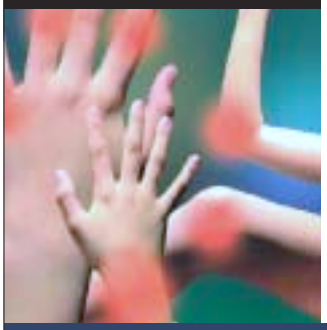

Artritis idiopática juvenil

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN *pág.* 1

Puntos clave

- Debe sospecharse artritis idiopática juvenil (AIJ) en los niños que presenten inflamación articular persistente durante más de 4 semanas y ausencia de un traumatismo claro previo.
- El objetivo del tratamiento es que el niño con AIJ pueda llevar el mismo tipo de vida que los niños de su edad. Esto implica conseguir una escolarización correcta, una completa integración social y una actividad física adecuada.
- El pediatra debe saber que la aparición de varicela en un paciente con AIJ puede constituir una complicación grave, que debe tratarse con aciclovir (como agente antiviral) y gammaglobulina.
- El metotrexato se ha convertido en el fármaco de primera elección en la AIJ tras comprobar su eficacia en la artritis reumatoide y después de la realización de un estudio multicéntrico en niños.
- Los antiinflamatorios orales, corticoides a dosis bajas y corticoides intraarticulares se utilizan como tratamiento de rescate para conseguir una mejoría rápida de los síntomas.
- Nuestra manera de tratar ya no sigue un esquema rígido de menor a mayor agresividad, sino que tratamos de individualizar dicho tratamiento: hemos "destruido la pirámide".

Tratamiento

CONSUELO MODESTO
Unidad de Reumatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.
cmodesto60@yahoo.es

El tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) es un tema apropiado para ser revisado periódicamente, ya que ha experimentado grandes cambios en los últimos años como consecuencia del mayor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad inflamatoria articular, la síntesis de nuevos fármacos cuya eficacia ha sido probada en la artritis reumatoide del adulto y la posibilidad de su utilización también en la edad pediátrica. Junto a esto, el nacimiento de los tratamientos biológicos y la aplicación del trasplante de células madre a las enfermedades autoinmunes hacen que sean esperables nuevos esquemas terapéuticos en los próximos años.

Diagnóstico de la artritis idiopática juvenil

El tratamiento adecuado de la AIJ comienza por su identificación precoz. Es una enfermedad inmunoinflamatoria cuyo órgano diana es la membrana sinovial[1-3]. Se sabe que existe una predisposición genética, en alguna de sus formas más conocida que en otras, y que la enfermedad se desencadena por la exposición a agentes externos.
Su diagnóstico y clasificación[4] se han tratado en el capítulo anterior de esta publicación. Desde el punto de vista de la aproximación terapéutica, se debe recordar que la AIJ debe sospecharse en los niños que presenten inflamación articular persistente durante más de 4 semanas, con ausencia de un traumatismo claro previo. Aunque el planteamiento diagnóstico inicial lo debe realizar el pediatra general, su complejidad y la del diagnóstico diferencial hacen que sea recomendable remitir al niño al reumatólogo pediatra. Hay que tener en cuenta que la AIJ es una enfermedad más frecuente de lo que inicialmente se podría pensar (prevalencia de hasta 4/1.000 niños en estudios poblacionales de niños en edad escolar)[3] y que la instauración del tratamiento adecuado de forma precoz lleva a una mejor respuesta clínica, sea cual sea el esquema terapéutico utilizado.

El niño con artritis idiopática juvenil como paciente

Quizá este apartado pueda parecer superfluo, sobre todo para los pediatras generales, para quienes resulta obvio que el niño con AIJ es "un niño más", y no sólo un niño con inflamación articular.
Sin embargo, esta idea debe estar siempre presente en la elaboración del tratamiento para cada niño con AIJ[5-7]. Nuestro objetivo final es que el niño con AIJ pueda llevar el mismo tipo de vida que los demás niños de su edad. Esto implica no sólo conseguir una escolarización correcta, sino también una integración social completa y una actividad física, incluido el deporte, lo más parecida a un niño normal. Estamos, por tanto, muy lejos de plantearnos un tratamiento para evitar que el paciente acabe en una silla de ruedas o necesitando una prótesis articular: queremos un niño "sano", a pesar de que conozcamos que existe un desequilibrio en su sistema inmunitario[8,9]. Si tenemos en cuenta este planteamiento entenderemos por qué, en la actualidad, muchos de los reumatólogos pediatras introducen de forma precoz fármacos modificadores de la enfermedad y no se limitan a instaurar un tratamiento antiinflamatorio convencional durante las primeras fases de la enfermedad.

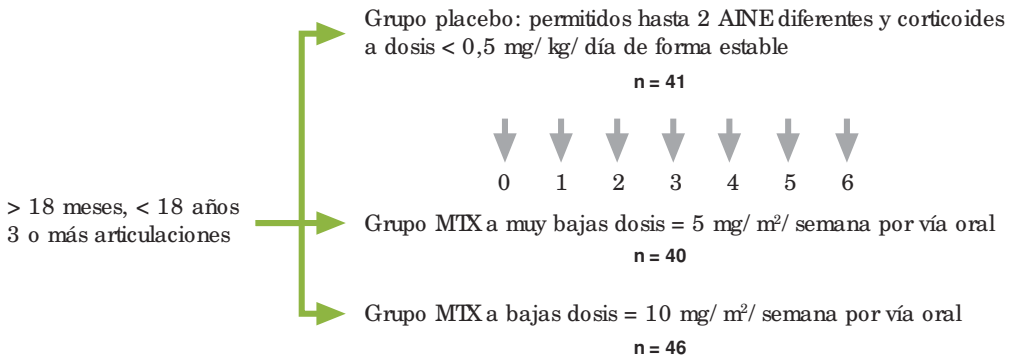

Figura 1. *Esquema del estudio de la utilización de metotrexato en la artritis idiopática juvenil. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; MTX: metotrexato.*

Además del tratamiento farmacológico, al cual dedicaremos los siguientes apartados, hay otros aspectos importantes en el tratamiento: la prevención de la afectación ocular, la fisioterapia (para reducir el dolor y mantener el movimiento y la fuerza muscular), la valoración sistemática del crecimiento y de la densidad mineral ósea y la adecuación del calendario vacunal al paciente y a la actividad de la enfermedad.

Es importante insistir en que, en los subtipos de mayor riesgo de uveítis (oligoarticular y poliarticular con anticuerpos antinucleares [ANA] positivos), la revisión con lámpara de hendidura, aun sin síntomas, debe realizarse cada 3 meses durante los 5 primeros años de enfermedad, espaciándose después, si no ha habido brotes oculares, a cada 6 meses. En cuanto a las vacunas, como en todo paciente inmunocomprometido, en la AIJ deben evitarse todas las vacunas con gérmenes (virus) vivos atenuados. El resto de vacunas puede administrarse, si bien hay que tener en cuenta que la enfermedad debe estar en un período de remisión (total o parcial) y que siempre corremos el riesgo de una nueva reactivación tras el estímulo antigénico que la vacunación comporta.

El metotrexato como fármaco de elección

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que tiene una eficaz acción inhibidora de la dihidrifolato-reductasa. Bloquea la producción de diversas citocinas, como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), impide la replicación de células sinoviales y la producción de enzimas destructoras del cartílago (colagenasas) por parte de estas células. Su principal efecto (inhibición de la replicación celular) explica la aparición de los efectos secundarios más comunes cuando se utiliza como agente terapéutico.

Como ha ocurrido con frecuencia en reumatología pediátrica, la utilización de MTX en el tratamiento de la artritis catalogada como resistente al tratamiento conservador, se llevó a cabo tras comprobar su eficacia en múltiples estudios en adultos afectados de artritis reumatoide (AR)[10].

Su aplicación a la AIJ incrementó enormemente tras la publicación, en 1992, de un estudio colaborativo, prospectivo, paralelo, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en los EE.UU. y la URSS[11] (fig. 1). Como criterios de inclusión, los pacientes debían ser mayores de 18 meses y menores de 18 años, tener al menos 3 articulaciones activas y no haber respondido al tratamiento con corticoides u otro fármaco modificador de la enfermedad (penicilamina, hidroxicloroquina, oro oral o parenteral). Este trabajo demostró que el tratamiento con dosis bajas de MTX semanal oral (10 mg/m^2/semana) reducía significativamente el número de articulaciones con dolor al movimiento, la intensidad del dolor y el número de articulaciones limitadas. Asimismo, el cambio con respecto al valor inicial en la puntuación global de intensidad de afectación articular fue de –36,4 ± 8,8 en el grupo de placebo en comparación con –63,0 ± 15,0 en el grupo tratado con MTX.

Después de algunos años utilizando MTX a estas dosis y superiores (hasta 30 mg/m^2/semana), podemos predecir, hasta cierto punto, qué pacientes van a responder al tratamiento y cuáles son los efectos secundarios que podemos encontrar. Los pacientes que responden mejor son: oligoarticulares, oligoarticulares extendidos y poliarticulares portadores de ANA; en cambio, las niñas que presentan el patrón poliarticular, ANA negativo y factor reumatoide (FR) negativo, en general, presentan una respuesta pobre[12,13]. De la experiencia en adultos, parece que podríamos prever con bastante seguridad la respuesta de los pacientes con AR basándonos en su perfil citoquímico: los pa-

Lectura rápida

Introducción

La AIJ es una enfermedad inmunoinflamatoria cuyo órgano diana es la membrana sinovial.

La instauración del tratamiento adecuado de forma precoz lleva a una mejor respuesta clínica, sea cual sea el esquema terapéutico utilizado.

Objetivos del tratamiento

El objetivo último de cualquiera de los esquemas terapéuticos es que el niño con AIJ pueda llevar el mismo tipo de vida que los niños sanos de su edad.

Lectura rápida

Metotrexato

Tras el diagnóstico de AIJ, muchos reumatólogos pediátricos inician el tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad; el más utilizado es el metotrexato (mayor eficacia y menor toxicidad).

El metotrexato bloquea la producción de diversas moléculas proinflamatorias, como la IL-1 y el TNF-α, e impide la replicación de células sinoviales y la producción por parte de estas células de enzimas destructoras del cartílago (colagenasas).

Los pacientes que responden mejor al tratamiento con metotrexato son los que tienen un patrón oligoarticular, oligoarticular extendido o poliarticular, portadores de anticuerpos antinucleares.

En el futuro llegaremos a poder diseñar el tratamiento específico para cada paciente según su mapa individualizado de factores pro y antiinflamatorios.

cientes que, previa instauración de MTX, tienen un cociente IL-1ra/IL-1 menor de 100 (debido a una mayor producción de IL-1β), responderán positivamente al MTX en un 90% de los casos[14]. Este tipo de planteamiento abre un nuevo y enorme campo en el tratamiento de los pacientes con AIJ: en el futuro llegaremos a poder diseñar el tratamiento específico para cada paciente según su mapa individualizado de factores pro y antiinflamatorios[15].

Los efectos secundarios más comunes se presentaron ya en el primer estudio: molestias abdominales inespecíficas, náuseas y/o vómitos en el día en que se toma la medicación, diarrea, caída del cabello, aftas orales y aumento de las transaminasas. Muchos de los efectos indeseables se pueden minimizar si se utiliza la vía de administración subcutánea en lugar de utilizar la forma oral. Además, desde hace tiempo, para impedir la aparición de anemia megaloblástica secundaria a la falta de ácido fólico, se recomienda el suplemento de ácido fólico o folínico, que se administra al día siguiente del MTX y aminora también los efectos secundarios. La elevación mantenida de transaminasas es excepcional en la edad pediátrica. La indicación de biopsia hepática vendría dada por la presencia de valores que duplicasen o triplicasen los normales en 3 de las 6 determinaciones realizadas durante un año de tratamiento. Lo que sí debe hacerse, también en niños, antes de comenzar el tratamiento con MTX, es un cribado para hepatitis viral. Si ha habido infección por el virus B o C de la hepatitis, aun sin ser una contraindicación absoluta, se prefiere buscar una alternativa terapéutica. De cara al tratamiento de pacientes adolescentes, se les debe advertir de que no deben ingerir alcohol durante el tratamiento e informarles de la alta capacidad teratogénica del fármaco.

En niños más pequeños, el pediatra debe saber que la aparición de varicela en un paciente con AIJ puede ser más grave y que el tratamiento con MTX le obliga a tratar al niño siguiendo el protocolo de tratamiento de pacientes inmunodeprimidos. Es cierto que, en teoría, estos pacientes podrían beneficiarse de la vacunación antivaricela; en la práctica, sin embargo, el problema está en encontrar el momento idóneo para esta vacunación, ya que, en principio, la enfermedad no debe estar activa y deberíamos esperar 3 meses antes de la introducción de un fármaco inmunosupresor.

En el reciente estudio, llevado a cabo por la Pediatric Rheumatology Internacional Trial Organization (PRINTO), en el que se compararon dosis medias de MTX (15-20 mg/m^2/semana) con dosis altas (30-40 mg/m^2/semana), se llegó a la conclusión de que la eficacia de MTX se estabiliza a una dosis de 15 mg/m^2/semana y que sólo aumentamos el riesgo de efectos secundarios incrementando la dosis[16]. Una alternativa terapéutica a estas dosis elevadas de MTX es la asociación de este fármaco con otro de reciente introducción en reumatología: leflunamida. Aunque en la actualidad disponemos de resultados preliminares[17], debemos esperar a los obtenidos mediante estudios controlados antes de establecer su indicación concreta en la AIJ.

Tratamiento de rescate: antiinflamatorios no esteroideos y corticoides orales e intraarticulares

Como puede deducirse, en los últimos 10 años, tras el diagnóstico de AIJ muchos reumatólogos pediátricos inician su tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad. El más seguro es el MTX. Los antiinflamatorios orales, los corticoides orales a dosis bajas o los corticoides intraarticulares se utilizan como tratamiento de rescate, para conseguir una mejoría rápida de los síntomas hasta que el fármaco de fondo, normalmente de acción más lenta, inicie su efecto. Esto contrasta con las publicaciones más conservadoras, incluso recientes, pertenecientes a la escuela americana[3,6], que siguen defendiendo la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante un tiempo más o menos prolongado antes de la instauración de un tratamiento de fondo. Creemos que ambos planteamientos son válidos, aunque ya contamos con suficiente experiencia como para poder recomendar el MTX como primer fármaco tras el diagnóstico de AIJ.

Al utilizar AINE sólo como tratamiento coadyuvante para el dolor y el bienestar del paciente, de entre los que se utilizaban previamente, precisamos en la práctica uno para el niño pequeño (normalmente ibuprofeno, por la comodidad de administración en jarabe) y otro, de mayor potencia, para el niño mayor (diclofenaco, aclofenaco o naproxeno). El uso de inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en la AIJ es muy restringido.

La prednisona o el deflazacort se utilizan a dosis < 0,5 mg/kg/día. Sólo de forma excepcional algunos pacientes con la forma sistémica necesitarán dosis orales diarias altas o bien tratamiento en pulsos (altas dosis intravenosas) para yugular los brotes.

Los corticoides intraarticulares son eficaces, sobre todo cuando tenemos la enfermedad par-

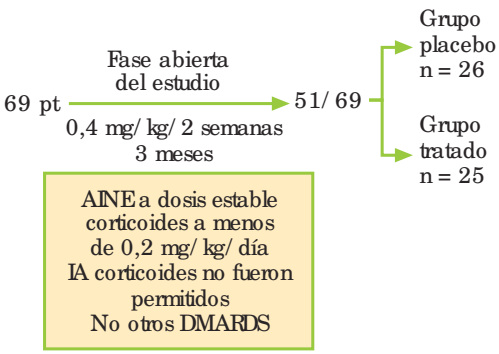

Figura 2. *Esquema del estudio de la utilización de etanercept en la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.*
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IA: intraarticular; DMARDS: disease-modifying antirheumatic drugs *(fármacos que modifican la actividad de la enfermedad).*

cialmente controlada con un fármaco modificador de la enfermedad. Se puede utilizar acetónido de triamcinolona, si bien la escuela americana ha reiterado una y otra vez la mayor eficacia del hexacetónido de triamcinolona (no comercializado en España)[18-20]. Infiltramos entre una y 6 articulaciones (poliinfiltración) bajo sedación, dentro de los programas de cirugía sin ingreso. Se puede repetir el procedimiento hasta 3 veces en un año, en la misma articulación, sin perjuicio para el cartílago de crecimiento[21].

Tratamiento anti-TNF-α: etanercept, infliximab, adalimumab, lenercept

El TNF-α es una citocina que actúa como un amplificador del proceso inflamatorio. El TNF-α puede bloquearse aumentando el número de receptores solubles, de forma que la molécula TNF-α no pueda unirse al receptor anclado en la superficie del linfocito, o bien, mediante la utilización de anticuerpos monoclonales anti-TNF-α. Siguiendo la primera estrategia se creó el etanercept[22], un constructo formado por la fracción constante de la IgG humana y dos moléculas del receptor p75 del TNF-α. Cada molécula de etanercept, por tanto, se une, en el torrente circulatorio, a 2 moléculas de TNF-α y las inactiva. En el segundo caso, inicialmente se creó un anticuerpo monoclonal murino, parcialmente humanizado: el infliximab[23,24]. El infliximab está formado por la parte constante y variable de IgG, humana y la fracción hipervariable de origen murino. Esto obligó, en un principio, a utilizar infliximab con un inmunomodulador que evitase o retrasase la creación de anticuerpos anti-infliximab en el paciente. El fármaco elegido fue el MTX, por el amplio conocimiento que tenemos de él. Más recientemente, se ha creado una nueva molécula monoclonal totalmente humanizada: el adalimumab[25-27]. Asimismo, ya se ha ensayado en pacientes con AR un constructo que utiliza el segundo receptor del TNF-α (p55): el lenercept[28].
La FDA ha aprobado el etanercept para el tratamiento de la AIJ, basándose en un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego que incluyó a un total de 69 pacientes[29,30] (fig. 2). Todos presentaban una forma poliarticular de AIJ y no habían respondido al MTX a dosis de 10 mg/m^2/semana. La administración de todo fármaco, exceptuando AINE y corticoides a dosis inferiores a 0,2 mg/kg/día, se interrumpió 4 semanas antes del inicio del tratamiento.
Tras 7 meses de tratamiento, los resultados demostraron que: *a)* al final de la fase abierta, 51 de los 69 niños (74%) habían respondido a etanercept; *b)* en la fase de aleatorización, el 81% de los pacientes del grupo placebo tuvo un rebrote de la enfermedad, mientras que sólo lo presentó el 28% de los pacientes en tratamiento (p = 0,003); *c)* en el grupo placebo, el 35% de los pacientes cumplió, a los 4 meses, los criterios de mejoría (9/26), mientras que en el grupo tratado fue el 80% (20/25) (p < 0,01).
El segundo gran agente anti-TNF (infliximab) demostró su efectividad en un extenso estudio multicéntrico, en pacientes adultos, con la administración concomitante de MTX (ATTRACT Study Group)[23,24]. Este año, PRINTO está llevando a cabo un estudio multicéntrico europeo con infliximab en AIJ paralelo al estudio ATTRACT. Hasta el momento contamos con estudios publicados, realizados con un número pequeño de pacientes, que demuestran su eficacia también de forma especial en la forma poliarticular, con una respuesta más pobre en la forma sistémica[31-33].
Más recientemente se han obtenido resultados esperanzadores con la utilización conjunta de etanercept y otros fármacos modificadores de la enfermedad en la AIJ, especialmente en su combinación con MTX[34-37].
El mayor problema de los fármacos anti-TNF es el riesgo de infección por gérmenes intracelulares (histoplasmosis en los EE.UU., tuberculosis en Europa), junto a la posible presentación de sepsis, así como de varicela complicada. Es éste el riesgo que debe hacer valorar bien la indicación de utilización del fármaco y a extremar las medidas de cobertura antibiótica ante procedimientos invasivos.

Lectura rápida

Tratamiento de rescate

Los antiinflamatorios orales, los corticoides orales a dosis bajas o los corticoides intraarticulares se utilizan como tratamiento de rescate, para conseguir una mejoría rápida de los síntomas hasta que el fármaco de fondo inicie su efecto.

Tratamiento anti-TNF-α

La acción del TNF-α puede bloquearse aumentando de forma artificial su número de receptores solubles o mediante la utilización de anticuerpos monoclonales frente a éste.

El etanercept (receptor soluble p75) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la AIJ. Recientemente, se han obtenido resultados esperanzadores con la utilización conjunta de etanercept y otros fármacos modificadores de la enfermedad, especialmente en su combinación con metotrexato.

Lectura rápida

Autotrasplante de células madre

El trasplante de células madre es un procedimiento no exento de riesgos pero indicado en los casos graves que no responden a ningún tratamiento farmacológico.

Conclusión

El tratamiento con agentes biológicos y el trasplante de células madre, antes considerados como tratamientos experimentales, son hoy una realidad.

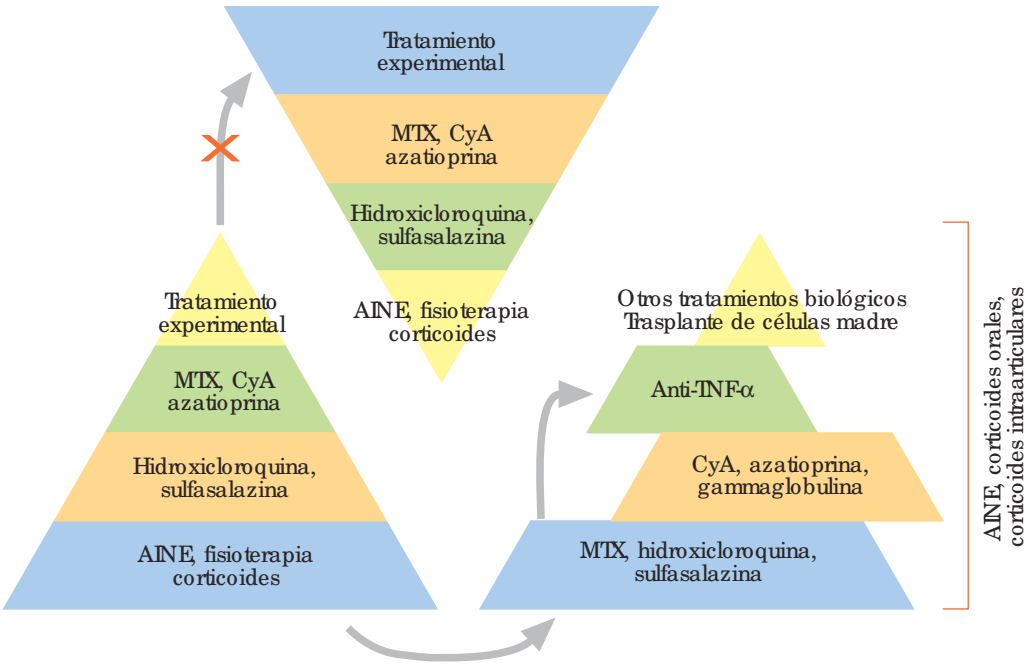

Figura 3. *Variación de la pirámide de tratamiento en los últimos 10 años.*
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; MTX: metotrexato; CyA: ciclosporina; TNF: factor de necrosis tumoral.

Autotrasplante de células madre

El transplante de células madre es un procedimiento no exento de riesgos pero que se indica en los casos graves que no responden a ningún tratamiento farmacológico. La serie europea publicada incluye a 29 pacientes[38,39], de los cuales 15 se encuentran en remisión total y 9 pueden controlarse tras el procedimiento con tratamiento estándar. La tasa de mortalidad está entre el 5 y el 12%. Teniendo en cuenta la experiencia inicial, la preparación del paciente y del producto a trasplantar se ha ido modificando, de manera que los resultados últimos se han optimizado, reduciendo al máximo las complicaciones infecciosas postrasplante.

Conclusión

Si comparamos nuestro esquema terapéutico con la pirámide de tratamiento que se proponía hace una década (fig. 3), no es que hayamos invertido la pirámide iniciando el tratamiento con estrategias más agresivas, sino que nuestra manera de tratar ya no sigue este esquema rígido de menor a mayor agresividad. Aun siendo cierto que comenzamos mucho antes con fármacos modificadores de la enfermedad, en realidad hemos "destruido la pirámide", porque tratamos a cada paciente según su enfermedad individualizada, distinta en cada uno de ellos. El tratamiento con agentes biológicos y el trasplante de células madre, considerados antes como tratamientos experimentales, son hoy una realidad.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

Metaanálisis
Ensayo clínico controlado
Epidemiología

1. Prieur AM. Arthrites inflammatoires chroniques. En: Rhumatologie pédiatrique. Cap. 4. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion, 1999; p. 119-51.
2. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. En: Textbook of pediatric rheumatology. Cap. 12. Philadelphia: WB Saunders Co., 2001; p. 218-321.
3. ●● **Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2002;28:503-30.**
4. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettay E, Glass D, Manners P, et al. (The Task Force for the Classification Criteria). Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. J Rheumatol 1998;25:1991-3.
5. De Inocencio Arocena J. Tratamiento de la artritis crónica juvenil. Evolución y pronóstico. En: Manual práctico de reumatología pediátrica. Cap. VII. Mrl S.L., 1999; p. 185-253.
6. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 2002;109:109-15.
7. ●● **García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, de Inocencio Arocena J. Artritis idiopática juvenil: tratamiento actual y perspectivas terapéuticas. Rev Esp Reumatol 2003;30:338-47.**
8. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344: 907-16.
9. Woo P. Cytokine polymorphisms and inflammation. Pediatric Review. Clin Exp Rheumatol 2000;18:767-71.
10. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsworth DE, Falchuk KR, Weissman BN, et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:167-75.
11. ●● **Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov 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.**
12. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. Clin Exp Rheumatol 1991;9:297-302.

13. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 1999;135:316-20.
14. Seitz M, Zwicker M, Villiger PM. Pretreatment cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cells and serum from patients with rheumatoid arthritis in different American College of Rheumatology response groups to methotrexate. J Rheumatol 2003;30:28-35.
15. 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.
16. Ruperto N, Murray K, Gerloni V, Wulffraat N, Oliveira S, Flacini 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.
17. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schomberg L, et al. An initial evaluation of the efficacy and safety of leflunamide (LEF) in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Arthritis Rheum 2001;44(Suppl):S272.
18. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:1210-4.
19. 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.
20. Eberhard B, Gottleib BS, Weis JE, Milojevic D, Illowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide to triamcinolone acetonide in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46(Suppl 1):1271.
21. Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, Schwab KO. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: Efficacy and effects on cartilage and growth. J Pediatr 1995;127:317-21.
22. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997;337: 141-7.
23. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised Phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999;354:1932-9.
24. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible Th, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis. Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002;46:1451-9.
25. Den Broeder A, Van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29:2288-98.
26. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl II):70-3.
27. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003;48:35-45.
28. Rau R, Sander O, Van Riel P, Van de Putte L, Hasler F, Zaug M, et al. Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein Ro 45-2081 (Lenercept): a double blind, placebo controlled dose-finding study in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30:680-90.
29. ●● **Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;342:763-9.**
30. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:218-26.
31. Elliot MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-α (cA2). Br J Rheumatol 1997;36:589-93.
32. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children. J Rheumatol 2002;29:1111-4.
33. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. Ann Rheum Dis 2003;62:245-7.
34. Schmeling H, Mathony K, John V, Keyßer G, Burdach St, Horneff 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.
35. 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.
36. Russo RAG, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:723-6.
37. Haapasaari J, Kautiainen H, Hannula S, Pohjankoski H, Hakala M. Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:867-70.
38. Kuis W, Wulffraat NM, Petty RE. Autologous stem cell transplantation: an alternative for refractory juvenile chronic arthritis. Rheumatology 1999;38:737-8.
39. Wulffraat NM, Wietse K. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2001;28:929-31.

Bibliografía recomendada

Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2002;28:503-30.

Estudio de revisión actualizado sobre los criterios diagnósticos, epidemiología, diagnóstico diferencial, aspectos especiales y tratamiento de la AIJ (denominada ARJ por los autores). Sigue las recomendaciones de la escuela americana y, por tanto, mantiene hasta cierto punto la aproximación terapéutica escalonada e indica iniciar el tratamiento con AINE.

Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2002;4:452-7.

Excelente actualización sobre el papel de las citocinas proinflamatorias, antiinflamatorias y otros factores en la génesis de la AIJ, basada en trabajos de revisión realizados por el mismo autor en años precedentes y sus propios resultados de investigación básica. Discusión, no sólo del desequilibrio citoquímico en la AIJ, sino también de los errores genéticos que lo condicionan.

García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, de Inocencio Arocena J. Artritis idiopática juvenil: tratamiento actual y perspectivas terapéuticas. Rev Esp Reumatol 2003;30:338-47.

Revisión en castellano del tratamiento de la AIJ. Se analizan fármacos modificadores de la enfermedad diferentes del metotrexato, como la sulfasalazina, e inmunosupresores, como la ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida, leflunamida e inmunoglobulina intravenosa. También se aborda el tratamiento de complicaciones de la enfermedad: síndrome de activación macrofágica, amiloidosis, osteoporosis y retraso del crecimiento.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;342:763-9.

Estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego sobre la utilización de etanercept en niños afectados de AIJ. Se incluyó a 69 pacientes (entre 4 y 17 años) con AIJ poliarticular, con respuesta inadecuada al metotrexato. Se establece la dosis recomendable para niños en 0,4 mg/kg/dosis (dos veces por semana). El etanercept resultó ser claramente más efectivo que el placebo tras 7 meses de estudio.

Wulffraat NM, Wietse K. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2001;28:929-31.

Editorial en el que se recogen los datos de los 29 pacientes con AIJ sometidos a transplante de células madre hasta finales de 2001. Se exponen los resultados y se advierte sobre las variaciones en los procedimientos de preparación del paciente, así como sobre las características del producto a trasplantar. Se anima a realizar estudios europeos colaborativos protocolizados.