

# Artritis idiopática juvenil: tratamiento actual y perspectivas terapéuticas

J. García-Consuegra Molina<sup>a</sup>, R. Merino Muñoz<sup>a</sup> y J. de Inocencio Arocena<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Centro de Salud Estrecho de Corea. Madrid. España.

## Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ), previamente llamada *artritis crónica juvenil*, en Europa, y *artritis reumatoide juvenil*, en Norteamérica, no es una entidad única sino que engloba a varios grupos diagnósticos<sup>1-3</sup> muy diferentes entre sí y distintos de la artritis reumatoide (AR) del adulto. Las manifestaciones clínicas, tanto articulares como sistémicas, así como el curso evolutivo, varían según el grupo, por lo que el tratamiento terapéutico es diferente. El hecho de que la enfermedad afecte a un niño condiciona unas características especiales que es preciso tener en cuenta.

Hoy día se sabe que el pronóstico de la AIJ no es tan bueno como se creía<sup>4-8</sup>; así, aunque algunas veces sigue una evolución benigna, con brotes de actividad leves o moderados y se alcanza la remisión, en otras la actividad inflamatoria se mantiene durante años. Esta cronicidad del proceso, con algunas formas graves refractarias incluso a las nuevas terapias, produce un grave deterioro de la calidad de vida del niño y de sus expectativas de futuro, y puede ocasionar una importante distorsión familiar. Existen diversos trabajos que tratan de identificar variables clínicas tempranas o marcadores genéticos capaces de predecir el curso y el pronóstico de la enfermedad, pero los resultados son aún poco concluyentes<sup>9,10</sup>. Por otra parte, hay pocos estudios con suficiente número de pacientes y con el rigor científico necesario para evaluar la eficacia de los distintos regímenes terapéuticos. La mayor dedicación de algunos profesionales al estudio de las enfermedades reumáticas infantiles así como la relación internacional más intensa están permitiendo el desarrollo de estudios multicéntricos necesarios para consensuar criterios (nomenclatura, clasificación, mejoría, etc.) y para la investigación de nuevos fármacos.

## Tratamiento general del niño con artritis idiopática juvenil

Aunque el objetivo del tratamiento de la AIJ debe ser la remisión total de la enfermedad, en muchas ocasiones esto no es posible, por lo que los intentos deben ir dirigidos a controlar la inflamación a escala articular y sistémica (fiebre, serositis), a disminuir el dolor, a prevenir las deformidades, a minimizar la iatrogenia a corto y largo plazo y a conseguir un crecimiento y un desarrollo normales<sup>11-13</sup>. Para su tratamiento, como en otras enfermedades sistémicas, se precisa un equipo multidisciplinario, coordinado por un reumatólogo pediátrico, que incluya fisioterapeuta, oftalmólogo, odontólogo, nutricionista, psicólogo, cirujano ortopeda y otros profesionales, según las necesidades del paciente. Por otra parte, se ha de evitar que la enfermedad o su tratamiento interfieran en la escolarización y en las actividades lúdicas propias de la infancia.

## Tratamiento farmacológico

### *Antiinflamatorios no esteroideos*

Forman parte del tratamiento inicial de la AIJ y durante las reagudizaciones<sup>14,15</sup>. A largo plazo su efectividad es relativa. Los principales antiinflamatorios no esteroideos (AINE) utilizados en niños y sus dosis se exponen en la tabla 1. En general son bien tolerados, aunque no están exentos de efectos colaterales; los más frecuentes son las molestias gastrointestinales y la hepatotoxicidad<sup>16-19</sup>. Hoy día la aspirina se utiliza poco debido a su mayor toxicidad y a que no se ha demostrado que sea más eficaz que otros AINE. Por otro lado, los inhibidores selectivos de la COX-2 no han sido estudiados en población pediátrica, y en las formas pauciarticulares están indicados especialmente cuando las articulaciones afectadas no son accesibles a infiltración, como la columna cervical o los tarsos. Además, en las formas sistémicas aumenta la toxicidad debido a que se precisan dosis elevadas para controlar las manifestaciones extraarticulares y a que los valores séricos del fármaco son más elevados por la hipoalbuminemia que suele existir.

Correspondencia: Dra. J. García-Consuegra Molina.  
Unidad de Reumatología Pediátrica.  
Hospital Universitario La Paz.  
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: reumaped.hulp@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 27-3-2003 y aceptado el 8-4-2003.

### Fármacos modificadores de la enfermedad

También llamados fármacos de acción lenta o de segunda línea. Alguno de ellos, como la D-penicilamina, no se usan en la actualidad, y otros como las sales de oro y la hidroxiquina sólo se utilizan de forma excepcional, ya que su eficacia no se ha demostrado en ensayos controlados y además tienen una toxicidad elevada<sup>20-22</sup>.

**Metotrexato.** Es un análogo del ácido fólico y un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. En los niños su metabolismo es más rápido, lo que justifica que deban usarse dosis más elevadas. La eficacia del metotrexato (MTX) sugerida por los primeros estudios fue confirmada por el trabajo controlado, doble ciego, llevado a cabo conjuntamente en Estados Unidos y en la antigua URSS, en el que valorando un índice compuesto por diversas variables se encontró mejoría en el 63% de los pacientes que habían recibido una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>/semana, frente al 36% del grupo placebo y al 32% de los que tomaron 5 mg/m<sup>2</sup>/semana<sup>23</sup>. En otro estudio, también doble ciego y controlado, se analizó la respuesta en las formas pauciarticular extendida y sistémica. El resultado fue mejor en la primera forma y se encontró una mejoría significativa en tres de las cinco variables evaluadas. En el grupo sistémico sólo mejoraron significativamente dos variables (evaluación del médico y de los padres), sin que se apreciara mejoría de las manifestaciones extraarticulares<sup>24</sup>. En un análisis sistemático de ambos trabajos llevado a cabo por Takken et al para la Cochrane Library se concluyó que, a la luz de la evidencia actual, el MTX tenía mínimos efectos clínicamente significativos en las variables evaluadas: dolor, tumefacción y limitación de la movilidad articular, así como en la valoración de la actividad de la enfermedad por los padres y el médico<sup>25</sup>. En un trabajo reciente de la PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organization) se comparó la eficacia y la seguridad del MTX a dosis intermedias (15-20 mg/m<sup>2</sup>/semana) frente a dosis elevadas (30-40 mg/m<sup>2</sup>/semana) en pacientes que no habían respondido a dosis estándar (10 mg/m<sup>2</sup>/semana). Los resultados pusieron de manifiesto que la eficacia del MTX alcanza un *plateau* a los 15 mg/m<sup>2</sup>/semana y que un incremento mayor no añadía ningún beneficio terapéutico<sup>26</sup>. El MTX parece enlentecer la destrucción del cartílago articular según mediciones radiológicas de la longitud del carpo<sup>27</sup>. La dosis inicial es de 10 mg/m<sup>2</sup>/semana por vía oral, pudiéndose usar los comprimidos o la preparación parenteral, y si no se produce respuesta se recomienda aumentar a 15 mg/m<sup>2</sup>/semana y utilizar la vía subcutánea. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos<sup>28</sup>, que pueden disminuir con suplementos de ácido fólico. La toxicidad hepática, con elevación moderada de las transaminasas, habitualmente se resuelve al re-

**TABLA 1. Antiinflamatorios no esteroideos**

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Dosis/día
Ibuprofeno	30-40	2.400	3-4
Naproxeno	15-20	1.000	2
Aspirina	80-100	4.000	3-4
Tolmetín	20-40	1.800	3
Indometacina	1-3	150	2-3
Piroxicam	0,2-0,4	20	1

bajar la dosis. Estudios histológicos a largo plazo no han evidenciado daño hepático grave<sup>29,30</sup>. Por otro lado, se han publicado cinco casos de linfoma en pacientes con AIJ sistémica tratados con MTX<sup>31</sup>. En este sentido, una de nuestras pacientes, con una forma sistémica, desarrolló un linfoma parotídeo asociado con las mucosas. Además el MTX puede causar anomalías congénitas fetales, por lo que es necesario advertir a las adolescentes de la necesidad de prevenir un embarazo. Finalmente, tras una remisión mantenida, considerada en general no inferior a un año, el MTX puede retirarse<sup>32,33</sup>.

**Sulfasalazina.** También llamada salazopirina, es un análogo del ácido 5-aminosalicílico unido por un puente azo a una sulfonamida, la sulfapiridina. Su empleo está basado en la idea de que la artritis podría ser una enfermedad infecciosa y responder a un tratamiento combinado de antimicrobianos y antiinflamatorios. Existen varios estudios abiertos en que se ha sugerido la eficacia de este fármaco en la AIJ<sup>34-36</sup>. Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, llevado a cabo en 52 pacientes con formas no sistémicas de la enfermedad, evidenció una mejoría significativa en la mayoría de los parámetros estudiados<sup>37</sup>. Otro estudio reciente, en pacientes con espondiloartropatías de comienzo juvenil, encontró que la mayoría de las variables mejoraron con el fármaco, pero sólo la evaluación del médico y la del paciente mostraron diferencias significativas al compararlas con el grupo placebo<sup>38</sup>. La dosis inicial es de 12,5 mg/kg/día, con incrementos semanales hasta llegar a 50 mg/kg/día con un máximo de 2 g. Sus efectos tóxicos más frecuentes son exantemas, úlceras orales, intolerancia digestiva y neutropenia. Además, precisa controles hematológicos cada 2-3 meses, y no debe usarse en las formas sistémicas ni en los pacientes con sensibilidad a las sulfamidas o a los salicilatos.

### Corticoides

Actúan en múltiples ámbitos del sistema inmunitario y son los antiinflamatorios más potentes. Por sus importantes efectos colaterales deben usarse tras un plan terapéutico bien establecido<sup>39</sup>. En las formas sistémicas se utilizan por vía oral a 0,3-1 mg/kg/día. Por otro lado, es preferible administrarlos en una sola toma por la mañana, aunque

puede intentarse la administración de una dosis más alta en días alternos<sup>40</sup>. Cuando las manifestaciones clínicas están controladas se inicia el descenso progresivo, en general el 10% de la dosis total diaria cada 2-3 semanas o incluso más lentamente. Las reagudizaciones se tratan con un incremento moderado de la dosis. Los pulsos intravenosos se usan en situaciones graves como miocarditis o en el síndrome hemofagocítico secundario, así como ocasionalmente para disminuir la dosis oral. Suele utilizarse un bolo diario, a 30 mg/kg/día (máximo 1 g) durante 3 días consecutivos, seguidos de la dosis oral que se considere necesaria<sup>41-43</sup>. La poliartritis puede precisar corticoides, en general a una dosis menor (0,1-0,5 mg/kg/día), asociados con los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). La toxicidad de los corticoides es sobradamente conocida, y uno de los efectos más importantes en la infancia es el retraso del crecimiento<sup>44</sup>. El derivado oxazolínico de la prednisona (deflazacort) permite un crecimiento espinal adecuado en relación con el resto del organismo<sup>45</sup>.

*Corticoides intraarticulares.* Son la alternativa terapéutica más eficaz y con menos efectos colaterales en las formas pauciarticulares<sup>46-50</sup>. En las formas poliarticulares y sistémicas también son útiles asociados con FAME<sup>51-54</sup>. En estos casos se pueden realizar poliinfiltraciones bajo anestesia, con un porcentaje de remisión del 68 al 100% según las series, aunque con recaídas frecuentes. Los fármacos utilizados son el acetónido y el hexacetónido de triamcinolona. El porcentaje y el tiempo de remisión parecen mayores con el último<sup>55</sup>, aunque no se ha comercializado en España.

#### *Inmunosupresores e inmunomoduladores*

*Azatioprina.* Es un análogo de la purina, inactivo hasta su transformación en 6-mercaptopurina, que inhibe la síntesis de guanina y adenina, interfiriendo en la formación de ADN, y suprime la inmunidad celular e inhibe las funciones de los monocitos. Se ha demostrado su eficacia en un estudio doble ciego, llevado a cabo en 32 pacientes, aunque la mejoría a las 16 semanas sólo fue significativa en dos parámetros: capacidad funcional y evaluación subjetiva<sup>56</sup>. Un estudio de seguimiento a largo plazo en 129 pacientes mostró efectos beneficiosos, aunque el análisis del trabajo es difícil de evaluar<sup>57</sup>. La dosis recomendada es de 2-3 mg/kg/día, que se absorbe bien por vía oral. Su principal efecto secundario es la neutropenia y la posibilidad de infecciones.

*Ciclofosfamida.* Es un agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada. Se ha usado en un pequeño número de pacientes con forma sistémica refractaria en pulsos intravenosos, a dosis de 400-1.000 mg/m<sup>2</sup>, asociado con pulsos de metilpredni-

solona y con metotrexato subcutáneo semanal. Los resultados tras un año de seguimiento fueron buenos, con mejoría de todos los parámetros y disminución de la dosis de corticoides<sup>58,59</sup>. El principal problema es la citopenia, por lo que debe llevarse a cabo un hemograma completo antes de la perfusión y en el cenit de la acción inmunosupresora, a los 12-15 días del tratamiento.

*Ciclosporina A.* Al igual que el tacrolimus (FK506), es un péptido cíclico de origen fúngico que tiene un efecto potente sobre el sistema inmunitario, inhibiendo la producción de interleucina (IL) 2 y la fase temprana de activación de las células T. Algunos estudios evidencian una mejoría de los síntomas sistémicos, con menor eficacia sobre la artritis<sup>60,61</sup>, aunque no se ha llevado a cabo ningún estudio controlado. La dosis no debe exceder los 5 mg/kg/día, y sus efectos adversos más importantes son hipertensión arterial, elevación de los valores de creatinina sérica y de las enzimas hepáticas, así como temblores e hipertricosis.

*Leflunomida.* Es un agente inmunomodulador que inhibe la síntesis *de novo* de las pirimidinas, con acción preferente sobre los linfocitos T activados. Hasta el momento sólo se ha publicado un estudio abierto en AIJ de curso poliarticular en 27 pacientes, de los que 11 respondieron favorablemente y nueve lo abandonaron, cuatro de ellos por falta de eficacia<sup>62</sup>. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea. En la actualidad está en curso un estudio multicéntrico, controlado, de leflunomida frente a metotrexato en AIJ de evolución poliarticular.

*Inmunoglobulina intravenosa.* A la vista de los buenos resultados obtenidos en otras enfermedades autoinmunes, Silverman et al trataron con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a un pequeño número de pacientes con AIJ sistémica, con la que obtuvieron unos resultados muy prometedores<sup>63</sup>. En un estudio multicéntrico, controlado, en 31 niños con la misma forma de enfermedad, no se demostró mejoría significativa en las manifestaciones sistémicas ni articulares<sup>64</sup>. En otro trabajo retrospectivo se concluyó que la IGIV era capaz de disminuir la fiebre, el número de articulaciones activas y la dosis de corticoterapia<sup>65</sup>. En las formas poliarticulares, el 75% de los pacientes mejoró significativamente, pero el beneficio cesaba al interrumpir el tratamiento<sup>66</sup>. La dosis es de 1,5 g/kg cada 15 días durante 2 meses y mensualmente durante otros cuatro. Los efectos colaterales más frecuentes observados durante la perfusión fueron escalofríos, fiebre, vómitos y cefalea. En resumen, puede decirse que después de más de 10 años el tratamiento con IGIV no ha demostrado de forma evidente su eficacia en AIJ, mientras que en menos de cinco se consideró de elección para los pacientes con enfermedad de Kawasaki<sup>67</sup>.

### Terapia biológica

Los avances en el conocimiento de los mecanismos que participan en el proceso inflamatorio han dado lugar al desarrollo de agentes biológicos dirigidos a modificar selectivamente alguno de los escalones responsables de la respuesta inmune<sup>68,69</sup>. La estrategia más reciente se dirige al bloqueo de las moléculas inflamatorias, que puede ejercerse a escala sistémica (terapia antifactor de necrosis tumoral [TNF] o frente a otras citocinas), o a escala local, mediante la terapia génica. Otro abordaje consiste en eliminar las células T autorreactivas, bien mediante la inducción de tolerancia oral, bien mediante su eliminación por el trasplante de médula ósea.

**Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.** El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria con un papel relevante en la patogenia de la AIJ<sup>70</sup>. Su acción se puede bloquear mediante el empleo del receptor soluble o de los anticuerpos monoclonales. Están indicados en la AIJ de curso poliarticular, activa, refractaria o intolerante a otros FAME, especialmente al MTX. Hasta la actualidad no se ha publicado ningún caso con tuberculosis activa ni con neoplasia en pacientes pediátricos<sup>71</sup>, pero deben seguirse las normas y los controles aconsejados en las fichas técnicas de los productos y las indicaciones de las autoridades sanitarias. Durante el tratamiento los niños no deben recibir vacunas con virus vivos o atenuados.

El etanercept es un producto de ingeniería genética consistente en la fusión de dos unidades de la porción extracelular del receptor p75 del TNF- $\alpha$ , con el fragmento Fc de la IgG-1 humana. Hasta el momento es el único aprobado por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los niños con AIJ. El primer estudio en pacientes pediátricos se publicó en 2000<sup>72</sup>. Se administró a 0,4 mg/kg (máximo 25 mg) por vía subcutánea, dos veces a la semana, en 69 pacientes con AIJ de curso poliarticular. A los 3 meses, 51 casos (74%) cumplían los criterios de mejoría (CM) para AIJ establecidos por un grupo de expertos<sup>73</sup> y fueron incluidos en un estudio doble ciego, en el que 25 recibieron etanercept y 26 placebo. A los 4 meses se observó que el 80% de los que habían recibido etanercept mantenían CM, frente al 35% del grupo placebo. Una continuación del estudio puso de manifiesto que de los 43 pacientes tratados durante 2 años, el 81% mantenía un CM de 30, el 79% de 50 y el 67% de 70<sup>74</sup>. Se observaron dos infecciones graves, una varicela que cursó con meningitis aséptica y una sepsis complicada. Otros estudios abiertos también han mostrado su eficacia<sup>75</sup>. Además, se ha utilizado a 0,8 mg/kg (máximo 25 mg) con buena tolerancia, aunque sin mejorar su eficacia<sup>76</sup>. Por otro lado, en combinación con el MTX resultó muy

eficaz en un pequeño estudio observacional<sup>77</sup>. En las formas sistémicas el efecto es más pobre, como lo evidencian los resultados de varios estudios abiertos<sup>78-80</sup>, en que se produjeron exacerbaciones en algunos pacientes. La experiencia para el tratamiento de la espondiloartropatía juvenil es escasa, y en este sentido la administración a 8 niños con espondilitis anquilosante refractaria disminuyó significativamente la rigidez, el número de articulaciones afectadas y los marcadores de actividad inflamatoria<sup>81</sup>.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG-1, un 75% humano y un 25% murino, construido también mediante ingeniería genética que aún no ha sido aprobado para su uso en pacientes con AIJ. Un estudio abierto, en 26 pacientes, mediante dosis de 3-5 mg/kg, según la pauta intravenosa habitual, evidenció mejoría inicial en todos ellos. Al final del estudio 6 pacientes no tenían ninguna articulación activa y la velocidad de sedimentación se había normalizado, mientras que siete habían abandonado el tratamiento (tres por ineficacia y cuatro por efectos secundarios)<sup>82</sup>. En otro trabajo llevado a cabo en 3 pacientes con AIJ sistémica, el infliximab fue bien tolerado y resultó eficaz para la artritis, aunque no controló la actividad sistémica, a pesar de utilizar dosis de hasta 10 mg/kg<sup>83</sup>. Por su capacidad inmunogénica este fármaco debe administrarse asociado con MTX, y en la actualidad está en curso el primer estudio multicéntrico, controlado, en pacientes pediátricos.

El adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano creado por ingeniería genética, indistinguible en estructura y función de la inmunoglobulina IgG-1 humana, con una vida media similar, de 2 semanas. Se ha desarrollado por su menor poder inmunogénico, por lo que se puede evitar la asociación de un inmunosupresor como el MTX<sup>84</sup>. Se utiliza por vía subcutánea cada 2 semanas. Recientemente se ha iniciado un estudio multicéntrico, doble ciego, en pacientes con AIJ de curso poliarticular.

**Terapia anti-IL-1ra.** La IL-1 desempeña un papel relevante en la inflamación articular de la AIJ<sup>68</sup>. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) es un inhibidor natural de la IL-1 $\beta$  e IL-1 $\alpha$ . Una versión recombinante de esta molécula (anakinra) ha sido evaluada en pacientes con AR<sup>85-87</sup>, con la que en la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico abierto en 60 niños con AIJ poliarticular en Estados Unidos, utilizando una dosis de 1 mg/kg/día administrada por vía subcutánea<sup>88</sup>. Aunque un 10% de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento, a las 12 semanas el 61% respondió de acuerdo con los criterios de mejoría de la AIJ<sup>73</sup>.

**Terapia anti-IL-6.** Los valores séricos de IL-6 presentan una buena correlación tanto con los índices de actividad como con las manifestaciones sistémicas en pacientes con AIJ<sup>89,90</sup>. Existe muy poca infor-



mación sobre los efectos del tratamiento anti-IL-6 *in vivo*, y éste se limita a series pequeñas de pacientes con AR. En un estudio abierto se apreció que la administración quincenal de un anticuerpo recombinante humanizado anti-IL-6, denominado MRA, produjo a los 6 meses una respuesta ACR 20 en el 80% y ACR 50 en el 40% de los pacientes<sup>91</sup>. Más recientemente se ha publicado el efecto de la infusión intravenosa de una dosis única variable (entre 0,1 y 10 mg/kg) de MRA, con resultados prometedores, aunque con un alto porcentaje de efectos colaterales<sup>92</sup>. Asimismo, se ha comunicado la eficacia de este anticuerpo en el tratamiento de la enfermedad de Still refractaria al tratamiento convencional<sup>93</sup>.

**Terapia anti-CD 20.** A pesar del papel central que se atribuye a los linfocitos T en la patogenia de la AIJ, existe evidencia de que las células B también contribuyen a la enfermedad, al menos en algún subgrupo de pacientes<sup>94</sup>. Estudios realizados utilizando un anticuerpo anti-CD 20 (rituximab) en series pequeñas de pacientes con AR agresiva refractaria al tratamiento han demostrado su eficacia, tanto en monoterapia<sup>95</sup> como asociado con dosis elevadas de corticoides y ciclofosfamida<sup>96</sup>. Estos prometedores resultados se han confirmado en el análisis preliminar de un extenso estudio multicéntrico en el que se observó que la combinación rituximab-MTX producía una respuesta ACR 50 y 70 en el 50 y el 23% de los pacientes, respectivamente, y la combinación rituximab-ciclofosfamida ocasionaba una respuesta ACR 50 y 70 en el 45 y el 16% de los sujetos, respectivamente<sup>97</sup>.

#### Colágeno oral

Los estudios de inducción de tolerancia inmunológica mediante la administración oral de colágeno ofrecieron inicialmente unos resultados muy esperanzadores en sujetos con AR<sup>98</sup>. Estos resultados no se han confirmado en estudios ulteriores ya que no se apreciaba efecto alguno<sup>99</sup> o bien éste era muy moderado<sup>100</sup>. En una serie de pacientes con AIJ el tratamiento con colágeno oral produjo la mejoría transitoria en 8 de 11 pacientes<sup>101</sup>. Los beneficios de esta terapia parecen ser marginales comparados con la eficacia de los nuevos agentes biológicos, por lo que su papel exacto en el arsenal terapéutico de la AIJ está aún por determinar.

#### Terapia génica

La terapia génica puede definirse como la transferencia de genes a pacientes con propósito terapéutico. En el caso de las enfermedades autoinmunes la base para este tratamiento es aumentar la expresión local de productos que bloquean moléculas proinflamatorias (receptor soluble de TNF o IL-1ra) o que presentan efectos antiinflamatorios (IL-10,

IL-4). Esta transferencia puede realizarse *ex vivo* (transfiriendo el gen deseado en el laboratorio a células previamente extraídas del paciente –sinoviocitos, por ejemplo– que se readministran posteriormente) o *in vivo* (el gen que se transfiera se coloca en un vector, habitualmente viral, que se administra al paciente). Este prometedor tratamiento ha sido objeto de revisiones recientes<sup>102-105</sup> donde se abordan con mayor profundidad los posibles genes que se pueden transferir, las ventajas y los inconvenientes de cada uno de ellos, así como la viabilidad y la seguridad de las diferentes técnicas de transferencia. Aunque esta forma de tratamiento resulta especialmente atractiva en pacientes con AIJ, donde cerca del 50% de los pacientes presentan una artritis restringida a pocas articulaciones, no existe ninguna experiencia hasta la fecha.

#### Trasplante de médula ósea

A pesar de la aplicación temprana de tratamientos agresivos, algunos pacientes padecen una enfermedad persistentemente activa y su calidad de vida es bastante pobre. La ausencia de otras opciones ha sido el motivo del empleo terapéutico del trasplante autólogo de médula ósea. La evolución de 29 pacientes, seguidos de 2 a 36 meses después del trasplante, fue la siguiente: 16 en remisión, seis en remisión parcial, dos en recaída, uno sin respuesta y cuatro (14%) fallecidos (uno por toxicidad cardíaca y tres por síndrome hemofagocítico, precedido de infección por el virus de Epstein-Barr o por toxoplasmosis). En la actualidad es un tratamiento experimental, que sólo se debe realizar, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos, en centros capacitados para evaluar la relación riesgo/beneficio de la técnica<sup>106,107</sup>.

### Tratamiento de las complicaciones

#### *Uveítis crónica anterior*

Es una de las manifestaciones extraarticulares con mayor morbilidad en la AIJ. Afecta más a las niñas con enfermedad pauciarticular asociada con anticuerpos antinucleares y de comienzo antes de los 6 años<sup>108,109</sup>. Con frecuencia es asintomática, por lo que el examen oftalmológico periódico es fundamental para un diagnóstico temprano<sup>110</sup>. El tratamiento inicial consiste en colirios de corticoides y midriáticos; si no hay respuesta se deben asociar corticoides orales. En algunos casos resistentes se puede llevar a cabo infiltración periocular de corticoides, controlando la tensión intraocular<sup>111</sup>. En las formas recidivantes se suele asociar MTX o ciclosporina A<sup>112-114</sup>. Un estudio prospectivo con etanercept en un pequeño grupo de pacientes mostró mejoría en el 63% de los ojos<sup>115</sup>. Sin embargo, otra revisión retrospectiva no resultó tan favorable, y en

**TABLA 2. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil pauciarticular**

Comenzar con AINE  
 Si no hay respuesta, realizar infiltración articular con triamcinolona  
 Si existe afección persistente de alguna articulación no accesible a infiltración (columna cervical, tarso), aumentar o cambiar de AINE. Si no hay mejoría, valorar dosis bajas de corticoides (0,1-0,5 mg/kg), a ser posible en días alternos  
 Si evoluciona con afectación de más de cuatro articulaciones (pauciarticular extendida), tratar como una forma poliarticular  
 Control oftalmológico cada 3 meses para descartar uveítis

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

**TABLA 3. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular**

Comenzar con AINE  
 Si no se controla la actividad en 1-2 meses:  
 Añadir metotrexato (10 mg/m<sup>2</sup>/semana, v.o.): y suplementos de ácido fólico  
 Realizar infiltraciones con triamcinolona en las articulaciones más afectadas  
 Si no hay respuesta satisfactoria:  
 Subir la dosis de metotrexato a 15-20 mg/m<sup>2</sup>/semana, y pasarlo a vía subcutánea  
 Valorar dosis bajas de corticoides (0,1-0,5 mg/kg/día)  
 Si no se consigue mejoría significativa en 6 meses iniciar tratamiento con anti-TNF  
 Control oftalmológico cada 3-6 meses para descartar uveítis

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TNF: factor de necrosis tumoral.

ella sólo mejoró el 38% de pacientes y en el 31% apareció el primer brote de uveítis, mientras el paciente estaba recibiendo el anti-TNF por las manifestaciones articulares<sup>116</sup>. Un estudio doble ciego, aleatorio, no mostró diferencias entre los tratados con etanercept y los que recibieron placebo<sup>117</sup>.

#### *Síndrome de activación del macrófago*

El síndrome de activación macrofágica es un síndrome hemofagocigótico secundario<sup>118,119</sup> producido por la activación y proliferación incontrolada, no maligna, de linfocitos T y macrófagos. Cursa con valores elevados de citocinas, interferón gamma y TNF, entre otras. Representa una complicación aguda y grave de la AIJ, especialmente de la forma sistémica, que puede aparecer al inicio o durante la evolución de la enfermedad. Su causa es desconocida, aunque se ha relacionado con medicamentos (AINE, sulfasalazina, sales de oro y otros) e infecciones (virus de Epstein-Barr, varicela zoster, parvovirus B19)<sup>120</sup>. Se manifiesta principalmente por fiebre, coagulopatía y aumento de las enzimas hepáticas. Histológicamente, el signo característico es la hemofagocitosis en médula ósea u otros órganos hemopoyéticos. Su tratamiento no admite demora y consiste en corticoides a dosis altas, en general en forma de bolos intravenosos, a

**TABLA 4. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica**

Utilizar AINE con estrecha monitorización por mayor riesgo de toxicidad  
 Si no hay respuesta:  
 Comenzar con corticoides a dosis medias (0,5-1 mg/kg/día)  
 Comenzar tratamiento con metotrexato  
 Realizar infiltraciones con triamcinolona en las articulaciones dianas  
 Si no hay respuesta:  
 Valorar otros inmunosupresores (bolos i.v. de ciclofosfamida más bolos i.v. de metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina)  
 Utilizar anti-TNF si las manifestaciones sistémicas están controladas y evoluciona con poliartritis  
 Vigilar posible aparición de síndrome de activación macrofágica

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TNF: factor de necrosis tumoral.

**TABLA 5. Tratamiento de la artritis psoriásica juvenil**

Tratar como una forma pauciarticular o poliarticular según el número de articulaciones afectadas  
 Control oftalmológico cada 3-6 meses, para descartar uveítis

**TABLA 6. Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis o espondiloartropatía juvenil**

Comenzar con AINE  
 Si la respuesta es escasa realizar infiltración articular con triamcinolona  
 Si la actividad es persistente:  
 Añadir sulfasalazina  
 Valorar dosis bajas de corticoides orales  
 Evaluar añadir metotrexato si la poliartritis persiste  
 En las formas refractarias utilizar anti-TNF

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TNF: factor de necrosis tumoral.

30 mg/kg/día, durante 3 días, seguidos de dosis orales decrecientes, y según la experiencia de algunos autores<sup>121,122</sup> la ciclosporina A mejora la respuesta. En ocasiones se ha observado recidiva en un mismo paciente. Recientemente se ha publicado la evolución favorable de un paciente tratado con etanercept<sup>123</sup>.

#### *Amiloidosis*

Se ha descrito fundamentalmente en la forma sistémica de AIJ. En los últimos 20 años su incidencia ha disminuido, posiblemente por el uso temprano de tratamientos más agresivos en los casos graves de enfermedad inflamatoria articular<sup>124-126</sup>. El diagnóstico de sospecha se establece por la presencia de proteinuria y se confirma por la demostración histológica del depósito de amiloide mediante la tinción con rojo Congo y la inmunohistoquímica. La gammagrafía con amiloide P sérico, marcado

con un isótopo radiactivo, puede ser útil para el diagnóstico y la monitorización<sup>127</sup>. El clorambucil mejora la esperanza de vida, aunque supone un riesgo elevado de leucemia e infección<sup>128</sup>. El control del proceso inflamatorio de base sigue siendo la clave para la prevención de esta complicación.

### Hipocrecimiento

El retraso en el crecimiento en pacientes con AIJ es de origen multifactorial, incluyendo la actividad inflamatoria, la corticoterapia y la malnutrición<sup>129-133</sup>, por lo que su prevención está basada en controlar la enfermedad, usar los corticoides a la «dosis mínima eficaz» y asegurar una alimentación adecuada. La hormona de crecimiento (GH) es normal en la mayoría de los pacientes, pero los factores de crecimiento similar a la insulina (IGF) pueden estar disminuidos, especialmente el IGF-1. Varios estudios controlados han puesto de manifiesto un aumento en la velocidad de crecimiento en estos niños, tras la administración de GH, aunque aún no se conocen los resultados a largo plazo<sup>134-136</sup>.

### Osteoporosis

Éste es un problema importante en pacientes con largos períodos de actividad, agravado por el uso de corticoides<sup>137-139</sup>. La prevención de esta enfermedad es básica por el riesgo de fracturas y por el hecho de que una disminución en el pico de masa ósea al final de la adolescencia favorece el riesgo de osteoporosis en la vida adulta<sup>140</sup>. En este sentido, es necesario aportar suplementos de calcio y de vitamina D, especialmente cuando se utiliza corticoterapia. Además, debe estimularse el ejercicio físico dentro de las actividades cotidianas del niño o en el contexto de un programa de rehabilitación-fisioterapia. Aunque sólo existen estudios preliminares sobre el uso de bisfosfonatos en la infancia, éstos deben ser considerados en la osteoporosis con fracturas o cuando haya factores de riesgo elevados<sup>141-144</sup>.

### Tratamiento según la forma clínica de la enfermedad

En las tablas 2-6 se expone el esquema terapéutico según la forma clínica de la enfermedad. Los autores aconsejan revisar los algoritmos publicados recientemente<sup>11,12,145</sup>.

## Bibliografía

1. Fink CW, and the Task Force for Classification criteria. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22:1566-9.
2. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification

- criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Durban*, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
3. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol* 2001;28:2731-6.
4. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99.
5. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-35.
6. Merino R, García-Consuegra J, y Grupo Español de Reumatología Pediátrica (GERP). Actividad clínica y estado funcional de 497 pacientes con artritis crónica de comienzo en la infancia. Estudio multicéntrico. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:46-53.
7. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2392-401.
8. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 2000;39:198-204.
9. Flato B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14,9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386-93.
10. Modesto C, Woo P, García-Consuegra J, Merino R, García-Granero M, Arnal C, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:211-7.
11. Gámir ML, Ceballos E, Hortal R, Sánchez CO. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *Act Pediatr Esp* 2002;60:123-38.
12. De Inocencio Arocena J. Tratamiento de la artritis crónica juvenil. Evolución y pronóstico. En: González Pascual E, editor. *Manual práctico de reumatología pediátrica*. Barcelona: MRA, 1999; p. 185-253.
13. Merino R, García-Consuegra J. Actualización del tratamiento de las artritis crónicas infantiles. *An Esp Pediatr* 1999;50:1-3.
14. Laxer RM, Gazarian M. Pharmacology and drugs therapy. En: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2001; p. 90-146.
15. De Inocencio Arocena J. Artritis crónica juvenil. Tratamiento farmacológico: antiinflamatorios no esteroideos. *Act Pediatr Esp* 1995;53:682-90.
16. Dowd JE, Cimaz R, Fink CW. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995;38:1225-31.
17. Hollingworth P. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1993;32:73-7.
18. Allen R, Rogers M, Humphrey I. Naproxen induced pseudoporphyria in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:893-6.
19. Mulberg AE, Linz C, Bem E, Tucker L, Verhave M, Grand RJ. Identification of nonsteroidal antiinflammatory drugs-induced gastroduodenal injury in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993;122:647-9.
20. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drugs therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:34-46.
21. Cassidy JT. Medical management of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;58:831-47.
22. Giannini EH, Cawkwell GD. Drugs treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1099-125.
23. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Voronstov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992;326:1043-9.

24. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
25. Takken T, Van der Net J, Helders, PJM. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford: Update Software, 2001.
26. Ruperto N, Murray K, Gerloni V, Wulffrat N, Oliveira S, Falcini F, et al. A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 1):60-1.
27. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, Beluffi G, Zonta LA, Martini A. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *J Pediatr* 1998;133:262-365.
28. Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992;120:468-73.
29. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1999;134:47-52.
30. Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaaari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2002;29:2442-5.
31. Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 2002;86:47-9.
32. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, Aramini L, Ruperto N, Martini N. Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1574-6.
33. Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, Ilowite NT. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1997;100:994-7.
34. Joos R, Veys EM, Mielans H, Van Werveke S, Goemaere S. Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. *J Rheumatol* 1991;18:880-4.
35. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:360-6.
36. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:845-53.
37. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwiderman AH, Cate RV, Lissete WA, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Duch Juvenile Chronic Arthritis Study Group*. *Arthritis Rheum* 1998;41:808-16.
38. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco Tena C, Hernández-Garduño A, Goycochea-Robles MV. A 26-week randomized, double blind, placebo-controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941-2.
39. Scheneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:503-30.
40. Kimura Y, Fieldston E, Devries-Vandervlugt B, Li S, Imundo L. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2018-24.
41. Adebajo AO, Hall MA. The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1240-2.
42. Job-Deslandre C, Menkes CJ. Administration of methylprednisolone pulse in chronic arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(Suppl):15-8.
43. Klein-Gitelman MSK, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998;25:1995-2002.
44. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988;113:249-54.
45. Loftus J, Allen R, Hesp R, David J, Reid DM, Wright DJ, et al. Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic arthritis: a relatively bone-sparing effect of deflazacort. *Pediatrics* 1991;88:428-36.
46. Allen RC, Gross KR, Laxer RM, Malleson PN, Beauchamp RD, Petty RE. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1986;29:997-1001.
47. García-Consuegra J, Merino R, Martín Ancel A. Esteroides intraarticulares en la artritis crónica juvenil. *An Esp Pediatr* 1993;39:435-7.
48. Padeh S, Passwell PH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1210-4.
49. Breit W, Frosch M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2696-702.
50. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999;42:2330-4.
51. Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield R, Astin P, Proudman S, Conaghan PG, et al. Predictor of outcome in patients with oligoarthritis. Results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. *Arthritis Rheum* 2001;44:1177-83.
52. Sparling M, Malleson P, Wood B, Petty R. Radiographic followup of joint injected with triamcinolone hexacetonide for the management of childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:821-6.
53. García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil con infiltraciones articulares de triamcinolona. *An Esp Pediatr* 2000;53:314-7.
54. Neidel J, Boehnke M, Küster M. The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1620-8.
55. Eberhard B, Gottlieb BS, Weis JE, Milojevic D, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide to triamcinolone acetonide in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):1271.
56. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol* 1993;13:118-23.
57. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomaki H, Aho K, Verronen P, et al. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis. A longterm followup study. *J Rheumatol* 1997;24:2444-50.
58. Shaikov AV, Maximov AA, Speranski AI, Lovell DJ. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. Preliminary results of a longterm study. *J Rheumatol* 1992;19: 612-6.
59. Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1852-5.
60. Reiff A, Rawlings DJ, Shahan B, Franke E, Richardson L, Szer IS, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1997;24:2436-43.
61. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology* 2001;40:907-13.
62. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, et al. An initial evaluation of the efficacy and safety of leflunomide (LEF) in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl):S272.
63. Silverman ED, Laxer RM, Greenwald M, Gelfand E, Shore A, Stein LD, et al. Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1015-22.



64. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, Laxer RM, Lehman TJA, Passo MH, et al, for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1994;21:2353-8.
65. Uziel Y, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a followup study. *J Rheumatol* 1996;23:910-8.
66. Giannini EH, Lovell DJ, Silverman ED, Sundel RP, Tague BL, Ruperto N, for the Pediatric Collaborative Study Group. Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. *J Rheumatol* 1996;23:919-24.
67. Prieur AM. Intravenous immunoglobulins in Still's disease: Still controversial, Still unproven. *J Rheumatol* 1996;23:797-800.
68. Chikanza IC. Juvenile rheumatoid arthritis. Therapeutic perspectives. *Pediatr Drugs* 2002;4:335-48.
69. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:186-91.
70. Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, Pruzanski W, Roux-Lombard P, Schneider R, et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1071-8.
71. Comité Científico de BIOBADASER. Sociedad Española de Reumatología (SER). BIOBADASER: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:292-9.
72. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al, for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
73. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
74. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al, for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
75. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002;61:171-3.
76. Takel S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1677-80.
77. Schmeling H, Mathony K, John V, Keyßer G, Burdach ST, Hornerff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:410-2.
78. usni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallese E, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:1171-6.
79. Kimura Y, Pinho P, Higgins G, Hummell D, Szer IS, Henrickson M, et al. Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis (SOJRA) with etanercept. A follow-up study. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):S481.
80. Horneff G, Biedermann T, Foeldvari I, Kuesters RM, Michels H, Moebius D, et al. The German etanercept registry for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):S482.
81. Reiff A, Henrickson M. Prolonged efficacy of etanercept in refractory juvenile ankylosing spondylitis (JAS). *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl):S292.
82. Honkanen VEA, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):S480.
83. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children [letter]. *J Rheumatol* 2002;29:1111-4.
84. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002;61:70-3.
85. Bresnihan B, Álvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljna Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
86. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000;43:1001-9.
87. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D, for the European Group of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with Anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2838-46.
88. Reiff A, Porras O, Rudge S, Punazo R, Allen R, Ilowite N, et al. Preliminary data from a study of Kineret™ (anakinra) in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):S215.
89. Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:454-60.
90. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1158-63.
91. Nishimoto N, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, Imai N, et al. Safety and efficacy of repetitive treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (MRA) in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl):S84.
92. Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-Interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3143-50.
93. Iwamoto M, Nara H, Hirata D, Minota S, Nishimoto N, Yoshizaki K. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:3388-9.
94. Patel DD. B cell-ablative therapy for the treatment of autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:1984-5.
95. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. Evidence for a pathogenic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002;46:2029-33.
96. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205-11.
97. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Close D, Stevens RM, et al. Efficacy and safety of rituximab, a B-cell targeted chimeric monoclonal antibody: a randomized, placebo-controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):S197.
98. Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, Combitchi D, Lorenzo C, Lea Sewell K, et al. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 1993;261:1727-30.
99. McKnown KM, Carbone LD, Kaplan SB, Aelian JA, Lohr KM, Cremer MA, et al. Lack of efficacy of oral bovine type II collagen added to existing therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1204-8.
100. Choy EHS, Scott DL, Kingsley GH, Thomas S, Murphy AGV, Staines N, et al. Control of rheumatoid arthritis by oral tolerance. *Arthritis Rheum* 2001;44:1993-7.

101. Myers LK, Higgins GC, Finkel TH, Reed AM, Thompson SW, Walton RC, et al. Juvenile arthritis and autoimmunity to type II collagen. *Arthritis Rheum* 2001;44:1775-81.
102. Evans CH, Ghivizzani SC, Kang R, Muzzonigro T, Wasko MC, Herndon SH, et al. Gene therapy for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1999;42:1-16.
103. Londino AV, Rothman D, Robbins PD, Evans CH. Gene therapy for Juvenile Rheumatoid Arthritis? *J Rheumatol* 2000;58(Suppl):53-5.
104. González-Amaro R. Terapia génica en reumatología. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:49-51.
105. Van de Loo FAJ, Van den Berg WB. Gene therapy for rheumatoid arthritis. Lessons from animal models, including Interleukin-4, Interleukin-10, and Interleukin-1 receptor antagonist as potential disease modulators. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:127-49.
106. Wulffraat NM, Kuis W. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:929-31.
107. Barron KS, Wallace C, Woolfrey A, Laxer RM, Hirsch R, Horwitz M, et al. Autologous stem cell transplantation for pediatric rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2001;28:2337-58.
108. García-Consuegra J, Tapia Moreno R, Abelairas Gómez J, Peralta Calvo J, Merino Muñoz R. Uveítis y artritis idiopática juvenil. *An Esp Pediatr* 2001;54:255-9.
109. Rosenberg AM. Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:158-73.
110. Yancey C, White P, Magilav D, Gross R, Fierson W, Koller H, et al. Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993;92:295-6.
111. McGhee CNJ, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids. Benefits and risks. *Drugs Safety* 2002;25:33-55.
112. Weis AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;133:266-8.
113. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:737-42.
114. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Saffe GS, Loui JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.
115. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1411-5.
116. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jobs DA, Robinson MR, Whitcup SH, et al. Differential efficacy of tumoral necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Care Res* 2001;45:252-7.
117. Smith JA, Smith S, Whitcup SM, Shuler E, Clarke G, Thompson D, et al. The treatment of JRA-associated uveitis with etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):1278.
118. Stephan JL, Galambrun C. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2000;7:278-86.
119. Satre Urgellés A. Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen. *An Esp Pediatr* 2002;56:95-8.
120. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome. A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-6.
121. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. Report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750-4.
122. Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 2001;40:1285-92.
123. Prahallad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120-4.
124. De Inocencio J. Amiloidosis en la edad pediátrica. En: González Pascual E, editor. *Manual práctico de reumatología pediátrica*. Barcelona: MRA, 1999; p. 441-50.
125. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999;18:122-3.
126. Savolainen HA, Isomaki HA. Decrease in the number of deaths from secondary amyloidosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1201-3.
127. Hawkins PN, Richardson S, Vigushin DM, David J, Kelsey CR, Gray RE, et al. Serum amyloid P component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:842-51.
128. Savolainen HA. Chlorambucil in severe juvenile chronic arthritis: longterm followup with special reference to amyloidosis. *J Rheumatol* 1999;26:898-903.
129. Hashkes PJ, Lovell DJ. Why are children with juvenile rheumatoid arthritis small? En: Isenberg DA, Tucker LB, editors. *Controversies in rheumatology*. London: Martin Dunita, 1997; p. 139-53.
130. García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, Lama More R, Coya Viña J, Gracia Bouthelher R. Crecimiento en niños con artritis idiopática juvenil. *An Esp Pediatr* 2003 [en prensa].
131. Cassidy JT, Hillman LS. Abnormalities in skeletal growth in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:499-522.
132. Woo PMM. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12 (Suppl 10):S87-90.
133. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29:1296-300.
134. Davies UM, Rooney M, Preece MA, Ansell BM, Woo P. Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant human growth hormone. *J Rheumatol* 1994;21:153-8.
135. Bechtold S, Ripperger P, Mühlbayer D, Truckenbrodt H, Häfner R, Butenandt D, et al. GH Therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5737-44.
136. Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P. Beneficial effects of one year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:403-9.
137. McDonagh JE. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:399-404.
138. Polito C, Strano CG, Rea L, Alessio M, Iammarrone CS, Todisco N, et al. Reduced bone mineral content and normal serum osteocalcin in non-steroid-treated patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:193-6.
139. Peppmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:746-57.
140. French AR, Mason T, Nelson AM, Crowson CS, O'Fallon M, Khosla S, et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J Rheumatol* 2002;29:1065-70.
141. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.
142. Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child* 1997;76:73-5.
143. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Broncagnani A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse tissue diseases in children. A prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960-6.
144. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997;76:266-83.
145. Hull RG. Guidelines for management of childhood arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1309-12.