

Artículo Original / Original Article

Patrones de uso de bioterapias e inmunosupresores en pediatría: estudio de cohorte en un centro de referencia nacional, Paraguay, 2022

Prescribing patterns of biologic and immunomodulatory therapies in pediatric inflammatory diseases: a cohort study at a national referral center in Paraguay, 2022

Araceli Centurión Oviedo^{1,2}, Claudio Herreros³, Federico Marino⁴,
*Natalia Cabrera^{1,2,3}

¹Instituto de Previsión Social. Hospital Central, Servicio de Pediatría. Asunción, Paraguay

²Universidad Católica 'Nuestra Señora de la Asunción' Posgrado de Pediatría. Asunción, Paraguay

³Instituto de Previsión Social, Telemedicina. Paraguay

⁴Otros servicios

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades crónicas inflamatorias pediátricas representan un desafío terapéutico creciente. La resistencia a tratamientos convencionales ha impulsado el desarrollo de terapias biológicas, aunque la evidencia sobre su uso real en países de ingresos medios —como Paraguay— es escasa. **Objetivo:** Describir el patrón de indicaciones de bioterapias e inmunomoduladores en pacientes de 0 a 18 años atendidos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS) durante el año 2022; identificar subespecialidades según frecuencia prescriptora; y caracterizar el perfil diagnóstico de la población. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo y transversal basado en fuentes secundarias (SIH, GESLAB, Farmacia, Telemedicina). Se analizaron variables como sexo, subespecialidad, tipo de terapia y volumen de dispensación, con diagnósticos codificados según CIE-10. **Resultados:** Se procesaron 4.786 registros de 937 pacientes (48,9% femenino; 51,1% masculino). Pediatría General concentró el 62,6% de las indicaciones, predominando la metilprednisolona parenteral. Reumatología Pediátrica (22,6%) registró la mayor diversidad farmacológica —hasta nueve agentes—, seguida de Neurología (7,6%). Se dispensaron 125.845 unidades en total. El metotrexato representó el 56,3% del volumen dispensado, seguido de azatioprina (14,8%), tacrolimus (9,4%) y micofenolato mofetilo (7,0%). Las bioterapias —adalimumab, rituximab, tocilizumab e infliximab— constituyeron el 0,55%, reservadas para casos refractarios. Las patologías más frecuentes fueron asma bronquial (30,8%), neumonía no especificada (10,9%) y artritis idiopática juvenil (7,7%). **Conclusión:** El IPS aplica un modelo terapéutico escalonado, consistente con guías internacionales, priorizando inmunomoduladores convencionales y reservando bioterapias para alta complejidad. Los hallazgos destacan la necesidad de protocolos locales, mayor farmacovigilancia y evidencia longitudinal en cohortes pediátricas paraguayas.

Palabras clave: bioterapias; inmunomoduladores; pediatría; enfermedades inflamatorias; enfermedades autoinmunes; evidencia en vida real; Paraguay.

*Autor correspondiente: Natalia Cabrera. Email: natalia.cabrera.rojas@uc.edu.py

Fecha de recepción: marzo 2026. Fecha de aceptación: mayo 2026

Editora responsable: Graciela Velázquez. Universidad Católica de Asunción. Asunción, Paraguay.



ABSTRACT

Introduction: Pediatric chronic inflammatory diseases represent a growing therapeutic challenge. Refractoriness to conventional treatments has driven the development of biological therapies; however, real-world evidence regarding their use in middle-income countries—such as Paraguay—remains limited. **Objective:** To describe the prescription patterns of biotherapies and immunomodulators in patients aged 0 to 18 years treated at the Central Hospital of the Instituto de Previsión Social (IPS) during 2022; to identify the subspecialties with the highest prescribing frequency; and to characterize the diagnostic profile of the study population. **Methods:** An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted based on secondary data sources, including the Hospital Information System (SIH), GESLAB, the Pharmacy Service, and the Telemedicine Service. Variables analyzed included sex, prescribing subspecialty, therapy type, and dispensing volume. Diagnoses were coded according to ICD-10. **Results:** A total of 4,786 therapeutic records from 937 patients were analyzed (48.9% female; 51.1% male). General Pediatrics accounted for 62.6% of all prescriptions, with parenteral methylprednisolone being the predominant agent. Pediatric Rheumatology (22.6%) exhibited the greatest pharmacological diversity—up to nine distinct agents—followed by Neurology (7.6%). A total of 125,845 dispensing units were recorded. Methotrexate represented 56.3% of total dispensed volume, followed by azathioprine (14.8%), tacrolimus (9.4%), and mycophenolate mofetil (7.0%). Biologic therapies—adalimumab, rituximab, tocilizumab, and infliximab—collectively accounted for only 0.55% of dispensed units, reserved for refractory or high-complexity cases. The most frequent diagnoses were bronchial asthma (30.8%), unspecified pneumonia (10.9%), and juvenile idiopathic arthritis (7.7%). **Conclusion:** The IPS applies a stepwise therapeutic model consistent with current international guidelines, prioritizing conventional immunomodulators as first-line therapy and reserving biologic agents for cases of greater complexity or treatment refractoriness. These findings underscore the need for institution-specific clinical protocols, strengthened pharmacovigilance systems, and longitudinal evidence on the effectiveness and safety of these therapies in pediatric cohorts within the Paraguayan healthcare setting.

Keywords: biologic therapies; immunomodulators; pediatrics; inflammatory diseases; autoimmune diseases; real-world evidence; Paraguay.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas inflamatorias en la edad pediátrica comprenden un espectro heterogéneo de patologías —reumatológicas, gastroenterológicas, nefrológicas, neurológicas, oncohematológicas y dermatológicas, entre otras— que comprometen el crecimiento, el desarrollo y la calidad de vida de niños y adolescentes^(1,2). Su fisiopatología involucra la activación desregulada de citocinas proinflamatorias, autoanticuerpos y moléculas de señalización celular, cuyo mejor conocimiento ha permitido reformular clasificaciones y ampliar las estrategias terapéuticas disponibles⁽³⁻⁶⁾.

Cuando los pacientes no responden a los tratamientos de primera línea —fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), glucocorticoides sistémicos o plasmáferesis—, se recurre a las terapias biológicas: agentes diseñados mediante ingeniería genética, capaces de modular dianas específicas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) o los linfocitos B^(7,8). Su objetivo es alcanzar períodos de inactividad clínica sostenida, minimizar el daño orgánico acumulado y reducir los efectos adversos del uso prolongado de corticoides^(8,9).

A pesar del avance sostenido en este campo⁽¹⁰⁾, la evidencia sobre el uso real de bioterapias en población pediátrica de países de ingresos medios —y en particular en Paraguay— sigue siendo escasa. Las diferencias farmacodinámicas y farmacodinámicas propias de la edad pediátrica condicionan tanto los esquemas de dosificación como los perfiles de seguridad en un organismo en desarrollo^(7,11), lo que refuerza la necesidad de contar con datos provenientes de cohortes institucionales propias.

El presente estudio tiene como objetivo describir el patrón de uso e indicaciones de bioterapias e inmunomoduladores en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS) durante el año 2022, identificar las subespecialidades prescriptoras y caracterizar el perfil diagnóstico de la población.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, basado en el análisis de fuentes secundarias de información. El estudio se llevó a cabo en el Instituto de Previsión Social (IPS), Paraguay, e incluyó pacientes pediátricos atendidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022.

La población de estudio estuvo conformada por pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de enfermedades respiratorias, inflamatorias, autoinmunes, oncohematológicas, neurológicas, nefrológicas, gastroenterológicas, cardiometabólicas, endocrinológicas y dermatológicas, en quienes se estableció indicación de tratamiento con terapias biológicas o inmunomoduladoras durante el período analizado.

La información fue obtenida a partir de múltiples fuentes institucionales, incluyendo el Sistema de Información Hospitalaria (SIH), el sistema GESLAB-SIH, el Servicio de Farmacia y el Servicio de Telemedicina. Se incluyeron registros correspondientes a pacientes internados, consultas ambulatorias y atención en hospital de día, permitiendo una aproximación integral al uso de estas terapias en la práctica clínica real.

Los diagnósticos fueron codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10)⁽¹²⁾. Se excluyeron los casos en los que no fue posible establecer la relación entre diagnóstico y fármaco prescrito, debido a inconsistencias o ausencia de datos en los sistemas informáticos.

Las terapias evaluadas comprendieron inmunoglobulina intravenosa (IVIG); agentes biológicos dirigidos —antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (adalimumab, infliximab), inhibidores de la interleucina 6 (tocilizumab) y anticuerpos anti-linfocito B (rituximab)—; e inmunomoduladores convencionales, incluyendo metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo, tacrolimus, sirolimus, metilprednisolona y ciclofosfamida.

Las variables analizadas incluyeron sexo biológico, tipo de enfermedad según clasificación CIE-10, tipo de terapia prescrita y subespecialidad pediátrica responsable de la indicación.

Los datos fueron organizados en una base electrónica utilizando Microsoft Excel® 365. El análisis estadístico fue de tipo descriptivo; las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de los datos.

El estudio se basó exclusivamente en el uso de datos secundarios, sin intervención directa sobre los pacientes. Se garantizó la confidencialidad mediante la anonimización de los registros. El presente trabajo fue desarrollado en el marco de un protocolo de investigación previamente presentado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Previsión Social.

RESULTADOS

Características generales de la cohorte

Durante el período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022, se procesaron un total de 4.786 registros terapéuticos correspondientes a 937 pacientes pediátricos del Hospital Central del IPS que recibieron al menos una terapia biológica o inmunomoduladora. La distribución por sexo fue equilibrada: 458 pacientes de sexo femenino (48,9%) y 479 de sexo masculino (51,1%), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Se identificaron tres grandes categorías de agentes terapéuticos: (i) derivados del plasma, representados por la inmunoglobulina intravenosa (IVIG); (ii) agentes biológicos dirigidos, que incluyen adalimumab, infliximab (anti-TNF α), tocilizumab (anti-IL-6) y rituximab (anti-CD20); y (iii) inmunomoduladores convencionales, que comprenden metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo, tacrolimus, sirolimus, metilprednisolona y ciclofosfamida. Es importante destacar que el etanercept, agente anti-TNF α también disponible en el IPS y utilizado en Reumatología Pediátrica, no pudo ser incluido en el análisis cuantitativo por dificultades en la extracción de sus registros de dispensación, tal como se detalla en la sección de Métodos.

Distribución por subespecialidad y perfil de indicaciones

El análisis de las indicaciones terapéuticas según subespecialidad evidenció una distribución marcadamente asimétrica (Figura 1). La mayor carga asistencial correspondió a Pediatría General, con 587 indicaciones (62,6% del total). El agente predominante fue la metilprednisolona 500 mg (581 casos), utilizada sistémicamente en crisis asmáticas, broncoespasmo grave y otras condiciones respiratorias agudas que requieren corticoterapia parenteral de alta dosis. La IVIG también fue prescrita en este servicio, principalmente para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y algunas neuropatías inflamatorias.

La Reumatología Pediátrica constituyó la segunda subespecialidad en volumen de indicaciones, con 212 indicaciones (22,6%), y concentró la mayor diversidad del arsenal terapéutico evaluado. En este grupo, el fármaco más utilizado fue metotrexato (122 pacientes), como agente modificador de primera línea en artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus eritematoso sistémico (LES) y otras artropatías inflamatorias crónicas. Le siguieron azatioprina (41 pacientes), en LES, dermatomiositis juvenil y enfermedad mixta del tejido conectivo; adalimumab (21 pacientes), en AIJ poliarticular y entesopatías refractarias; y rituximab (16 pacientes), en LES grave o refractario y vasculitis ANCA-positivas. El micofenolato mofetilo, la IVIG y el tocilizumab se documentaron en menor proporción, generalmente como terapias de segunda o tercera línea (Tabla 1).

La Neurología Pediátrica representó el 7,6% de las indicaciones (71 pacientes), con un perfil dominado por metilprednisolona e IVIG, utilizadas en encefalitis autoinmune, esclerosis múltiple en fase de brote, neuropatías desmielinizantes agudas y síndrome de Guillain-Barré. Oncología (5,2%; 49

pacientes) y Hematología (3,3%; 31 pacientes) presentaron un perfil mixto que combinó inmunomoduladores con citotóxicos, siendo el metotrexato el fármaco más prescrito en ambas especialidades. En Gastroenterología (3,0%; 28 pacientes), predominaron azatioprina e infliximab, coherente con los esquemas para enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. En Nefrología (2,8%; 26 pacientes), predominaron tacrolimus, micofenolato mofetilo y sirolimus, agentes fundamentales en el síndrome nefrótico corticorresistente y en los protocolos de inmunosupresión postrasplante renal.

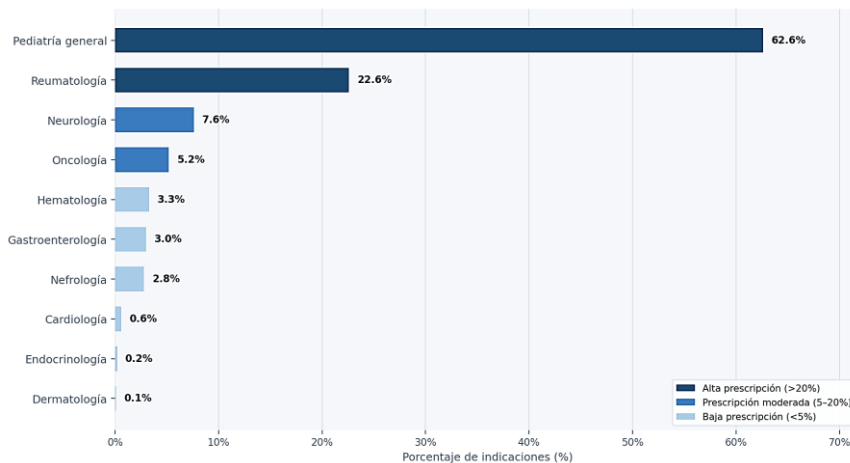


Figura 1. Distribución porcentual de indicaciones de bioterapias e inmunomoduladores según subespecialidad pediátrica – Hospital Central del IPS, 2022.

Volumen total y distribución de fármacos dispensados

A lo largo del año 2022, el Servicio de Farmacia dispensó un total de 125.845 unidades de fármacos a la cohorte pediátrica estudiada (Figura 2). El metotrexato en sus distintas presentaciones representó el 56,29% del total dispensado: la presentación de 500 mg (43.735 unidades; 34,75%) se correspondió con formulaciones parenterales empleadas en quimioterapia oncohematológica, mientras que la de 2,5 mg (26.904 unidades; 21,38%) correspondió principalmente al uso oral en reumatología. La azatioprina 50 mg ocupó el segundo lugar (18.681 unidades; 14,84%), seguida del tacrolimus 1 mg (11.858 unidades; 9,42%) y el micofenolato mofetilo 500 mg (8.799 unidades; 6,99%). La metilprednisolona 500 mg representó el 3,42% (4.302 unidades) y el sirolimus 1 mg el 2,49% (3.133 unidades). Las bioterapias específicas presentaron volúmenes menores: la IVIG sumó el 2,19% (ambas presentaciones), el rituximab el 2,15%, la ciclofosfamida el 1,66%, el adalimumab el 0,35%, el tocilizumab el 0,17% y el infliximab el 0,03%. En conjunto, los agentes biológicos dirigidos (adalimumab, rituximab, tocilizumab e infliximab) representaron el 0,55% de las unidades dispensadas (Tabla 2).

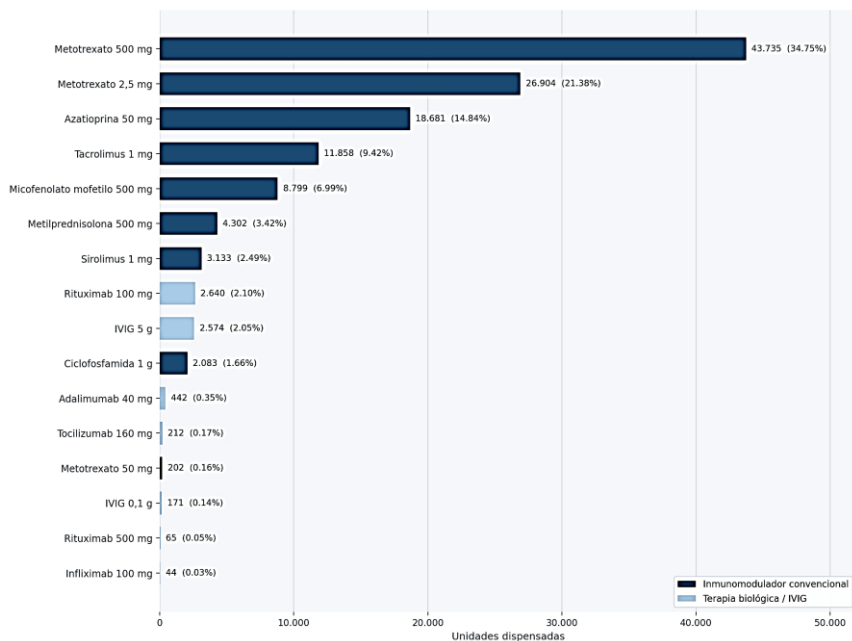


Figura 2. Distribución de unidades dispensadas de bioterapias e inmunosupresores con porcentaje del total – Hospital Central del IPS, 2022.

Distribución de pacientes y fármacos según subespecialidad

La distribución de pacientes por subespecialidad confirmó el predominio de Pediatría General (587 pacientes; 62,6%), seguida de Reumatología (212; 22,6%) y Neurología (71; 7,6%). Las subespecialidades restantes concentraron menos del 8%: Oncología (49; 5,2%), Hematología (31; 3,3%), Gastroenterología (28; 3,0%), Nefrología (26; 2,8%), Cardiología (6; 0,6%), Endocrinología (2; 0,2%) y Dermatología (1; 0,1%) (Figura 3 A).

Al analizar la distribución de unidades dispensadas por subespecialidad (Figura 3 B), se observó una redistribución proporcional significativa. Pediatría General mantuvo el primer lugar (1.876 unidades; 39,2%), aunque con menor peso relativo que en número de pacientes (62,6%). Reumatología ascendió al segundo lugar (1.358 unidades; 28,4%), reflejando su mayor intensidad terapéutica por paciente. Nefrología, con solo el 2,8% de los pacientes, concentró el 8,2% de las dispensaciones, explicado por los esquemas inmunosupresores continuos del trasplante renal. Neurología aportó el 8,1% (386 unidades), Hematología el 5,7% (274 unidades) y Oncología el 5,4% (258 unidades). Gastroenterología representó el 3,6% (172 unidades), mientras que Cardiología, Endocrinología y Dermatología representaron en conjunto menos del 2% del total.

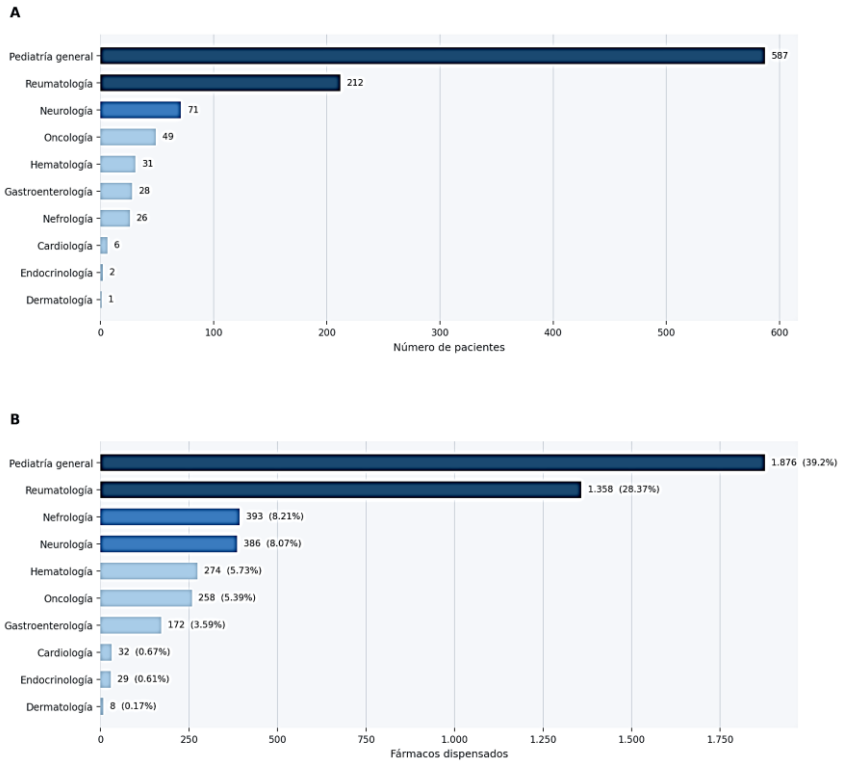


Figura 3. A. Número de pacientes por subespecialidad. B. Cantidad de fármacos dispensados por subespecialidad – Hospital Central del IPS, 2022.

Distribución y caracterización de las patologías

Las patologías fueron agrupadas en cinco categorías según el sistema u órgano afectado, de acuerdo con la codificación CIE-10 (Figura 4). Las enfermedades respiratorias y sistémicas representaron el 55,5% del total de pacientes. Las enfermedades inflamatorias y autoinmunes constituyeron el segundo grupo en frecuencia, con el 29,3%. Las patologías oncohematológicas representaron el 7,6%, seguidas de las enfermedades neurológicas (6,7%). Las enfermedades cardiometabólicas, gastroenterológicas, nefrológicas, endocrinológicas y dermatológicas representaron en conjunto el 0,9% restante.

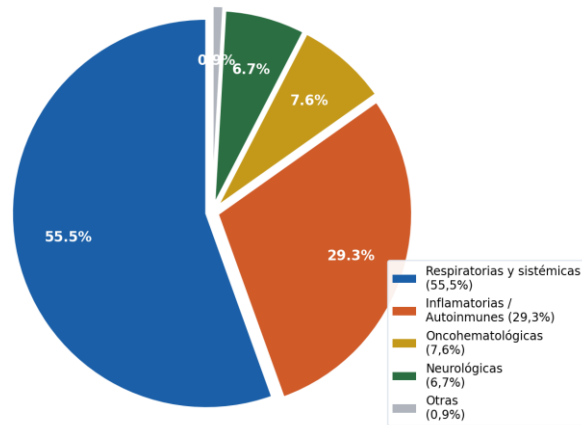


Figura 4. Distribución porcentual de las patologías clasificadas por sistemas en la cohorte de pacientes pediátricos – Hospital Central del IPS, 2022.

El análisis detallado de las patologías individuales más frecuentes (Figura 5) reveló que el asma bronquial fue la condición de mayor prevalencia (30,81%). La neumonía no especificada ocupó el segundo lugar (10,90%), seguida de la artritis idiopática juvenil (AIJ) con el 7,70%. El estado asmático y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) compartieron el cuarto lugar (4,06% cada uno), seguidos de bronquitis aguda (3,84%), encefalitis autoinmune (3,44%) y lupus eritematoso sistémico (LES) (3,44%). Otras entidades identificadas incluyeron dermatomiositis juvenil (3,20%), bronquiolitis aguda (2,69%), púrpura trombocitopénica idiopática (2,44%), esclerosis múltiple (2,44%), fiebre de origen desconocido (1,99%), enfermedad de Kawasaki (1,96%), dermatitis atópica severa (1,96%), síndrome nefrótico (1,38%), colitis ulcerativa (1,37%) y polimiositis (1,07%).

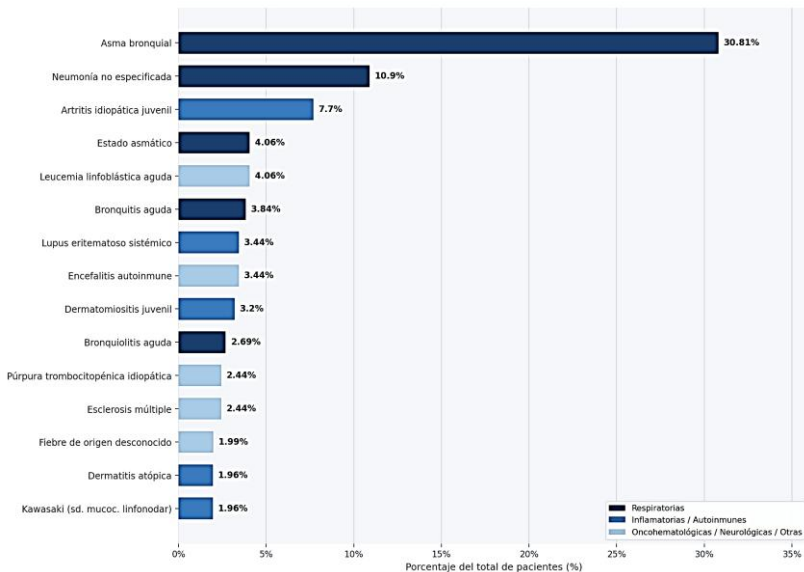


Figura 5. Patologías más frecuentes identificadas en la cohorte de pacientes pediátricos – Hospital Central del IPS, 2022.

DISCUSIÓN

El presente trabajo constituye el primer estudio farmacológico sobre indicaciones de bioterapias e inmunosupresores en población pediátrica del IPS y, en el contexto latinoamericano, uno de los pocos análisis de vida real que documentan el patrón de uso de estas terapias en un centro de tercer nivel de un país de ingresos medios⁽¹³⁾. Los datos obtenidos permiten describir el arsenal terapéutico pediátrico institucional, identificar las subespecialidades prescriptoras y situar estos hallazgos en relación con las tendencias globales de prescripción.

La distribución por sexo fue equilibrada, lo que sugiere ausencia de sesgos marcados de acceso terapéutico por sexo en el IPS. Este hallazgo es congruente con la epidemiología general de las enfermedades inflamatorias crónicas en la infancia, donde la predominancia por sexo varía según la entidad: mientras el LES y la dermatomiositis exhiben mayor prevalencia femenina en la adolescencia, la AIJ de inicio sistémico y las vasculitis presentan distribución más equitativa^(1,2,14). El balance observado también refleja la inclusión de un amplio espectro diagnóstico —respiratorio, oncohematológico, neurológico— que atenúa el efecto de las patologías autoinmunes con predominancia femenina.

Uno de los hallazgos relevantes es la marcada preeminencia de los inmunomoduladores convencionales sobre las bioterapias. El metotrexato concentró más de la mitad de las unidades dispensadas; junto a azatioprina, tacrolimus y micofenolato mofetilo, estos cuatro agentes representaron más del 87% de la dispensación total. Las bioterapias dirigidas —adalimumab, rituximab, tocilizumab e infliximab— sumaron apenas el 0,55%, reservadas para casos de refractariedad o alta complejidad⁽⁹⁾. Este patrón es plenamente coherente con el modelo de atención escalonada (treat-to-target) establecido en las guías

internacionales de enfermedades inflamatorias pediátricas^(6,9,10). Las guías ACR 2019–2022 para AIJ recomiendan explícitamente el metotrexato como modificador de enfermedad de primera elección, con escalada a biológicos únicamente ante falla terapéutica o factores de mal pronóstico^(6,10). Los hallazgos del presente manuscrito coinciden con lo reportado por Brunner et al. en 2020 que, aun en centros norteamericanos de alta especialización, la proporción de pacientes con AIJ en biológico activo no supera el 30–40% del total de la cohorte⁽¹⁵⁾.

Debe señalarse que los datos del presente estudio no incluyen registros de etanercept, agente anti-TNF α utilizado en el IPS y que, por dificultades en la extracción de información, no pudo incorporarse al análisis cuantitativo. Esta limitación implica una subestimación modesta del volumen de bioterapias anti-TNF α reportado para Reumatología Pediátrica. Con todo, la omisión de un único agente no modifica la conclusión central: el modelo terapéutico del IPS está fundamentalmente basado en inmunomoduladores convencionales, con uso selectivo de biológicos.

La Reumatología Pediátrica se consolidó como la subespecialidad de mayor diversidad farmacológica, con hasta nueve agentes distintos documentados, lo que refleja la heterogeneidad clínica de las patologías reumatológicas y la necesidad de individualizar los esquemas según fenotipo, compromiso orgánico y respuesta previa^(2,8,10). El uso de adalimumab como biológico de primera elección en AIJ poliarticular refractaria, y de rituximab en LES grave o vasculitis ANCA-positiva, es consistente con los estándares internacionales^(10,16). Tocilizumab mostró el menor volumen dentro de reumatología, coherente con su indicación más restringida en AIJ sistémica activa o AIJ poliarticular refractaria a anti-TNF α ^(16,17).

La discrepancia entre la participación de Nefrología en número de pacientes (2,8%) y su peso en el volumen de dispensaciones (8,2%) se explica por la naturaleza de los esquemas inmunosupresores postrasplante y del síndrome nefrótico corticorresistente, que combinan tacrolimus, micofenolato mofetilo y sirolimus en administración oral diaria continua^(18,19). Este perfil de alta carga por paciente constituye un argumento para el refuerzo de protocolos de monitoreo de niveles séricos y toxicidad en este grupo.

En Gastroenterología, el uso de azatioprina e infliximab refleja las recomendaciones ECCO/ESPGHAN para la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica⁽²⁰⁾. En Neurología, el predominio de metilprednisolona e IVIG es coherente con su rol de primera línea en encefalitis autoinmune, esclerosis múltiple en brote agudo y síndrome de Guillain-Barré^(21,22).

El predominio de Pediatría General como subespecialidad de mayor volumen de indicaciones, así como el elevado peso del asma bronquial y otras enfermedades respiratorias agudas, merece una discusión específica. La metilprednisolona 500 mg fue utilizada principalmente en crisis asmáticas moderadas a graves, broncoespasmo refractario y neumonías con compromiso inflamatorio significativo. Aunque el asma y las neumonías no constituyen indicaciones primarias de bioterapias en sentido estricto, su inclusión en la cohorte se justifica por el uso de metilprednisolona parenteral como agente inmunomodulador de urgencia. Esta amplitud de captura, si bien limita la interpretación del uso estricto de bioterapias, documenta la carga real de inmunomodulación en la atención pediátrica hospitalaria del IPS.

Las enfermedades inflamatorias y autoinmunes representaron aproximadamente un tercio de la cohorte. La AIJ como tercera patología individual más frecuente (7,70%) es consistente con los registros latinoamericanos^(23,24). La identificación de LES (3,44%), dermatomiositis juvenil (3,20%), encefalitis autoinmune (3,44%), esclerosis múltiple (2,44%), enfermedad de Kawasaki (1,96%), colitis ulcerativa (1,37%) y polimiositis (1,07%) en un único centro subraya la capacidad diagnóstica y terapéutica del IPS y su rol como referencia nacional para enfermedades inmunomediadas pediátricas. La presencia de encefalitis autoinmune refleja el incremento diagnóstico de esta entidad a partir de la disponibilidad comercial de paneles de anticuerpos neuronales⁽²⁵⁾.

Las patologías oncohematológicas representaron menos del 10% de la cohorte. El metotrexato fue central en este grupo, no solo como inmunomodulador sino como agente antineoplásico en protocolos de quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda (LLA), lo que explica el altísimo volumen de la presentación de 500 mg⁽²⁶⁾.

Entre las fortalezas del estudio se destacan su carácter pionero en el contexto institucional y nacional, la integración de múltiples fuentes de datos que permite capturar el uso real en todos los niveles de atención, el tamaño de la cohorte y la codificación CIE-10 sistemática que garantiza comparabilidad internacional. Las limitaciones incluyen su naturaleza retrospectiva y basada en datos administrativos, la ausencia de información clínica individualizada (severidad, dosis exactas, respuesta clínica, eventos adversos), la imposibilidad de verificar la correspondencia exacta entre unidades dispensadas y dosis administradas, la omisión del etanercept por dificultades en la extracción de datos, y el análisis de un único año calendario que impide identificar tendencias temporales.

Desde el punto de vista clínico, la identificación de las subespecialidades de mayor complejidad —Reumatología, Nefrología, Neurología y Gastroenterología— orienta esfuerzos de capacitación y desarrollo de vías clínicas que definan criterios de escalada a bioterapias, umbrales de respuesta y parámetros de monitoreo de seguridad^(27,28). Desde el punto de vista farmaeconómico, la incorporación progresiva de biológicos de alto costo impone al IPS proyecciones presupuestarias que garanticen la continuidad terapéutica. El fortalecimiento de la farmacovigilancia activa resulta indispensable, dado el perfil de riesgo específico de algunos agentes biológicos —infecciones oportunistas, reacciones de infusión, desmielinización y eventos oncológicos— en pediatría⁽²⁹⁻³²⁾. Finalmente, este trabajo sienta las bases para estudios longitudinales que evalúen efectividad y seguridad en cohortes pediátricas, respondiendo a la necesidad señalada por la OMS de generar evidencia de vida real en países de ingresos medios^(26,33).

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio confirman que el patrón de uso de bioterapias e inmunosupresores en la población pediátrica del IPS durante 2022 se caracteriza por un modelo terapéutico escalonado y racionalmente estructurado, centrado en inmunomoduladores convencionales —metotrexato, azatioprina, tacrolimus y micofenolato mofetilo— como pilares del tratamiento crónico de primera línea, con uso selectivo y complementario de bioterapias dirigidas en los casos de mayor complejidad, refractariedad o actividad persistente de la enfermedad.

Estos hallazgos son consistentes con la práctica clínica internacional y con las recomendaciones de las principales guías de reumatología, gastroenterología, nefrología y neurología pediátrica, lo que valida la pertinencia del arsenal terapéutico disponible en el IPS y la coherencia de los criterios de indicación aplicados por las subespecialidades pediátricas. El manejo multidisciplinario de las enfermedades inflamatorias pediátricas en el IPS, que integra subespecialidades, farmacia, hospital de día y telemedicina, constituye un modelo de atención integral que merece ser documentado, fortalecido y proyectado como referencia para el sistema de salud pediátrico del Paraguay.

DECLARACIONES

Contribución de autores (CRedit)

Araceli Centurión: Conceptualización; Metodología; Investigación; Curación de datos; Redacción – borrador original; Visualización.

Natalia Cabrera: Conceptualización; Metodología; Supervisión; Administración del proyecto; Redacción – revisión y edición.

Claudio Herreros: Recursos; Curación de datos; Investigación.

Federico Marino: Análisis formal; Validación; Redacción – revisión y edición.

Todos los autores: Redacción – revisión y edición; aprobación final del manuscrito.

Fuentes de financiación: Los autores declaran que este estudio no recibió financiamiento externo. Se desarrolló con recursos propios del Instituto de Previsión Social (IPS).

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses relacionado con la publicación de este trabajo.

REFERENCIAS

- Belot A, Cochat P. Les biothérapies en pédiatrie. Arch Pédiatrie. 2010 Nov;17(11):1573–82. doi: 10.1016/j.arcped.2010.08.026
- Garulo DC, Mateos LL, Robledillo JCL. Enfermedades reumáticas en la adolescencia. Artritis idiopática juvenil. Conectivopatías. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2018 Sep;12(61):3588–600. doi:10.1016/j.med.2018.08.004
- Polk BI, Rosenwasser LJ. Biological Therapies of Immunologic Diseases. Immunol Allergy Clin North Am. 2017 May; 37(2): 247–59. doi: 10.1016/j.iac.2017.01.003
- Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, Ozen S, Ruperto N, Thompson SD, et al. Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature. Nat Rev Rheumatol. 2021 May;17(5):257–69. doi:10.1038/s41584-021-00590-6
- Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-Free Remission in Young Adulthood. Arthritis Care Res. 2019 Apr;71(4):471–81. doi:10.1002/acr.23709
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res. 2019 Jun;71(6):717–34. doi:10.1002/acr.23870
- Sen ES, Ramanan AV. New age of biological therapies in paediatric rheumatology. Arch Dis Child. 2014 Jul 1;99(7):679–85. doi:10.1136/archdischild-2013-304396
- Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. Eur J Pediatr. 2011 Feb;170(2):157–67. doi: 10.1007/s00431-010-1238-z

9. Consolaro A, Negro G, Lanni S, Solari N, Martini A, Ravelli A. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S157-162. PubMed PMID: 23072725.
10. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2022 Apr;74(4):521-37. doi:10.1002/acr.24853
11. Huang HYR, Wireko AA, Miteu GD, Khan A, Roy S, Ferreira T, et al. Advancements and progress in juvenile idiopathic arthritis: A Review of pathophysiology and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 29;103(13):e37567. doi:10.1097/MD.00000000000037567
12. Sáinz-Otero AM, Marín-Paz AJ, Almenara-Barrios J. The Classification of Causes of Historical Mortality (CCHM): A proposal of the study of death records. Zeeb H, editor. *PLOS ONE*. 2020 Apr 14;15(4):e0231311. doi:10.1371/journal.pone.0231311
13. Paredes Domínguez E. Registros médicos en terapias biológicas: BIOBADAGUAY, de la evidencia global al compromiso local. *Rev Paraguaya Reumatol*. 2025 Jun 30;11(1):1-2. doi:10.18004/rpr/2025.11.01.1
14. Sag E, Demir S, Ozen S. Clusters in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jul;22(7):28. doi:10.1007/s11926-020-00908-5
15. Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennis A, Co DO, Colbert RA, et al. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1945-51. doi:10.1002/art.41390
16. Brunner HI, Ruperto N, Ramanan AV, Horneff G, Minden K, Calvo Penades I, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in clinical trials of polyarticular or systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2024 Sep 1;63(9):2535-46. doi:10.1093/rheumatology/keaa180
17. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2385-95. doi:10.1056/NEJMoa1112802
18. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Palláres L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Rev Clínica Esp*. 2012 Mar;212(3):147.e1-147.e30. doi:10.1016/j.rce.2012.01.001
19. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):898-904. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00833.x
20. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):340-61. doi:10.1097/MPG.0b013e3182662233
21. Yucel Y, Sidow NO, Yilmaz A. Approach and overview of autoimmune encephalitis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2025 May 23;104(21):e42472. doi:10.1097/MD.00000000000042472
22. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1. doi:10.3988/jcn.2016.12.1.1
23. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1854-60. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205372
24. Chhabra A, Robinson C, Houghton K, Cabral DA, Morishita K, Tucker LB, et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the ReACCh-Out cohort: a two-centre experience. *Rheumatology*. 2020 Dec 1;59(12):3727-30. doi:10.1093/rheumatology/keaa118
25. Almweisheer S, Sangam K, Ismail O, Budhram A. Testing for neural antibodies in autoimmune encephalitis: who, what, where, when, why, and how. *Ther Adv Neurol Disord*. 2026 Mar;19:17562864261429181. doi:10.1177/17562864261429181

26. Institute of Medicine. Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act [Internet]. Washington (DC); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202042/>
27. Shishov M, Weiss PF, Levy DM, Chang JC, Angeles-Han ST, Ogbu EA, et al. 25 Years of Biologics for the Treatment of Pediatric Rheumatic Disease: Advances in Prognosis and Ongoing Challenges. *Arthritis Care Res.* 2025 May;77(5):573–83. doi:10.1002/acr.25482
28. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for New-Onset Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014 Jul;66(7):1063–72. doi:10.1002/acr.22259
29. Hashkes PJ, Shajrawi I. Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5):645–6. PubMed PMID: 14611117.
30. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor α blockers and malignancy in children: Forty-eight cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug;62(8):2517–24. doi:10.1002/art.27511
31. Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, Clinch J, Ramanan AV. Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1259. doi:10.1136/ard.2005.049916
32. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2862–9. doi:10.1002/1529-0131(200112)44:12<2862::AID-ART474>3.0.CO;2-W
33. World Health Organization. Report of the Paediatric Regulatory Network meeting, 12–13 May 2022 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/b544e97c-113f-4e67-b86d-8560593f0094/content>