

# ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL OLIGOARTICULAR

A Marco Puche, B López Montesinos, I Calvo Penadés

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Marco Puche A, López Montesinos B, Calvo Penadés I. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:9-19

## CONCEPTO

La artritis idiopática juvenil (AIJ) se define por la presencia de artritis que comienza antes de los 16 años de edad, persistente durante al menos seis semanas y en la que se hayan excluido otras causas conocidas de artritis<sup>1</sup>.

La AIJ oligoarticular se define por la presencia de artritis que afecta a un número no mayor de cuatro articulaciones, durante los seis primeros meses de la enfermedad. En esta forma se distinguen dos subcategorías:

- AIJ oligoarticular persistente: afecta como máximo a cuatro articulaciones durante toda la evolución de la enfermedad.
- AIJ oligoarticular extendida: afecta a un total de cinco o más articulaciones tras los seis primeros meses de evolución de la enfermedad.

## Exclusiones

- a) Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado.
- b) Artritis en un paciente varón, HLA-B27 positivo que inicie la artritis a partir de los 6 años de edad.

c) Espondiloartritis anquilosante en el paciente, artritis relacionada con entesitis en el paciente, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente, síndrome de Reiter en el paciente, uveítis anterior aguda en el paciente, historia familiar en primer grado, de una de estas patologías.

d) Presencia de factor reumatoide (FR) positivo en al menos dos determinaciones con tres meses de intervalo.

e) Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Manifestaciones articulares

Se produce afectación de hasta cuatro articulaciones durante los primeros seis meses de evolución, preferentemente de grandes articulaciones de extremidades inferiores, especialmente la rodilla. Suele afectar a niñas menores de seis años y existe una asociación con la aparición de uveítis crónica y presencia de ANA positivos.

El curso clínico suele ser intermitente con periodos de actividad alternando con fases de

remisión, pero existe un porcentaje de casos en los que la actividad inflamatoria es persistente.

Por otra parte existe un grupo de pacientes (11-35%) en los que se produce afectación de un número creciente de articulaciones ( $\geq 5$ ) durante los primeros seis meses de enfermedad, en estos casos hablamos de AIJ Oligoarticular Extendida, que se caracteriza por una menor frecuencia de uveítis.

### Manifestaciones extraarticulares

#### *Uveítis anterior crónica o iridociclitis*

Es la manifestación extraarticular más importante de la AIJ oligoarticular y se presenta con una frecuencia aproximada del 12 al 45% de los casos. La AIJ es la causa más frecuente de uveítis anterior en niños menores de diez años<sup>2</sup>.

La artritis suele preceder al desarrollo de la uveítis que puede pasar inadvertida, puesto que generalmente es asintomática, y descu-

birse cuando aparecen los síntomas propios de alteraciones ya evolucionadas o bien detectarse en la exploración oftalmológica periódica realizada tras el diagnóstico de AIJ.

Los factores de riesgo para la aparición de uveítis son: el sexo femenino, la positividad de los ANA, la presencia de HLA-DR5 y el HLA-DR1, el inicio de la artritis en una edad temprana (dos años de edad o menos) y los primeros años de evolución de la enfermedad (**Tabla 1**).

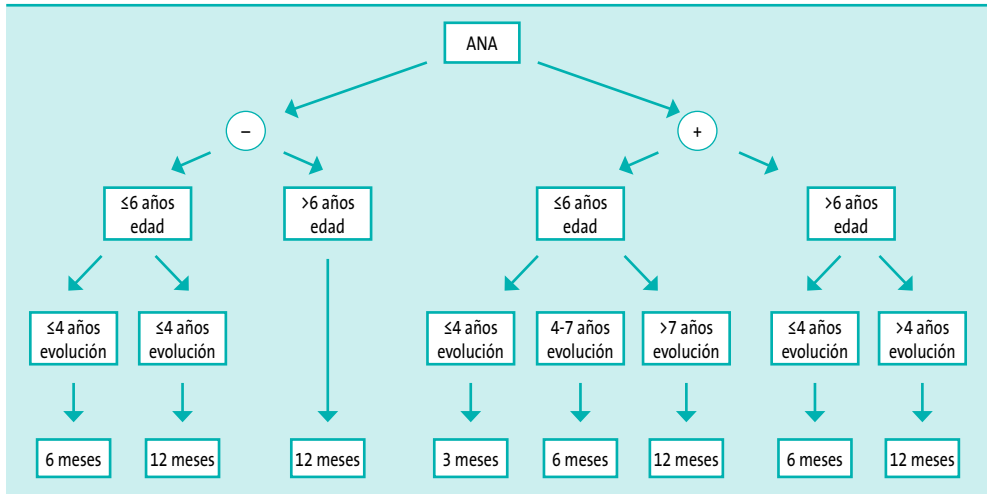
Las revisiones oftalmológicas rutinarias son esenciales para descartar uveítis en los pacientes con AIJ. Existen diferentes guías de seguimiento oftalmológico en el paciente con AIJ; sin embargo, recientemente ha sido elaborado un protocolo conjuntamente entre reumatólogos pediátricos y oftalmólogos con el fin de conseguir un mejor seguimiento en el seno de un manejo interdisciplinar. Estas revisiones deben incluir la realización del fondo de ojo, de la agudeza visual y la valoración mediante lámpara de hendidura y se harán según la **Figura 1**.

**Tabla 1.** Visitas de seguimiento<sup>3</sup>

Tipo de AIJ	Edad de diagnóstico	Tiempo de evolución	ANA	Riesgo	Periodicidad revisiones
Oligoarticular o poliarticular	≤6 años	≤4 años	Negativo	Moderado	6 meses
	≤6 años	≤4 años	Positivo	Alto	3 meses
	≤6 años	>4 años	Negativo	Bajo	12 meses
	≤6 años	>4 años	Positivo	Moderado	6 meses
	≤6 años	>7 años	Positivo	Bajo	12 meses
	>6 años	>4 años	Negativo	Bajo	12 meses
	>6 años	>4 años	Positivo	Moderado	6 meses
	>6 años	≤4 años	Negativo	Bajo	12 meses
	>6 años	≤4 años	Positivo	Bajo	12 meses
Sistémica	-	-	-	Bajo	12 meses

AIJ: artritis idiopática juvenil.

**Figura 1.** Visitas de seguimiento, respecto positividad de anticuerpos antinucleares y años de seguimiento



## DIAGNÓSTICO

### Anamnesis

Presencia de afectación de  $\leq 4$  articulaciones persistente durante al menos seis semanas. El dolor no suele ser el síntoma principal, en cambio es frecuente la aparición de cojera y de rigidez matutina.

Es necesario realizar una anamnesis detallada que incluya edad, sexo, tiempo de evolución, presencia e intensidad del dolor, grado de limitación funcional y la presencia de síntomas acompañantes (fiebre, AEG, pérdida de peso, síntomas digestivos, síntomas respiratorios, clínica urinaria, artralgias, dolor axial, dolor en nalgas, síntomas oculares, talalgia). Es importante recabar información sobre la posibilidad de la existencia de antecedente traumático.

En este momento debemos preguntar por los antecedentes personales del paciente: enfermedades de base (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), enfermedades intercurrentes (viriasis, infecciones), antecedente de episodios previos de artritis, viajes al extranjero, contacto con animales en granjas o ingesta de productos lácteos no pasteurizados.

Los antecedentes familiares también van a ser de gran importancia y en algún caso son incluso necesarios para realizar un correcto diagnóstico. Indagaremos sobre la presencia en familiares de espondiloartropatías, psoriasis, EI, tiroiditis autoinmune, DMID, etc.

### Exploración

Será necesario realizar una exploración completa del niño por órganos y sistemas que incluya el aparato locomotor.

A nivel general debemos realizar una exploración minuciosa que nos permita descartar otras causas de artritis y debemos buscar la existencia de exantemas, organomegalias y linfadenopatías, que constituyen criterios diagnósticos de la AIJ forma sistémica y nos deben hacer pensar en otros diagnósticos.

A nivel locomotor debemos observar la estática, la marcha y explorar todas las articulaciones.

Es necesario proceder a la inspección en buscar de eritema, tumefacción, signos de traumatismo y observar la posición que adopta la extremidad afecta en reposo. La palpación de las articulaciones nos permitirá detectar la presencia de calor, tumefacción y dolor. Por último, la exploración de la movilidad articular debe comprender tanto la movilidad activa como pasiva y no debemos olvidar valorar la fuerza muscular.

En ocasiones, cuando se trata de un proceso de larga evolución podemos encontrar la existencia de una posición en flexo e incluso sobrecrecimiento epifisario de la articulación afecta, lo que genera un alargamiento del miembro inferior afecto que condiciona dismetría y deformidad en valgo.

### Pruebas complementarias

#### *Determinaciones de laboratorio*

Debemos realizar un estudio que incluya hemograma con morfología, bioquímica básica, lactatodeshidrogenasa (LDH), reactantes de fase aguda (VSG, PCR), coagulación, sedimento urinario y estudio inmunológico (ANA, HLA B27, C3, C4, inmunoglobulinas, ASLO).

La analítica sanguínea suele mostrar elevación de los reactantes de fase aguda, sobre todo de la VSG, que aunque son parámetros inespecíficos, nos van a permitir evaluar la eficacia del tratamiento.

Es importante el estudio inmunológico para determinar la positividad de los ANA, puesto que, como hemos dicho anteriormente, esto va a determinar el riesgo de uveítis y va a condicionar el seguimiento oftalmológico.

La determinación del HLA permite detectar a aquellos pacientes con mayor predisposición a desarrollar uveítis (HLA-DR5 y DR8) y a aquellos con menor riesgo de desarrollarla (HLA-DR1).

#### *Estudio microbiológico*

Debe incluir la realización de hemocultivo, serología infecciosa, urocultivo, coprocultivo, frotis faríngeo, Mantoux y cultivo del líquido articular.

#### *Pruebas de imagen*

La radiología simple puede mostrar aumento de partes blandas, crecimiento óseo y erosiones óseas cuando existen. La ecografía Doppler permite valorar la presencia, cuantía y características del derrame articular, así como la presencia de hipertrofia sinovial y de hiperemia. La resonancia magnética nuclear permite valorar el cartilago articular, detectar de forma más fina la presencia de erosiones, derrame y pannus.

#### *Artrocentesis*

La artrocentesis permite comprobar la naturaleza inflamatoria de la artritis mediante valo-

ración del aspecto macroscópico, el estudio bioquímico y de la celularidad del líquido extraído (**Tabla 2**), además permite descartar la etiología infecciosa gracias a la realización de cultivo microbiológico. La realización de artrocentesis permite la administración de medicación intraarticular.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un paciente con afectación oligoarticular de reciente aparición es necesario descartar la etiología infecciosa y la etiología neoplásica<sup>5</sup>.

La **artritis séptica** se debe a la invasión del espacio articular por un germen (*S. aureus*), en el 90% de los casos la afectación es monoarticular y las articulaciones afectas son grandes articulaciones (rodilla, cadera, tobillo, codo)<sup>5</sup> Suele presentarse con dolor e impotencia funcional muy importante, fiebre generalmente elevada y deterioro del estado general.

La analítica suele mostrar leucocitosis, desviación izquierda y elevación de los reactantes de fase aguda. En el líquido sinovial suele haber >50 000 leucos/mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares, el cultivo de líquido articular

solo es positivo en un 50-60% y el hemocultivo en el 40% de los casos. La radiología simple muestra aumento de partes blandas y del espacio articular; la ecografía objetiva la presencia de líquido en la cavidad articular y en ocasiones puede aportarnos información sobre las características de este líquido.

Sin embargo, es necesario señalar que ante la sospecha clínica fundada de artritis séptica se debe iniciar un tratamiento antibiótico intravenoso, puesto que de la precoz instauración del tratamiento adecuado va a depender el devenir de la articulación.

La **artritis vírica** se produce secundariamente a la infección por los virus de la rubeola, el parvovirus B19 y el virus de la hepatitis B más frecuentemente, aunque también pueden ser secundarias a infección por los virus de la familia herpes, enterovirus y otros<sup>5</sup>. Las manifestaciones inflamatorias suelen ser menores y suelen cursar de forma aguda con resolución completa posterior.

La **artritis postinfecciosa** es una inflamación aséptica que tiene lugar tras una infección extraarticular (estreptococo beta hemolítico del grupo A, *Borrelia burgdoferi*, mycobacterias o

**Tabla 2.** Características del líquido sinovial

	Etiología inflamatoria	Etiología infecciosa
Aspecto	Opaco o translúcido amarillo	Opaco, amarillo o verde
Viscosidad	Baja	Variable
Leucocitos	2000-50 000/mm <sup>3</sup>	>50 000/mm <sup>3</sup>
PMN	>50%	>75%
Glucosa	<50% glucemia	<50% glucemia
LDH	Alta	Variable
Gérmenes	No	Frecuente

LDH: lactatodeshidrogenasa; PMN: polimorfonucleares.

artropatía de Poncet, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella*, virus, *Salmonella*, *Campylobacter*, etc.) y que aparece tras un periodo de latencia de más de tres semanas. Se produce por mecanismo inmunitario y no existe invasión de la articulación por el germen. Suele cursar con dolor articular intenso e ir acompañada de fiebre; sin embargo, no existe afectación del estado general como en la artritis séptica<sup>5</sup>.

La **leucemia** puede manifestarse como una artritis y esto puede producirse incluso antes de que la enfermedad sea detectable en sangre periférica. La afectación puede ser oligoarticular o poliarticular y cursa con dolor importante no limitado al espacio articular. Puede existir tumefacción y derrame articular, así como limitación dolorosa de la movilidad de las articulaciones afectas. Es característica la presencia en la exploración articular de un dolor desproporcionado para la afectación existente. Generalmente los pacientes suelen presentar otros síntomas acompañantes que deben hacernos pensar en esta entidad, como astenia, fiebre o febrícula, pérdida ponderal, cambios de humor, etc.

Existen otras entidades con las que debe realizarse el diagnóstico diferencial, como la sinovitis villonodular pigmentada, cuya clínica es superponible a la de la AIJ oligoarticular; sin embargo, la resonancia magnética permitirá la identificación de hemosiderina intraarticular, derrame articular e hiperplasia sinovial, sin evidencia de destrucción importante de la articulación; y en la realización de la artrocentesis evacuadora obtendremos un líquido muy característico, oscuro o serohemorrágico, con numerosas microesférulas de lípidos birrefringentes y células espumosas.

También es necesario descartar trastornos de la coagulación que pueden debutar con un hemartros<sup>5</sup>.

## TRATAMIENTO

### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE interfieren en la síntesis de las prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa (COX) de ácidos grasos, de la cual se han descrito dos isoformas: COX1 y COX2. La inhibición de la COX1 hace que disminuya la agregación plaquetaria y provoca lesiones del tracto digestivo, mientras que la inhibición de COX2 produce efecto analgésico, antitérmico y antiinflamatorio. Como tratamiento sintomático se utilizan en el debut de la enfermedad hasta que el fármaco inductor de remisión inicie su efecto y ante un brote en un paciente que ya esté recibiendo tratamiento<sup>5</sup>.

Generalmente se utiliza Ibuprofeno a 25 mg/kg/día, naproxeno a 10-20 mg/kg e indometacina a 2-3 mg/kg/día, todos repartidos en 2-3 dosis diarias (**Tabla 3**).

Los trastornos gastrointestinales tienen una incidencia similar a los adultos. Se recomienda asociar un protector gástrico mientras se administre tratamiento con AINE.

### Glucocorticoides

Los glucocorticoides realizan una actividad inmunomoduladora, inhibiendo transitoriamente la función linfocitaria, por lo que poseen un potente efecto antiinflamatorio y se emplean como tratamiento de rescate, hasta que el fármaco inductor de remisión haga efecto, o en los brotes articulares.

**Tabla 3.** Antiinflamatorios no esteroideos más frecuentes en la edad pediátrica

Fármacos	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima	N.º dosis/día
Ibuprofeno	30-40	2400	3
Naproxeno	10-20	1000	2
Tolmetín	20-30	1800	3
Indometacina	1,5-3	200	3
Meloxicam	0,25	15	1

Los pacientes con AIJ oligoarticular reciben glucocorticoides por vía oral, intraarticular y tópica (en la uveítis).

El corticoide oral más empleado en la AIJ oligoarticular en Pediatría es el deflazacort. Se administra en dosis de 0,2-0,5 mg/kg/día preferentemente en una dosis única matutina para disminuir sus efectos secundario. También puede ser utilizada la prednisona y la prednisolona. El glucocorticoide intraarticular empleado es el acetónido de triamcinolona. Las infiltraciones están indicadas en el debut de la enfermedad, puesto que permite controlar la inflamación hasta que el fármaco inductor de remisión actúe y cuando se produce una reagudización de la enfermedad.

Los pacientes que reciben glucocorticoides se recomienda asociar calcio y vitamina D durante su administración<sup>5</sup>.

### Fármacos inductores de remisión/modificadores de enfermedad (FAME)

#### *Metotrexato (MTX)*

El metotrexato es el fármaco inductor de remisión de elección en la actualidad en la AIJ, se trata de un análogo del ácido fólico que inhibe la replicación celular y bloquea la producción

de citoquinas (IL-1, TNF $\alpha$ ) mediante inhibición de la enzima dihidrofolato-reductasa. Inicialmente se recomienda su administración vía oral en dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>/semana (0,3-0,5 mg/kg/dosis), dosis única semanal administrada en ayunas para mejorar su absorción. En caso de ausencia de respuesta tras 4-6 semanas de tratamiento, se recomienda aumentar la dosis a 15 mg/m<sup>2</sup>/semana y administrar por vía subcutánea<sup>5</sup>, aumentar más dosis no aporta beneficios<sup>6</sup>. Permite controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad y permite suspender el resto de tratamientos una vez está realizando su efecto. Se recomienda tomarlo en ayunas por su mayor absorción, algunos autores proponen comenzar directamente por vía subcutánea<sup>7</sup>.

Generalmente se mantiene en dosis estables hasta completar un año de remisión de la enfermedad, pasando posteriormente a vía oral si estaba siendo administrado por vía subcutánea. Posteriormente, si el paciente permanece en remisión, se modifica la administración a semanas alternas y si se mantiene en remisión se suspende finalmente.

Generalmente, el tratamiento es bien tolerado aunque entre un 15 y un 20% de los pacientes presentan efectos secundarios entre los que se encuentran las náuseas, vómitos, dolor ab-

dominal, diarrea, cefalea e irritabilidad. Estas molestias suelen remitir con la administración de 5 mg de ácido fólico a las 24 horas de la administración de MTX.

### *Leflunomida (LFN)*

Es un derivado osoxazólico, que en último término disminuye el número de linfocitos T activados. Se absorbe bien por vía oral y se transforma en un metabolito activo de larga vida media. Es un fármaco inductor de remisión de segunda elección, generalmente se emplea cuando existe un problema de tolerancia al MTX. En un estudio multinacional se compararon LFN y MTX en pacientes con AIJ poliarticular, y no se hallaron diferencias significativas. Se administra por vía oral a dosis de 10 mg/día en niños de 20-40 kg de peso y a 20 mg/día en niños >40 kg de peso<sup>8</sup>.

## Tratamiento con fármacos biológicos

### *Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa*

Los agentes anti-TNF forman parte de los tratamientos biológicos y se emplean en aquellos pacientes principalmente con formas oligoarticulares extendidas que presentan mala respuesta a tratamiento con metotrexato.

Los tratamientos biológicos anti-TNF más empleados en la actualidad son etanercept, infliximab y adalimumab.

#### **Etanercept**

El etanercept es el que se emplea con mayor frecuencia. Se trata de una proteína recombinante elaborada mediante ingeniería genéti-

ca y compuesta por dos cadenas idénticas del receptor extracelular p75 del TNF humano, fusionadas con el dominio Fc de la IgG1 humana. Fija de forma efectiva tanto al TNF como a la linfotóxina-alfa, inhibiendo la actividad de ambas citoquinas proinflamatorias. Su utilización ha sido aprobada en niños por la Food and Drug Administration (FDA) y posteriormente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para niños entre 2 y 17 años diagnosticados de AIJ poliarticular activa con respuesta inadecuada o intolerancia probada al metotrexato. Se administra en dosis de 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) por vía subcutánea dos veces por semana<sup>8,9</sup>.

Los estudios realizados con posterioridad han demostrado seguridad y eficacia a largo plazo<sup>10</sup>.

#### **Infliximab**

El infliximab, anticuerpo monoclonal creado mediante ingeniería genética que combina la región variable del anticuerpo murino anti-TNF $\alpha$  con una IgG1 humana. Fija la fracción de TNF $\alpha$  soluble y la fracción de TNF $\alpha$  que se encuentra unida a la membrana celular.

Se administra por vía intravenosa a dosis de entre 3y 6 mg/kg/dosis las semanas 0, 2 y 6; y posteriormente cada 8 semanas. Generalmente es necesario el aumento de dosis de forma escalonada hasta 6 mg/kg/dosis. La asociación de metotrexato es recomendable para evitar la formación de anticuerpos anti-infliximab y porque se ha descrito una mayor eficacia con esta asociación<sup>11</sup>. No está aprobado por la FDA ni por la EMA para la AIJ. La única indicación que tiene en la población pediátrica es para la enfermedad de Crohn. El infliximab



mab también se emplea en el tratamiento de la uveítis como veremos posteriormente.

### Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano creado por ingeniería genética, indistinguible en estructura y función de la IgG1 humana, por lo que presenta un menor poder inmunogénico y no precisa asociación con metotrexato. Fija tanto el TNF $\alpha$  circulante como el que se encuentra unido a la membrana celular. Se administra a dosis de 24 mg/m<sup>2</sup> por vía subcutánea cada 15 días<sup>12</sup>. En combinación con metotrexato está aprobado tanto por la FDA como por la EMA para la AIJ de curso poliarticular en niños mayores de cuatro años que han tenido respuesta insuficiente a modificadores de la enfermedad (FAME). Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato. Adalimumab también se emplea en el tratamiento de la uveítis como veremos posteriormente.

### Rehabilitación

La rehabilitación juega un papel muy importante en la recuperación de la movilidad articular, de la masa y la fuerza muscular. La intensidad y características de los ejercicios realizados dependerán de la fase de la enfermedad en la que nos encontremos<sup>4</sup>. También hay que subrayar que con los cambios farmacológicos y la precocidad del tratamiento cada vez es menos utilizada<sup>13</sup>.

Las férulas y ortesis posturales se emplean como parte del tratamiento rehabilitador con el fin de prevenir retracciones y disminuir el

dolor. Las ortesis correctoras permiten mejorar la movilidad, ya que provocan un suave estiramiento que permite vencer la resistencia en el caso de retracciones ya instauradas. Estas se colocan durante el máximo tiempo tolerable por el niño y de preferencia por las noches<sup>13</sup>.

También hay que subrayar que con los cambios farmacológicos y la precocidad del tratamiento la terapia rehabilitadora es cada vez menos utilizada.

### Tratamiento de la uveítis

Como hemos dicho anteriormente, las revisiones oftalmológicas rutinarias son esenciales, ya que generalmente la uveítis en la AIJ suele cursar de forma asintomática y constituye todavía una de las causas de ceguera en países desarrollados.

El protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis consiste en una pauta terapéutica escalonada y estratificada en función del grado y la actividad de la uveítis situando en primer nivel el tratamiento tópico con corticoide (acetato de prednisolona al 1% y pomada de dexametasona) y ciclopléjico (tropicamida y ciclopentolato) para prevenir la formación de sinequias y disminuir el dolor provocado por el espasmo de la musculatura ciliar. En segundo nivel se encuentra el metotrexato, que se administra cuando existe empeoramiento o ausencia de mejoría a pesar del tratamiento del primer nivel en dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> subcutáneos un día a la semana. En aquellos pacientes en los que el metotrexato no es eficaz tras 12 semanas de tratamiento, o en los que presentan brotes repetidos de uveítis a pesar del tratamiento, se añade un fármaco biológico

(anti-TNF $\alpha$ ). Parece ser que el adalimumab y el infliximab son más efectivos que el etanercept en los pacientes con uveítis con AIJ<sup>14-16</sup>. En el último nivel encontramos el tratamiento de rescate, que consiste en la administración de

terapias biológicas dirigidas a otras dianas, abatacept, tocilizumab o rituximab. Aunque este apartado será comentado en el capítulo de uveítis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31:390-2.
2. Clemente D, Pato E. Uveítis. En: López JC. *Reumatología Pediátrica. Monografías SER n.º 2. 1.ª ed.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 131-44.
3. Heligenhaus A, Niewerth R, Ganer G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology.* 2007;46:1015-9.
4. Cassidy K, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006;117:1843-5.
5. Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 274-90.
6. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, Feitosa de Olivera SK, Falcini F, *et al.* A randomized trail of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of metotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50: 2191-201.
7. Wallace CA, Sherry DD. A practical approach to avoidance of metotrexate toxicity. *J Rheumatol.* 1995;22:1009-12.
8. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Sauremannn RK, Lahdenne P, *et al.* Leflunamide or methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2005;352:1655-66.
9. Lovell DJ, Gianini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton J, *et al.* Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N England J Med.* 2000;342:763-9.
10. Lovell DJ, Gianini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, *et al.* Long term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open label, extended treatment trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:218-26.
11. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada D, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile

- idiopathic arthritis. *Curr Opin Pharmacother.* 2006;7:387-99.
12. Lovell DJ, Ruperto N, Goosdman S, Reiff A, Jung I, Jarasova K, *et al.* Adalimumab with or without metotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008;372:383-91.
  13. López J, Martínez ME. Tratamiento rehabilitador de la artritis idiopática juvenil. En: López JC. *Reumatología Pediátrica. Monografías SER n.º 2. 1.ª ed.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 81-95.
  14. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol.* 2007;34:1146-50.
  15. Simonini G, Taddio A, Cattalini M. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res.* 2011;63:612-8.
  16. Kenawy N, Cleary G, Mewar D. Abatacept: A potential therapy in refractory cases of juvenile arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 211;249:297-300.