

Artritis Idiopática Juvenil

I. Calvo Penadés, B. López Montesinos.

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitari i Politecnic La Fe.

ANTECEDENTES

La Artritis Idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad del tejido conectivo más frecuente dentro de la Reumatología Pediátrica, considerada actualmente como una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia. Se le reconoce como una de las causas de discapacidad a corto y largo plazo.

Con el nombre de artritis idiopática juvenil (AIJ) se incluye un grupo heterogéneo de artritis idiopáticas que se presentan en la edad pediátrica, por lo tanto no se trata de una enfermedad única sino de un grupo de varias entidades clínicas, con características propias que les hace diferentes entre si y además presentan peculiaridades especiales que le diferencian de la artritis reumatoide del adulto (AR). La artritis como manifestación clínica más frecuente junto con un mayor o menor componente sistémico y la presentación de otros síntomas como exantema, uveítis y serositis, nos permitirá identificar distintas formas de expresión clínica, permitiendo el diagnóstico y clasificación. En ocasiones esta enfermedad cursa con manifestaciones clínicas más inespecíficas por lo que se precisará un seguimiento del paciente, para ir acumulando datos clínicos y biológicos suficientes que nos permitan identificar la forma clínica.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La prevalencia y epidemiología de la AIJ a nivel mundial es muy variable; en concreto se ha detectado una gran variabilidad en la prevalencia de las diferentes formas clínicas de AIJ en distintos países. Así, aunque en el mundo occidental el subtipo más frecuente es la oligoartritis, esta categoría es rara en países como Costa Rica, India, Nueva Zelanda y Sudáfrica, donde predomina la poliartrosis. Algo similar ocurre con la prevalencia de la iridociclitis, que es la principal complicación extra-articular de varias formas clínicas de la enfermedad. A pesar de todo ello existe poca información sobre la epidemiología de la AIJ. Es difícil tener un conocimiento exacto de la incidencia y prevalencia de la AIJ debido a la gran

heterogeneidad de esta enfermedad al comparar distintos estudios⁽¹⁾.

La mayor parte de los estudios se han realizado en pocos países sin intentar comparar la distribución de las categorías de AIJ en distintas partes del mundo. No todos los estudios han seguido la misma metodología, utilizando distintos criterios (EULAR, ACR y otros) que no incluyen los mismos grupos de AIJ por lo que los resultados no son comparables entre si. Por otra, las características de los pacientes incluidos respecto a la edad, es también causa de confusión, ya que hay estudios en los que se incluyen pacientes con un límite de edad máximo de edad distinta, 12, 15, 16 o 18, lo que supone que no son comparables los datos de prevalencia ni incidencia. Basándonos en resultados de estudios europeos y americanos que utilizan métodos similares con poblaciones y procedimientos de identificación bien definidos, los valores de incidencia de la AIJ es de 10 a 20 por cada 100.000 niños en un año. Resultados de un estudio realizado en Finlandia⁽²⁾, la incidencia mínima fue de 18,2 pacientes por cada 100.000 niños, en Suecia 11/100.00⁽³⁾, en Minesota 13,9/100.000⁽⁴⁾, y resultados de un estudio reciente de los países nórdicos, aplicando los criterios de Durban, se encuentra una incidencia de 15/100.000 niños⁽⁵⁾.

Respecto a los resultados de los estudios son muy variables, desde 86 pacientes por cada 100.000 niños en el estudio sueco⁽⁴⁾, 84 por cada 100.000 en Minesota⁽⁵⁾ a las estimaciones más altas de 148 casos por cada 100.000 niños en un estudio Noruego⁽⁶⁾.

Aunque puede aparecer a cualquier edad, considerando la enfermedad en su conjunto, la edad de inicio suele ser bastante temprana de 1 a 3 años, manteniendo una distribución bimodal con un pico a los 2 años y otro entre los 8 y 10 años. En cuanto al predominio de sexos, en la mayoría de los estudios sobre la población caucásica se encuentra una prevalencia femenina de 2-3/1 a diferencia de los varones en el que no se detectan picos tan claramente definidos, aunque en algunas series, se presentan también prevalencias en edades tempranas y un aumento hacia los 9 años, que correspondería a la edad de inicio de las espondiloartropatías⁽⁷⁾.

También hay que considerar las características genéticas de los distintos grupos poblacionales que puedan influir en los resultados de los estudios epidemiológicos. Estudios de AIJ en indios canadienses comparados con pacientes caucásicos atendidos en los mismos hospitales, detectaron un predominio respecto a la presencia del FR y el HLA-B27 y de formas poliarticulares en los indios respecto a los caucásicos⁽⁸⁾.

ETIOLOGIA Y PATOGÉNESIS

Pese a las numerosas investigaciones realizadas y a un mayor conocimiento de sus mecanismos patogénicos, su etiología sigue siendo desconocida. La AIJ puede no ser una enfermedad aislada, sino un síndrome de diferentes causas en el que pueden desempeñar un papel tanto una inmunorregulación anormal como la producción de citoquinas.

Los conocimientos sobre el proceso inflamatorio en la AIJ no difieren de los de otras enfermedades inflamatorias articulares. A nivel molecular, los elementos básicos implicados, son las moléculas del sistema HLA, el receptor de las células T y el antígeno presentado. Las moléculas del sistema HLA, participan en la elaboración del antígeno, forman un complejo con el mismo, lo transportan hasta la superficie celular y lo presentan en la misma. Los antígenos así presentados son reconocidos por determinados linfocitos T, con receptores específicos para estos complejos Ag-HLA, al reconocerlos se activan e inician la puesta en marcha de los mediadores de la inflamación y el reclutamiento de otras células como macrófagos y linfocitos B.

Por lo que hay que destacar sobre la inmunopatología de la AIJ, que la liberación de citoquinas proinflamatorias por macrófagos, se inicia tras el contacto con linfocitos T activados, que las vías de activación que conducen a la producción de TNF- α dependen del estímulo activador de la célula T, y que los mecanismos de destrucción tisular son mantenidos por vínculos proinflamatorios.

Aunque la patogénesis de la AIJ se ha centrado durante mucho tiempo en el papel de los linfocitos T, nuevas evidencias en los últimos años indican que parte de la patogénesis pueda estar mediada por los linfocitos B. Éstos, tienen un papel importante en la regulación del sistema inmune, pues además de producir anticuerpos, como el factor reumatoide, son células presenta-

doras de antígenos que interactúan con otras células mononucleares y contribuyen directamente en las vías inflamatorias.

La AIJ en su forma sistémica será la representación más inflamatoria, con niveles muy elevados de moléculas proinflamatorias principalmente IL-1 e IL-6. Investigaciones recientes dirigidas a conocer las variaciones genéticas en los genes de las citoquinas, demuestran mediante técnicas de microarrays de más de 800 transcritores génicos hiperexpresados en las células mononucleares de los pacientes con AIJ sistémica, la presencia de IL-1b, IL-1R2, las quemoquinas CXCL1, CCR1 y el receptor del complemento C1q son las más significativas^(9,10). Otros trabajos, demuestran los niveles elevados de IL-6, en cantidades que sobrepasan en más de 20 veces al rango de la normalidad y el papel de los complejos IL6- sIL6R en la patogénesis de esta enfermedad. Atribuyéndoseles no solo la presencia de fiebre sino además la elevación de los reactantes de fase aguda la anemia, la trombocitosis, la presencia de osteoporosis y el retraso del crecimiento⁽¹¹⁻¹³⁾. Ambas constituyen en el momento actual las moléculas dianas en el tratamiento biológico de esta forma de AIJ.

CLASIFICACIÓN

Las denominaciones europeas y americana ACJ y ARJ utilizadas durante décadas para hablar de artritis crónicas en la infancia, utilizaban una clasificación que aunque aproximada era distinta, lo que dificultaba notablemente la homogeneidad de resultados de los estudios que se realizaban sobre la enfermedad (Tabla 1). Ambas definían los subtipos en función de las características clínicas durante los seis primeros meses de evolución, se diferenciaban entre ellas en la inclusión de la Espondilitis anquilosante y la Artritis psoriásica en EULAR (European League Against Rheumatism) y no por ACR (American College of Rheumatology), así como en la denominación de Artritis Reumatoide Juvenil a la forma Poliarticular FR positivo por parte de EULAR^(14,15).

Criterios de clasificación

La propuesta de clasificación actual de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) con el objetivo de unificar los criterios europeos y americanos, en 1994 (Santiago de Chile), con revisiones posteriores en 1997 (Durban) y Edmonton en 2001, acuerdan la deno-

Tabla 1. **Criterios de diagnóstico y clasificación de ACR y EULAR (15)**

	Artritis Reumatoide Juvenil (ACR)	Artritis Crónica Juvenil (EULAR)
Edad de inicio	Menos de 16 años	Menos de 16 años
Duración de la enfermedad	Más de 6 semanas	Más de 3 meses
Presencia de artritis	Sí	Sí
Subtipos clínicos tras 6 meses de evolución	Oligoarticular (<5 artc.) Poliarticular (>4 artc.) Sistémica	Oligoarticular (< 5artc.) Poliarticular (> 4 artc.) Sistémica Espondilits Anquilosante Artritis Psoriásica
Exclusión de otras enfermedades	Sí	Sí

minación de la enfermedad como Artritis Idiopática Juvenil⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Definiéndose los criterios para el diagnóstico de la enfermedad, que engloban todas las artritis que comiencen antes de los 16 años de edad, que persistan durante al menos seis semanas, considerándose este periodo de tiempo suficiente para realizar un diagnóstico diferencial y que el diagnóstico precoz de la enfermedad permitiera un tratamiento temprano de la misma y por último la exclusión de otras causas conocidas de artritis. Esta última tiene gran relevancia en la practica clínica diaria, ya que no todo paciente juvenil con artritis, puede diagnosticarse de AIJ (Tabla 2).

El objetivo de estos criterios es tratar de delimitar las distintas formas de expresión clínica que engloba la denominación de AIJ, las formas clínicas o las actualmente denominadas categorías clínicas, especificándose los siguientes términos: Definición de la forma clínica, enumeración de los descriptores, exclusiones específicas y genéricas y definición de los términos utilizados en los criterios. De esta forma, se considera que pueden identificarse siete formas clínicas: sistémica, poliarticular FR positivo, poliarticular FR negativo, oligoartritis persistente, oligoartritis extendida, artritis relacionada con entesitis, artritis psoriásica y artritis indiferenciadas (Tabla 3). La clasificación de la forma clínica, se realizará a los 6 meses de evolución de la enfermedad.

Así, el objetivo principal de esta clasificación es permitir la identificación de grupos homogéneos de niños con artritis crónica para facilitar la investigación de su etiología, patogénesis y epidemiología, así como para la realización de estudios de desenlace (*outcome*) y terapéuticos⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, la clasificación ILAR ha sido objeto de múltiples críticas durante los últimos años; en particular se discute si alguno de los criterios más importantes utilizados para clasificar a los pacientes en categorías homogéneas, como son el número de articulaciones afectas y la presencia de psoriasis, son apropiados para este fin⁽¹⁹⁾. Además se ha propuesto que pacientes con AIJ clasificados en una aparente categoría homogénea caracterizada por la aparición precoz de la enfermedad, su predilección por el sexo femenino, presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en el suero, artritis asimétrica y elevado riesgo de desarrollar iridociclitis crónica se clasifican en la actualidad en diferentes categorías: oligoartritis persistente, oligoartritis extendida, poliartitis y artritis psoriásica⁽¹⁹⁾. Un estudio reciente ha demostrado que la presencia de ANA puede representar un criterio más potente para definir categorías homogéneas de enfermedad que el número de articulaciones afectadas⁽²⁰⁾. A pesar de ello la prevalencia de ANA en niños con AIJ es desconocida y existe una falta de estandarización tanto de los métodos usados para su determinación como para definir el umbral de positividad.

FORMAS CLÍNICAS DE LA ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL (AIJ)

ARTRITIS SISTÉMICA

Definición

La AIJ sistémica se define como la artritis que afecta a una o más articulaciones, que se acompaña o viene precedida de fiebre de, al menos, dos semanas de duración (siendo necesario que se

Tabla 2: **Exclusiones en el diagnóstico de la AIJ**

<p>Artritis infecciosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bacterianas (Tuberculosis, brucella) • Virales • Micóticas • Enfermedad de Lyme <p>Artritis reactivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salmonella • Yersinia enterocolítica • Chlamydia • Campylobacter • Fiebre Reumática y artritis post-estreptocócica <p>Enfermedades hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia • Linfoma • Hemofilia • Drepanocitosis <p>Enfermedades neoplásicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histiocitosis • Neuroblastoma <p>Enfermedades del tejido conectivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico • Dermatomiositis • Esclerodermia y síndromes asociados • Enfermedad Mixta del tejido conectivo • Enfermedad de Sjögren • PAN • Enfermedad de Kawasaki • Granulomatosis de Wegener • Enfermedad Behçet <p>Trastornos osteoarticulares no inflamatorios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epifisiolisis • Osteocondrosis • Distrofia simpático refleja • Traumatismos <p>Enfermedades metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mucopolisacaridosis • Artropatía diabética <p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Síndromes de fiebre periódica • Enfermedad de Castelman • Urticaria vasculitis
--

haya documentado que es diaria por lo menos durante tres días), junto con uno o más de los síntomas /signos siguientes:

- Exantema eritematoso, evanescente y no fijo
- Linfadenopatía generalizada (dos o más grupos ganglionares)
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia
- Serositis

Los criterios de exclusión incluyen: la presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado; artritis que comienza después de los 6 años en un varón HLA B27 positivo; el diagnóstico de una artritis relacionada con entesitis, espondilitis anquilosante, sacroileítis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, o uveítis anterior aguda, en el paciente o en un familiar de primer grado; la presencia de factor reumatoide (IgM) en, al menos, dos ocasiones separadas por tres meses⁽¹⁸⁾.

Los pacientes con AIJ sistémica constituyen aproximadamente un 10 por ciento de la totalidad de niños afectados de AIJ. Sin embargo, es en este grupo donde se encuentran los pacientes más graves, tanto por su afectación articular, como por las complicaciones debidas a una actividad inflamatoria persistente (retraso del crecimiento, osteoporosis severa, amiloidosis entre otras). El estudio de la patogenia de esta forma especial de AIJ ha recibido una especial atención en los últimos años por parte de distintos grupos de investigación. Los hallazgos en este campo han permitido diseñar de una forma más racional la estrategia terapéutica; de aquí que le dediquemos, aún dentro de un curso eminentemente práctico, un apartado especial.

Clínica articular de la forma sistémica

La presencia de artritis es necesaria para poder realizar el diagnóstico de AIJ sistémica. La artritis puede afectar a una o más articulaciones a la vez que comienzan los síntomas sistémicos, o bien, seguir a éstos en semanas o meses. Estos casos son los que presentan cierta dificultad diagnóstica: la fiebre puede estar presente mucho tiempo antes de que aparezca la primera manifestación articular.

Aunque inicialmente se afecten pocas articulaciones, el curso tiende a ser con más frecuencia poliarticular. Es una experiencia común en Reumatología Pediátrica el que los pacientes con artritis más agresivas, más destructivas, que conllevan una mayor discapacidad, se encuentren precisamente en el grupo de la AIJ sistémica. Constituyendo sólo un 10-15%, la AIJ sistémica aglutina a los pacientes más graves.

Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son rodillas, muñecas y tobillos. De igual forma, la afectación de la columna cervical con inflamación de las articulaciones interfetarias, y la afectación de caderas son muy características. La columna cervical aparece inicialmente especialmente rígida a consecuencia de la inflamación, hasta que, en su evolución natural, todas

Tabla 3. **Comparación entre las clasificaciones de Santiago, Durban y Edmonton (17,18)**

Santiago	Durban	Edmonton
Sistémico Definido Probable	Sistémico	Sistémico
Oligoartritis	Oligoartritis Persistente Extendida	Oligoartritis Persistente Extendida
Oligoartritis extendida		
Poliartritis FR negativo	Poliartritis FR negativo	Poliartritis FR negativo
Poliartritis FR positivo	Poliartritis FR positivo	Poliartritis FR positivo
Artritis Psoriásica	Artritis Psoriásica	Artritis Psoriásica
Artritis relacionada con Entesitis	Artritis relacionada con Entesitis	Artritis relacionada con Entesitis
	Otras artritis	Artritis indiferenciadas

las apófisis espinosas se fusionan formando un bloque, pasando de la rigidez a la anquilosis. La afectación de las caderas tiende a ser bilateral y con frecuencia rápidamente destructiva. La articulación subastragalina, los codos y los hombros se afectan más tardíamente. En las formas de afectación difusa podemos ver como se afectan las pequeñas articulaciones de las manos: MCF e IFP, respetando generalmente las IFD, lo cual da a los dedos un aspecto fusiforme.

Habitualmente, al comienzo de la enfermedad, las radiografías muestran sólo un grado moderado de osteopenia y aumento de las partes blandas. A lo largo de la evolución, las líneas interarticulares se hacen más finas, comienzan los fenómenos erosivos a ambos lados de la articulación, y finalmente se produce la desaparición total de la misma con fusión de las dos facetas que la integran. En los pacientes muy evolucionados podemos ver todavía estos cambios, aunque cada vez, gracias a los nuevos tratamientos, son menos las articulaciones que llegan al estadio final de anquilosis.

Manifestaciones extra-articulares frecuentes de la artritis sistémica

Fiebre

La *fiebre*, aunque durante semanas puede no adquirir el patrón característico, acaba siendo siempre una fiebre en picos, de hasta 39-40°C, con uno o dos picos diarios y que no responde al tratamiento antitérmico. De forma también carac-

terística, el dolor de las articulaciones, la postración y la irritabilidad que forman parte del cuadro clínico se incrementan mucho durante el pico febril, y la temperatura, desciende a valores normales o por debajo de lo normal (34,5°-35°C) en los períodos intercrisis. Constatar el patrón de fiebre es esencial para el diagnóstico, de tal forma que, en la práctica habitual, es uno de los motivos de hospitalización de estos niños.

Exantema

El *exantema*, Suele presentarse como maculopapular típico, de predominio en tronco, raiz de extremidades y flexuras, más intenso en las zonas de presión (fenómeno de Koebner). Puede afectar cara, palmas y plantas. Está formado por máculas de 3-5 mm de tamaño, con frecuencia rodeadas de un halo más pálido. Pueden ser coalescentes, dando lugar a áreas grandes eritematosas. Característicamente aparece y desaparece con la fiebre, sin dejar lesión residual. Sólomente es pruriginoso en un 5% de los casos. Si bien el carácter evanescente se toma como una regla, en el niño con enfermedad establecida, de meses, años de evolución, puede hacerse permanente en determinadas zonas (por ejemplo, en cara interna de los muslos, una zona muy frecuentemente afectada).

Linfadenopatía

La presencia de adenopatías generalizadas (en más de dos grupos ganglionares) se encuentra en

un 70% de los pacientes. Los ganglios están aumentados de tamaño, pero son indoloros, desplazables sobre los planos más profundos, como ocurre en la mayor parte de los procesos infecciosos e inflamatorios de los niños.

Además de encontrar ganglios periféricos, mediante ecografía abdominal o TAC podemos poner de manifiesto la existencia de nódulos para-aórticos, retroperitoneales. La afectación de los ganglios mesentéricos puede ser la causa de dolor abdominal.

En el estudio anatomopatológico, estas adenopatías muestran cambios reactivos inespecíficos, con conservación de la estructura general del ganglio.

Hepato/esplenomegalia

Puede verse hasta en un 50% de los casos. El hígado, generalmente no es doloroso a la palpación, y el dolor abdominal secundario a la distensión de la cápsula de Glisson es poco frecuente. Puede haber elevación fluctuante de las transaminasas y hay que tener en cuenta la hepatotoxicidad de muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento, además de la actividad de la enfermedad.

Pericarditis

Es la forma más frecuente de afectación de serosas en la AIJ sistémica. La aparición de derrame pericárdico puede verse mediante ecocardiografía durante las fases activas de la enfermedad, sin que el niño presente síntomas. Aún así, algunos niños, refieren disnea, dolor precordial que puede reflejarse en la espalda, hombro o cuello. La pericarditis puede preceder a los brotes de artritis y volver a presentarse con la aparición de éstos; La presencia de taponamiento no es frecuente aunque posible, y aún menos frecuente la existencia de una pericarditis crónica constrictiva.

Manifestaciones extra-articulares menos frecuentes de la artritis sistémica

Haremos referencia, dentro de su escasa frecuencia, a aquellas especialmente relevantes por la gravedad que comportan.

Serositis: Pleuritis y peritonitis

La aparición de pleuritis asociada a la pericarditis no es rara, presentándose, a veces, grandes derrames pleurales. La inflamación del peritoneo, da lugar a una peritonitis estéril, pero que causa un intenso, difuso dolor abdominal.

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

El síndrome de activación macrofágica (SAM), es una complicación grave, potencialmente mortal, de las enfermedades inflamatorias del niño, sobre todo de la AIJ sistémica. Se caracteriza por la presencia de pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y síntomas neurológicos (obnubilación, convulsiones, coma). Su causa es la activación y proliferación incontrolada de linfocitos T y macrófagos, llevando a una producción masiva de citoquinas pro-inflamatorias.

La presentación clínica es aguda o hiperaguda, con presentación de fiebre alta, no controlable con antitérmicos, se acompaña con frecuencia de síntomas relacionados con afectación del SNC: desorientación, adormecimiento, irritabilidad, cefalea o, si progresa el síndrome convulsiones y coma. En los niños con AIJ sistémica, el comienzo puede simular una sepsis o un brote de su enfermedad, pero característicamente la artritis está ausente y la fiebre no sigue el patrón habitual en picos con períodos de normo/hipotermia. También es frecuente la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías, exantema maculopapular y facilidad para los hematomas y sangrados.

En los datos analíticos encontramos un descenso importante de las tres series sanguíneas, leucocitos, hemoglobina y plaquetas. Elevación de las transaminasas, triglicéridos y LDH, en ocasiones asocia una hiperbilirrubinemia y una disminución de la albúmina. Se desarrolla una coagulopatía en las primeras horas de evolución, con alargamiento del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina, con una hipofibrinogenemia y déficit de los factores de coagulación, junto con una elevación de los productos de degradación de la fibrina y dímero-D. Una caída rápida de la VSG es otro dato característico, al igual que la elevación de la ferritina que puede llegar hasta 10.000 ug/l. La confirmación diagnóstica se consigue mediante la confirmación de hemofagocitosis por parte de los macrófagos en la médula ósea, hígado, ganglios o bazo.

En ocasiones el diagnóstico es dificultoso, ya que la fiebre es una de los síntomas a su vez de la AIJS, es típico también la leucocitosis y trombocitosis, por lo que cuando se desarrolla el SAM, no siempre se alcanza una pancitopenia clásica, y no siempre la hemofagocitosis patognomónica es encontrada, por lo que vale la pena tener en cuenta la propuesta de Ravelli y cols, que propone unos criterios preliminares⁽²¹⁾.

Amiloidosis

Constituye una de las complicaciones más severas, a largo plazo, de la AIJ y más particularmente de la forma sistémica. En esta forma de amiloidosis, la mayor parte del depósito amiloide está constituida por proteína AA, cuyo precursor SAA (serum amyloid A) se comporta como uno de los reactantes de fase aguda. La frecuencia de aparición de esta complicación varía según sea la población estudiada, desde ser inferior al 1% en la población caucásica de Norte América, hasta un 16% en la población turca. No parece haber correlación entre la edad de diagnóstico de la AIJ o los años de evolución de la misma con el desarrollo de amiloidosis secundaria.

Las características clínicas de esta amiloidosis secundaria no difieren de las del adulto, siendo los órganos más severamente afectados el riñón y el tracto gastrointestinal, y realizando el diagnóstico mediante la tinción de Rojo Congo de la mucosa rectal.

El primer tratamiento de la amiloidosis es suprimir la actividad inflamatoria de la enfermedad de base (AIJ sistémica). Gracias a las nuevas terapias hoy disponibles, se ha reducido considerablemente el número de pacientes que mantienen una actividad inflamatoria grave durante períodos prolongados de tiempo⁽⁷⁾.

Datos de laboratorio de la artritis sistémica

No existen datos de laboratorio diagnósticos o patognomónicos de la AIJ sistémica; sin embargo, es la forma de AIJ, en donde vamos a encontrar un aumento más marcado de los reactantes de fase aguda y un perfil hematológico que traduce un proceso inflamatorio activo.

La *anemia* se da en prácticamente todos los casos, salvo que la enfermedad tenga muy poca repercusión sistémica. Como en otras enfermedades inflamatorias, se trata de una anemia multifactorial resultado de una eritropoyesis ineficaz por una mala utilización del hierro, y que puede verse agravado por un déficit de hierro real por un aporte nutricional deficiente o por pérdidas a través del tracto gastrointestinal. La eritropoyesis ineficaz puede atribuirse, en gran parte, como veremos en el capítulo siguiente, a la acción de IL-6, especialmente elevada en este tipo de AIJ. Los niveles de ferritina, no nos sirven en este caso para diferenciar una anemia por déficit de hierro de la anemia por error en su utilización, ya que, como reactante de fase aguda, la vamos a encontrar elevada la mayor parte de las veces.

La *leucocitosis* y la *neutrofilia*, puede alcanzar cifras altas, de hasta 75×10^9 si bien el rango más habitual es entre 20.000-30.000 leucocitos. La *trombocitosis* es el rasgo más prominente, con cifras plaquetarias que oscilan entre 500.000 y 800.000 plaquetas (en algunos casos más de 1.000.000 plaquetas/ml). La presencia de leucopenia es posible, pero siempre debe alertar sobre otro posible diagnóstico.

Los *marcadores inespecíficos de inflamación* están característicamente elevados: VSG, PCR, factores del complemento, ferritina, IgG.

OLIGOARTRITIS

Definición

Presencia de artritis que afecta a un número no mayor de cuatro articulaciones, de 1 a 4 durante los 6 primeros meses de la enfermedad. En esta forma se distinguen dos subcategorías:

- Oligoartritis persistente: Afecta como máxima a 4 articulaciones durante toda la evolución de la enfermedad.
- Oligoartritis extendida: afecta a un total de 5 o más articulaciones tras los 6 meses de evolución de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta las exclusiones:

- Psoriasis o historia familiar de psoriasis en un familiar de primer grado.
- Artritis en un paciente varón con HLA-B27 positivo y comienzo de artritis después de los 6 años de edad.
- Espondilitis anquilosante, artritis-entesitis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis anterior aguda, síndrome de Reiter, historia familiar en primer grado de una de estas formas.
- Presencia de Factor reumatoide positivo.
- Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

Estudios epidemiológicos de diversos tipos indican que la proporción de casos de AIJ con la forma de inicio oligoarticular es la más frecuente. Con respecto a la incidencia, el porcentaje del total registrado como AIJ por 100.000 niños en diferentes periodos se encuentra entre 48% (Francia) y el 76% (Finlandia). Las cifras de prevalencia oscilan en clínicas especializadas entre un 35 a un 75%. La amplitud de estos intervalos parece revelar la importancia del consenso en los criterios de clasificación, al igual que el considerar las diferencias geográficas. Debidas a particularidades ambientales y raciales. Respecto a la distribución del sexo dos tercios son niñas y el pico de la distribución por edades está entre los 1 y 3 años.

Manifestaciones articulares

Las articulaciones que mayormente se afectan son las extremidades inferiores, principalmente la rodilla y en menor proporción los tobillos. Con menor frecuencia se afectan las articulaciones de los pies o de las extremidades superiores. En casos con 2 a 4 articulaciones afectas la distribución suele ser unilateral o asimétrica.

Formas evolutivas de la oligoartritis

Oligoartritis persistente

Puede presentarse como primera manifestación, o bien con la aparición de un brote que puede presentarse varios años después del debut, manteniendo un curso oligoarticular o bien con persistencia de brotes repetidos de una misma articulación a lo largo de los años con refractariedad al tratamiento, en este último caso presentará una repercusión funcional de la articulación afecta. En estudios de pronóstico el 41% de pacientes de inicio oligoarticular a los 10 años del debut todavía presentaban una artritis activa.

En un estudio de 207 pacientes con AIJ de inicio oligoarticular comprueban que la afectación de la rodilla no está relacionada con mal pronóstico, mientras que la presencia de 2-4 articulaciones afectas desde el debut, está considerado como factor predictivo a una evolución a poliarticular⁽²²⁾.

Oligoartritis extendida

Supone según distintos estudios entre un 46% a un 55% respectivamente. Este subgrupo presenta grandes similitudes con las formas poliarticulares y sistémicas, con un alto porcentaje de erosiones articulares y menor porcentaje de afectación de uveítis respecto a la oligoarticular persistente.

Un análisis longitudinal del curso de la AIJ de inicio oligoarticular en los primeros seis años, asocia un alto porcentaje de complicaciones articulares y oculares (50% extensión, 30% erosión y un 40% uveítis)⁽²³⁾.

Manifestaciones extra-articulares frecuentes

Uveítis anterior o iridociclitis

Es considerada como la manifestación extraarticular más importante en la AIJ oligoarticular. Se presenta con una frecuencia aproximada entre un 15-20% respecto al 5% en la forma poliarticular.

Habitualmente la artritis precede al desarrollo de la uveítis, ésta suele aparecer entre los 5 y 7 años siguientes del inicio de la enfermedad articular, aunque por lo general, el máximo riesgo de

aparición de uveítis tiene lugar en los 2 años siguientes a la aparición de la artritis. En un 6% de los casos, la uveítis puede preceder a la de la artritis y en raras ocasiones, aparece en ausencia de artritis al cabo de largo periodo de seguimiento, dificultándose el diagnóstico en estas formas de presentación. A pesar de ello los niños con AIJ siguen expuestos a presentar uveítis hasta la edad adulta, así existen aportaciones de uveítis diagnosticadas más de 20 años después de la aparición de la artritis. La uveítis no suele tener un curso paralelo a la actividad articular, es más común que la evolución sea independiente. La afectación ocular es bilateral en el 70-80% de los casos, así pacientes con afectación unilateral, pueden desarrollar después del primer año de evolución una afectación bilateral.

Es importante hacer mención a la importancia de los ANA como marcador serológico y el papel del antígeno de histocompatibilidad. Estudios recientes han encontrado que el antígeno de histocompatibilidad (HLA) DR5, y en especial el HLA DRB1*1104 y el DR8 son un factor de riesgo y el HLA DR1 es considerado como un factor protector

La inflamación ocular en la mayoría de los pacientes es sintomática, pero en ocasiones se puede presentar sin sintomatología acompañante, es por ello que con frecuencia es difícil determinar el momento exacto de presentación, ello resalta la necesidad de la exploración del oftalmólogo con lámpara de hendidura y la aplicación de un protocolo en el seguimiento (Tabla 4)⁽²⁴⁾.

POLIARTRITIS

Definición

Poliartritis FR negativo

Artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. La prueba del FR es negativa.

Poliartritis FR positivo

Artritis que afecta a 5 o más de 5 articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. La prueba del FR es positiva, al menos con 3 meses de diferencia entre ellos, durante los 6 meses de inicio de la enfermedad.

Exclusiones:

- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en familiar de primer grado
- Artritis de comienzo después de los 6 años en varón HLA-B27 positivo
- Espondilitis anquilosante, artritis asociada a entesitis, sacroilitis asociada a enfermedad

Tabla 4 **Monitorización de la uveítis. Guía para la detección de uveítis en los pacientes con AIJ** (24)

Riesgo	Tipo ANA	Edad	Debut	Duración
Alto	Oligo o poli	+	< 6 años	< 4 años
Moderado	Oligo o poli	+	< 6 años	> 4 años
Bajo	Oligo o poli	+	< 6 años	> 4 años
Moderado	Oligo o poli	+	> 6 años	< 4 años
Bajo	Oligo o poli	+	> 6 años	> 4 años
Moderado	Oligo o poli	-	< 6 años	< 4 años
Bajo	Oligo o poli	-	> 6 años	No aplicable

Exámenes oftalmológicos en Niños con Artritis Idiopática Juvenil(24)

- Riesgo Alto: control cada 3-4 meses
- Riesgo Moderado: control cada 6 meses
- Riesgo Bajo: control cada 12 meses

inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda, o historia de una de estas enfermedades en el paciente o en familiar de primer grado.

- Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

La poliartritis representa el 30% aproximadamente de todas las AIJ, correspondiendo el 10% a la forma FR (+) y el 20% a la forma FR (-). La enfermedad afecta a las niñas con una relación 3:1 respecto a los niños. La edad de comienzo sigue un patrón bifásico, con un pico temprano entre el primer y cuarto año de vida y otro pico tardío, que comienza alrededor de los 14 años, considerado como el equivalente en la infancia de la Artritis Reumatoide del adulto y un tercer comienzo entre los 6 y 9 años de edad, con características clínicas indeterminadas.

Marcadores inmunogenéticos

El FR es el principal marcador inmunogenético de esta enfermedad. La presencia de los ANA positivo, se observa en el 40-50% de los pacientes, casi siempre niñas, con edad de comienzo de la enfermedad antes de los 6 años y pertenecientes a las formas FR (-).

Los genes de clase II, HLA-DR 1 y HLA-DR4 se asocia con la AIJ poliarticular, en concreto el HLA DR4 (DRB1*0401) tiene una fuerte asociación con la forma poliarticular FR (+). Estos datos junto la relación recientemente conocida entre la positividad de los anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y la AIJ poliarticular FR (+), refuerza la hipótesis que esta forma clínica es idéntica a la AR del adulto(25,26).

Manifestaciones clínicas articulares

Poliartritis FR positivo

El patrón articular es simétrico afectándose las grandes articulaciones, rodillas, muñecas, codos y tobillos y las pequeñas articulaciones de manos y pies. Es característica en las fases iniciales la presencia de sinovitis dorsal de los carpos junto con sinovitis de los extensores de las manos. La IFP del primer dedo y las MCF e IFP del segundo y tercer dedos se afectan frecuentemente en relación al resto de MCF e IFP. También la artritis de tonillo y tenosovitis de uno o más dedos es frecuente al inicio de los síntomas. La artritis de cadera, si se presenta precozmente, es considerada marcador pronóstico. La columna cervical y las temporo-mandibulares se afectan precozmente.

Poliartritis FR negativo

Un 50% de los casos afecta a niños entre 6 y 9 años y presenta una poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, es similar a la forma anterior aunque con mejor pronóstico a largo plazo.

Un 20% se presenta aproximadamente en niños entre 2 y 6 años, la artritis suele presentar importantes signos inflamatorios con tumefacción, dolor y limitación a la movilidad de la articulación afecta. Asocian fiebre moderada, con poliadenopatias y en ocasiones hepatoesplenomegalia que recuerda a las formas sistémicas.

Otro 20% se presenta en niñas, entre 2 y 4 años con artritis leve e intermitente, con distribución asimétrica y de localización principalmente

en miembros inferiores. Los ANA son positivos en el 50% de los casos y hay uveítis anterior crónica entre un 5-10%.

Manifestaciones clínicas extraarticulares

La uveítis anterior crónica asintomática se presenta entre un 5-10% de los pacientes, asociada a la presencia de ANA y ausencia de FR +.

La presencia de nódulos reumatoides en estas formas se encuentra entre un 5 al 10% y se asocia a la positividad del FR.

La osteoporosis localizada o global es una manifestación importante en las formas de larga evolución.

Radiología

En el primer año de evolución, si la enfermedad esta activa, pueden aparecer erosiones óseas. El pannus destruye inicialmente la zona cartilaginosa, por lo que las erosiones óseas pueden no objetivarse en la radiografía convencional y sin embargo visualizarse en una resonancia magnética. En ocasiones la destrucción ósea puede dar lugar a una resorción ósea total o parcial de algunos huesos. En casos de evolución prolongada, la anquilosis ósea especialmente en el carpo y en columna cervical se puede encontrar⁽⁵⁾.

ARTRITIS PSORIASICA

Definición

Se define como la presencia de artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de:

- 1) Dactilitis
- 2) Lesiones ungueales (piqueteado u onicolisis)
- 3) Historia familiar de psoriasis en un familiar de primer grado.

Excluyendo: La presencia de artritis en varón mayor de 6 años con HLA B27 positivo, el diagnóstico de una artritis relacionada con entesitis, espondilitis anquilosante, sacroileítis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, o uveítis anterior aguda, en el paciente o en un familiar de primer grado, presencia de FR positivo y artritis sistémica. Teniendo en cuenta siempre los descriptores de esta enfermedad, ya enumerados y que tendrán importancia para definir este grupo de enfermos.

La psoriasis afecta de 1-3% de la población general y solamente entre el 20 al 30% de los pacientes asocian artritis. En la población pediátrica la prevalencia es en gran parte desconocida, debido a la dificultad en las inclusiones de los pacientes, como ya se ha hecho referencia anteriormente. Además también hay que considerar

los distintos criterios utilizados para el diagnóstico, lo que hace que los resultados sean muy variables, según las series consultadas, se recogen prevalencias entre un 2-15% de los niños con artritis crónica. En las series que han utilizado los mismos criterios diagnósticos, los resultados están aproximadamente en el 7% de los casos de niños con artritis crónica. Ocurre con mayor frecuencia en niñas en una relación aproximada de 2,6 por cada niño. La edad de la mayoría de los casos al inicio de la artropatía se encuentra entre los 7 y 11 años y de la psoriasis entre los 9 y 13 años, aunque puede haber niños o niñas con edad menores o mayores al momento de la primera manifestación⁽²⁶⁾.

Manifestaciones clínicas articulares

La artritis afecta a grandes o pequeñas articulaciones de forma asimétrica. No es infrecuente la presencia de artritis con marcados signos inflamatorios en las interfalángicas, de forma que en los pacientes de corta edad, a veces resulta difícil valorar si se trata solamente de una artritis, que por su carácter desborda la zona articular, o si hay además componente de dactalitis, otras veces la dactilitis acompañante es manifiesta.

Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son las rodillas y la interfalángicas, seguidas de muñecas y codos, la cadera se pueden afectar de forma más tardía. También se puede afectar la columna cervical que puede ser tal que lleve a una fusión del arco posterior. La afección de la columna lumbar, habitualmente asociada a sacroileítis se desarrolla generalmente en los pacientes de inicio tardío de la enfermedad con presencia del HLA B27 en un 10 a un 40% de los pacientes pediátricos.

El inicio poliarticular no es frecuente, pero cuando ocurre, no suele cursar con un número elevado de articulaciones afectas y sigue conservando el patrón de asimetría y de artritis de grandes y pequeñas articulaciones.

El patrón evolutivo habitual es el de una oligoartritis extendida, de forma que pueden pasar años, con tratamiento, sin que se afecten más de cuatro articulaciones, y a distintos intervalos de tiempo se van sumando otras articulaciones. Lo más frecuente es su persistencia en la edad adulta.

Manifestaciones clínicas extraarticulares

Lesión dérmica

Generalmente los pacientes con artritis psoriásica tienen la artritis como primera manifestación

y después la psoriasis (40-50%), en muy pocos casos, la presentación es simultánea (10%). La aparición de la psoriasis ocurre con más frecuencia, alrededor de los 2 años de evolución de la artritis aunque en ocasiones el intervalo puede ser mayor de 14 años.

Las lesiones cutáneas no difieren de los pacientes con psoriasis sin artritis, ni de la de los pacientes adultos. La psoriasis vulgar es la lesión más frecuente en el 83% durante el seguimiento, menos frecuente es la psoriasis guttata (en gotas) en el 30%, y excepcional la pustulosa <2%. La evolución de la lesión dérmica sigue un curso independiente de la articular en la mayoría de los pacientes.

Entesopatía

En algunos casos puede cursar con entesitis, indistinguible de las encontradas en las espondiloartropatías. Es más frecuente en los pacientes de inicio tardío. La entesitis, si aparece en el niño, de inicio temprano, lo habitual es que no lo haga antes de los 6-8 años de edad. Las localizaciones son las habituales de las entesitis, fascitis plantar a nivel del calcáneo y la inserción del tendón de Aquiles, y con menor frecuencia las tuberosidades anteriores de las tibia y los trocánteres mayores.

Uveítis

La uveítis anterior es común en el niño con artritis psoriásica. La forma crónica es indistinguible uveítis anterior de la AIJ oligoarticular, a menudo es bilateral, y afecta a niños con artritis de inicio precoz y con positividad de los ANA, aunque puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad.

Manifestaciones sistémicas

La presencia de fiebre, pericarditis, enfermedad inflamatoria intestinal y amiloidosis es excepcional y puede acompañar a formas especialmente graves.

El síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteitis) y CRMO (ostomieliitis crónica multifocal recurrente) han sido postuladas, como parte del espectro de la enfermedad de la artritis psoriásica. Manifestaciones cardíacas como la insuficiencia aórtica y el prolapso de la válvula mitral también han sido descritas.

Marcadores inmunogenéticos

Los ANA son positivos en las 2/3 partes de los pacientes y el factor reumatoide es negativo.

Se ha constatado en diversos trabajos la asociación de la enfermedad a determinados antígenos de histocompatibilidad. La asociación entre HLA-A2, HLA B-17, HLA-DR1 y HLA-DR6 en la forma típica, el HLA-DR5 y HLA-DRw8 en la forma oligoarticular y el HLA-B27 en los niños de inicio más tardío. Las asociaciones encontradas han sido poco significativas. Respecto al estudio molecular el hapotipo HLA-DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05 predispone a la enfermedad y DRB1*04, DQA1*03 y DQB1*03 parece tener efecto protector^(27,28).

Formas clínicas de presentación

A pesar de que la artritis psoriásica es considerada como una entidad definida en la infancia, existen distintas formas de presentación con características clínicas que les diferencia.

La forma más frecuente de presentación es en forma de una artritis oligoarticular, asimétrica que afecta a grandes y pequeñas articulaciones, acompañada frecuentemente de dactilitis, con evolución poliarticular, con riesgo de padecer uveítis crónica, con ANA positivos, Factor Reumatoide negativo y HLA-B27 negativo, con pico máximo entre los 8-10 años.

Otro grupo de pacientes, presenta características superponibles a la AIJ Oligoarticular, con un marcado predominio femenino, de inicio en edades muy tempranas, riesgo de uveítis, ANA positivo, FR negativo, HLA B27 negativo, que además cursa con psoriasis, pero como siempre en los niños la psoriasis puede presentarse tardíamente, por lo que suele ser clasificada como AIJ oligoarticular de inicio.

El último grupo sería el más reducido y se trata de aquellos niños con artritis psoriásica que asocian artropatía y entesopatía, con elevada proporción de HLA-B27 positivo, que si no presenta psoriasis pueden ser clasificados como artritis entesitis. En caso de que se manifestara la psoriasis, se tendría que clasificar en Artritis indiferenciadas, porque en ese momento ya no cumpliría criterios para ninguna categoría.

ARTRITIS ASOCIADA A ENTESITIS

Definición

Se define al paciente que presenta artritis asociada a entesitis, además se podrá clasificar en esta categoría cuando el paciente presente artritis o solamente entesitis, siempre que se acompañe de al menos 2 de las siguientes características:

- 1) Presencia de o historia de dolor sacroiliaco y/o dolor lumbosacro inflamatorio.

- 2) Presencia de HLA-B 27 positivo.
- 3) Comienzo de artritis en un varón de 6 o más años de edad.
- 4) Uveítis anterior aguda (sintomática).
- 5) Historia familiar en primer grado de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

Siempre que excluya la presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado, un FR positivo o síntomas propios de la categoría sistémica de AIJ.

La entesitis junto la presencia de artralgia/artritis constituyen dos signos guías que junto con la negatividad de los marcadores biológicos de otras formas de AIJ (FR y ANA), permiten identificar con bastante aproximación a estos pacientes sin necesidad de recurrir al HLA-B27. Sin embargo, en estos últimos niños la disponibilidad de esta determinación ha permitido evaluar series más amplias de pacientes lo que ha permitido mejorar la sensibilidad y especificidad del antiguo síndrome SEA y definir la actual artritis relacionada con entesitis⁽²⁹⁾.

Marcadores inmunogenéticos

La asociación entre HLA-B27 y Espondiloartritis juvenil definida según los criterios de Nueva York o del Grupo Europeo para el estudio de Espondiloartritis (ESSG), es tan marcada como en el adulto⁽³⁰⁾. También se ha encontrado una mayor asociación del HLA-DRB1*08 y LMP-2A en la población mejicana, en la que se detecta una presentación más agresiva⁽³¹⁾. Habrá que valorar en los trabajos que se vayan obteniendo, respecto a la presencia de HLA-B27 en pacientes clasificados según los criterios de Edmonton de ILAR, para ver si existen variaciones respecto a los clasificados como Espondiloartritis juvenil.

Manifestaciones clínicas articulares y entesitis

Artritis

La forma más habitual de inicio es una oligoartritis asimétrica, que afecta a rodillas, tobillos o tarsos. La presencia de tarsitis, es muy característica y produce una discapacidad moderada, en ocasiones no refieren molestias espontáneas, pero se pone de manifiesto al explorar esta zona. En su evolución, es frecuente que reaparezca la actividad inflamatoria con nuevas localizaciones de la artritis, y que tras años de evolución, finalice adoptando un patrón oligoarticular extendida.

Con menor frecuencia, el inicio se puede manifestar con la participación poliarticular, con participación de grandes y pequeñas articulaciones, siempre de predominio en extremidades inferiores, asociando dolor de caderas en la presentación aguda. La fiebre moderada con cierta alteración del estado general puede acompañar a la sintomatología articular, junto con una marcada incapacidad funcional. En ocasiones también puede afectarse alguna articulación de las extremidades superiores, principalmente el hombro, el codo y la muñeca casi en la misma proporción. Los pacientes en los que desde el inicio hay un mayor número de articulaciones afectadas, tienen más posibilidad de desarrollar una actividad persistente y de peor pronóstico a largo plazo.

Las manifestaciones axiales con dolor en sacroiliacas pueden tardar años en presentarse, el dolor cervical, con moderada limitación de la movilidad, puede presentarse desde los primeros síntomas de la enfermedad.

En una serie de 35 pacientes, en los que se recogen las manifestaciones articulares en el primer año de evolución, la rodilla se afectó en el 100% de los casos, la entesopatía se presentó en el 82,9%, la afectación tarsal en el 71,4% y la afectación lumbar o sacroiliaca se presentó en el 11,4% de los pacientes⁽³¹⁾.

Entesitis

La localización aquilea es la entesitis más frecuente, también la fascia plantar, la inserción del tibial posterior al escafoide, otros tendones como la inserción rotuliana a la rótula y tibial anterior, se pueden presentar en el niño y con menor frecuencia la afección isquiática y trocántera.

La entesitis puede ser la primera manifestación de la enfermedad, puede presentarse en la evolución de la artritis, tanto acompañando a los síntomas articulares, como en momentos en los que las manifestaciones articulares estén controladas. La entesitis puede ser muy persistente y dolorosa, con escasa respuesta al tratamiento con AINE.

Manifestaciones osteoarticulares

Osteitis

Al igual que en el adulto, la osteitis se presenta en las zonas del hueso afectadas por la entesitis, se manifiesta en niño principalmente en el pie, a nivel del calcáneo y el escafoide, la presencia de edema óseo y esclerosis en forma de periostitis o de entesofitosis, es detectable con las pruebas de imagen.

Tarsitis anquilosante

Manifestaciones clínicas y radiológicas que ocurren en el pie y que incluyen: sinovitis, entesitis y tenosinovitis como síntomas de inflamación y periostitis, entenositosis y anquilosis como proliferación ósea, y fusión ente los huesos del carpo en las formas graves. Cursan con dolor y tumefacción alrededor de los maleolos, tendón de aquiles, tobillo, tarso y frecuentemente las metatarfalangicas, con curso persistente.

Se puede presentar de forma aislada sin acompañarse de otras localizaciones, como se ha constatado en estudios de seguimiento a largo plazo, y en otras ocasiones se puede presentar junto a afectación axial y periférica⁽³²⁾.

Componente axial

El dolor sacroiliaco o raquideo de características inflamatorias, con limitación de la movilidad lumbar y maniobras sacroiliacas positivas, no suelen aparecer hasta varios años después del inicio de la enfermedad y que seguirá en la edad adulta. Esta es la razón por lo que en la gran mayoría de los pacientes, no se puede establecer el diagnóstico de Espondiloartritis Juvenil, según los criterios de Nueva York, hasta transcurridos varios años de evolución de la enfermedad.

En ocasiones, no todos los pacientes con Artritis-Entesitis van a desarrollar una sintomatología axial, ni en la edad adulta. Algunos pacientes desarrollan una sacroilitis radiológica, con progresión escasa a otras estructuras axiales, y otros desarrollaran una Espondiloartritis típica en la edad adulta.

Manifestaciones clínica extraarticulares

La presentación de una uveítis anterior aguda es poco frecuente en la infancia, siendo más típica su aparición a partir de los 16 años.

La osteoporosis y la afectación de la curva de crecimiento no es tan importante como en las formas poliarticulares y sistémicas, ya que la enfermedad se manifiesta en muchos pacientes, cuando ya han alcanzado la talla esperada.

En cuanto a otras manifestaciones extraarticulares, como las pulmonares o cardiacas relacionadas con la Espondiloartritis del adulto son excepcionales en la infancia, aunque en algunos estudios con eco-doppler, se ha detectado una mayor prevalencia de miocardiopatía y de insuficiencia aortica.

PRONÓSTICO

Hoy en día se sabe que el pronóstico de la AIJ no es tan bueno como se creía, datos recientes muestran que muchos niños no logran la remisión de la enfermedad. Así, estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que entre un 40-50% de pacientes con oligoartritis y entre un 50-70% de pacientes con artritis sistémica o poliartitis continúan con actividad de la enfermedad en la edad adulta. Entre un 25-50% de estos pacientes necesitaran cirugía mayor, prótesis de cadera o de rodilla^(33,34). Existen diversos trabajos que intentan identificar variables clínicas tempranas o marcadores genéticos capaces de predecir el curso y el pronóstico de la enfermedad, son considerados indicadores de mal pronóstico la positividad del FR, la presencia de anti-CCP, HLA-DR4 y la afectación de pequeñas articulaciones en las formas poliarticulares, o bien en las formas sistémicas, la cortidependencia, la trombocitosis >600.000 o la presencia del gen del factor de inhibición de migración del macrófago G-C, todo ello, con el objetivo de reconocer al paciente con AIJ que requiere desde su inicio de la enfermedad una terapia precoz y mas agresiva⁽³⁵⁻³⁶⁾.

Es importante hacer referencia a la mortalidad de los pacientes con AIJ va a ser entre un 0,4 a 2%, especialmente en pacientes sistémicos, siendo las principales causas el síndrome de activación macrofágico (SAM) y la amiloidosis.

SISTEMÁTICA DE EVALUACION EN LA AIJ

La evaluación sistematizada de la actividad en la AIJ es imprescindible para poder cuantificar la inflamación articular y su repercusión sistémica, lo que nos permite detectar grados subclínicos de inflamación que, de otra forma, podrían pasar desapercibidos en la exploración física.

Actualmente se recomienda realizar un seguimiento frecuente y una valoración periódica y sistemática de un conjunto mínimo de parámetros para poder determinar, sobre datos objetivos, si se ha conseguido el objetivo terapéutico de inactividad y/o remisión de la enfermedad. Una artritis persistentemente activa, aún en bajo grado, se asocia a un mal pronóstico y es un marcador importante de discapacidad⁽³⁷⁾.

Para realizar la evaluación continuada (actividad, daño estructural y función) en un paciente diagnosticado de AIJ, disponemos de un "con-

junto indispensable de medidas", validadas y estandarizadas por grupos de colaboración internacional.

Parámetros de actividad de la enfermedad

1) Presencia de Manifestaciones Sistémicas. Fiebre, erupción, poliadenopatías, esplenomegalia, serositis, astenia, irritabilidad (atribuibles a la enfermedad).

2) Presencia de Artritis. Tumefacción en una articulación, o presencia de dos o más de los siguientes signos: limitación de la movilidad, dolor (espontáneo o a la presión) y aumento de calor local.

Recuentos articulares (Nº total de articulaciones 76/78)

- Número de articulaciones dolorosas
- Número de articulaciones tumefactas
- Número de articulaciones limitadas
- Número de articulaciones "activas"
- Número de articulaciones con limitación de la movilidad y dolor

3) Escala analógica visual de los padres y/o niño mayor (evaluación global de la enfermedad y escala de dolor), medida de 0-100 mm.

4) Escala analógica visual del médico (evaluación global de la gravedad de la enfermedad), medida de 0-100 mm.

5) Uveítis Activa (Exploración Oftalmológica con lámpara de hendidura: presencia de células inflamatorias en cámara anterior)

6) Reactantes de fase aguda: Velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, ferritina.

Cuestionario de salud infantil: chaq (childhood health assessment questionnaire)

La mayor parte de las valoraciones clínicas utilizadas hoy en día para evaluar la situación de la enfermedad, en particular los cuestionarios de capacidad funcional y de calidad de vida relacionada con la enfermedad, son extensos y complejos⁽³⁸⁾, por lo que raramente se utilizan en la práctica diaria para evaluar la respuesta terapéutica y el curso de la enfermedad a lo largo del tiempo. Muchos autores recomiendan la utilización habitual en la práctica clínica de medidas cuantitativas, ya que mejoran la calidad de los cuidados al paciente. Para favorecer la utilización de medidas cuantitativas estandarizadas de desenlace en la práctica diaria es necesario desarrollar instrumentos que sean sencillos, fáciles de aplicar y de naturaleza multidimensional. Para permitir la comparación de los desenlaces entre

distintos centros dichas medidas deben ser acordadas, traducidas, adaptadas transculturalmente y validadas en diferentes idiomas de acuerdo a guías internacionales⁽³⁹⁾.

Recientemente se ha desarrollado una nueva herramienta que permite la evaluación multidimensional de la enfermedad en niños con AIJ, denominada Evaluación Multidimensional de la Artritis Juvenil o JAMAR⁽⁴⁰⁾ (*Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report*). El JAMAR incluye: la Escala de Funcionalidad de Artritis Juvenil (JAFS, *Juvenile Arthritis Functionality Scale*), con una puntuación que oscila entre 0 y 45, y la Escala de Calidad de Vida en Reumatología Pediátrica (PRQL, *Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale*), que oscila entre 0 y 30. El JAMAR también incluye 3 escalas analógicas visuales de 21 círculos (escala 0-10) para valorar el bienestar, la intensidad del dolor y la actividad de la enfermedad, una valoración de la presencia y duración de la rigidez matutina, la situación de la enfermedad (remisión, recaída o actividad persistente), efectos secundarios de las medicaciones, cumplimiento terapéutico, problemas escolares y satisfacción con el desenlace de la enfermedad.

Criterios de mejoría (llamados "criterios de pavía")

Conjunto de 6 variables para valorar la respuesta al tratamiento⁽⁴¹⁾.

Variables de respuesta:

- Nº de articulaciones con artritis activa.
- Nº de articulaciones con limitación de la movilidad y dolor.
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el médico (mediante escala analógica visual de 10 cm).
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el paciente/familia (mediante escala analógica visual de 10 cm).
- Capacidad funcional (mediante el cuestionario CHAQ).
- Velocidad de sedimentación globular.

Definición de mejoría "ACR-pediátrico"

Se utiliza para valorar la respuesta de la enfermedad al tratamiento, mediante el conjunto de las seis variables de respuesta⁽⁴¹⁾.

- *ACR-pediátrico 30*: Mejoría, respecto al valor basal, de un 30% o más en, al menos, tres de las seis variables de respuesta.
- *ACR-pediátrico 50*: Mejoría, respecto al valor basal, de un 50% o más en, al menos, tres de las seis variables de respuesta.

- *ACR-pediátrico 70*: Mejoría, respecto al valor basal, de un 70% o más en, al menos, tres de las seis variables de respuesta.

Definición de brote

Empeoramiento $\geq 30\%$ en 3 de las 6 variables de respuesta, y se precisa un mínimo de dos articulaciones activas. Pueden mejorar $\geq 30\%$ en no más de una de las 6 variables de respuesta (si se utilizan las variables de valoración global por el médico o por los padres, debe empeorar un mínimo de dos puntos en la escala de 0 a 100 mm).

Definición de recidiva

Recurrencia de la enfermedad tras un intervalo libre de la misma de al menos 6 meses sin tratamiento (definición pendiente de consenso y validación prospectiva).

Criterios preliminares para definir enfermedad inactiva en la aij oligoarticular (persistente o extendida), poliarticular (fr+ y -) y sistémica

Se deben cumplir los siguientes parámetros⁽⁴²⁾.

- Ninguna articulación con artritis activa.
- Ausencia de fiebre, exantema, serositis, esplenomegalía o poliadenopatías atribuibles a AIJ.
- Ausencia de Uveítis activa.
- VSG o PCR normal (si ambas fueron determinadas, ambas deben ser normales).
- La evaluación global del médico sin datos de actividad de la enfermedad (ej. mejor puntuación en la escala utilizada).
- La rigidez matutina $<15'$.

Criterios preliminares para definir remisión clínica

Se proponen dos tipos de remisión clínica⁽⁴³⁾:

- *Remisión clínica con tratamiento*. El criterio de enfermedad inactiva se debe mantener un mínimo de 6 meses consecutivos mientras el paciente esta con tratamiento.
- *Remisión clínica sin tratamiento*. El criterio de enfermedad inactiva se debe mantener un mínimo de 12 meses consecutivos sin tratamiento.

Evaluación del daño estructural. Técnicas de imagen

Los avances en el desarrollo de las técnicas de imagen han contribuido notablemente a la investigación de las artritis idiopática de la infancia. Constituyen una importante herramienta y permiten que obtengamos la máxima información,

tanto para el diagnóstico inicial de la artritis como para evaluar, mediante una monitorización sistematizada, la progresión de los cambios inflamatorios y destructivos de las articulaciones. Nos proporcionan información útil para complementar el examen clínico y de laboratorio y nos permiten tomar decisiones terapéuticas óptimas en pacientes con AIJ⁽⁴⁴⁾.

La Radiología convencional (Rx)

La tradicional valoración del daño estructural en la AIJE mediante radiología ha ido cambiando. La valoración radiológica muestra hallazgos tardíos e indirectos de destrucción articular derivados de la actividad inflamatoria sinovial, por lo que no es capaz de detectar erosiones óseas precozmente. En los estudios realizados en niños con AIJ se ha confirmado que la ecografía es igual o mejor que la radiografía convencional para detectar erosiones corticales en áreas accesibles ecográficamente, pero es menos exacta para detectar lesiones intramedulares⁽⁴⁵⁾.

Aún así, se recomienda realizar un estudio radiológico inicial de las articulaciones afectadas en los pacientes con AIJ para posteriores controles evolutivos.

La Ultrasonografía (US) o Ecografía (ECO) músculo-esquelética

La ecografía musculoesquelética es una técnica idónea para la población infantil. No emite radiación ionizante y no precisa sedación, lo cual confiere una utilidad en la práctica diaria. Permite valorar varias articulaciones en la misma sesión y ser utilizada como guía durante los procedimientos locales (artrocentesis e infiltración) y realizar exploraciones repetidas para monitorizar la evolución de la enfermedad y a respuesta terapéutica.

La ecografía puede utilizarse para establecer el diagnóstico de AIJ. Diversos trabajos han demostrado su utilidad en la valoración de las articulaciones, mostrando la alta sensibilidad de la técnica en la detección de los componentes de la sinovitis, la hipertrofia de la sinovial y el derrame articular⁽⁴⁶⁾. Permite detectar la inflamación subestimada en la exploración física, permitiendo conocer con exactitud la extensión de la enfermedad articular⁽⁴⁷⁾, y con ello incluir al paciente de una forma más precoz y exacta en una determinada categoría de AIJ. También permite distinguir la sinovitis propiamente intrarticular de la periarticular (tenosinovitis), lesiones tendinosas y alteraciones de los tendones en sus inserciones (entesitis)⁽⁴⁸⁾.

Tabla 5: **Indicaciones de la Ecografía en la AIJ (47)**

1. Detección y/o confirmación de derrame y sinovitis intraarticulares y/o diferenciación de éstos de la afección inflamatoria periarticular (tenosinovitis, bursitis, celulitis).
2. Detección precoz de erosiones articulares pequeñas, no visibles en radiología simple
3. Valoración de la actividad inflamatoria sinovial, mediante Doppler color.
4. Guía de punción-aspiración o infiltración intraarticular, con fines diagnósticos y/o terapéuticos, en aquellas articulaciones de difícil acceso clínico (cadera, hombro).

También diversos autores, han descrito la correlación entre la valoración de la vascularización sinovial Doppler y la evaluación clínica de la inflamación articular en la AIJ⁽⁴⁹⁾. En definitiva, la Ecografía Doppler ayuda al clínico en la valoración diagnóstica del niño con artritis idiopática juvenil y proporciona un dato objetivo para sus decisiones clínico terapéuticas (Tabla 5).

La Resonancia Magnética Nuclear (RM)

La RM tiene un papel fundamental en la AIJ para la detección de signos precoces en la evaluación de la gravedad y de la extensión de la enfermedad, en el control de la progresión, la respuesta al tratamiento y las complicaciones. Pese a que carece de especificidad, puede ser de gran utilidad para caracterizar la artropatía en la edad pediátrica basándonos en los hallazgos por la imagen típicos.

La inflamación sinovial (sinovitis y derrame articular) representa el suceso primario de la artritis idiopática juvenil, la RM permite detectarla y cuantificarla en los estadios precoces y en el transcurso de la evolución de la enfermedad. El principal hallazgo es la hipertrofia sinovial que se manifiesta como hipointensidad en las secuencias potenciadas en T1 y como hiperintensidad en las potenciadas en T2.

La RM también valora el cartílago articular y las estructuras óseas. En los estadios iniciales de la enfermedad, el cartilago epifisario de las articulaciones inmaduras puede estar aumentado de volumen debido al mayor flujo sanguíneo relacionado con el proceso inflamatorio, el realce en el cartilago epifisario muestra un aspecto en rueda dentada. Esta anomalía puede provocar una alteración en el crecimiento óseo normal⁽⁴⁹⁾.

Respecto a la afectación ósea, el edema de la médula ósea es el hallazgo más precoz y la RM tiene una gran sensibilidad para su detección. A diferencia de la artritis reumatoide, la relación con el edema de la médula ósea y la posterior aparición de las lesiones óseas más graves aún no está bien definida.

La RM es altamente sensible para detectar erosiones óseas en comparación con la radiografía convencional. La presencia de hiposeñal medular en T1 con incremento de la captación de gadolinio, es interpretado como edema óseo, que se traducirá más tarde en la aparición de erosiones. La RMN permite visualizar directamente las partes no osificadas del cartílago epifisario, por lo que detecta precozmente alteraciones del cartílago articular, la sinovitis, el "pannus", los quistes óseos subcondrales y las erosiones no visibles inicialmente por radiografía convencional.

TRATAMIENTO DE LA AIJ

OBJETIVO GENERAL

En primer lugar hay que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de la AIJ, se inicia realizando el diagnóstico precoz de la enfermedad, su posterior clasificación y consecutivamente la inmediata instauración de un tratamiento adecuado. Evitando con ello la actitud conservadora en el tratamiento de la AIJ, lo que conllevará a una mayor control de la actividad inflamatoria de la enfermedad, y evitar consecuencias como son el daño crónico y la discapacidad funcional.

Una vez instaurado el tratamiento el objetivo será conseguir la remisión de la enfermedad y que el paciente en este caso el niño, pueda realizar su actividad diaria con normalidad, tanto la escolarización, como sus actividades deportivas y por supuesto mantenga una integración social completa.

Además del tratamiento farmacológico de la enfermedad habrá que tener en cuenta el tratamiento sintomático, desde el alivio del dolor del paciente, a conseguir una buena movilidad de las articulaciones afectas, evitar las complicaciones por los fármacos utilizados y por supuesto habrá que tener en cuenta el crecimiento del niño en sus diferentes fases y la calidad de la masa ósea, al igual que la correcta adecuación del calendario vacunal y la prevención ocular que posteriormente desarrollaremos.

Tabla 6: **Antiinflamatorios no esteroideos más frecuentes en la práctica pediátrica**

Fármacos	Dosis (mg/Kg/día)	Dosis máxima diaria (mg)	Nº dosis/día
Derivados del ácido propiónico			
Ibuprofeno	30-40	2400	3
Naproxeno	10-20	1000	2
Derivados del ácido acético			
Tolmetín	20-30	1800	3
Indometacina	1,5-3	200	3
Oxicams			
Meloxicam	0,25	15	1

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO. TRATAMIENTO DE LA AIJ CON FARMACOS NO BIOLÓGICOS

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE forman parte del inicio del tratamiento de la AIJ y de las reagudizaciones de la enfermedad. Se utilizan como fármacos coadyuvantes de la enfermedad, hasta que el fármaco modificador de la enfermedad inicie su efecto. Disminuyen el dolor, la rigidez y la inflamación a corto plazo, por su acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, pero sin conseguir la remisión ni el curso de la enfermedad. A pesar de ello existen publicaciones recientes de la escuela americana que siguen defendiendo la utilización de los AINES durante un tiempo prolongado antes de la instauración del tratamiento de fondo⁽⁵¹⁾. Solo en algunos pacientes con oligoartritis pueden mostrar una respuesta efectiva⁽⁵²⁾. Habrá que tener en cuenta, para la elección del AINE, la forma clínica de presentación de la AIJ, el grado de afectación articular, la toxicidad del fármaco y la dosis. Así la Indometacina será más eficaz en las formas sistémicas y poliarticulares y el ibuprofeno por su presentación en solución en los niños pequeños. Una vez instaurado, entre las 4-6 semanas de tratamiento, se realizará la valoración de eficacia, a las dosis adecuadas. Aunque en el niño los AINES son bien tolerados generalmente, no hay que olvidar que no están exentos de efectos secundarios y principalmente gastrointestinal, como todos los estudios pediátricos demuestran, seguido de hepático, renal, neurológico y cutáneo. El síndrome de Reye solo ha sido descrito

con la aspirina, no con otros AINES. Se deberán realizar controles hematológicos, función hepática y renal aproximadamente cada 4 meses, en todos los niños con AIJ que estén tratados con AINES. En la Tabla 6 se muestran las dosis de los AINES mas frecuentes en la práctica pediátrica.

Hay que tener en cuenta al hablar de la toxicidad gastrointestinal en niños, que a pesar de ser similar al adulto, hay que considerar la ausencia de factores de riesgo como son el alcohol, el tabaco y en menor frecuencia la infección por Helicobacter Pylori, por lo que las complicaciones graves son menores. En un estudio reciente de niños con AIJ, el 43% presentaron afectación gastrointestinal y entre el 34-75% presentaron gastritis/duodenitis, el 57% fue diagnosticado de infección por Helicobacter pylori^(53,54).

El uso de los inhibidores de la COX 2 (inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2) en al AIJ es muy restringido, aun en fase de ensayo clínico. Respecto al Meloxicam comparado con el Naproxeno, existen resultados publicados en la literatura, con una eficacia similar y sin efectos adversos serios, la ventaja es la administración con dosis única respecto al Naproxeno⁽⁵⁵⁾. El Celecoxib, aunque pendiente de publicar los resultados, del estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y control activo para evaluar la eficacia y seguridad de celecoxib en suspensión comparado con naproxeno en suspensión en pacientes con AIJ, con participación de 242 pacientes pediátricos, se obtuvo resultados de eficacia similares, y menor efectos adversos (Celocoxib a 6mg/Kg/día), respecto al

Tabla 7. **Antiinflamatorios no esteroideos más frecuentes en la práctica pediátrica**

Vía de administración	Glucocorticoide	Dosis
Oral	Prednisona	0,1 a 1-2 mg/Kg/día
Intravenosa	Metilprednisolona	10-20 mg/Kg/dosis (máx. 1000 mg)
Intraarticular	Triamcinolona	20-40 mg, según tamaño articular

Naproxeno. Al igual que los resultados recientemente publicados del rofecoxib frente a naproxeno(56).

No existe riesgo cardiovascular demostrado con los AINES en la edad pediátrica(57).

Corticoides

Sistémicos y orales

Los corticoides son los antiinflamatorios más potentes por su capacidad de modificar la respuesta inmune en múltiple ámbitos del sistema inmunitario. A pesar de la mejoría clínica obtenida en su utilización, deben utilizarse en un plan terapéutico establecido, por la gravedad de los efectos secundarios, a ser posible en dosis única por las mañanas(51).

Los pacientes con artritis idiopática juvenil reciben glucocorticoides por vía oral, intraarticular, intravenosa y tópica (en la uveítis). Para la administración oral se prefiere la prednisona y la prednisolona, para pulsos intravenosos la metilprednisolona y para inyección intraarticular acetónido o hexacetonido de triamcinolona. En la Tabla 7, se detalla la dosis según vía de administración.

Su indicación en pulsos intravenosos será para las formas sistémicas complicadas; miocarditis, pericarditis, anemia severa Hb <6gr y SAM. Dosis hasta 30mg/Kg/día, máximo 1 gramo/día, durante tres días consecutivos, seguido de dosis orales entre 1-2 gramos/día, según la gravedad del paciente. En situaciones de fiebre con manifestaciones sistémicas solamente se utilizarán los corticoides vía oral entre 0,5-1 mg/kg/día, dependiente de la situación clínica del paciente, en ocasiones bolos iv a dosis de 5-10 mg/Kg/día durante 3 días consecutivos(58).

En las poliartritis y oligoartritis activas se utilizarán dosis de 0,2-0,5 mg/Kg/día, a ser posible en una dosis única matutina, hasta que el fármaco modificador de la enfermedad sea efectivo, conocido como tratamiento de rescate o de puente. La suspensión del corticoide se debe de realizar cuando las manifestaciones clínicas están controladas, con un descenso progresivo, gene-

ralmente el 10% de la dosis total diaria, cada 2-3 semanas o incluso más lentamente.

En las reagudizaciones se incrementará de nuevo la dosis. El deflazacort (derivado oxazolínico de la prednisona) permite un crecimiento espinal adecuado en relación con el resto del organismo. Los efectos secundarios más importantes van a estar relacionados con el retraso del crecimiento y la osteoporosis, con aplastamientos vertebrales y fracturas patológicas, también la osteonecrosis avascular y la presencia de cataratas han sido referidas(59,60). Por lo que los pacientes que reciben glucocorticoides deben de llevar siempre suplementos de calcio y vitamina D. Se recomienda monitorizar la presión arterial, colesterol, glucemia y la vitamina D.

Intrarticulares

Es la alternativa eficaz en las oligoartritis, con menor efecto secundario. En las formas poliarticulares también puede ser utilizada, infiltrando de una a seis articulaciones con sedación (poliinfiltración), siempre asociado al fármaco modificador de la enfermedad. Se puede repetir la técnica hasta 3 veces al año, en la misma articulación, sin perjuicio del cartílago de crecimiento(61). Existen dos formas de presentación, el acetónido y el hexacetonido de triamcinolona, siendo mayor el tiempo de efectividad el último, pero no está comercializado en España(62).

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Metotrexato

El MTX es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato-reductasa. Su principal efecto es la inhibición de la replicación celular y además bloquea la producción de citocinas como son la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), impidiendo la replicación de las células sinoviales y la producción de colagenasas (enzima destructora de cartílago).

- *Ensayos clínicos con MTX.* La utilización del MTX en el niño se llevó a cabo tras comprobar la efica-

cia en adultos con artritis reumatoide⁽⁶³⁾. Siendo en el momento actual el FAME de elección en el tratamiento de la AIJ. Su eficacia, observada en estudios abiertos, fue confirmada tras la publicación en 1992 de un estudio colaborativo, prospectivo y paralelo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en EE.UU y la URSS que demostró una mejoría en el número de articulaciones limitadas y con dolor, en el 63% de los pacientes que habían recibido una dosis de 10mg/m²/semana, frente al 36% del grupo placebo y al 32% de los que tomaron 5mg/m²/semana⁽⁶⁴⁾. En otro estudio también doble ciego y controlado, en pacientes con AIJ oligoarticular extendida y sistémicas, se comprobó una mejoría de cinco variables de la primera, con respecto a la forma sistémica que solo presentó mejoría en dos, y sin mejora de las manifestaciones extraarticulares⁽⁶⁵⁾. Los pacientes que responden mejor al MTX son las forma oligoarticulares, oligoarticulares extendidas, y poliarticular ANA positivos, y en las formas poliarticulares ANA negativo y factor reumatoide (FR) negativo, en general son malas respondedoras⁽⁶⁶⁾. No ocurre igual en las formas poliarticulares FR positivo, ya que dado el perfil citoquímico igual que la AR del adulto (cociente ILra/IL-1 <100), presenta una respuesta del 90%⁽⁶⁷⁾.

En un trabajo llevado por PRINTO (Pediatric Rheumatology Internacional Trial Organization) se comprobó la eficacia y la seguridad del MTX a dosis medias (15-20 mg/m²/semana) frente a dosis elevadas (30-40 mg/m²/semana) en pacientes que no habían respondido a dosis estándar (10mg/m²/semana). Llegando a la conclusión de que la eficacia del MTX se estabiliza a una dosis de 15mg/m²/semana y con incrementos de dosis sólo aumentamos el riesgo de efectos secundarios⁽⁶⁸⁾. La dosis inicial de MTX debe de ser de 10 mg/m²/semana por vía oral, dosis única y en ayunas para aumentar su absorción y de no comprobarse respuesta en cuatro o seis semanas, se recomienda aumentar a 15 mg/m²/semana y utilizar la vía subcutánea, para aumentar la absorción y la tolerancia. A dosis de 10mg/m²/semana no hay diferencia de eficacia entre la administración oral y parenteral, pero el MTX subcutáneo es mejor tolerado⁽⁶⁹⁾.

Una vez se alcanza la remisión clínica el problema que se plantea en todos los casos, es determinar cronológicamente en que momento se interrumpe el tratamiento. Foel y cols⁽⁷⁰⁾, estudiaron si la duración del tratamiento con MTX tras la inducción de remisión, podía influir en la dura-

ción de la misma en los pacientes con AIJ, también valoraron la utilidad de un marcador biológico (S100A8/S100A9) como factor predictivo de estabilidad de remisión. Los resultados que obtuvieron indicaron que la presencia de inflamación sinovial subclínica residual (determinada mediante el marcador S100A8/S100A9) y no la duración del tratamiento con MTX tras la inducción de remisión, es el elemento que influye en la tasa de recidiva tras la interrupción del MTX. Sin embargo, el número evaluado de pacientes por estos autores fue reducido y actualmente se está realizando un ensayo clínico, con mayor número de pacientes y que ha sido diseñado específicamente con este objetivo (diseñado por PRINTO 2006: Prospectivo, aleatorizado de retirada del MTX a los 6 meses versus 12 meses en pacientes con AIJ en remisión clínica, la duración es de 4 años).

- *Efectos secundarios del MTX.* El metotrexato es bien tolerado, sin embargo, entre un 15-20% de los pacientes presentan efectos secundarios, los más frecuentes son tras la administración del MTX; náuseas, vómitos, molestias abdominales, diarrea, caída del cabello, aftas orales, cefalea e irritabilidad, suelen remitir al añadir 5 mg de ácido fólico a las 24 horas de la administración del MTX. También indicado en el caso de presentar una anemia megaloblástica secundaria al déficit de ácido fólico.

La toxicidad hepática que se manifiesta con la elevación de las transaminasas, de forma mantenida en la edad pediátrica es excepcional y se resuelve al reducir la dosis de MTX. La indicación de biopsia hepática vendría dada por la presencia de valores de transaminasas que duplicasen o triplicasen los normales en 3 de las 6 determinaciones realizadas durante un año de tratamiento. Estudios histológicos a largo plazo no han evidenciado daño hepático grave⁽⁷¹⁾.

Se han descrito casos aislados de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en niños tratados con MTX, pero sin superar el rango de malignidad esperado en la población infantil sana, al menos con los datos actuales⁽⁷²⁾.

El MTX presenta alta capacidad teratogénica, por lo que si que es preciso advertir de ello a las adolescentes que inicien el tratamiento.

Leflunomida

Es un inhibidor de la síntesis de novo de las pirimidinas, con efecto inmunomodulador actuando sobre los linfocitos activados. Se absorbe bien por vía oral y se transforma en metabolito activo (A771726) de larga vida media.

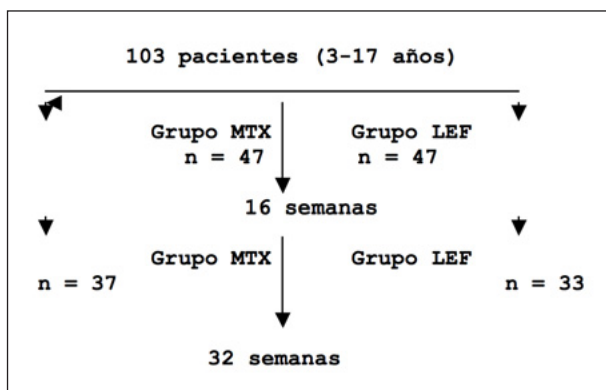


Figura 1. **Esquema del estudio de la utilización de la leflunomida (LEF) versus metotrexato (MTX) en la artritis idiopática juvenil** (73)

Resultados de un estudio controlado y aleatorizado que compara Leflunomida (LEF) frente a MTX en pacientes con AIJ poliarticular de 16 semanas de inicio y y 32 de extensión, no encontraron diferencias significativas. Las dosis de MTX fueron de 0,5 mg/kg/semana hasta un máximo de 25mg/semana. La dosis de LEF fue de 10 mg/día en niños entre 20-40 Kg de peso y de 20 mg/día en los mayores de 40 Kg de peso. De los 94 pacientes incluidos en las primeras 16 semanas, siguieron 70 en la fase de extensión a las 32 semanas (Figura 1). La respuesta a las 16 semanas, según la ACR-Pediátrico 30, para el MTX fue del 89% y de LEF del 68% (P= 0,02). Con una eficacia similar a las 32 semanas del LEF respecto a MTX. No hubo diferencias significativas en los efectos secundarios en ambos grupos, ni con respecto a las series publicadas de adultos(73).

Sulfasalazina (SLZ)

La sulfasalazina o también salazopirina, está constituida por ácido salicílico y sulfapiridina. Ejerce su acción antiinflamatoria principalmente con la reducción del crecimiento bacteriano intestinal. Indicada especialmente en la espondiloartritis juvenil y de eficacia relativa en la AIJ oligoarticular y poliarticular. Existen varios estudios abiertos en los que se sugiere la eficacia en la AIJ. Un estudio multicéntrico doble ciego controlado en 52 pacientes, se excluyeron las formas sistémicas, se evidenció una mejoría de todas las variables estudiadas(74). En otro estudio en pacientes con espondiloartropatías de inicio juvenil, presentaron mejoría de todas las variables, pero sin diferencias significativas respecto al grupo placebo(75). La SLZ demostró eficacia en niños mayores de 9 años y adolescentes entre 13 y 17 años pro-

bablemente como grupo representativo de las formas artritis-entesis(76). Está contraindicada en las formas sistémicas. 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 gr/día, repartidos en dos o tres dosis. Sus efectos tóxicos más frecuentes son exantemas, gastrointestinales y hematológicas. Precisa controles hematológicos cada 2-3/meses.

Farmacos inmunosupresores e inmunomoduladores

Con la introducción de la terapia biológica, la indicación de los inmunosupresores, utilizados hasta hace poco, para las artritis graves y refractarias, principalmente las formas poliarticulares y sistémicas, son menos manejadas.

Azatioprina

Es un análogo de la purina, que actúa suprimiendo la inmunidad celular e inhibiendo las funciones de los monocitos. Los estudios realizados son poco concluyentes(77).

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada. En un estudio la ciclofosfamida, se ha administrado a 18 pacientes con AIJ sistémica grave y refractaria a dosis de 400mg/m² asociada a pulsos de metilprednisolona trimestrales y MTX oral (10-15 mg/m²) semanal, con seguimiento durante un año, con mejoría de todas las variables y disminución de la dosis de corticoides(78).

Ciclosporina (CyA)

Es un péptido cíclico, anti-calcineurínico, al igual que el tacrolimus, que actúa inhibiendo la producción de interleukina 2 y la replicación de células T.

Algunos estudios demuestran que la eficacia de la CyA va a estar relacionada con la precocidad en su administración, con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad. A pesar de ello, en un grupo de pacientes con AIJ tratados con CyA, aproximadamente a los 5 años de evolución de la enfermedad, donde el 90% eran formas sistémicas, fue eficaz para controlar sobre todo de los síntomas sistémicos, de forma completa en el 50% de los casos y de forma parcial en el 35% de ellos. Permitió la reducción de la dosis de corticoides de 0,32 mg/Kg/día a 0,15 mg/Kg/día(79).

En un estudio reciente de 329 pacientes con AIJ, realizado por PRINTO en el 2006, no obtiene grandes resultados de eficacia. La CyA es admi-

Tabla 8: **Factores de mal pronóstico de la AIJ, establecidos en las recomendaciones de la ACR (83)**

Grupos de tratamiento	Factores de mal pronóstico
Artritis < 4 articulaciones	Artritis de cadera o columna cervical Artritis de tobillo o carpo e incremento continuado de los marcadores de inflamación
Artritis > 5 articulaciones	Artritis de cadera o columna cervical Factor reumatoide o Ac anti cíclico citrulinados +
Artritis sistémica con datos sistémicos sin artritis activa	La actividad se define como fiebre, aumento de los marcadores
Artritis sistémica con artritis activa sin datos sistémicos	Artritis de cadera Daño radiológico (erosiones, disminución del espacio articular)
Artritis activa de sacroilíacas	Daño radiológico

nistrada a los 5,8 de media de evolución de la enfermedad, en un 61% de los pacientes en combinación con MTX, y en un 65% solo con prednisona. La remisión es documentada solamente un 9% del total, frente a un 61% que mantienen actividad de moderada a severa. La causa más frecuente de abandono del tratamiento fue el efecto terapéutico insuficiente (61% de los pacientes), solamente el 10% lo suspendieron por remisión. Concluyendo que la eficacia es menor que el MTX y el etanercept⁽⁸⁰⁾.

Tacrolimus

Agente anti-calcineurínico con una actividad in vitro entre 30 y 100 veces superior a la CyA. Fue utilizado inicialmente en la prevención del rechazo post-transplante. Por su función inmunomoduladora de la célula T, fue utilizado en pacientes reumatológicos.

Distintos autores han comprobado buenos resultados en la AIJ forma sistémica, sin efectos secundarios graves. Al igual que la CyA la eficacia es mayor para los síntomas sistémicos que para los articulares. Manteniendo niveles entre 5-10 ng/ml, con dosis entre 0,075 a 1 mg/Kg/día en dos dosis⁽⁸¹⁾.

Micofenolato mofetil (MMF)

Inhibe la inopina-monofosfato deshidrogenada, lo que bloquea la síntesis de las purinas necesaria para la replicación de los linfocitos T. Además de la activación linfocitaria, inhibe la liberación de TNF alfa y de óxido nítrico, aumentando la producción de IL-10. Especialmente eficaz en el lupus eritematoso sistémico con afectación renal, es posible que el MMF sea eficaz tanto en la AR

como AIJ, a través de sus dos vías de acción, tanto molecular como celular. Hasta ahora solo casos individuales de MMF en AIJ, han sido publicados en la literatura⁽⁸¹⁾.

Gammaglobulinas IV

A pesar de los resultados discordantes, la infusión de gammaglobulina a dosis DE 1-2 gr/kg/día administrada iv mejora los síntomas sistémicos, fiebre, exantema, adenopatías y visceromegalias. En dos estudios controlados se demostró mayor eficacia para los síntomas sistémicos y menor para la afectación articular. En los diferentes estudios, se ha utilizado una dosis en general máxima de 100 gramos/infusión. La respuesta fue mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento⁽⁸²⁾.

Recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR)

Publicadas en el 2011 con el propósito de ser una guía de referencia⁽⁸³⁾, están basadas en la revisión de la literatura y en el consenso entre expertos, estableciendo cinco grupos de tratamiento, que no coinciden con la clasificación ILAR, pero si que corresponden a escenarios frecuentes en la práctica clínica. Tienen en cuenta el grado de actividad, los factores de mal pronóstico y el nivel de evidencia científica (Tabla 8).

Establecen el algoritmo que se detalla a continuación:

- Antecedentes de artritis en cuatro o menos articulaciones:
 - 1) AINE en monoterapia cuando hay poca actividad y en ausencia de contractura articular, máximo dos meses si persiste artritis.

- 2) Infiltraciones articulares con triamcinolona en la artritis activa. Repetir si la respuesta es favorable al menos cuatro meses.
 - 3) Metotrexato con o sin infiltraciones articulares con triamcinolona en caso de actividad articular importante o factores de mal pronóstico.
 - 4) Sulfasalazina e infiltraciones articulares con triamcinolona como tratamiento inicial en la artritis relacionada con entesitis.
 - 5) Leflunomida o metotrexato y sulfasalazina combinados, sin resultados concluyente.
 - 6) Agente biológico cuando la actividad es persistente.
- Antecedentes de artritis en cinco o más articulaciones:
 - 1) Los AINE en monoterapia no son adecuados para la artritis activa.
 - 2) Metotrexato con o sin infiltraciones articulares con triamcinolona y AINE como tratamiento inicial.
 - 3) La leflunomida es una alternativa al metotrexato. Prefiriendo metotrexato por que se tiene más experiencia.
 - 4) Fármacos biológicos en las articulaciones que permanecen activas.
 - Artritis activa de sacroilíacas: sólo valoran los agentes biológicos.
 - Artritis sistémica con datos de actividad sistémica, sin artritis activa:
 - 1) AINE en monoterapia en el proceso diagnóstico, máximo un mes.
 - 2) Glucocorticoides sistémicos en caso de fiebre prolongada.
 - 3) El metotrexato no parece eficaz en la forma sistémica.
 - 4) Ciclosporina o inmunoglobulinas intravenosas, sin resultados concluyentes.
 - 5) Fármaco biológico cuando la enfermedad permanece activa. No sugerente cuando existe sospecha de síndrome de activación macrofágica.
 - Artritis sistémica con artritis activa, sin datos de actividad sistémica
 - 1) AINE con o sin infiltraciones articulares con triamcinolona en la artritis poco activa sin factores de mal pronóstico.
 - 2) Metotrexato si la artritis está activa o hay fracaso al mes del tratamiento anterior.
 - 3) La ciclosporina no es recomendable
 - 4) Agente biológico en la artritis que continúa activa

TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Los avances en un mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos que participan en el proceso inflamatorio, han permitido el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos frente a dianas terapéuticas específicas. Los fármacos biológicos y en particular, los fármacos antifactor necrosis tumoral TNF alfa, y los que actúan a nivel de otras citoquinas, son una alternativa importante en el tratamiento de la AIJ, ya que han contribuido a mejorar en gran medida el pronóstico de la AIJ refractaria al MTX. La eficacia de estos fármacos ha sido demostrada en numerosos estudios pediátricos, aunque es limitada la evidencia en estudios prospectivos.

Hacer solo un comentario de las guías de la ACR publicadas recientemente para el tratamiento de la AIJ⁽⁸³⁾, de las que ya se he hecho referencia anteriormente. En las que se incluyen las indicaciones del tratamiento con Anti-TNF (etanercept, adalimumab e infliximab), abatacept y anakinra, en función de las características de la AIJ y el grado de actividad, los factores de mal pronóstico y el nivel de evidencia científica.

Antagonistas del factor necrosis tumoral alfa

El factor TNF alfa es una citocina proinflamatoria secretada por los linfocitos T y por otras células inflamatorias, que induce a la activación de los linfocitos y la producción y la liberación de citoquinas.

Etanercept (ETN)

ETN es una proteína dimérica de fusión elaborada mediante ingeniería genética y formada por la fracción constante de la IgG1 humana y dos cadenas idénticas del receptor extracelular p75 del TNF humano. Impide la unión del TNF alfa a sus receptores de superficie celular e inhibe su actividad biológica.

ETN fue el primer anti-TNF en ser aprobado por la Food and Drug administration (FDA) para niños mayores de dos años, y por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) para niños mayores de cuatro años en el tratamiento de la AIJ poliarticular con respuesta inadecuada al metotrexato. Se administra por vía subcutánea en dosis de 0,4 mg/Kg/dos veces por semana o 0,8 mg/kg/semana.

La eficacia y seguridad de ETN fue demostrada inicialmente en un estudio doble ciego, controlado con placebo realizado por Lovell y cols⁽⁸⁵⁾. Cuyos resultados demostraron una res-

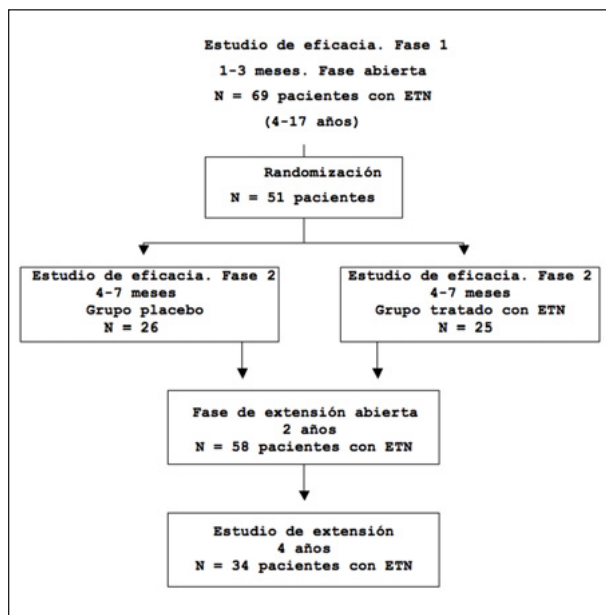


Figura 2. **Esquema del estudio de eficacia y extensión de la utilización del etanercept en la AIJ de curso poliarticular** (85)

puesta a los 4 meses de tratamiento en el grupo tratado del 80% (20/25) y en el grupo placebo del 35% (9/26). Se incluyeron un total de 69 pacientes con AIJ poliarticular no respondedores a MTX, de edades comprendidas entre 4 y 17 años. A los 7 meses de tratamiento, la eficacia se mantenía en el 74% pacientes (51/69), mientras que el 81% del grupo placebo presentaron un brote de la enfermedad.

La fase de extensión a 2 años(84), puso de manifiesto en los 43 pacientes tratados, una respuesta del 81% ACR pediátrico-30, el 79% para ACR-50 y el 67%, ACR-70, sin presentar acontecimientos adversos graves. Otros estudios abiertos demuestran su eficacia(86,87).

La eficacia a 4 años(88), fue demostrada en un 94% de los pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 30, y un 78% para ACR 70, con un buen perfil de seguridad (Figura 2). Estudios realizados con posterioridad demuestran los mismos resultados en cuanto a eficacia y seguridad(89,90). Comprobando una eficacia mayor cuando ETN es administrado asociado con metotrexato(91,92).

La eficacia de Etanercept también se demuestra en otras categorías de AIJ (artritis relacionada con entesitis, psoriasis y oligoarticular)(93), aunque no existe indicación aprobada para ellas. Una menor respuesta es comprobada en 50% de un grupo de 82 pacientes con AIJ sistémica tratados con ETN asociado a MTX, durante un periodo

medio de 2 años(94). Lo que sugiere que la terapia con Anti-TNF, aunque pueda administrarse en algunos casos, no constituyen el tratamiento de elección en las formas sistémicas.

Infliximab (IFX)

IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico producido mediante tecnología de DNA recombinante, constituido por la región constante IgG-1 de origen 75% humano y la región variable un 25% murino. Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la membrana del TNF alfa e inhibe su actividad funcional.

Se administra por vía intravenosa en dosis de 3-6 mg/Kg las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas. No está aprobado por la FDA ni por la EMA para la AIJ. La única indicación que posee en la población pediátrica es para la enfermedad de Crohn.

Su eficacia fue demostrada en un estudio multicéntrico, en pacientes adultos, con la administración concomitante de MTX (ATTRACT Study Group)(95).

Ruperto y cols(96), en un estudio multicéntrico, randomizado doble ciego, con grupo placebo, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de IFX en los pacientes con AIJ de curso poliarticular. El estudio incluyó un total de 122 pacientes de 4 a 17 años con AIJ poliarticular activa. Todos recibieron concomitantemente MTX (10-15 mg/m²/s), en la fase I de randomización, con IFX a 3 mg/Kg, durante las semanas 0, 2, 6 y 14 o placebo, en la fase II, el IFX a 6 mg/Kg, durante las semanas de la 16 hasta la 52 (Figura 3 y 4). La respuesta clínica fue mayor del grupo de pacientes con IFX (3mg/Kg) respecto al grupo placebo, y superior a 6 mg/Kg, respecto a menor dosis. Se desarrollaron anticuerpos anti-infliximab: 37,7% a 3 mg/kg y 12,2% a 6 mg/kg (similar a la del adulto). El paciente con anticuerpos anti-IFX presenta una incidencia infusional 3 veces superior con respecto al paciente negativo para anticuerpo anti-IFX. En este mismo estudio y cuyos resultados fueron presentados en EULAR-2006, se demostró que a dosis de IFX de 3 mg/Kg, se comprobó una disminución importante de los niveles de los marcadores inflamatorios IL-6, MMP-3, VEGF, ICAM-1, comparado con el grupo placebo. Las reducciones aún fueron mayores a dosis de IFX 6mg/Kg respecto a 3 mg/Kg(97).

Adalimumab (ADA)

Es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano recombinante (IG1). Se une específica-

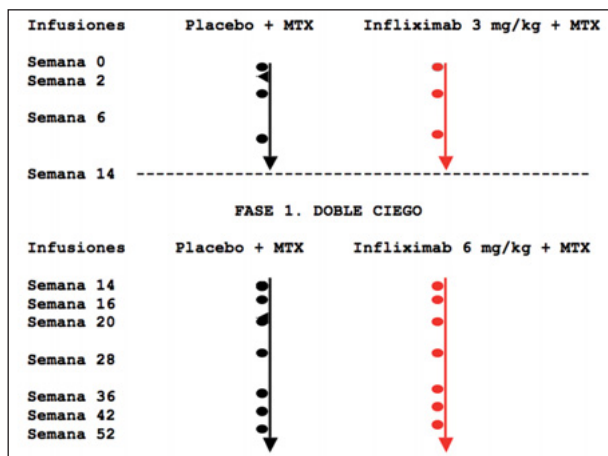


Figura 3. **Diseño del estudio del tratamiento con infliximab y metotrexato en pacientes con AIJ poliarticular. PRINTO-2005** (96)

mente al TNF-alfa y neutraliza su función biológica al bloquear la interacción con los receptores p55 y p75.

Se administra por vía subcutánea en dosis de 24 mg/m² cada dos semanas en pacientes de edades entre 4 y 12 años. Por encima de los 12 años se administran 40 mg cada dos semanas, independientemente de la superficie corporal. En combinación con metotrexato está aprobado por la FDA y EMA para la AIJ de curso poliarticular activa moderada-grave en niños mayores de 4 años con respuesta inadecuada a metotrexato.

Los resultados de eficacia han sido demostrado por el grupo de Lovel y cols⁽⁹⁸⁾, un estudio multicéntrico, fase III, randomizado, doble ciego, en pacientes con AIJ poliarticular, de 4 a 17 años, que incluyó un total de 171 pacientes (Figura 5). Con respuestas a las 16 semanas, 84, 77, 58 y 27% para ACR-30, 50, 70 y 90. De los 133 pacientes que entraron en la fase doble ciego, el 96% finalizaron las 32 semanas de tratamiento (43,3% no recibieron MTX y el 36,8% recibieron MTX) y comparado con el grupo placebo el número de brotes fue mayor en el segundo. A las 48 semanas los pacientes tratados con ADA (68 pacientes) presentaron una respuesta del 60, 59 y 56% para ACR-30, 50 y 70, respecto al grupo placebo (65 pacientes) que fue de un 35, 35 y 28% para ACR-30, 50, y 70. Los acontecimientos adversos fueron predominantemente infecciones respiratorias superiores. En el seguimiento a 2 años se comprueban respuestas del 97, 93, 80 y 56% para una ACR-30, 50, 70 y 90. Concluyendo que ADA administrado con o sin MTX, consigue una mejoría de los signos y síntomas de los pacientes con AIJ de curso poliarticular.

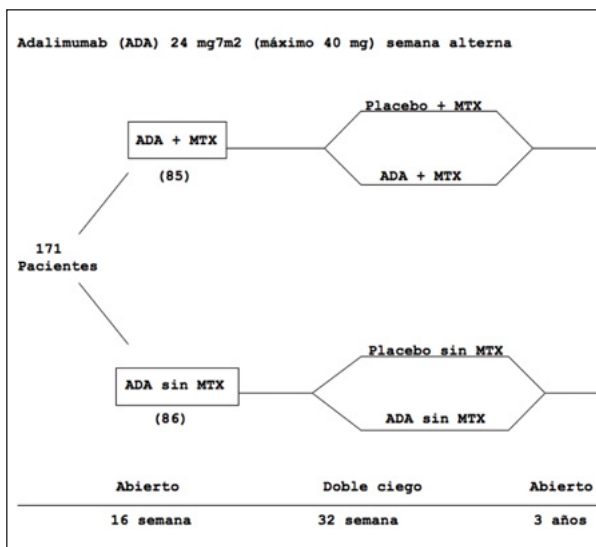


Figura 4. **Esquema del estudio del tratamiento con adalimumab en la Artritis idiopática juvenil forma poliarticular** (98)

Otros inhibidores del tnf alfa

- *Certolizumab*. Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado combinante contra el TNF-alfa conjugado con polietilenglicol.

No se ha establecido su seguridad y su eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

- *Golimumab*. Es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF-alfa humano, la soluble y la transmembrana, impidiendo así la unión del TNF-alfa a sus receptores.

No está recomendado en niño y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Terapia dirigida frente linfocitos t: abatacept (ABA)

El ABA (CTLA-4Ig) es una proteína de fusión obtenida mediante tecnología de DNA recombinante que combina dominio extracelular del antígeno del linfocito T citotóxico humano unido a un fragmento Fc de una IgG1. ABA inhibe selectivamente la señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T que expresan CD28.

La dosis recomendada para pacientes entre 6 y 17 años de edad que pesan menos de 75 kg es de 10 mg/kg, según el peso del paciente en cada administración. Para los pacientes pediátricos que pesan 75 kg o más debe administrarse siguiendo



Figura 5. **A)** AIJ oligoarticular en niña de 6 años. ANA+-. **B)** AIJ psoriásica en niña de 4 Años. ANA+ con afectación IFP y Distal. **C)** AIJ poliarticular en niño de 7 años

el régimen posológico de los adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg (entre 60-100 kg: 750 mg y por encima de 100 kg:1000mg). Se administra en infusión intravenosa de 30'. A las dos semanas de la dosis inicial y se mantiene cada cuatro semanas. Con indicación para el tratamiento de la AIJ poliarticular activa de moderada a grave, en pacientes de 6 años o más edad que han presentado una respuesta inadecuado a metotrexato.

Ruperto et al⁽⁹⁹⁾, demostraron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la eficacia y seguridad de ABA en niños y adolescentes con artritis idiopática juvenil activa. Se incluyeron 153 pacientes con AIJ activa (Oligoarticular extendida, Poliarticular FR-, FR+ y

sistémica poliarticular), de 6 a 17 años. En la fase abierta (Periodo A), un total de 131 pacientes, se les administra ABA a 10 mg/Kg/iv, máxima 1000 mg, durante los días 1,15,29 hasta 4 meses. La eficacia se valoró según la respuesta ACR-Pediátrica, 30, 50 y 70 correspondiendo una mejoría del 70,9; 53,4 y 27,2 % respectivamente. Con buena tolerancia y no asociando efectos adversos graves. Resultados periodo B, doble ciego (6 meses), en 122 pacientes, el porcentaje de brotes fué significativamente mayor en el grupo placebo respecto al grupo tratado con ABA, siendo bien tolerado y la incidencia de infecciones fué similar en ambos grupos. Se comprobó una mejoría de salud relacionado con la calidad de vida⁽¹⁰⁰⁾.

Terapia dirigida frente a los linfocitos B: rituximab (RTX)

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética, dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos pre-B y B maduros. Se une específicamente al antígeno de membrana CD20. El dominio Fab de RTX se une al antígeno de CD20 de los linfocitos B y restablece las funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B vía dominio Fcγ. Los mecanismos de lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente (CDC) como resultados de las vías c1q y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente, mediada por uno o más receptores Fc de la superficie de los granulocitos y macrófagos. Los niveles de células B a los 6 meses de tratamiento con RTX descienden a niveles bajos, y vuelven a un estado normal a los 9-12 meses de haber suspendido el tratamiento.

Existe evidencia de que las células B también contribuyen en la patogenia de la AIJ, al menos en un subgrupo de pacientes⁽¹⁰¹⁾.

Para el tratamiento del linfoma no Hodgkin se emplean infusiones semanales de 375 mg/m² durante cuatro semanas consecutivas, mientras que en los pacientes con AR se administra una dosis intravenosa de 1 g los días 1 y 15. En caso de eficacia se recomienda administrar un nuevo ciclo a los seis meses, o cuando la enfermedad se reactive. No tiene indicación en la AIJ.

Estudios recientes en adultos randomizados, doble ciego y controlados con terapia concomitante con MTX, que demuestran respuesta de eficacia del RTX en pacientes con AR activa, a las 24 semanas de tratamiento, entre un 55, 33 y 13% para ACR-20, 50 y 70% de los pacientes respecto al grupo placebo 28, 13 y 5% para ACR-20, 50 y 70 (P<0,0001)⁽¹⁰²⁾. En Reumatología Pediátrica solo en casos aislados de AIJ, formas poliarticulares y refractarias al tratamiento con MTX y terapia biológica, se hace referencia en la literatura⁽¹⁰³⁾.

Antagonistas del receptor soluble de il-6. Tocilizumab

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria que participa en diversos procesos fisiológicos, como la activación de los linfocitos y de los osteoclastos, la inducción de la secreción de inmunoglobulinas y la inducción de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. La IL-6 media la activación celular uniéndose a sus receptores, que pueden ser solubles o de membrana. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que

se dirige a los receptores de IL-6, tanto al soluble como al de membrana, impidiendo la unión de la IL-6 y bloqueando su acción biológica.

La dosis recomendada en niños de 2 o mayores se establece en función del peso; <30 Kg la dosis es de 12 mg/kg y en los que pesan >30 Kg a 8 mg/Kg, en infusión intravenosa durante una hora. Actualmente tocilizumab tiene indicación en AIJ sistémica.

En el 2005, Yakota y cols^(104,105), demostraron, en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la eficacia y seguridad de tocilizumab en un total de 50 pacientes con AIJ sistémica administrando dosis de 8 mg/Kg cada dos semanas. Tocilizumab redujo súbitamente, después de la segunda dosis, la actividad de la enfermedad, con mejoría de la fiebre, de la artritis activa, del CHAQ y de los niveles de los reactantes de fase aguda. El fármaco fue bien tolerado.

Recientemente ha sido publicado por Benedetti et al⁽¹⁰⁶⁾, resultados de eficacia y seguridad de tocilizumab en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 120 pacientes con AIJ sistémica (estudio TENDER). El 80% de los pacientes que recibieron tocilizumab, en la semana 52, tenían el 70% mejoría de la fiebre, el 48% no tenían articulaciones con artritis activa, y el 52% suspendió los glucocorticoides orales.

Resultados iniciales son los aportados en la ACR 2012⁽¹⁰⁷⁾, del estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab en los pacientes con AIJ de curso poliarticular (estudio CHERISH) que parecen ser prometedores.

Antagonistas de la interleucina 1

La interleucina 1 (IL-1) es una citocina proinflamatoria segregada por los monocitos y los macrófagos, cuyo papel es fundamental en el mantenimiento de la inflamación a largo plazo. En la AIJ se ha demostrado un aumento de la producción de IL-1.

Anakinra

Es un polipéptido recombinante que neutraliza la actividad biológica de la IL-1 alfa y de la IL-1beta al inhibir su unión al receptor soluble de IL-1.

Pascual V y cols, en el 2005⁽¹⁰⁸⁾, demuestran que entre los 17 genes más representativos de pacientes sistémicos, se encuentran los genes de IL-1b y el receptor IL-1R2. Estudia a 16 pacientes con AIJ sistémica y las compara con 12 pacientes grupo control, determina mediante la utilización

de microarrays de oligonucleótidos, más de 800 transcritos génicos, hiperexpresados en las células mononucleares de los pacientes sistémicos. No encuentra diferencias significativas en cuanto a la expresión de IL-6. Mientras que la IL-1b está incrementada 6 veces y la del receptor 10 veces con respecto a los controles. Basándose en estos resultados, fueron tratados 9 niños con IL-1ra, a una dosis media de 2 mg/Kg/día con administración subcutánea. El tiempo de duración de la enfermedad variaba desde 23 a 144 meses, 7 seguían con manifestaciones sistémicas y 8 con artritis. Todos ellos mantenían tratamiento con corticoides y el 80% recibían MTX. Los síntomas sistémicos remitieron en todos los pacientes en la primera semana de tratamiento, los parámetros biológicos se normalizaron en una media de 3-4 semanas. En dos pacientes persistieron las manifestaciones articulares y fueron clasificados como respondedores parciales al tratamiento con IL-1. Estos resultados contrastan con la de otros autores^(109,110), que comprueban en un 50% de los pacientes la falta de respuesta a anti-IL1 y la correlación directa entre la respuesta y el bajo número de articulaciones activas.

Canakinumab

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, anti-IL-1B, del isotipo IgG1. Se une con alta afinidad específicamente a IL-1B humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores de la IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1B y la producción de mediadores inflamatorios. Está indicado para el tratamiento en CAPS a partir de 4 años⁽¹¹¹⁾. En el ensayo clínico fase 2 utilizan canakinumab a 4 mg/kg/kg/mes (dosis máxima 300 mg), administración subcutánea⁽¹¹²⁾. La eficacia y seguridad utilizando dicha dosis es demostrado en resultados recientes del estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con AIJ sistémica⁽¹¹³⁾.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA AIJ

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

El SAM es una de las complicaciones de las enfermedades inflamatorias y principalmente

El objetivo del tratamiento es frenar el proceso hiperinflamatorio, por lo que debe de ser de instauración rápida. El tratamiento de elección son los corticoides a dosis altas, se recomienda utilizar bolos iv de metilprednisolona

(30mg/Kg/día), durante tres días consecutivos, seguidos por 2-3 mg/Kg/día repartido en 3-4 dosis. Tras la normalización de las alteraciones hematológicas y de la coagulación el descenso de corticoides debe ser lento para evitar reactivaciones. La ciclosporina (CyA) es el segundo fármaco de elección en la amiloidosis, a dosis entre 2-5 mg/Kg/día (máxima 7 mg/día), recomendable inicialmente iv, en perfusión continua, teniendo en cuenta la hipertensión secundaria, relacionada con dosis altas principalmente. Otros tratamientos también han sido utilizados como son la gammaglobulina iv, ciclofosfamida, etopósido (VP-16). En pacientes con refractariedad a la terapia con corticoides y CyA, han sido utilizados los anti-TNF, como son etanercept y anakinra, con buenos resultados de eficacia⁽¹¹⁴⁾.

Amiloidosis

El tratamiento de la amiloidosis va dirigido en primer lugar a frenar el depósito de amiloide, suprimiendo la actividad inflamatoria de la enfermedad de base. El inmunosupresor que ha demostrado ser eficaz en la amiloidosis es el clorambucil, administrado a dosis de 0,07-0,12 mg/Kg/día, consiguiendo en algunos casos la regresión de la enfermedad. El control del proceso inflamatorio de base sigue siendo la clave para la prevención de esta complicación⁽¹¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30
2. Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1986;29:1232-1239.
3. Gare BA: Juvenile Chronic Arthritis. A population based study on epidemiology, natural history and outcome. Goteborg, Sweden, University of Goteborg, 1994.
4. Peterson LS, Mason T, Nelson AM. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1996;39:1385-1343.
5. Berston L, Anderson B, Fasth A, Herin T, Kristinson J, Pekka L, et al. For the Nordic Study Group. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic Countries. A population based study with especial reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003;30:2275-2282.

6. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:99-105.
7. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology* (Chapter 12). Philadelphia; Saunders WB co.2001. P. 218-321.
8. Rosemberg AM, Petty RE, Oen KG, Schroeder ML. Rheumatic diseases in Western Canadian Indian children. *J Rheumatol* 1982;9:589-592.
9. Pascual V, Allatanz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of Interleukina-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *JEM* 2005;201:1479-1486.
10. Allatanz F, Chaussabel D, Stichweh D, Bennett L, Allman W, Mejias A, et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blocked. *JEM* 2007;201:1479-1486.
11. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, Alabani S, Novick D, Martini A. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL6/soluble IL6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994;93:214-219.
12. Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheum Rep* 2002;4:458-465.
13. Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani F, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *British J Rheumatol* 1995;34:454-460.
14. European League Against Rheumatism: EULAR Bulletin No 4: Nomenclature and classification of arthritis in children. Basel, National Zeitung AG,1977.
15. Brewer EJ, Bass J, Baum J. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977;20:195-199.
16. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritis of childhood. *J Rheumatol* 1995;22:1566-1569.
17. 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;25:1991-1994.
18. Petty RE, Southwood TR, Manners P. International League of Associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-392.
19. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2003;30:1900-3.
20. Ravelli A, Felici E, Magni-Monzoni S, Pistorio A, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile arthritis constitute homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:826-32
21. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002 ;14 :548-552.
22. Pelkoenen PM. Juvenile arthritis with oligoarticular onset. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1998;12:273-285.
23. Guillaume s, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1858-1865.
24. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, and Section on Ophthalmology. Guidelines for ophthalmologic examination in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;5:1843-1845.
25. Fericci ED, Majka DS, Parrish LA, Moroldo MB, Ryan M, Passo M, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid. *Arthritis Rheum* 2005;52:239-246.
26. Vehe RK, begovich AB, Nepom BS. HLA susceptibility genes in rheumatoid factor positive juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;26:11-15.
27. Southwood TR. Psoriatic Arthritis. En: *Textbook of Paediatric Rheumatology*: 345-355. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
28. Ansell BM. Juvenil psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:317-332.
29. Rosenberg A, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthrophaty children. *Arthritis Rheum* 1982;25:1041-1049.
30. Maksymowich WP, GorodezkyC, Olivo A. HLA DRB1*08 influences the development of disease in Mexican Mestizo with spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1997;24:904-909.
31. Burgos-Vargas R, Vazquez Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:835-844.
32. Burgos-Vargas R, Pacheco Tena C, Vazquez Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Clin Nort Am* 1997;23:569-849.
33. 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.
34. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-1435.
35. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Reed M, et al. Early predictors of long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid patient arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:585-593.

36. Flato B, Lien G, Smerdel a, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a care control study revealing early predictors and outcome after 14.9 year. *J Rheumatol* 2003;30:383-393.
37. Modesto C, Woo P, Garcia-Consuegra J, Merino R, Garcia-Granero M, Arnal C, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bas prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:211-217.
38. Filocamo G, Sztajn bok F, Cespedes-Cruz A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Viola S, et al. Development and validation of a new short and simple measure of physical function for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:913-20.
39. Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (Suppl 23):S1-9.
40. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalprà S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, et al. A New Approach to Clinical Care of Juvenile Idiopathic Arthritis: The Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol* 2011;38:938-53
41. Gianini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson, Martini A. Preliminary definition of improvement criteria for juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-1209.
42. Wallace CA, Gianini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, ACR provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care* 2001;63:929-936.
43. Wallace CA, Ruperto N, Gianini EH, for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Aliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO). Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-4.
44. Damasio MB, Malattia C, Martini A, Tomás P. Synovial and inflamatory diseases in chilhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2010;40:985-98.
45. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, Pistorio A, Valle M, Martinoli C. Magnetic Resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum dis* 2008;59:1764-72.
46. Friedman s, Gruber MA. Ultrasonography of the hip in the evaluation of children with seronegative juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:629-32
47. Pascoli L, Wright S, Allister C, Rooney M. Prospective evaluation of clinical and ultrasound fondling in ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: importance of ankle ultrasound. *J Rheumatol* 2010;37:2409-14
48. Jousse-Joulin S, Breton s, Cangemi c, Fenoli B, Bressolette L, Parscau L et al. Ultrasonography for detecting enthesitis in juvenile idipatic arthritis, *Arthritis Rheum* 2011;63:849-55.
49. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke s, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:331-338.
50. Daldrup-Link HE, Steinbach L. MR imaging of pediatric arthritis. *Clin N Am* 2009;17:451-67.
51. Scheneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:503-530.
52. De Inocencio J. Artritis crónica juvenil. Tratamiento farmacológico: Antiinflamatorios no esteroideos. *Act Pediatr Esp* 1995;53:682-690.
53. Down JE, Cimaz R, Fink CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995;38:1225-1231.
54. Len C, Hilario MO, Kawakami E. Gastroduodenal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:991-996.
55. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. Randomized double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Short and long term efficacy en safety results. *Arthritis Rheum* 2005;52:563-572.
56. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss, Goodman S, Zavalier MF, et al. Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J Rheumatol* 2006;33:985-995.
57. Jashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-1681.
58. Kimura Y, Friedston E, Devnes-Vandervlugt B, Li S, Imando L. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2018-2024.
59. Garcia-Consuegra J, Merino R, De Inocencio J. Artritis Idiopática Juvenil: Tratamiento actual y perspectivas terapéuticas. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:338-347.
60. Loftus J, Allen R, Hesp R, David J, Reid D, Wright DJ, et al. Randomized double-blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic arthritis: relatively bone-sparing effect of deflazacort. *Pediatrics* 1991;88:428-436.

61. Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, Schwab KO. Intraarticular corticosteroid for chronic arthritis in children: efficacy and effect on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995;127:317-321.
62. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2507-2512.
63. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsworth DE, Falchuc KR, Wissman BN, et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:167-175.
64. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximo V, Vorontsov I. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results in the USA-USSR double blind, placebo-controlled trial. *New England J Med* 1992;326:1043-1049
65. Woo P, Soutwood TR, Prieur AM, Dore 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.
66. 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;135:316-320.
67. Seitz M, Zwicker M, Villiger PM. Pre-treatment 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.
68. 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. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191-2201. 2002;61:60-61.
69. Petty RE, Malleson PN, Cabral D. El role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol* 2004;31:2501
70. Foell D, Frosch M, Schuzezurwiesch a, Vogl T, Sorg C, Roth J. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop. *Ann Rheum Dis* 2004;63:206-208.
71. Ladden P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving long-term methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2002;29:2442-2445.
72. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Miguel P, Garcia-Consuegra J. Lymphoproliferative disorders in pediatric rheumatic disease. A Report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:649-650.
73. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmanan RK, Lahdenne P, Hornef G, Calvo I, et al. Leflunomide versus methotrexate of juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655-1656.
74. Van Rossum MA, Fislier TJ, Franssen MJ. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheum*, 1998;41:808-816.
75. Burgos-Vargas R, Vazques-Mellado J, Pacheco-Tena, Hernandez-Gardun OA, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomized double-blind placebo-controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;62:941-942.
76. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:845-853.
77. Kevien TK, Hoyeraal HM, Dandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis a single center double blind comparative study. *J Rheumatol* 1993;13:118-123.
78. Shaikov AV, Maximov AA, Speranski AL, Lovell DJ. Repetitive use pulse therapy with metylprednisolone and cyclofosfamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. Preliminary results of a long-term study. *J Rheumatol* 1992;19:612-616.
79. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Potitaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Rheumatology* 2001;40:907-913.
80. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Mallatia C, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;25:599-605
81. Bloom BJ: New drug therapies for the pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:410-414.
82. Gianini EH, Lovell DJ, Silverman ED, Sundel RP, Tague BL, Ruperto N for the Pediatric Collaborative Study Group. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A phase I/II study. *J Rheumatol* 1996;23:797-800.
83. Beukelman T, Parkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinerhart 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.

84. 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;342:763-769.
85. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schenieder R, Olson J C. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Results from an ongoing, multicenter, open-label extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-226.
86. Calvo I, Cevallos E, Soriano J. Etanercept in treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA): Results of long-term study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:495.
87. 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;61:171-173.
88. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Scheneider R, Nocton J, Stein LD. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-1994.
89. Horneff G, Schemeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-1644.
90. Calvo I, Lopez B, Merino R, Garcia-Consuegra J, Moreno P, Bravo B y col. Etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis; results of a retrospective multicenter registry. *Ann Rheum Dis* 2006;65:440.
91. Schemeling H, Mathony K, John V, Keyber G, Burdach ST, Horneff G. Combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:410-412.
92. Calvo I, Ceballos E, Soriano J. Resultados del tratamiento combinado etanercept y metotrexato en la artritis idiopática juvenil y comparación en monoterapia con etanercept. *Rev Esp Reum* 2003;30:232.
93. Tse Sm, Burgos-Vargas R, Laxer RM: Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2103-2108.
94. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:935-942.
95. Claair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible t, 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;46:1451-1459.
96. Ruperto N, Lovell DJ, Cuticca R, Vilkinsson N, Espada G, Wouters C, et al. Randomized trial of infliximab (IFX) plus methotrexato (MTX) for the treatment de polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:511.
97. Visvanathan S, Marini JC, Lovell D, Gianini E, Ruperto N, Martín A. Modulation of inflammatory disease markers alter initiation of infliximab plus methotrexate therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:467.
98. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without metotrexate in juvenile reumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359:810-20.
99. Ruperto N, Lovel DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez 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.
100. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Calvo I, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62(11):1542-51. Patel DD. B-cell ablative therapy for the treatment of autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:1984-1985.
101. Patel DD. B-cell ablative therapy for the treatment of autoimmune disease. *Arthritis Rheum Dis* 2002;46:1984-1985.
102. Emery P, Fleismann R, Filipowics-Sarnowka A, Schechtman J, Szccepankil L et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase II-b randomized double-blind placebo-controlled, dose ranking trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
103. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH, Ostor AJ. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. *Rheumatology* 2006;45:1448-1449.
104. Yakota S, Miyamae T, Imagawa t, Iwata T, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor anti-body in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:816-825.
105. Yakota S, Kishimoto T. Tocilizumab: Molecular intervention therapy in children with systemic juvenile arthritis. *Expert Rev clin Immunology* 2010;6:735-743
106. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N England* 2012; 367(25):2385-95.

107. Brunner H, Nicola R, Zuber Z, Keane C, Haran A, Calvo I, et al. ACR 2012. Washington.
108. 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. *JEM* 2005;201:1479-1486.
109. Gottorno M, Piccini A, Lasiglie 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.
110. Calvo I, Lopez B, Millan C. Anakinra effectivity in systemic idiopathic arthritis non responding to conventional treatments. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:245. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-1515
111. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
112. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouey R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012;64:390-392.
113. Ruperto N, Brunner H, Quartier P, Tamás C, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406
114. 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.
115. Savolainen HA. Clorambucil in severe juvenile chronic arthritis long-term follow-up with special reference to amyloidosis. *J Rheumatol* 1999;26:898-903.