. Círculo del dolor

Manejo farmacológico

El tratamiento del dolor músculo-esquelético y articular secundarios a AIJ suele ser difícil, ya que éste es un síntoma clínicamente significativo que requiere más atención e intervenciones inmediatas del reumatólogo pediatra.¹² En un niño con dolor músculo-esquelético secundario a AIJ el tratamiento puede iniciarse con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sin embargo, administrados como monoterapia no son efectivos para la analgesia, pues la artritis persiste y surge ➔

la necesidad de agregar fármacos modificadores de la enfermedad. El manejo farmacológico inicial es con AINE, de los cuales sólo algunos han sido aprobados por la FDA para su uso en niños, entre ellos: ibuprofeno, naproxeno y tolmentín. Sin embargo, otros son administrados con seguridad y han resultado eficaces para aliviar el dolor, como es el caso de la indometacina, diclofenaco y meloxicam.¹³

En pacientes pediátricos con AIJ el ibuprofeno es efectivo a una dosis de 7.5 y 10 mg/k. Algunos ensayos clínicos comparativos han demostrado que es igualmente efectivo o más que el paracetamol dada su mayor duración en el tiempo de acción; los eventos adversos son similares, pero clínicamente la experiencia sugiere que el ibuprofeno es mejor tolerado por los niños.¹⁴ El naproxeno es otro AINE utilizado en estos casos. En un estudio comparativo doble ciego a corto y largo plazo en personas con artritis poliarticular y oligoarticular se observó su seguridad y eficacia de acuerdo a los criterios de mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR) a los tres meses de 64% y a los 12 meses de 74%, a una dosis de 10 mg/k dos veces al día.¹⁵ El tolmentín a una dosis de 25 mg/k/día es eficaz y bien tolerado; se indica en niños mayores de cinco años. Sus efectos adversos son mínimos. Este fármaco actualmente se encuentra disponible sólo en Estados Unidos y Francia.¹⁶

Más de 50% de los pacientes pediátricos con AIJ desarrolla efectos gastrointestinales secundarios al uso de AINE no COX2 selectivos. Foeldvari observó que el meloxicam es seguro y eficaz a una dosis de 0.25 mg/k, con una mejoría después de dos semanas de su administración y un pico máximo a las seis semanas. Un incremento moderado de su eficacia más allá de las 12 semanas y hasta la 52 permite que sea bien tolerado; el efecto secundario que refiere 8.3% de los pacientes es dolor abdominal, por lo tanto, la suspensión oral administrada una vez al día es una alternativa conveniente.^{17,18,19}

Los opioides se prescriben a pacientes bien seleccionados, en situaciones agudas y severamente afectados; la oxycodona y la metadona son los medicamentos opioides seguros y eficaces. El primero es de corta acción y la metadona –por ser de larga acción– se administra dos veces al día.⁵ El paracetamol es utilizado como analgésico no narcótico, tiene una buena actividad antiinflamatoria y reduce el dolor y la inflamación en pacientes con AIJ. Es tan efectivo como el ácido acetilsalicílico, sin embargo, este último tiene mayores efectos potenciales, como el síndrome de Reye, por lo que en niños se prefiere el uso de paracetamol.²⁰ Las dosis adicionales pediátricas se mencionan en la Tabla 1.

En cuanto a los corticosteroides, éstos son antiinflamatorios muy potentes. Se indican específicamente en niños con artritis, como la artritis sistémica, en la cual los síntomas son tan severos que no pueden ser controlados con el tratamiento inicial (fiebre persistente, serositis, miocarditis, anemia severa y síndrome de activación de macrófagos). Dosis bajas de prednisona de 0.5 mg/k/día pueden utilizarse en pacientes con poliartrosis severa y dolor intenso que no cesa a pesar de la administración de fármacos modificadores de la enfermedad y AINE. Los esteroides intraarticulares han demostrado ser seguros y tener un excelente efecto antiinflamatorio en la sinovial, sobre todo en la afección monoarticular.^{1,21} Padeh y Passwell observaron remisión clínica de las articulaciones inflamadas después de seis meses de la inyección del esteroide; únicamente hallaron efectos secundarios tales como atrofia cutánea en tres pacientes.²²

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Entre los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) se encuentran: metotrexate, sulfasalazina, ciclosporina A y leflunamida. Representan un gran avance en la terapéutica los siguientes agentes biológicos: infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra y antiinterleucina 6, que han demostrado su eficacia en ensayos controlados doble ciego tanto en adultos como en niños. Este tipo de terapia no actúa directamente sobre el dolor; controla ➔

Tabla 1. Medicamentos para el dolor músculo-esquelético en niños

| Fármaco | Dosis | Frecuencia | Dosis máxima |
|--------------------|-------------------|-------------|----------------------------------|
| AINE | | | |
| Naproxeno | 10-20 mg/k/día | 2 veces/día | 1000 mg/día |
| Ibuprofeno | 30-40 mg/k/día | 3 veces/día | 2400 mg/día |
| Indometacina | 1-3 mg/k/día | 3 veces/día | 200 mg/día |
| Tolmentín | 20-40 mg/k/día | 3 veces/día | 1800 mg/día |
| Diclofenaco | 2-3 mg/k/día | 2 veces/día | 200 mg/día |
| COX-2 | | | |
| Meloxicam | 0.25 mg/k/día | Dosis única | 7.5 mg/día |
| Analgésicos | | | |
| Paracetamol | 10-15 mg/k/día | 4 veces/día | 4000 mg/día |
| Oxicodona | 0.05-0.2 mg/k/día | 3 veces/día | Limitado por efectos colaterales |
| Metadona | 0.2-0.4 mg/k/día | 2 veces/día | Limitado por efectos colaterales |

la actividad de la enfermedad y, por lo tanto, hay disminución de éste y mejoría clínica.

Tratamiento no farmacológico

La intervención no farmacológica debe incluir programas que ofrezcan mejoría en la condición física, higiene del sueño, terapia física, terapia de bienestar cognitiva. Se recomienda emplear técnicas de relajación muscular y distracción con el propósito de mantener arcos de movilidad adecuados. Una serie de estudios preliminares brinda resultados favorables de la seguridad y beneficio de los programas de acondicionamiento físico en niños con artritis, disminuyendo los síntomas, entre ellos el conteo articular, la capacidad cardiovascular y la eficiencia de la marcha. Algunas veces las alteraciones del sueño incrementan el dolor. Existen medidas que mejoran la calidad del sueño, tales como un baño antes de ir a

dormir y la utilización de pijamas térmicas, aunado a técnicas adecuadas de relajación. **DOLOR**