

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Belén Sevilla Pérez

FEA de Pediatría. Área de Pediatría y Reumatología Pediátrica. UGC de Pediatría.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Sevilla Pérez B. Artritis idiopática juvenil poliarticular. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:49-59.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La forma poliarticular de la artritis idiopática juvenil (AIJ) es aquella que involucra 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de la enfermedad. La clasificación de la Internacional League of Associations for Rheumatology (ILAR) distingue entre 2 categorías en función de la presencia del factor reumatoide (FR) IgM: AIJ poliarticular FR (+) y AIJ poliarticular FR (-). Ambos tipos afectan a las niñas con mayor frecuencia que a los niños. Suponen aproximadamente el 30% de todas las AIJ.

Los niños con AIJ poliarticular tienen un curso más refractario en comparación con otras formas de AIJ con menos articulaciones afectadas. Presentan también mayor riesgo de daño articular.

La forma poliarticular FR (+) se asemeja a la artritis reumatoide del adulto con potencial pronóstico desfavorable, presentando la misma distribución articular, curso evolutivo y tendencia a producir erosiones.

Actualmente disponemos de tratamientos eficaces que han mejorado el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: artritis idiopática juvenil; fármacos modificadores de la enfermedad (biológicos); artritis idiopática juvenil poliarticular; tratamiento.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

ABSTRACT

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) refers to forms involving five or more joints in the first 6 months of disease. The classification of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) differentiates 2 categories based on the presence of IgM rheumatoid

factor (RF): RF (+) polyarticular JIA and RF (-) polyarticular JIA. Both types affect girls more frequently than boys. Polyarticular forms amount to approximately 30% of all cases of JIA.

Children with poliarticular JIA tend to have a more refractory course compared to others forms of JIA with fewer affected joints. They also have a higher risk of articular damage.

The clinical course of RF (+) polyarticular JIA resembles that of rheumatoid arthritis in adults, with an unfavourable prognosis and a similar pattern of joint involvement, course of disease and tendency to cause erosions.

Nowadays, there are effective treatments which have increased the patients' life quality and prognosis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis; disease-modifying drugs (biologic drugs); polyarticular juvenile idiopathic arthritis; treatment.

1. CONCEPTO

La forma poliarticular de la artritis idiopática juvenil (AIJ) es aquella que involucra 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de la enfermedad. La clasificación de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) distingue entre 2 categorías en función de la presencia del factor reumatoide (FR) IgM: AIJ poliarticular FR (+) y AIJ poliarticular FR (-)¹. Ambos tipos afectan a las niñas con mayor frecuencia que a los niños. Suponen aproximadamente el 30% de todas las AIJ.

La edad de comienzo en la forma poliarticular FR (-) sigue un patrón bifásico, con dos picos de aparición: uno entre 2 y 4 años y otro entre 6 y 12 años. El subgrupo FR (+) es más común en la infancia tardía y la adolescencia.

La forma poliarticular FR (+) se asemeja a la artritis reumatoide del adulto con potencial pronóstico desfavorable, presentando la mis-

ma distribución articular, curso evolutivo y tendencia a producir erosiones².

De acuerdo con los criterios de clasificación de la ILAR¹, se excluyen de esta categoría a:

- Los pacientes con psoriasis o antecedente de un familiar de primer grado con psoriasis.
- Enfermos con diagnóstico de AIJ sistémica.
- Los varones que comienzan la enfermedad por encima de los 6 años con HLA B27 positivo.
- Aquellos cuya enfermedad forme parte del espectro de las artritis relacionadas con entesitis, esto es, pacientes con antecedentes personales o de un familiar de primer grado afecto de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

2. AIJ POLIARTICULAR FR (-)

Se estima que supone entre un 20 y un 30% del total de las formas de AIJ. Es probablemente el grupo más heterogéneo, pudiéndose distinguir 3 subtipos².

El primero es una forma con afectación poliarticular asimétrica de inicio temprano, entre los 2-4 años, clínicamente similar al subtipo de AIJ oligoarticular extendida, pero con afectación de más de 4 articulaciones en los primeros 6 meses. Predomina en niñas, los anticuerpos antinucleares (ANA) suelen ser positivos y presentan un riesgo elevado de desarrollo de uveítis anterior crónica. Se asocian con HLA-DRB1*0801.

El segundo subtipo tiene una afectación articular simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, se inicia entre los 6 y 12 años, se asocia con negatividad de los ANA y elevación de los reactantes de fase aguda, y su evolución y pronóstico es variable.

Por último, el tercer subtipo, llamado sinovitis seca, se caracteriza por una mínima inflamación articular, pero con importante rigidez, que conduce a un rápido desarrollo de contracturas en flexión. La velocidad de sedimentación y otros parámetros inflamatorios se encuentran normales o ligeramente elevados. Este subtipo a menudo responde mal al tratamiento y podría seguir un curso destructivo.

3. AIJ POLIARTICULAR FR (+)

Representa, según las series, un 2-5% de todas las formas de AIJ. Afecta generalmente a niñas al final de la infancia o en la adolescencia. La

artritis es simétrica, tanto de las grandes como de las pequeñas articulaciones de miembros superiores e inferiores, siendo característica la afectación de las articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas de las manos, las muñecas y también las interfalángicas y las metatarsofalángicas de los pies. La columna cervical y la articulación temporomandibular se afectan tempranamente. Respetan la columna dorsal y lumbar, así como las articulaciones sacroilíacas.

Se pueden producir deformidades en las manos y muñecas. La micrognatia, a diferencia de la poliartritis FR (-), no es frecuente, posiblemente por el inicio de la enfermedad en edades más tardías.

Pueden estar presentes síntomas sistémicos, como astenia y pérdida de peso, cuando la enfermedad está activa, aunque es excepcional la fiebre y no presentan exantema.

Las manifestaciones extraarticulares son raras, a excepción de los nódulos reumatoideos, que aparecen hasta en un 30% de los casos en el primer año de la enfermedad. Se suelen localizar sobre prominencias óseas como el olecranon, en zonas de presión, en las vainas de los tendones flexores, en el tendón Aquileo y en las plantas de los pies. Se relacionan con peor pronóstico. En estos pacientes es excepcional la presencia de uveítis².

El haplotipo HLA DR4 (DRB1*0401) tiene una fuerte asociación con la forma poliarticular FR (+). Estos datos junto a la positividad de los anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), al igual que en la artritis reumatoide del adulto, hacen pensar que se trata de la misma enfermedad con inicio en la infancia.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos con poliartritis debe establecerse principalmente con procesos infecciosos o relacionados con infección, con otras formas de AIJ u otras enfermedades reumatológicas, y con otros procesos de diversa etiología (malignos, metabólicos, genéticos...).

4.1. Infecciosos o relacionados con infección

4.1.1. Artritis víricas

La causa más frecuente de poliartritis son las infecciones víricas, siendo los agentes etiológicos habituales el parvovirus B19, el virus de Epstein Barr, el citomegalovirus y los herpes virus. Otros mucho más infrecuentes son los virus hepatitis B, C y el virus de la inmunodeficiencia humana. Son autolimitadas y asocian otros síntomas (astenia, fiebre, exantemas, organomegalias y adenopatías) característicos de las infecciones víricas. La artritis suele ser dolorosa y el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es suficiente.

4.1.2. Artritis séptica

La artritis séptica con afectación poliarticular es excepcional y más aún fuera del periodo neonatal donde se ha descrito algún caso relacionado con infección por *Streptococcus agalactiae*. Los pacientes inmunodeprimidos y adictos a drogas por vía parenteral también pueden ser más propensos.

4.1.3. Artritis reactiva (AR)

Es una artritis inflamatoria estéril aguda que puede estar causada por una reactividad cruzada

mediada por células T y B frente a antígenos similares (mimetismo molecular). A diferencia de la AIJ poliarticular, es limitada en el tiempo.

Las artritis reactivas más frecuentes en niños son las que se producen tras una infección entérica por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* o *Yersinia*. Las de origen urinario son más raras. Otros agentes relacionados con las AR son la *Chlamydia* o la *Borrelia burgdorferi*, que causa la enfermedad de Lyme, excepcional en nuestro medio.

El síndrome de Reiter se refiere al síndrome clínico de AR que se presenta junto a manifestaciones extraarticulares de conjuntivitis y uretritis. El HLA-B27 se asocia fuertemente con la AR y con este síndrome.

En las AR predomina la afectación de articulaciones de miembros inferiores de forma asimétrica y son frecuentes la entesitis y la dactilitis. En otras ocasiones la artritis es migratoria, a diferencia de la poliartritis persistente y aditiva característica de la AIJ.

Los pacientes con infección por *Neisseria gonorrhoeae* puede tener una fase temprana de artritis migratoria poliarticular asociada a fiebre, exantema y tenosinovitis en muñecas o tobillos. Se debe sospechar en adolescentes sexualmente activos.

La fiebre reumática es una enfermedad inflamatoria multisistémica, muy infrecuente en nuestro medio, aunque se puede observar algún caso esporádico, que se produce 2 o 3 semanas después de una infección por *Streptococcus pyogenes* beta hemolítico del grupo A. Causa una artritis migratoria que se caracteriza por intenso dolor.

Los pacientes con fiebre, artritis y una infección estreptocócica que no cumplen los criterios de Jones de fiebre reumática aguda pueden diagnosticarse de AR posestreptocócica.

4.2. Enfermedades autoinmunes reumatológicas

En ocasiones puede ser difícil distinguir el subtipo poliarticular FR (-) de otros subtipos de AIJ, en especial de la forma AIJ psoriásica y de la artritis relacionada con entesitis (ARE), más aún si no están presentes los síntomas cutáneos y la afectación ungueal (tan característica de la psoriasis) o no asocian entesitis, dactilitis o tarsitis. En la ARE predomina la afectación de grandes articulaciones en extremidades inferiores.

La poliartritis puede estar presente al debut o durante el curso de diversas enfermedades reumatológicas.

El lupus eritematoso sistémico afecta a niñas con más frecuencia que a niños, entre los 12 y 13 años, y puede cursar con poliartritis dolorosa, no erosiva, que afecta a grandes y a pequeñas articulaciones y es menos deformante que en la AIJ. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos, generalmente a título elevado, pero la presencia de los anticuerpos anti-DNA de doble cadena es específica.

Otra conectivopatía, como la esclerodermia, puede comenzar de forma insidiosa con contracturas de pequeñas articulaciones en manos sin derrame. La dermatomiositis juvenil también puede tener afectación poliarticular. Las manifestaciones cutáneas nos ayudan al diagnóstico de estas dos enfermedades y, en el caso de la dermatomiositis, la debilidad muscular nos dará la clave.

4.3. Las vasculitis

En la enfermedad de Kawasaki, la artritis se presenta en la fase subaguda de la enfermedad y suele afectar a las rodillas y a los tobillos, aunque también pueden estar implicadas las pequeñas articulaciones de las manos. Los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch y dolor articular no suelen presentar derrame sinovial, se trata en realidad de una pseudoartritis debida a la tumefacción periarticular característica.

4.4. Otras enfermedades inflamatorias

La sarcoidosis puede manifestarse con fiebre, artritis, uveítis, exantema y enfermedad pulmonar. La artritis afecta especialmente a tobillos y muñecas.

En la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis es la manifestación extradigestiva más frecuente. Suelen afectarse las articulaciones de miembros inferiores y, con menor frecuencia, hay afectación axial, implicando las articulaciones sacroilíacas y la columna lumbar, preferentemente en niños varones HLA-B27 positivos.

4.5. Falsas artritis

Muchos cuadros que se caracterizan por artralgia y mialgia pueden diagnosticarse erróneamente como AIJ. El dolor óseo, sobre todo nocturno, y el malestar, junto con datos analíticos como trombocitopenia y neutropenias, nos deben hacer sospechar la existencia de una enfermedad oncológica subyacente.

Otras causas de falsa artritis son las urticarias, las celulitis y las patologías que cursan con hiperlaxitud donde predomina el dolor articular

por la tarde, sin que exista tumefacción ni rigidez asociada.

5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de AIJ es clínico y se realiza tras haber descartado otras causas identificables de artritis mediante una correcta anamnesis, exploración física y tras la realización de las pruebas complementarias oportunas.

Los datos de laboratorio son inespecíficos; podemos encontrar una anemia leve secundaria a un proceso inflamatorio crónico, con reactantes de fase aguda discretamente elevados.

Los cultivos (frotis faríngeo, coprocultivo, urocultivo) y las serologías son útiles para establecer el diagnóstico diferencial con artritis infecciosas o posinfecciosas.

El estudio se completa con la cuantificación de inmunoglobulinas, del complemento, y la determinación de los ANA, los antígenos nucleares extraíbles (ENA), el FR y el HLA-B27.

Los ANA son positivos en el 40-50% de los pacientes, casi siempre niñas, que inician la enfermedad antes de los 6 años y pertenecen a la forma FR (-).

La presencia de FR en 2 determinaciones separadas 3 meses entre sí distingue a la AIJ poliarticular FR (+) de la AIJ poliarticular FR (-). Los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) son característicos de la forma poliarticular FR (+).

El Mantoux o el *interferón gamma release assays* (IGRA) se realizan durante el estudio

y previo al inicio del tratamiento con metotrexato y, en especial, antes de la terapia con anti-TNF α ³. La valoración oftalmológica para detectar la presencia o no de uveítis debe realizarse en el primer mes tras diagnóstico de la artritis.

La ecografía articular nos permite evidenciar la presencia de derrame, hipertrofia sinovial y tenosinovitis, sobre todo cuando tenemos dudas mediante la exploración física, de la afectación de determinadas articulaciones.

Si la enfermedad permanece activa durante el primer año del diagnóstico, pueden aparecer erosiones óseas que, inicialmente, pueden no observarse en las radiografías simples, pero sí en la resonancia magnética.

6. TRATAMIENTO

Actualmente disponemos de tratamientos eficaces que han mejorado el pronóstico de los pacientes con AIJ poliarticular. El objetivo ideal de la terapia es alcanzar la remisión o un estado de mínima actividad. Las distintas estrategias o planes de tratamiento recomiendan un empleo precoz de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)⁴⁻⁶. Son estrategias en las que se intensifica el tratamiento en función de la actividad clínica y de la presencia de factores de pronóstico desfavorable.

Los AINE son utilizados como primer escalón terapéutico mientras se realiza el estudio y el diagnóstico, o como tratamiento puente junto con las infiltraciones articulares de corticoides, hasta que el FAME alcanza pleno efecto. Alivian el dolor y la rigidez.

El uso de corticoides sistémicos se limita a aquellos pacientes con AIJ poliarticular con criterios de gravedad. Se pueden utilizar ciclos cortos de prednisona a 0,2-0,5 mg/kg/día, inicialmente hasta que el FAME sea efectivo o durante las reagudizaciones.

6.1. FAME sintéticos

El tratamiento con FAME en los pacientes con AIJ poliarticular debe iniciarse de forma precoz.

El metotrexato ha demostrado ser eficaz y seguro a dosis de 10-15 mg/m² en una única dosis semanal. En la forma poliarticular se recomiendan dosis de inicio de 15 mg/m². Puede administrarse oral, aunque es preferible subcutáneo, por su mejor biodisponibilidad y tolerancia. Se puede aumentar hasta 20 mg/m² (máximo de 25 mg/semanal), aunque dosis superiores a 15 mg/m² no han demostrado ventajas adicionales. El ácido fólico se administra a las 24 h del metotrexato para combatir los efectos secundarios⁷.

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas que se administra por vía oral a diario. Aunque se ha establecido su eficacia en pacientes con AIJ, los tratados con metotrexato tienen mayor tasa de respuesta con un perfil de seguridad similar. Se utiliza en pacientes que no toleran el metotrexato.

6.2. FAME biológicos

Cuando no se consigue un control adecuado de la enfermedad o existe una intolerancia al FAME sintético, debe asociarse un fármaco biológico. Estas terapias van dirigidas contra las moléculas implicadas en la inflamación sinovial como el factor de necrosis tumoral alfa

(TNF α) y la interleucina 6 (IL-6), o modulan la respuesta de los linfocitos T⁸.

Los de primera elección son los anti-TNF α que, según las recomendaciones de la Academia Americana de Reumatología, se deben introducir en los pacientes que han recibido durante 3 meses metotrexato y presentan actividad inflamatoria elevada o en pacientes que tras 6 meses presentan moderada actividad⁴⁻⁵.

6.2.1. Anti-TNF α

Disponemos en España de varios anti-TNF α , aunque los autorizados por la Agencia Europea del Medicamento para tratamiento de los pacientes con AIJ poliarticular, son el etanercept, el adalimumab y el golimumab en niños mayores de 2 años⁹.

El infliximab, aunque ha sido ampliamente utilizado y ha demostrado su eficacia en pacientes con AIJ poliarticular, no tiene indicación en ficha técnica y además su administración intravenosa hace que no se utilice como primera opción.

El certolizumab pegol es otro anti-TNF usado en la artritis reumatoide. Actualmente está en marcha un ensayo clínico en fase III en pacientes con AIJ poliarticular, pero no hay datos publicados sobre su seguridad y eficacia en niños.

6.3. Bloqueo IL-6

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6, y está indicado en pacientes pediátricos de 2 o más años con fallo de respuesta al tratamiento con metotrexato¹⁰.

6.4. Modular la respuesta linfocitos T

El abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. Indicado en pacientes con AIJ poliarticular activa moderada o grave de 6 o más años y que presentan fallo al tratamiento con metotrexato y algún anti-TNF previo.

El abatacept se administra por vía intravenosa, aunque disponemos de una forma subcutánea. Hay ensayos clínicos que demuestran su eficacia, pero actualmente no tienen indicación en niños¹¹.

6.5. Otros

El aumento de la producción de citoquinas involucradas en la inflamación sinovial también se relaciona con los transductores de señal janus-kinasa (JAK) y los activadores de las vías de transcripción (JAK/STAT). El tofacitinib es un fármaco que actúa inhibiendo las enzimas JAK 1 y JAK 3. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en fase I que valora su seguridad y farmacocinética en pacientes con AIJ poliarticular¹².

Las formas de administración y la dosificación se explican en la **Tabla 1**.

7. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes que reciben tratamiento con FAME deben realizar controles hematológicos con función renal y hepática al inicio y cada 3 meses, para valorar su posible toxicidad⁴. Las dosis de metotrexato empleadas en la artritis no suponen un riesgo elevado de infección, pero, previa-

mente al inicio de este tratamiento, debemos comprobar el estado de vacunación del paciente y seguir las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica¹³.

El Mantoux o IGRA deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con metotrexato o antes de la introducción del biológico, sobre todo si el paciente va a ser tratado con un anti-TNF α ³.

La detección de niveles de fármaco y de anticuerpos contra algunos anti-TNF α , como son el adalimumab, etanercept e infliximab, nos puede ayudar en la toma de decisiones si la respuesta al tratamiento no es la adecuada.

Los pacientes con AIJ poliarticular, tras su diagnóstico, son valorados regularmente, intensificando el tratamiento si persiste actividad clínica, y por tanto el riesgo de lesión.

8. PRONÓSTICO

El mejor conocimiento fisiopatológico y la disponibilidad de nuevas terapias que actúan directamente sobre las vías de inflamación articular han contribuido a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Aun así, muchos niños no alcanzan la remisión y continúan con actividad de la enfermedad en la edad adulta.

La presencia de FR y anti-CCP positivos, la afectación de cadera, de columna cervical, la inflamación persistente de la muñeca o de tobillo y la presencia de daño en las pruebas radiológicas se relacionan con un pronóstico desfavorable⁴.

Los pacientes con AIJ poliarticular FR (+) presentan peor pronóstico y menor tasa de remisión

Tabla 1. Dosificación y vía de administración de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos y biológicos empleados en la AIJ poliarticular

Fármaco	Dosificación	Vía
FAME sintéticos		
Metotrexato	10-15 mg/m ² semanal (máximo 25 mg/semanal)	VO, SC
Leflunomida	<20 kg: 100 mg el primer día, seguido de 10 mg cada 2 días 20-40 kg: 100 mg x 2 días, seguidos de 10 mg/día >40 kg: 100 mg x 3 días, seguidos de 20 mg/día	VO
FAME biológicos		
Anti-TNF		
Etanercept	0,8 mg/kg/semanal (máximo 50 mg/semanal)	SC
Adalimumab	24 mg/m ² cada 2 semanas (máximo 40 mg/semanal) <30 kg: 20 mg cada 2 semanas >30 kg: 40 mg cada 2 semanas Se recomienda utilizar con metotrexato	SC
Infliximab	6 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas posteriormente Se recomienda utilizar con metotrexato	IV
Golimumab	30 mg/m ² cada 4 semanas (máximo 50mg/4 semanas)	SC
Modular linfocitos T		
Abatacept	10 mg/kg (máximo 1 g) las semanas 0, 2 y 4, y cada 28 días posteriormente Existe forma SC ¹¹ (uso <i>off label</i>)	IV
Anti-IL-6		
Tocilizumab	<30 kg de peso 10 mg/kg cada 4 semanas IV ≥30 kg de peso 8 mg/kg cada 4 semanas IV (máximo 800 mg/dosis) <30 kg 162 mg cada 3 semanas SC ≥30 kg 162 mg cada 2 semanas SC	IV, SC

IV: vía intravenosa; **SC:** vía subcutánea; **VO:** vía oral.

que los pacientes con formas con FR (-), precisando con mayor frecuencia fármacos biológicos y corticoesteroides sistémicos¹⁴.

Una respuesta temprana al tratamiento se relaciona con mejor pronóstico¹⁵, puesto que, si se consigue inducir la remisión precozmente, se previene la discapacidad física provocada por las contracturas articulares, la destrucción y la

alteración del crecimiento de las articulaciones afectadas.

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. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369:767-78.
 3. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, *et al.* Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther.* 2018 Dec 27;20(1):285.
 4. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart 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.
 5. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, *et al.* Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Jul;66(7):1063-72.
 6. Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Nov 7;15(1):78.
 7. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, *et al.* Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc).* 2016 Mar;84(3):177.e1-8.
 8. Amarilyo G, Tarp S, Foeldvari I, Cohen N, Pope TD, Woo JM, *et al.* Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec;46(3):312-8.
 9. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, *et al.* Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):21-9.
 10. Opoka-Winiarska V, Žuber Z, Alexeeva E, Chasnyk V, Nikishina I, Dębowska G, Smolewska E. Long-term, interventional, open-label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Poland and Russia who completed the global, international CHERISH trial. *Clin Rheumatol.* 2018 Jul;37(7):1807-16.
 11. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Calvo Penadés I, Antón J, *et al.* Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jul;70(7):1144-54.
 12. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, *et al.* Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Dec 28;15(1):86.
 13. Esmeralda Núñez, Laura Fernández, Marisol Camacho. Vacunación en niños con enfermedades reumáticas (información para pediatras de Atención Primaria). En: Reumaped [en línea] [consultado el 25/05/2020]. Disponible en: https://www.reumaped.es/images/site/pdf/RECOMENDACIONES_VACUNAS_EN_REUMAPED_PARA_PEDIATRAS_DE_AP.pdf

14. Guzmán J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, *et al*. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1854-60.
15. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, *et al*. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1163-70.