

Terapia biológica en la artritis idiopática juvenil

JAIME DE INOCENCIO AROCENA

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

jinoencio.hdoc@salud.madrid.org

Introducción

En reumatología se denomina «terapia biológica» a los fármacos generados mediante ingeniería genética (anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, etc.), cuyo objetivo son moléculas implicadas en el proceso inflamatorio^{1,2}. Su diana terapéutica es absolutamente específica e incluye citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) o IL-6, moléculas coestimuladoras necesarias para la activación de linfocitos T (B7) o receptores de superficie de linfocitos B (CD20).

Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ). Antes de su introducción a principios de los años 2000, un 30-40% de los pacientes con AIJ —un porcentaje mucho más elevado de pacientes con la forma sistémica— eran refractarios a las terapias existentes. Estos fármacos abrieron una nueva vía terapéu-

tica para todos aquellos pacientes que no respondían o no toleraban el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) como metotrexato (MTX), leflunomida o sulfasalazina.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa

El TNF es una molécula proinflamatoria secretada por linfocitos, macrófagos, mastocitos, células endoteliales, etc. que induce la activación de otras células con la consiguiente liberación de citocinas y amplificación de la respuesta inflamatoria. Dada su implicación en la patogenia de las artritis inflamatorias, fue la primera diana terapéutica estudiada y, por tanto, el grupo terapéutico con mayor número de representantes. Dentro de este grupo hay 2 categorías: anticuerpos antirreceptor soluble del TNF (etanercept), que neutralizan la forma soluble pero no la fracción unida a la membrana, y anticuerpos anti-TNF (infiximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol), que neutralizan todas las formas bioactivas del TNF. Todos son de prescripción hospitalaria y se administran vía parenteral (tabla 1).

Indicaciones

Etanercept³ (ETN), infiximab⁴ (IFX), adalimumab⁵ (ADA) y, en general todos los fármacos anti-TNF, comparten la misma indicación: el tratamiento de la AIJ de curso poliarticular refractaria al tratamiento con FAME. En la práctica diaria también se utilizan como uso compasivo para la uveítis asociada a AIJ refractaria al tratamiento habitual, para lo que se utiliza IFX o ADA, y para las artritis relacionadas con entesitis/espondiloartropatías y artritis psoriásica que cursan con afectación axial (columna y/o articulaciones sacroilíacas) donde representan el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz a medio plazo.

No todos los anti-TNF están autorizados para uso pediátrico, como sucede con 2 moléculas muy prometedoras comercializadas recientemente, golimumab⁶, de administración mensual, y certolizumab pegol⁷. En la actualidad, se están realizando ensayos clínicos con ambas moléculas en niños > 2 años con AIJ de curso poliarticular en Europa (golimumab, EudraCT 2009-015019-42) y en EE. UU. (golimumab NCT01230827; certolizumab pegol NCT01550003).

Puntos clave

- Las terapias biológicas no solo han ampliado el arsenal terapéutico de la artritis idiopática juvenil (AIJ), sino que representan una auténtica alternativa al tratamiento convencional de distintas formas clínicas de la enfermedad.
- Los fármacos antifactor de necrosis tumoral (TNF) representan el grupo más numeroso de moléculas y con el que se tiene más experiencia.
- La terapia anti-interleucina-1 (IL-1) y anti-IL-6 ha modificado el tratamiento de la forma sistémica de la enfermedad hasta el punto de que en breve constituirá el tratamiento inicial de elección.
- Abatacept constituye una alternativa terapéutica eficaz para aquellos pacientes con AIJ refractarios tanto al tratamiento convencional, como a la terapia anti-TNF.
- La limitada experiencia que se tiene con estos fármacos y sus efectos secundarios, tanto conocidos (infecciones, reacciones infusionales, etc.) como potenciales (efecto sobre el sistema inmunitario en desarrollo) hace imprescindible que sean utilizados por facultativos con experiencia en su indicación, utilización y monitorización.

Tabla 1. Fármacos biológicos empleados en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil

| Fármaco | Nombre comercial | EMA*. Año autorización | Mecanismo de acción | Estructura | Dosificación y vía de administración | Indicación en reumatología. Ficha técnica EMA |
|--------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------|--|---|---|
| Abatacept | Orencia | 2007 | Antagonista de B7 (CD80/CD86) | Proteína de fusión | 10 mg/kg/4 semanas (máx. 1 g) IV Inicialmente dosis las semanas 0-2-4 | Pediátrica: AIJ poliarticular en pacientes > 6 años Adultos: artritis reumatoide |
| Adalimumab | Humira | 2003 | Anti-TNF | AcMo humano | 24 mg/m ² /15 días (máx. 40 mg) sc. En < 30 kg 20 mg y en > 30 kg 40 mg/15 días | Pediátrica: AIJ poliarticular en pacientes de 4 a 17 años Adultos: AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante |
| Anakinra | Kineret | 2002 | Anti-IL-1 | Antagonista recombinante receptor IL-1 | 1-3 mg/kg/día (máx. 100 mg) sc | Pediátrica: no autorizado, uso compasivo Adultos: AR |
| Canakinumab | Ilaris | 2009 | Anti-IL-1 | AcMo humano | AIJ sistémica: 4 mg/kg/4 semanas (máx. 300 mg) sc CAPS [‡] : 2 mg/kg/8 semanas sc | Pediátrica: CAPS en > 4 años. En AIJ como uso compasivo Adultos: CAPS |
| Certolizumab pegol | Cimzia | 2009 | Anti-TNF | Fragm Fab' de Ac humanizado | 10 a < 20 kg. Dosis de carga de 100 mg c/14 días sc x 3. Dosis de mantenimiento 50 mg/14 días sc. 20 a < 40 kg. Dosis de carga de 200 mg c/14 días sc x 3. Dosis de mantenimiento 100 mg/14 días sc. > 40 kg. Dosis de carga de 400 mg c/14 días sc x 3. Dosis de mantenimiento 200 mg/14 días sc | Pediátrica: no autorizado, uso compasivo Adultos: AR |
| Etanercept | Enbrel | 2000 | Anti-TNF | Proteína de fusión | 0,8 mg/kg/semana (máx. 50 mg) sc | Pediátrica: AIJ poliarticular en pacientes de 2 a 17 años Adultos: AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante |
| Infliximab | Remicade | 1999 | Anti-TNF | AcMo quimérico | 6-10 mg/kg/8 semanas IV (inicialmente dosis a las semanas 0-2-6) | Pediátrica: enfermedad de Crohn. En AIJ como uso compasivo Adultos: AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante |
| Golimumab | Simponi | 2009 | Anti-TNF | AcMo humano | 30 mg/m ² /4 semanas (máx. 50 mg) sc | Pediátrica: no autorizado, uso compasivo Adultos: AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante |
| Rilonacept | Rilonacept Regeneron | 2009 | Anti-IL-1 | Proteína de fusión | 4,4 mg/kg (máx. 320 mg) dosis de carga 2,2 mg/kg/semana (máx. 160 mg) | Pediátrica: CAPS en > 12 años. En AIJ como uso compasivo Adultos: CAPS |
| Rituximab | MabThera | 1998 | Anti-CD20 | AcMo quimérico | 750 mg/m ² (máx. 1.000 mg) IV a las 0 y 2 semanas | Pediátrica: no autorizado, uso compasivo Adultos: AR |
| Tocilizumab | RoActemra | 2009 | Anti-IL6 | AcMo humanizado | < 20 kg 12 mg/kg/15 días IV >20 kg 8 mg/kg/15 días IV | Pediátrica: AIJ sistémica en pacientes > 2 años Adultos: AR |

*Las fechas hacen referencia a la autorización del medicamento en la UE, no a la indicación pediátrica.

AcMo: anticuerpo monoclonal; AR: artritis reumatoide; CAPS: síndromes periódicos asociados a criopirina; EMA: Agencia Europea del Medicamento; IV: vía intravenosa; sc: subcutáneo.

Efectividad

La respuesta de la AIJ al tratamiento se valora mediante un índice de mejoría sintético constituido por 6 variables denominado índice ACR pediátrico⁸ (tabla 2). Para considerar que la enfermedad mejora se requiere un determinado nivel de mejoría (30-50-70-90%) en al menos 3 de las 6 variables, sin que empeore más de una de las 3 restantes en más de un 30%. Este índice permite valorar no solo el porcentaje de pacientes que mejora, sino también cuantificar dicha mejoría. La eficacia de ETN, IFX y ADA es similar, aunque la molécula sobre la que existe más experiencia y publicaciones es, con gran diferencia, ETN. Estos fármacos permiten alcanzar índices de mejoría ACRped50 y 70 a los 3 meses de tratamiento al 60-75% y al 35-50% de los pacientes, respectivamente. Estos porcentajes aumentan a los 6 meses de tratamiento, registrándose mejorías muy significativas –ACRped70– en el 55-70% de los enfermos. La única serie pediátrica española publicada hasta la fecha con ETN obtuvo resultados similares⁹. La respuesta al tratamiento, sin embargo, no es homogénea entre todas las formas clínicas de AIJ, siendo excelente en las artritis relacionadas con entesitis y mucho menos eficaz en las formas sistémicas^{10,11}.

Una vez confirmada la efectividad de la terapia anti-TNF en el tratamiento de la AIJ, se plantean 3 preguntas:

1. *¿Debe administrarse en monoterapia o asociada a MTX?* El IFX debe administrarse siempre con MTX para disminuir la formación de anticuerpos anti-IFX, dado su origen quimérico (25% de la molécula de origen murino). En lo referente al ETN, un estudio abierto reveló que a los 12 meses de tratamiento la respuesta ACRped50 y 70 era un 11 y un 17% superior en quienes habían recibido ETN + MTX que en quienes solo recibieron ETN¹². La combinación ADA + MTX también resultó un 20% superior a la administración de ADA en monoterapia a las 16 semanas⁵. La terapia combinada con MTX, sin embargo, parece aumentar la incidencia de infecciones.

Tabla 2. Componentes del criterio de mejoría de la artritis juvenil de la Sociedad Americana de Reumatología (American College of Rheumatology) o ACR pediátrico⁸

| Variables |
|---|
| Número de articulaciones activas (con artritis) |
| Número de articulaciones limitadas |
| Evaluación global de la actividad de la enfermedad valorada por el médico ^a |
| Evaluación global de la actividad de la enfermedad valorada por el paciente o su familia ^a |
| Capacidad funcional del paciente ^b |
| Reactante de fase aguda ^c |

^aLas evaluaciones globales se realizan utilizando una escala visual analógica de 10 cm con los valores «0» (enfermedad sin actividad) y «10» (enfermedad muy activa) situados en los extremos de la misma.

^bLa capacidad funcional se valora mediante la versión validada al español del cuestionario CHAQ (childhood Health Assessment Questionnaire), que valora distintas actividades cotidianas, como el aseo, la deambulación, la capacidad de prensión o de alimentarse sin asistencia. Las puntuaciones oscilan entre 0 (sin limitación) y 3 (severa limitación funcional).

^cSe puede usar la velocidad de sedimentación globular o la concentración de proteína C reactiva.

2. *¿La falta de eficacia de un primer anti TNF implica que la enfermedad es refractaria a estas moléculas?* No necesariamente. Los pacientes que no responden al ETN pueden responder a los monoclonales IFX o ADA. Asimismo, los pacientes que han respondido al IFX y que han presentado reacciones infusionales que han obligado a suspender el tratamiento se pueden beneficiar de otro anti-TNF.

3. *¿Cuándo se debe suspender el tratamiento?* No hay una respuesta clara. El 69% de los pacientes a quienes se había suspendido el ETN tras permanecer en remisión durante al menos 6 meses recurrían, independientemente del tiempo de inactividad de la enfermedad o de si el tratamiento se había suspendido brusca o progresivamente, disminuyendo la dosis o aumentando el intervalo. La recaída se producía una media de 6 meses después de suspender el tratamiento y el 100% respondió a la reintroducción de ETN¹³.

Seguridad

Los anti-TNF se han mostrado como fármacos seguros, existiendo en la actualidad pacientes que han recibido ETN ininterrumpidamente durante 8 años. Los efectos adversos (EA) más frecuentes son las reacciones locales (tabla 3), las reacciones infusionales y las infecciones respiratorias de vías altas (IRVA), siendo poco frecuentes las infecciones graves (1-3/100 años-paciente)¹⁴. También se ha descrito la aparición de un primer episodio de uveítis o de enfermedad inflamatoria intestinal durante el tratamiento, sobre todo con ETN, el desarrollo de psoriasis y otros EA extraordinariamente infrecuentes (enfermedad desmielinizante) o de significado incierto (desarrollo de autoanticuerpos). No parece que la terapia anti-TNF aumente la tasa de neoplasias en pacientes con AIJ¹⁵.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe descartar la existencia de infecciones latentes (Mantoux y serología de hepatitis) realizando posteriormente un seguimiento clínico y analítico periódico. Los controles deben ser realizados por facultativos con experiencia en el manejo de estos fármacos.

Abatacept

Es una proteína de fusión constituida por el dominio extracelular de CTLA4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico) unido al fragmento Fc de la IgG1¹⁶. Su diana es la molécula B7, sin cuya señal coestimuladora no se pueden activar los linfocitos T. Su indicación es la AIJ poliarticular (tabla 1), siendo también utilizado como uso compasivo para las uveítis asociadas a AIJ refractarias al tratamiento habitual y a terapia anti-TNF.

Efectividad

El 50% de los pacientes que reciben abatacept alcanza el ACRped50 a los 4 meses de tratamiento, logrando el ACRped70 el 28%¹⁶. Esta mejoría se mantiene en el tiempo¹⁷. Es muy interesante observar que los pacientes que no han recibido anteriormente terapia anti-TNF responden mejor al fármaco¹⁶.

Seguridad

Presenta un buen perfil de seguridad con escasas reacciones infusionales e infecciones graves, aunque se ha descrito un caso (entre 153 pacientes) de enfermedad desmielinizante.

Tabla 3. Efectos adversos de la terapia biológica

| Efecto adverso | Comentarios |
|---|--|
| Reacciones locales | Eritema, prurito o dolor en el punto de la inyección. Frecuentes con anakinra, ETN y ADA |
| Reacciones infusionales | Reacciones anafilácticas, angioedema, alteraciones de la PA, cefalea, náuseas, sensación de mareo, etc. Frecuentes con IFX y RTX |
| Infecciones leves | Principalmente infecciones de vías respiratorias altas, ocasionalmente infecciones urinarias. Frecuentes con todos |
| Infecciones graves | Precisan hospitalización (neumonías, pielonefritis) o ponen en riesgo la vida del paciente (meningitis, encefalitis). Descrito un aumento del riesgo de tuberculosis. Las infecciones oportunistas son excepcionales |
| Elevación de transaminasas (> 3 veces el límite superior) | Descrito con todos los biológicos, más frecuente con TCZ |
| Citopenias | Descritas con todos los biológicos. Incluye neutropenia (TCZ y anakinra), leucopenia (RTX) y trombopenia (TCZ) |
| Autoanticuerpos | Descritos con terapia anti-TNF con menor frecuencia que en adultos, títulos bajos, sin repercusión clínica aparente |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | Descrita ocasionalmente con ETN y anakinra |
| Uveítis | Descrito ocasionalmente, más frecuente con ETN |
| Enfermedad desmielinizante | Descrita excepcionalmente con todos los anti-TNF y abatacept |
| Psoriasis | Descrito excepcionalmente con todos los anti-TNF |

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX infliximab; RTX rituximab; TCZ tocilizumab.

Terapia anti-interleucina-1

Se empezó a utilizar en pacientes con AIJ sistémica (AIJs) al confirmar que estos presentaban una sobreexpresión de IL-1¹⁸ revolucionando su tratamiento. La primera molécula empleada fue anakinra, un antagonista del receptor de IL-1, que se utiliza para esta indicación como uso compasivo.

Efectividad

Se dispone de pocos estudios. Inicialmente responden más del 60% de los enfermos¹⁹, aunque las recaídas son frecuentes. La respuesta clínica, cuando existe, es inmediata, motivo por el que algunos autores lo utilizan como terapia inicial de la AIJs²⁰.

Seguridad

El EA más habitual son las reacciones locales que, aunque tienden a disminuir con el tiempo, representan un problema ya que el fármaco se administra a diario. Otros EA incluyen IRVA (infección respiratoria de vías altas), cefalea, neutropenia, anemia y elevación de transaminasas. En un paciente se describió la aparición de enfermedad de Crohn. Posteriormente, se han comercializado otros anti-IL-1, canakinumab, cuyos resultados iniciales en el tratamiento de la AIJs son muy prometedores²¹, y rilonacept¹.

Terapia anti-interleucina-6

Al igual que sucede con la IL-1, la expresión de IL-6 está muy aumentada en pacientes con AIJs²². Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal cuya diana terapéutica es el receptor de IL-6 y cuya indicación es el tratamiento de la AIJs.

Efectividad

En el único ensayo clínico publicado el porcentaje de pacientes con AIJs que alcanzaron el ACRped50 y 70 a las 6 semanas de tratamiento fue del 86 y el 68%, respectivamente²³. A las 48 semanas habían alcanzado estos porcentajes el 94 y el 90% de los pacientes, respectivamente. También se ha utilizado con éxito en pacientes con AIJ poliarticular, alcanzándose índices ACRped70 en el 88% de los enfermos a las 48 semanas.

Seguridad

Los EA más frecuentes son las IRVA y otras infecciones no graves. También se han registrado citopenias, principalmente neutropenia y trombopenia, así como elevaciones de LDH y AST/ALT. En adultos son frecuentes las alteraciones del perfil lipídico.

La utilización en la práctica clínica de estos fármacos en AIJs ha puesto de manifiesto la existencia de 2 poblaciones de pacientes, una que responde a terapia anti-IL-1 rápidamente y de manera continuada, y otra, generalmente con más articulaciones afectadas, en que mejora la sintomatología sistémica persistiendo la articular; esta población parece responder a TCZ²⁴.

Rituximab

Es un anti CD20 muy poco utilizado en el tratamiento de la AIJ. El único ensayo clínico publicado con rituximab (RTX) incluía a 55 niños con AIJs y poliarticular refractaria a FAME y anti-TNF; a las 48 semanas el 70% alcanzaba el ACRped70²⁵. Esta respuesta, sin embargo, se obtenía con una elevada tasa de EA incluyendo reacciones infusionales (31%), infecciones (neumonía en el 14%, por *Pneumocystis* en 6/8), neutropenia (14%) e hipogammaglobulinemia (20%).

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2011;170:157-67.
- Stoll ML, Gotte AC. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Lessons from the adult and pediatric experiences. *Biologics.* 2008;2:229-52.
3. 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.
4. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3096-106.
5. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008;359:810-20.
6. Mazumdar S, Greenwald D. Golimumab. *MAbs.* 2009;1:422-31.
7. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs.* 2010;2:137-47.
8. 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.
9. De Inocencio Arocena J, Merino Muñoz R, Alvarez Madrid C, García-Consuegra Molina J. Efectividad del etanercept en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:354-61.
10. Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs.* 2010;12:367-77.
11. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008;27:67-76.
12. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebs D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:519-25.
13. Remesal A, De Inocencio J, Merino R, García-Consuegra J. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1970-1.
14. ● Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:561-71.
15. ● McCroskery P, Wallace CA, Lovell DJ, Stryker S, Chernyukhin N, Blosch C, et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010;8:18.
16. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008;372:383-91.
17. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1792-802.
18. ●● Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479-86.
19. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:747-54.
20. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, Van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63:545-55.
21. Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II study to evaluate dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012;64:557-67.
22. De Benedetti F, Martini A. Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2005;52:687-93.
23. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008;371:998-1006.
24. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1505-15.
25. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1163-72.

Bibliografía recomendada

Ruperto N, Martini A. Emerging drugs to treat juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Emerging Drugs.* 2011;16:493-505.

Los autores revisan las formas clínicas de la enfermedad y la terapia biológica utilizada hoy día abordando sucintamente nuevas dianas terapéuticas.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinchart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011;63:465-82.

Recomendaciones de tratamiento de la artritis idiopática juvenil de la Sociedad Americana de Reumatología.

Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:561-71.

Revisión en profundidad de la literatura sobre la seguridad y efectos adversos de la terapia biológica utilizada para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil.

Knowlton N, Jiang K, Frank MB, Aggarwal A, Wallace C, McKee R, et al. The meaning of clinical remission in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells identifies distinct disease states. *Arthritis Rheum.* 2009;60:892-900.

Estudio que demuestra que el tratamiento no modifica las anomalías inmunológicas subyacentes aunque se alcance la remisión clínica.