

MADRID

8

MAYO 2015

Palacio Cibeles

Plaza Cibeles, 1 – 28014 Madrid

Jornada de
Actualización
en Artritis
Idiopática
Juvenil



Niños con tratamiento corticoide crónico: suplementos de Calcio, vitamina D, estatinas,...¿Que hacer y cuando?

Alina Boteanu

*Unidad de Reumatología Pediátrica
Hospital Universitario Ramón y Cajal*

Agenda



- Glucocorticoides: historia y generalidades
- ¿Que medidas tomar para prevenir algunos de los efectos secundarios del tratamiento crónico con GC?
 - A. Retraso del crecimiento
 - B. Fracturas osteoporóticas
 - C. Riesgo cardiovascular

Historia

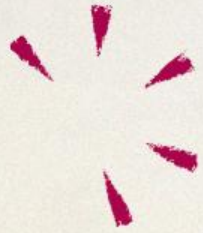
FARMACO de PREMIO NOBEL →

- **Phillip Hench**, Howard Kendall, Tadeus Reichstein
 - Compound E
 - Efecto antiinflamatorio en la AR
 - Premio Nobel de Medicina 1950
 - *“for the discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects”*

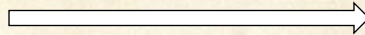


Arch Intern Med 1950;85:545-666

Historia



- Hay autores que dividen la historia de la Reumatología en:
 - Antes de corticoides
 - Después de corticoides
- Aunque el uso de glucocorticoides es común en diferentes enfermedades reumáticas, su utilización no esta exenta de controversia



MADRID

8

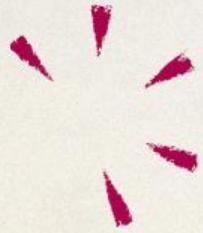
MAYO 2015

Palacio Cibeles

Plaza Cibeles, 1 — 28014 Madrid

Jornada de
Actualización
en Artritis
Idiopática
Juvenil

Los glucocorticoides en Reumatología

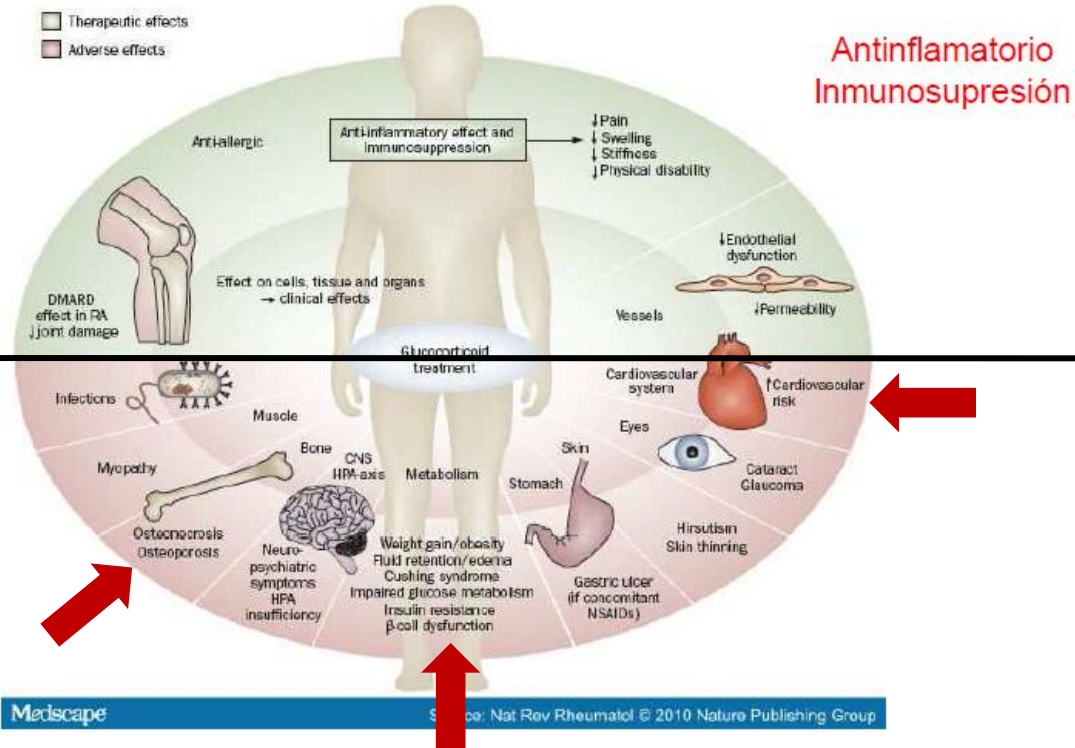


Fármacos
evitables



Fármacos
inigualables

Glucocorticoides en Reumatología



GC – efectos secundarios



- Los efectos secundarios de los glucocorticoides en adultos son dependientes de tiempo y dosis

Efecto adverso	Tiempo	Dosis	Dosis mínima
Osteoporosis	Si (precoz)	Si (max. a los 6m)	5mg
Hiper glucemia	Si (tardío)	Si	2,5 mg
Cushing	Si (1 mes)	Si	5 mg
Enfermedad CV	Si	Si	7,5 mg
Aumento riesgo infecciones	Si	Si	5-7,5 mg
Glaucoma	Si	Si	7,5 mg
Cataratas	Si (tardío)	Si	6 mg

Dosis mínimas: 0,1-0,2mg/Kg

Dosis moderadas: 0,3-0,5mg/Kg

Dosis altas: > 0,5mg/Kg

EXTENDED REPORT

EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases

J N Hoes, J W G Jacobs, M Boers, D Boumpas, F Buttgerit, N Caeyers, E H Choy, M Cutolo, J A P Da Silva, G F...
Silva, G F, Jacobs, J W G, Boers, M, Boumpas, D, Buttgerit, F, Caeyers, N, Choy, E H, Cutolo, M, Da Silva, J A P, ...

10. Los niños tratados con GC deben ser reevaluados periódicamente, presentando especial atención al crecimiento. Considerar tratamiento con hormona de crecimiento

Recomendaciones EULAR

- 1) Los efectos adversos del Tr con GLC deben ser comentados con el paciente antes de comenzar el Tr
- 2) La dosis inicial, la reducción y las dosis a largo término dependen de la enfermedad subyacente, actividad, factores de riesgo y respuesta individual
- 3) Cuando se decide iniciar Tr, las comorbilidades y los factores de riesgo deberían evaluarse: fracturas, cataratas, glaucoma, infecciones crónicas, dislipemia y co-medicación con AINE
- 4) En caso de uso prolongado la dosis de GLC deben ser la menor posible. Siempre debe intentarse disminuirse en caso de remisión o baja actividad. Las razones para continuar el Tr deben ser siempre reevaluadas
- 5) Durante el Tr los pacientes deben ser monitorizados: peso, TA, edema, IC, lípidos, glicemia/glucosuria, y presión ocular dependiendo del riesgo individual de cada paciente

Recomendaciones EULAR

- 6) Si a un paciente se le comienza una dosis ≥ 7.5 mg/24 h y es previsible que sea durante mas de 3 meses es aconsejable dar Ca y vit D simultáneamente uso de antiresortivos debe evaluarse según factores de riesgo y DMO
- 7) Deberían administrarse gastroprotectores en aquellos pacientes tratados con GLC y AINE
- 8) A todos los pacientes en Tr con GLC durante mas de un mes, y que precisen cirugía se les administrara corticoides preop para evitar la Insuficiencia suprarrenal
- 9) Los GLC durante embarazo y lactancia no tiene riesgo adicional
- 10) Aquellos niños/ñas que reciban GLC deben ser re-evaluados regularmente, prestando atención al crecimiento. Considerar Tr con hormona del crecimiento en caso de escasa progresión

Tratamiento crónico con
GC- relacionado con los
índices de daño

ÍNDICE DE DAÑO EXTRAARTICULAR EN ARTRITIS JUVENIL (JADI-E)

Ítem	Ausente	Presente
OCULAR		
Catarata y/o otras complicaciones derivadas de uveítis OD	0	1 2 3
con pérdida de visión OI	0	1 2 3
Puntos: -2 si cx ocular -3 si ceguera		
MUSCULOESQUELÉTICO (NO ARTICULAR)		
Atrofia muscular severa	0	1
Osteoporosis con fracturas o colapsos vertebrales	0	1
Necrosis avascular ósea	0	1
Alteración de la alineación vertebral significativa debido a dismetría de MMII o contractura de cadera	0	1
Dismetría significativa de MMII o alteración del crecimiento local en algún segmento	0	1
CUTÁNEO		
Estrías	0	1
Atrofia subcutánea secundaria a infiltración con corticoides	0	1
ENDOCRINO		
Fallo del crecimiento	0	1
Retraso puberal	0	1
Diabetes mellitus	0	1
AMILOIDOSIS SECUNDARIA	0	1
Puntuación total (máx 17)		

Retraso del crecimiento

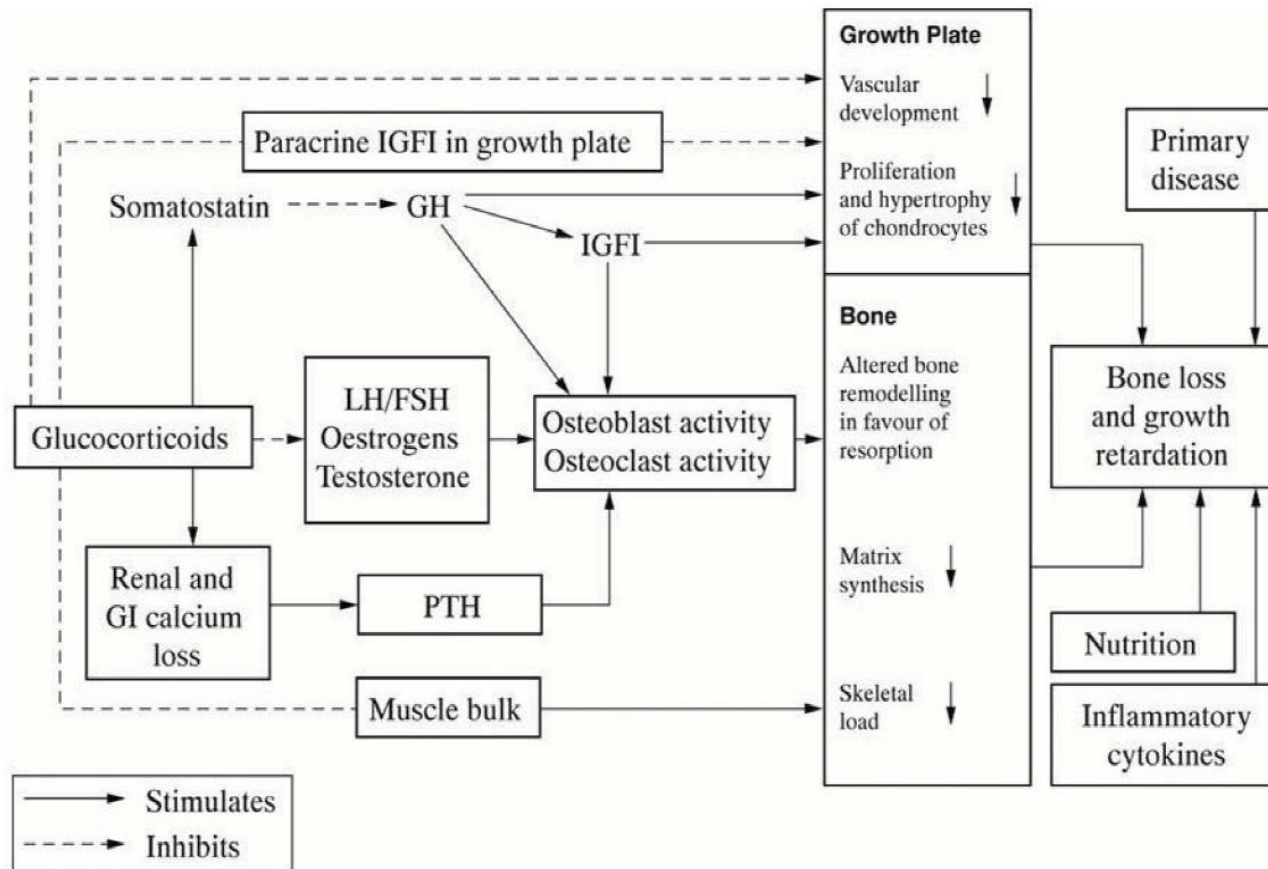


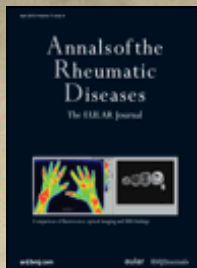
Uno de los efectos secundarios mas temidos

Causas

- Presencia de inflamación crónica: citoquinas pro-inflamatorias (como la IL-6) pueden causar una marcada resorción ósea por estimulación de los osteoclastos
- Los GC utilizados de forma crónica:
 - Inhiben el factor de crecimiento derivado de la Insulina
 - Inhiben el crecimiento celular
 - Influyen de forma directa en la mineralización, inhibiendo los osteoblastos
- Susceptibilidad mayor en los periodos de transición sobre todo en el periodo prepuberal
- Ocurre en niños que toman más de 3-10mg/día prednisona (*Cassidy 2011*)
- Enfermedad dependiente: AIJs > AIJ >LES con dosis equivalente de PDN

GC – mecanismo
retraso
crecimiento





EXTENDED REPORT

A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus

Marite Rygg,¹ Angela Pistorio,² Angelo Ravelli,³ Mohamad Maghnie,⁴ Natascia

Estudio con 557 pacientes con SLE activo 2001-2004

Determinantes para el retraso del crecimiento:

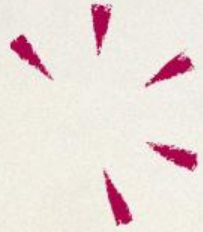
1. Afectación del crecimiento en la primera visita
2. Dosis acumulativa de corticoides
3. Edad en la primera visita

Dosis acumulativa: 400mg/Kg

Edad: 12 años mujeres
14 años hombres

- Una vez que el niño tiene retraso de crecimiento es mas difícil de recuperar
- Un niño sin afectación → se recomienda monitorizar estrictamente la dosis total de PDN

Retraso en el crecimiento - manejo

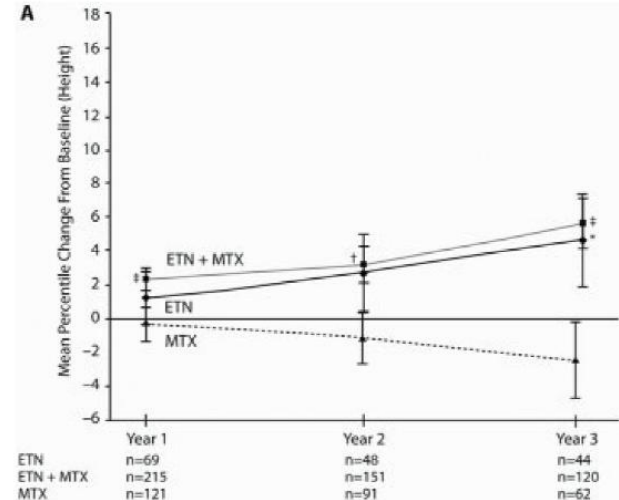
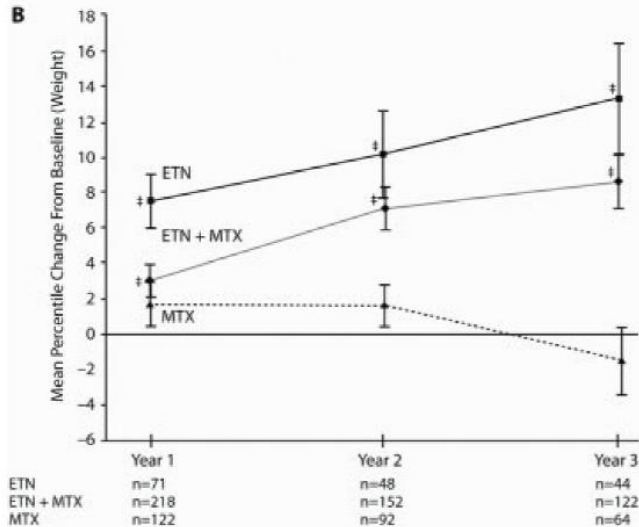


- Se recomiendan dosis de menos de 0,2-0,5 mg/Kg o < 10mg/día para evitar el retraso en el crecimiento (hay variaciones interpersonales)
 - Evidencias mas recientes sugieren que el control de la inflamación sistémica con tratamientos biológicos pueden mejorar el crecimiento
 - La hormona de crecimiento se puede utilizar para prevenir el retraso del crecimiento si el paciente toma dosis de PDN > 0,2-0,5mg/Kg, duración del tratamiento 2-4 años *(Hoes JN. Recomendaciones EULAR 2007)*
- * Inconvenientes: inyección diaria, precio elevado, ganancia lenta

Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Growth in Children With Selected Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis

Edward H. Giannini,¹ Norman T. Ilowite,² Daniel J. Lovell,¹ Carol A. Wallace,³

- Estudio a 3 años, abierto, 594 pacientes (90% AIJ poli y 10% sistémica)
- 3 grupos: MTX; MTX+ETN; ETN
- 20% PDN en cada grupo



Growth Hormone Increases Final Height in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Data from a Randomized Controlled Study

Susanne Bechtold, Peter Ripperger, Robert Dalla Pozza, Walter Bonfig, Renate Häfner, Hartmut Michels, and Hans Peter Schwarz



- 31 pacientes con AIJ poliarticular con retraso de crecimiento:
- 11/13 pac. tratados
 - 4/18 grupo control
- han alcanzado la altura esperada
- mejores resultados: pac. con enfermedad moderada

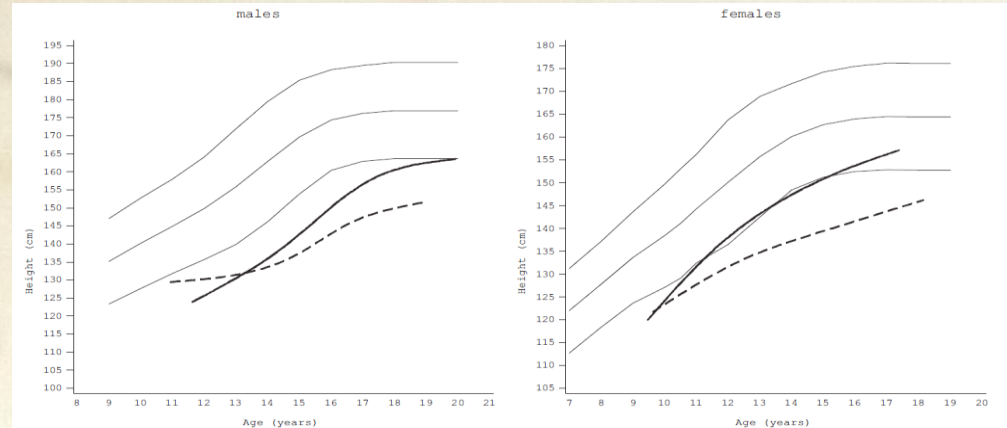
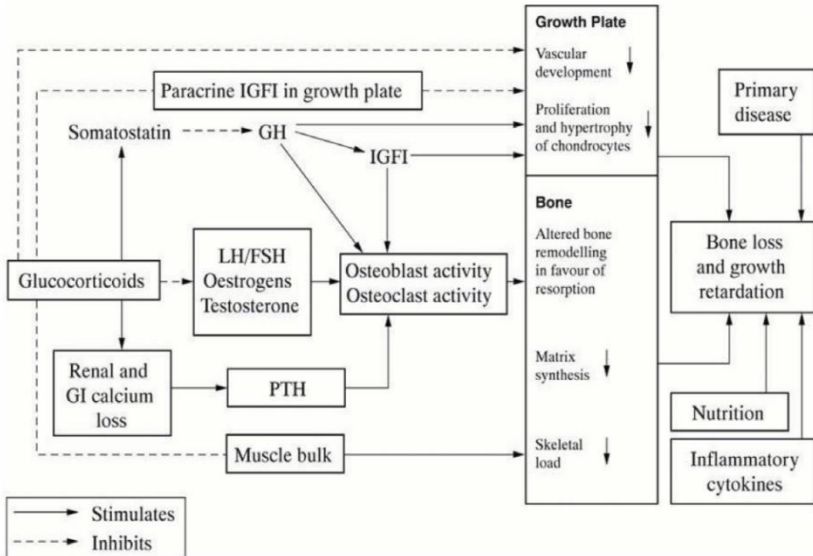


FIG. 1. Synchronized mean growth curves during GH treatment in 13 children and adolescents (solid line) with JIA in comparison with 18 control patients (dashed line) not treated with GH, according to sex; reference lines are for 97th, 50th, and 3rd percentiles, respectively.

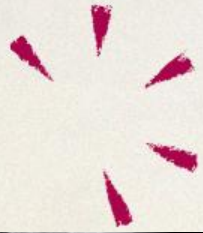
Osteoporosis secundaria



- Inhibición directa/apoptosis de los osteoblastos, afectación sobre todo del hueso trabecular
- Disminuyen la absorción de Calcio a nivel intestinal } ↑ PTH
- Aumenta la excreción de Calcio a nivel renal



Osteoporosis secundaria a GC



- Años '70 : Cushing describe por la primera vez la asociación de fracturas vertebrales espontaneas con el exceso de corticoides
- Mas afectados: los preadolescentes

Multifactorial:

- 1.Enfermedad activa con producción de citoquinas proinflamatorias
- 2.Inactividad
- 3.Malnutrición, déficit vitamina D
- 4.Retraso puberal
- 5.Perdida de masa muscular
- 6.Tratamiento GC



Osteoporosis en la infancia



Definición:

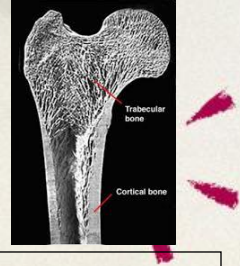
DMO baja + Historia de fracturas con traumatismos de bajo impacto:

- fractura vertebral o
- 1 fractura de un hueso largo de los EEII o
- 2 fracturas de huesos largos de EESS

- Dado que la DMO varía con la edad se utiliza Z
 - $Z > -1$: normal
 - $Z (-1; -2)$: osteopenia
 - $Z < -2$ osteoporosis densitometrica

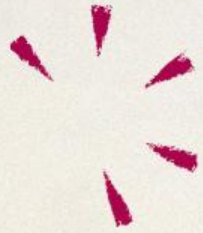
En ausencia de fracturas hablamos de disminución de la densidad mineral ósea para la edad cronológica del niño

Osteoporosis secundaria



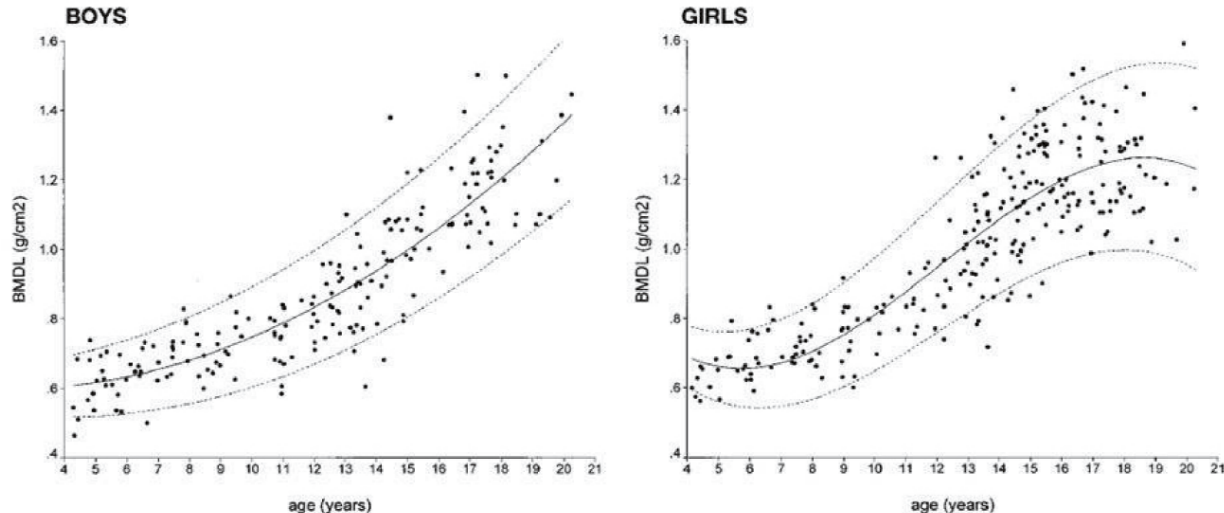
- Estudio con niños con Sd. nefrotico con una media de 20mg/Kg durante 4 años, sin evidencia de baja DMO
- Estudios 0.16 mg/Kg/día pueden producir baja DMO
- Estudio AIJ 0.62mg/Kg/dia aumenta el riesgo de fractura en 2.6 años
- Perdida significativa del hueso trabecular con dosis > 7,5mg/día, en los primeros 6-12 meses de tratamiento
- Estudio 30% pacientes con AIJ que no han recibido GC tenían Z score < - 1
- Se recomienda realizar monitorización en niños con GC > 0.16mg/Kg/día
- No hay biomarcadores bioquímicos predictivos. Los marcadores de resorción y formación ósea son poco utilizados dado que no se han determinado los valores normales.

Densidad Mineral Ósea

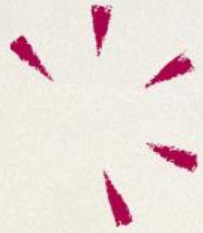


- La DMO aumenta de forma progresiva hasta los 20 años
- Se correlaciona con el sexo, talla, peso, el estadio puberal, la actividad física

Figure 4. BMD in childhood. Source: Boot AM. Et Al. Bone mineral density in children and adolescents: Relation to puberty, calcium intake, and physical activity. J Clin Endocrin Metab. 82: 57-62; 1997



Osteoporosis en la infancia



- La determinación de la DMO en los niños es mas difícil que en los adultos, la DEXA se tiene que ajustar por variables como la talla.
- DEXA: mide densidad ósea de área y no volumétrica. Existe una importante correlación entre la densidad de la superficie ósea y el tamaño de los huesos → aplicar métodos de corrección para la estatura
- La mejor prueba para determinar la DMO: DEXAscan body
- No existe limite de edad para realizar DEXA
- No existen valores normales para cada edad en parte, cada niño puede ser su control: hacer DEXA basal

Tratamiento con GC > 3 meses
requiere monitorización y profilaxis de
la OP

Algorithm for management of osteoporosis

- Seek for the lowest dose of glucocorticoids
- Vit D/ Ca- enriched diet
- Be alert in cases with:
 - low impact fractures
 - backache
 - immobility
 - low exposure to sunlight
 - comorbidity influencing vit D/ Ca resorption and synthesis

1. Baseline measurements (length, weight, span of arms, seat height):
 - DEXA: LWK and total body scan (w/o head)
 - Bloodtest: 25(OH) Vit D; Ca^{2+} ; P; AF; PTH; creatinin
 - Urine: calcium/ creat ratio. Check for hypercalciurie during treatment

2. Start daily suppletion
 - Until age 4: 400 IU Vit D and 250 mg calcium
 - From age 4: 800 IU Vit D and 500 mg calcium
 - N.B. if Vit D < 30 nmol/L: First treat with vit D boost

Monitorización OP



3. Follow-up:

- yearly:
 - DEXA
 - Lab : 25(OH) Vit D; Ca^{2+} ; phosphate; AF; PTH; creatinin
 - Urine Calcium/ creat ratio
 - Biometrical measurements:
Length, weight, sitting height, span of arms



4. In case of stopping corticosteroids:

- Continue vit D/ Ca for next 3 months
- Repeat DEXA 3 months after stopping GC; if abnormal (z-score < -1), continue Vit D/Ca and repeat DEXA after 6-12 months

Manejo OP



- Los niveles de vitamina D recomendados: $> 75\text{nmol/L}$.
Déficit de vitamina D se considera $< 50\text{nmol/L}$
- En caso de vitamina D $< 30\text{nmol/L}$ recomendar una dosis de 1000.000UI colecalciferol ,
posteriormente Ca + vitamina D diario. Control Ca $2+$ y vitamina D en 1 mes
- Calcio: durante el tratamiento con GC + 3 meses

En caso de Osteoporosis:

Bifosfonatos

- Debate sobre la eficacia y la seguridad en los niños con AIJ
- Limitar su utilización en los pacientes con fracturas recurrentes, fracturas vertebrales sintomáticas + DMO baja

Manejo OP



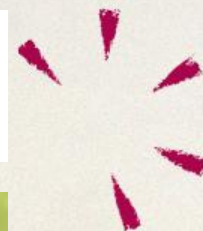
Estudios en niños con Osteogénesis Imperfecta: parece reducir la resorción ósea y aumentar la densidad mineral ósea

Seguros en estudios abiertos en OP juvenil idiopática y secundaria al tratamiento con GC

Alendronato 5mg/día en pacientes de < 20Kg
10mg/día en pacientes de >20Kg
Pamidronato 0,5 -1mg/Kg

Teriparatida: contraindicación en niños (tumores óseos en modelos animales)

Riesgo cardiovascular



Aunque las complicaciones de la aterosclerosis aparecen en la vida adulta, el proceso fisiopatológico se puede iniciar en la infancia

Factores predictores de ATS:
Obesidad
Dislipidemia
Hipertensión arterial



Riesgo cardiovascular



Recomendaciones EULAR

- 1) Los efectos adversos del Tr con GLC deben ser comentados con el paciente antes de comenzar el Tr
- 2) La dosis inicial, la reducción y las dosis a largo término dependen de la enfermedad subyacente, actividad, factores de riesgo y respuesta individual
- 3) Cuando se decide iniciar Tr, las comorbilidades y los factores de riesgo deberían evaluarse: fracturas, cataratas, glaucoma, infecciones crónicas, dislipemia y co-medicación con AINE
- 4) En caso de uso prolongado la dosis de GLC deben ser la menor posible. Siempre debe intentarse disminuirse en caso de remisión o baja actividad. Las razones para continuar el Tr deben ser siempre reevaluadas
- 5) Durante el Tr los pacientes deben ser monitorizados: peso, TA, edema, IC, lípidos, glicemia/glucosuria, y presión ocular dependiendo del riesgo individual de cada paciente

Durante el tratamiento con GC los pacientes debes ser monitorizados para: peso, TA, edemas, IC, lípidos, glicemia y presión ocular



GC - efectos sobre el metabolismo

Glucocorticoides - estimulan la síntesis de glucosa

- disminuyen su utilización periférica de glucosa
- estimula la secreción de insulina
- movilizan los AA desde los tejidos para aumentar la producción de glucosa y glicógeno en el hígado
- balance (+) Na – efecto mineralocorticoideo
- adipogenesis, redistribución de la grasa

Estado de hipercatabolismo

Atrofia muscular, OP, adelgazamiento de la piel, etc
Aumenta el riesgo de DM, HTA
Cushing

Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report



TABLE 11-2 Special Risk Pediatric Conditions: Stratification by Risk Category

High risk

Manifest coronary artery disease at ≤ 30 y of age: clinical evidence

T1DM or T2DM

Chronic kidney disease/end-stage renal disease/post-renal transplant

Post-orthotopic heart transplantation

Kawasaki disease with current coronary aneurysms

Moderate risk

Accelerated atherosclerosis: pathophysiologic evidence

Kawasaki disease with regressed coronary aneurysms

Chronic inflammatory disease (systemic lupus erythematosus, juvenile rheumatoid arthritis)

HIV infection

Nephrotic syndrome

TABLE 9-3 Causes of Secondary Dyslipidemia

Exogenous
Alcohol
Drug therapy: corticosteroids
Isoretinoin
β -blockers
Some oral contraceptives
Select chemotherapeutic agents
Select antiretroviral agents
Endocrine/metabolic
Hypothyroidism/hypopituitarism
T1DM and T2DM
Pregnancy
Polycystic ovary syndrome
Lipodystrophy
Acute intermittent porphyria
Renal
Chronic renal disease
Hemolytic uremic syndrome
Nephrotic syndrome
Infectious
Acute viral/bacterial infection ^a
HIV
Hepatitis

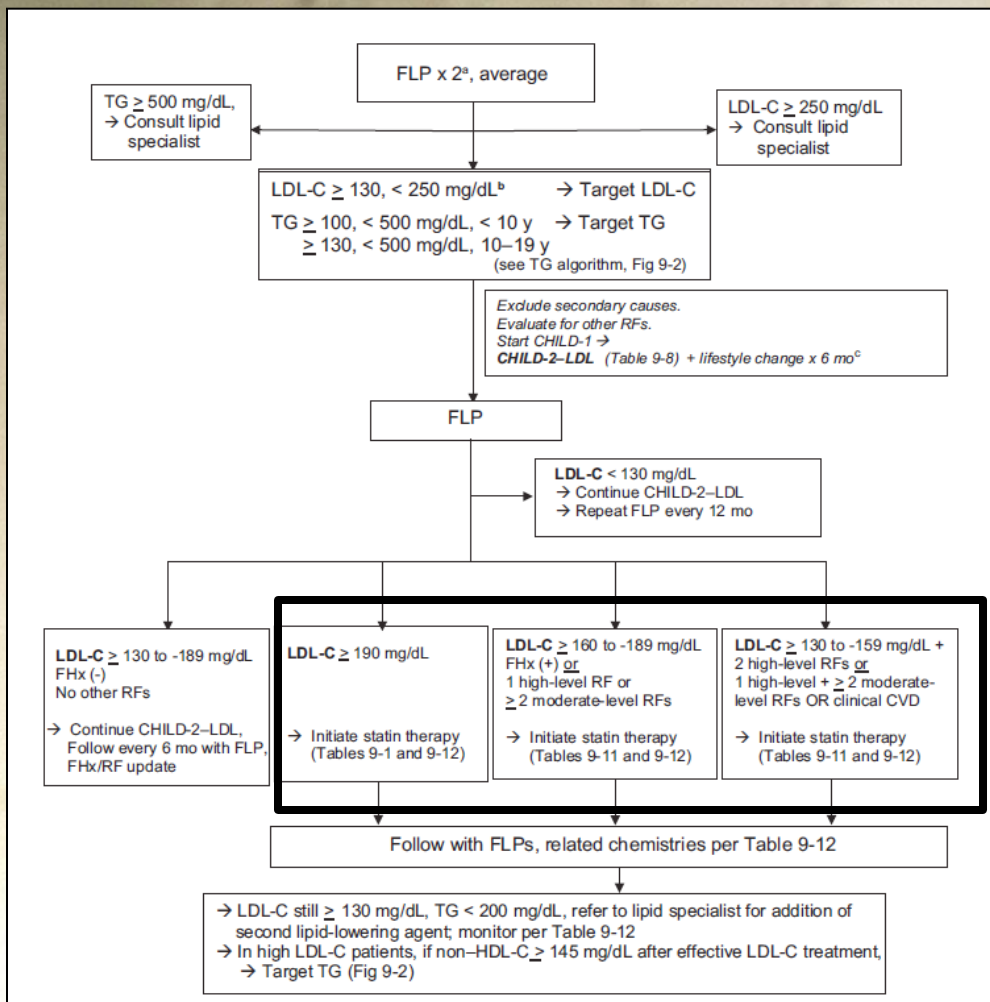
TABLE 9-2 Recommended Cut Points for Lipid and Lipoprotein Levels in Young Adults

Category	Low, mg/dL	Borderline-Low, mg/dL	Acceptable, mg/dL	Borderline-High, mg/dL	High, mg/dL
TC	—	—	<190	190–224	≥ 225
LDL cholesterol	—	—	<120	120–159	<u>≥ 160</u>
Non-HDL cholesterol	—	—	<150	150–189	≥ 190
Triglycerides	—	—	<115	115–149	≥ 150
HDL cholesterol	<40	40–44	>45	—	—

Causas de dislipemia secundaria

Hepatic
Obstructive liver disease/cholestatic conditions
Biliary cirrhosis
Alagille syndrome
Inflammatory disease
Systemic lupus erythematosus
Juvenile rheumatoid arthritis
Storage disease
Glycogen-storage disease
Gaucher disease
Cystine-storage disease
Juvenile Tay-Sachs disease
Niemann-Pick disease
Other
Kawasaki disease
Anorexia nervosa
Post-solid organ transplantation
Childhood cancer survivor
Progeria
Idiopathic hypercalcemia
Klinefelter syndrome
Werner syndrome

^a Delay measurement until ≥ 3 weeks after infection.



Niños > de 10 años

1. LDL-c > 190mg/dl
2. LDL-c : 160 – 190mg/dl
1 FR grave o 2 FR moderados
3. LDC-c: 130 – 159mg/dl
2 FR graves o
1 FR grave +> 2 FR moderados

Niños < 10 años

Sin tratamiento

Application of Pediatric and Adult Guidelines for Treatment of Lipid Levels Among US Adolescents Transitioning to Young Adulthood

JAMA Pediatr. Published online April 06, 2015.
doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0168

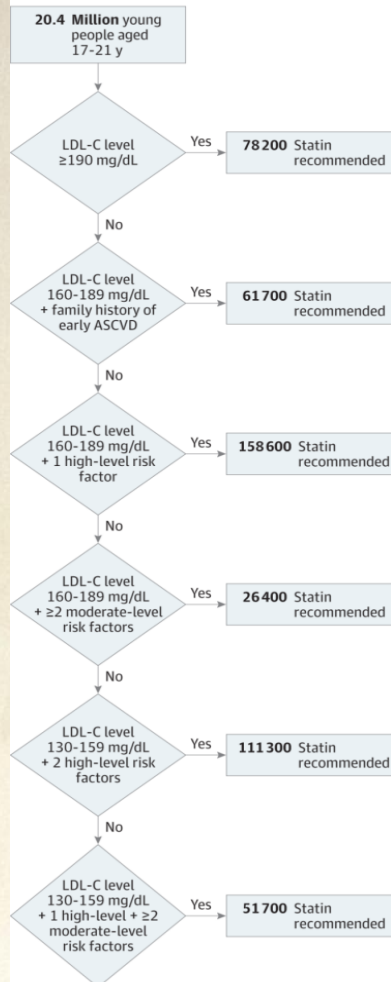
- 6383 pacientes 17-21 años
- Guía Pediátrica 2011
Guía adultos 2013 (recomienda tratamiento con Estatinas LDLc >190mg/dl en pacientes < 40 años)

Resultados:

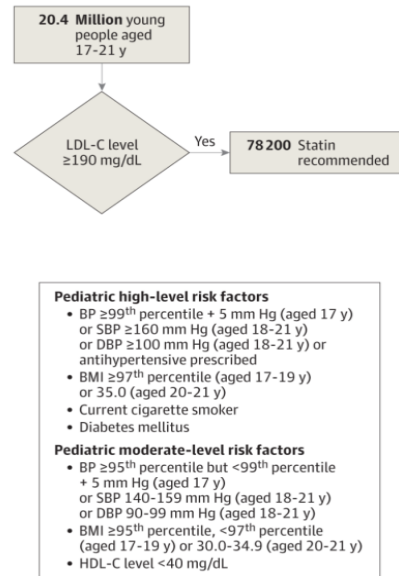
2,5% tratados según guía pediátrica
0,4% tratados según guía de adultos

¿Qué guía aplicar?

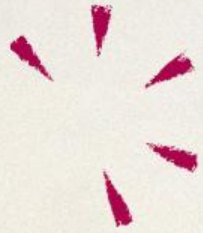
A Pediatric NHLBI Guidelines



B Adult ACC-AHA Guidelines



Grosor intima-media



- El grosor intima media en la carótida es una técnica no invasiva, fácil de determinar
- Hay pocos estudios en población pediátrica
- En adultos el aumento de GIMc se asocia con eventos CV futuros

Influence of Age on Associations Between Childhood Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood
The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium

Markus Juonala, MD, PhD*; Costan G. Magnussen, PhD*; Alison Venn, PhD;

- 4380 pacientes de 4 estudios prospectivos (Finlandia, EEUU, EEUU, Australia)
- Asociación entre los FR CV > 9 años y el grosor intima media

Relationship between inflammatory markers, oxidant–antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis

L. Breda · D. Di Marzio · C. Giannini ·

- 38 niños con AIJ oligo y poliarticular/
40 controles sanos
- PCR, VSG, perfil lipídico, citoquinas
proinflamatorias
- Grosor intima media
- Reevaluados tras un año de
tratamiento con FAMES

Resultados:

- Diferencia significativa basal entre los
dos grupos
- Mejoría tras un año de tratamiento



MADRID

8

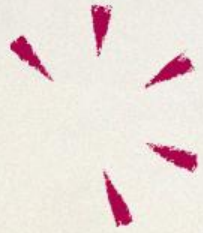
MAYO 2015

Palacio Cibeles
Plaza Cibeles, 1 – 28014 Madrid

Jornada de
Actualización
en Artritis
Idiopática
Juvenil



Preguntas



1. La osteoporosis en niños se define como:
 - A. T score < -2
 - B. Z score < -2
 - C. Z score < -1 y por lo menos 2 fracturas vertebrales
 - D. Z score baja y por lo menos 2 fracturas de miembros superiores
 - E. Z score baja y por lo menos 2 fracturas de miembros inferiores

2. Según la guía NHLBI pediátrica se recomienda iniciar tratamiento con estatinas:
 - A. Si LDLc > 190 mg/dl independiente de los FR
 - C. Si LDLc > 130 mg/dl independiente de los FR
 - D. Si LDLc > 160 mg/dl independiente de los FR