

Artritis idiopática juvenil. Parte 2: Pronóstico y abordaje terapéutico actual

Juvenile idiopathic arthritis. Part 2: prognosis and current therapeutic approach

Dra. Graciela Espada^a

RESUMEN

El pronóstico de la artritis idiopática juvenil ha mejorado sustancialmente en la última década respecto del reconocimiento más temprano de la enfermedad, de los predictores de pronóstico y de su abordaje terapéutico.

La introducción de agentes biológicos es una valiosa opción de tratamiento para la enfermedad refractaria a los fármacos antirreumáticos convencionales.

En este artículo se revisó la evolución de las diferentes categorías de la enfermedad, los predictores asociados con mal pronóstico y el abordaje terapéutico actual.

SUMMARY

The prognosis of juvenile idiopathic arthritis has improved substantially during the last decade, due to an earlier recognition of the disease, its predictors of outcome and the approach to treatment.

The introduction of biological agents, constitutes a valuable treatment option for children who are resistant or refractory to conventional antirheumatic drugs.

Disease outcome regarding different categories, predictors associated to poor prognosis and the current approach to treatment are reviewed in this article.

Las publicaciones sobre el pronóstico de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en los pasados 10 años mostraban que sólo el 40-60% de los pacientes alcanzaban la remisión o lograban algún grado de inactividad clínica.⁴³ Un análisis más reciente, sobre 437 pacientes seguidos durante 4 años, mostró que sólo el 6% alcanzó una remisión clínica fuera de tratamiento, sostenida al menos durante 5 años.⁴⁴ A pesar de la persistencia de enfermedad activa a largo plazo en un número importante de pacientes, en la pasada década se ha documentado una marcada mejoría en el pronóstico

funcional, con una menor proporción de pacientes (2,5-10%) que persistían gravemente discapacitados en el seguimiento. Como predictores de mal pronóstico funcional se han identificado: la gravedad y extensión de la artritis al inicio de la enfermedad, la enfermedad simétrica, el compromiso temprano del carpo o la cadera, la presencia de factor reumatoideo (FR) positivo, la persistencia de enfermedad activa y los cambios radiológicos tempranos.⁴⁵

La artritis sistémica tiene un curso variable; 50% de estos niños presenta un curso monocíclico o intermitente sujeto a períodos de remisión y recaídas. La artritis acompaña a los episodios febriles y remite cuando las manifestaciones sistémicas son controladas. El otro 50% de los pacientes presenta un curso no remitente de la enfermedad. En muchos de ellos, la sintomatología sistémica desaparece y desarrollan una poliartrosis grave.⁴⁶ Quienes presentan este curso no remitente tienen altas posibilidades de evolucionar con destrucción articular y desarrollar un síndrome de activación macrofágica (SAM). Los pacientes con oligoartritis tienen, en general, el mejor pronóstico funcional; se han documentado tasas de remisión de la enfermedad del 25-47%. En aquellos que desarrollan un curso poliarticular (oligoartritis extendida) pueden observarse erosiones.^{47,48} El curso de la enfermedad en los pacientes con poliartrosis seropositiva (FR-positivo) se caracteriza, como en los adultos,

a. Sección de Reumatología Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia:
Dra. Graciela Espada:
gespada@fibertel.com.ar

Recibido: 6-6-09
Aceptado: 1-7-09

por compromiso difuso y progresivo de articulaciones de manos y pies, con cambios radiológicos tempranos.⁴⁹

La forma poliarticular seronegativa tiene una evolución variable, lo que muestra la heterogeneidad de este subtipo de la enfermedad.⁵⁰ La tasa de mortalidad documentada en la AIJ es del 0,5-4% y es aún mayor en la forma sistémica de la enfermedad. En Europa se asoció al desarrollo de amiloidosis y en EE.UU. a actividad sistémica e infecciones. Una causa que ocasiona severa morbimortalidad en este grupo de pacientes es la ocurrencia de SAM.⁵¹

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil

La AIJ no tiene curación específica, pero es importante tener en cuenta que pueden ocurrir remisiones espontáneas y que el abordaje terapéutico está dirigido a controlar la actividad de la enfermedad. Se requiere un equipo médico entrenado en esta patología, coordinado por el reumatólogo pediatra, e "idealmente" integrado por: pediatra clínico, ortopedista, oftalmólogo, terapeuta físico y ocupacional, psicólogo y asistente social.⁵¹

El tratamiento, que intenta alcanzar un completo control de la enfermedad y preservar la integridad física y psicológica del niño, debe prever las complicaciones a largo plazo relacionadas con la propia enfermedad o su tratamiento.⁵² Estos objetivos exigen un cuidadoso seguimiento del paciente, monitoreo del tratamiento, de la actividad de la enfermedad y del daño que ella ocasiona (la realización periódica de radiografías permite documentar la progresión de la enfermedad erosiva).¹⁷

El llamado plan básico incluye explicación de la enfermedad al niño y su familia, asesoramiento sobre un balance adecuado entre el reposo y la actividad, un programa de ejercicios terapéuticos y un abordaje farmacológico sistemático.⁵³ Si resulta inadecuado, se seleccionan rápidamente otras medidas terapéuticas. El uso de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo es el escalón inicial en aproximadamente el 75% de los pacientes.⁵⁴

El abordaje actual incluye, además, la utilización de corticoides intraarticulares (CIA), bajas dosis de metotrexate (MTX) semanal (fármaco de elección frente al fracaso del tratamiento antes citado o frente a una enfermedad poco controlada)

y de nuevos agentes terapéuticos, como los agentes biológicos.⁵⁵

Sin duda, es ideal tener la oportunidad de tratar la enfermedad en "sus estadios iniciales", donde la respuesta a tratamientos más intensivos suele ser más favorable.

Algunos autores plantean el abordaje terapéutico de la AIJ en forma similar a los tratamientos oncológicos, con una "fase de inducción", para llevar la enfermedad a la remisión y luego otra fase de "mantenimiento", una vez alcanzada la remisión; remarcan que la gran oportunidad es tratar la AIJ en sus estadios tempranos, antes de que aparezcan lesiones irreversibles (período conocido como "ventana de oportunidad").⁵⁶

El abordaje inicial de tratamiento debe ser enérgico en todos los niños. Determinadas estrategias se utilizarán según el subtipo de la enfermedad y el reconocimiento precoz de los predictores de pronóstico llevará a realizar modificaciones en el programa terapéutico.

La evidencia de mejoría ha sido sistematizada según un grupo de criterios que incluyen: 1) número de articulaciones tumefactas, 2) número de articulaciones limitadas, 3) CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*: Cuestionario para la evaluación de la salud infantil), 4) VSG (mm), 5) bienestar evaluado por el padre/nieto, a través de una escala visual análoga (EVA), 6) actividad de la enfermedad evaluada por el médico a través de una EVA.⁵⁷ Una respuesta clínica significativa es aquella en la que se observa una mejoría igual o superior al 30% en al menos 3 de las variables (arriba mencionadas) respecto del estado basal y sólo peoría en no más del 30% en una sola variable.

TABLA 6. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)
Naproxeno	10-20 (2 dosis)
Ibuprofeno	30-35 (3-4 dosis)
Tolmetina	20-25 (4 dosis)
Diclofenac	2-3 (2 dosis)
Indometacina	1,5-3 (2 dosis)
Meloxicam	0,25-0,35 (1 dosis)

Fármacos utilizados

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido, por años, el tratamiento central de estos pacientes. La mayoría de los niños comienza su tratamiento con AINE. Los más comúnmente usados en edad pediátrica son: naproxeno, ibuprofeno e indometacina (Tabla 6). Por lo general son bien tolerados y se asocian con menos efectos colaterales que en los adultos. La experiencia con inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en niños con AIJ,⁵⁸ es aún escasa. El meloxicam (inhibidor de COX-1 y COX-2) ha demostrado ser eficaz y seguro en un estudio controlado en niños.⁵⁹

Glucocorticoides: no hay duda de que son los agentes antiinflamatorios más potentes, pero existe consenso general respecto de que deben ser indicados a una dosis y un tiempo de administración lo más bajos posibles. Sus indicaciones son: 1) enfermedad sistémica no controlada, 2) presencia de iridociclitis crónica activa, y 3) poliartrosis activa grave no controlada bajo plan básico de tratamiento.¹⁴

Glucocorticoides intraarticulares: en niños con AIJ, la administración de corticoides de acción prolongada en las articulaciones inflamadas se ha convertido en un método de tratamiento eficaz y seguro, sobre todo en las formas oligoarticulares y poliarticular limitada.^{60,61} Sin duda, es el más eficaz para la reducción del dolor y la tumefacción, y para mejorar la movilidad articular. El fármaco de elección es la hexacetonida de triamcinolona; dosis más altas (1-1,5 mg/kg) se asocian con una mejor respuesta clínica.⁶²

Las tasas de remisión comunicadas con este procedimiento son del 22-70% de los pacientes inyectados a los seis meses, 22-77% a los 12 meses y 16-55% a los dos años.⁶³ Los escasos estudios con imágenes (RNM) en niños sometidos a este tratamiento no evidencian efectos tóxicos sobre el cartílago.

Fármacos de acción mediata, acción lenta o segunda línea: uno de los grandes avances en el tratamiento de la AIJ fue la introducción del metotrexate. Es el fármaco modificador de enfermedad más empleado para el tratamiento de la AIJ y se cuenta con más de 15 años de experiencia en su administración. Se utiliza en la artritis activa y persistente. Demostró ser más eficaz que el placebo en AIJ poliarticular refractaria a una dosis de 10 mg/m²/semana.⁶⁴

Su máximo efecto terapéutico se ha demostrado en un estudio controlado, con dosis de 15 mg/m²/semana por vía parenteral.⁶⁵

La administración de ácido fólico ayuda a controlar los efectos colaterales y a prevenir la ocurrencia de complicaciones hepáticas.⁶⁶ Aproximadamente, el 70% de los niños responde clínicamente. Los cuadros sistémicos lo hacen en menor grado. Dicha respuesta se hace aparente recién a las 6-12 semanas de la administración. Para supervisar la toxicidad al MTX se sugiere realizar: hemograma completo, recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, albúmina y creatinina cada 4-8 semanas.⁶⁷

Agentes biológicos: investigaciones sobre la patogenia de la AIJ revelaron que las citoquinas

Tabla 7. Agentes biológicos utilizados en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil

Agente biológico	Dosis	Vía de administración	Respuesta	Toxicidad más frecuente	Aprobación FDA
Etanercept	0,4-0,8 mg/kg bisemanal	subcutáneo	ACR ped 30	Infecciones leves	+
Infliximab	3-6 mg/kg 0-2-6/4-8 sem	endovenoso	Eficaz pero no significativo	Reacciones infusión	-
Adalimumab	24 mg/m ² cada 2 sem	subcutáneo	ACR ped 30	Infecciones leves	+
Anakinra	1-2 mg/kg/día	subcutáneo	ACR ped 30	Reacción sitio inyección	-
Tocilizumab	1-2mg/kg/ cada 2 sem ↑ 2 sem	endovenoso	ACR ped 30	Infección respiratoria ↑ Colesterol ↓ γGlobul.	-
Abatacept	10/mg/kg mes	endovenoso	ACR ped 30	Reacciones infusión Infecciones leves	+

FAD: Administración Estadounidense de Alimentos y Drogas.
ACR ped 30: mejoría ≥ 30% en al menos 3 variables.

inflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6 tienen un papel importante en la enfermedad articular. Estos adelantos científicos han abierto el terreno para la generación de “agentes biológicos” dirigidos a bloquear el sitio de acción de las citoquinas consideradas “blanco” en el mecanismo inflamatorio.⁶⁸ La introducción de agentes anti-TNF- α ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades reumáticas, ya sea a través de anticuerpos monoclonales humanizados o de receptores solubles de citoquinas.⁶⁹ En relación con los niños, el aumento en la producción del TNF- α ha sido documentado tanto en el líquido sinovial como en muestras de sangre periférica de pacientes con AIJ.⁷⁰ La mayoría de los datos publicados sobre bloqueantes del TNF en la artritis juvenil se han centrado en el etanercept, primer agente biológico aceptado para su uso en la AIJ refractaria al MTX. Un estudio controlado en niños con enfermedad poliarticular refractaria o con intolerancia al metotrexate, demostró su eficacia en dosis de 0,4 mg/kg/bisemanal, en administración subcutánea.⁷¹ Otros informes confirmaron su notable y rápida eficacia y el buen perfil de seguridad.^{72,73} Otros estudios controlados que emplearon otros agentes anti-TNF- α se han realizado en pediatría, con utilización de infliximab⁷⁴ y adalimumab.⁷⁵

Otros agentes biológicos, como el abatacept⁷⁶ (para niños con enfermedad poliarticular), el anakinra⁷⁷ y el tocilizumab⁷⁸ (para pacientes con enfermedad sistémica) han alcanzado una respuesta eficaz (ACR -Pedi 30) en estudios controlados (Tabla 7).

Se han comunicado casos de reactivación de tuberculosis intratratamiento con inhibidores del TNF, por ello es indispensable documentar una reacción de PPD o mantoux negativas antes de iniciar el tratamiento con estos compuestos.⁷⁹

El etanercept, el adalimumab y el abatacept han sido aprobados por la Administración Estadounidense de Alimentación y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) para su utilización en la AIJ poliarticular refractaria al tratamiento convencional con metotrexate.

Otros fármacos: cabe mencionar la utilización de otras drogas. En situaciones especiales se recurre a otros compuestos: 1) utilización de sulfasalazina en el grupo de niños con oligoartritis de inicio tardío y en las espondiloartropatías serone-

gativas;⁸⁰ 2) uso de talidomida⁸¹ y ciclosporina-A⁸² en la AIJ sistémica refractaria.

Tratamiento de la iridociclitis: el diagnóstico temprano es uno de los puntos más importantes para un tratamiento exitoso. El abordaje inicial consiste en tratamiento local con glucocorticoides y midriáticos. Si no hay respuesta, están indicados los corticosteroides por vía sistémica o en forma local a través de inyecciones.⁸³ De no ser controlada de este modo, otros fármacos han resultado eficaces: metotrexate/semanal, ciclosporina y otros agentes alquilantes.⁸⁴ La utilización de agentes biológicos es polémica. No hay estudios controlados que permitan definir cuál es el fármaco de elección para tratar la uveítis refractaria.

Nutrición y crecimiento: la nutrición y desarrollo ponderal son aspectos fundamentales a tener en cuenta en el tratamiento del niño con artritis.

Se deben evitar el reposo y las inmovilizaciones prolongadas, minimizar el uso de esteroides, ya sea con esquema de días alternos o la utilización de deflazacort (de eficacia clínica aún controvertida en pediatría), y bajo especiales circunstancias, como ante un grave retraso de crecimiento, tratamiento con hormona de crecimiento.⁸⁵

En casos de desnutrición grave se utiliza la alimentación nocturna continua a través de sonda nasogástrica (SNG), con suplementos ricos en calorías (ej: Ensure).

Terapia física y ocupacional: los objetivos básicos de estos tratamientos son: minimizar el dolor, conservar la función y prevenir las deformidades. Se lo incorpora ya desde el programa básico, asesorando al niño y su familia sobre el equilibrio entre la actividad y el reposo, y el plan de ejercicios terapéuticos; se logra así que el niño determine “su propio” grado de actividad. Es importante orientar y acompañar al niño en sus actividades físicas y en la elección de deportes.⁸⁶

Cirugía: cuando el control de la enfermedad no se logra a través de medidas farmacológicas, fisiátricas u ortopédicas y el paciente continúa con sinovitis persistente y el desarrollo de graves limitaciones articulares (que ponen en riesgo su independencia funcional), la cirugía debe

ser considerada entonces como un recurso terapéutico. Ejemplo de ello son la sinovectomía artroscópica⁸⁷ o la deflexión de partes blandas o tenotomías.⁸⁸

COMENTARIO FINAL

El objetivo de esta revisión ha sido que el pediatra conozca y reconozca esta enfermedad. Las razones para ello aquí resumidas son:

1) La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia; 2) es importante conocer otras entidades diferentes a ésta, que presenten "artritis" como manifestación inicial (como infecciones, tumores) cuyos abordajes terapéuticos son bien diferentes; 3) su diagnóstico es básicamente clínico; 4) realizarlo tempranamente con una derivación oportuna al especialista, sin duda, beneficia al paciente ya que recibe un tratamiento adecuado; 5) su integración al equipo terapéutico es fundamental en el esfuerzo de ayudar a controlar comorbilidades, sospecha temprana de complicaciones, abordaje terapéutico de las emergencias (infecciones, taponamiento cardíaco, SAM) junto con el especialista y 6) estimulando, además, el normal desarrollo psicológico y social del niño con artritis. ■

BIBLIOGRAFÍA

43. Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 347-60.
44. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-62.
45. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31):S89-93.
46. Sandborg C, Holmes TH, Lee T, et al. Candidate early predictors for progression to joint damage in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2322-2329.
47. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1858-65.
48. Oen K, Malleon PN, Cabral DA, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99.
49. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:239-246.
50. Ravelli A. Towards an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:271-75.
51. García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, de Inocencio Arocena J, et al. Macrophage activation syndrome and juvenile idiopathic arthritis: a multicenter study. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:110-6.
52. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-15.
53. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-84.
54. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:279-300.
55. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:216.
56. Levinson JE, Wallace CA. Dismantling the pyramid. *J Rheumatol Suppl* 1992;33:6-10. Review.
57. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
58. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, 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;33:985-95.
59. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005;52:563-72.
60. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetate and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1288-91.
61. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1254-9.
62. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, et al. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetate in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2507-12.
63. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:192-6.
64. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1043-49.
65. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate in intermediate versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed standard dose. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191-201.
66. Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, et al. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 1997;24:2230-32.
67. Ortiz-Álvarez O, Morishita K, Avery G, et al. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2501-6.
68. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:613-8. Review.
69. McCann LJ, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? *Acta Reumatol Port* 2007;32:15-26. Review.
70. Carrasco R, Smith JA, Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. *Paediatric Drugs* 2004;6:137-46.
71. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-69.

72. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-94.
73. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
74. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-106.
75. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
76. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
77. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, et al. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:555-6.
78. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
79. Elbek O, Uyar M, Aydin N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol* 2009;28:421-6.
80. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998;41:808-16.
81. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr* 2004;145:856-57.
82. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:599-605.
83. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT: Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003;135:879-84.
84. Agle LM, Vázquez-Cobian LB, Lehman TJ. Clinical trials in pediatric uveitis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:477-81.
85. Saha MT, Haapasaari J, Hannula S, et al. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo controlled follow-up study. *J Rheumatol* 2004;31:1413-17.
86. Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:619-24.
87. Toledo MM, Martini G, Gigante C, et al. Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2006;33:1868-72.
88. Moreno Álvarez MJ, Espada G, Maldonado-Cocco JA, et al. Long-term follow up of hip and knee soft tissue release in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1608-10.

Los médicos administran medicamentos que conocen poco, a enfermos que conocen menos, para curar enfermedades que no conocen en absoluto.

Voltaire