



Viernes 17 de febrero de 2017

Seminario:

**El pediatra de Atención Primaria
y la artritis idiopática juvenil:
¿qué hay que saber?**

Ponentes/monitores:

- **Jaime de Inocencio Arocena**
Facultativo Especialista de Área. Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Profesor Asociado de Ciencias de la Salud (Pediatría). Universidad Complutense de Madrid.
- **María Rosa Pavo García**
Pediatra de Atención Primaria. CS García Noblejas. Madrid.

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Pavo García MR, de Inocencio Arocena J. El pediatra de Atención Primaria y la artritis idiopática juvenil: ¿qué hay que saber? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 175-81.



Comisión de Formación Continuada
de los Profesiones Sanitarios de
la Comunidad de Madrid

El pediatra de Atención Primaria y la artritis idiopática juvenil: ¿qué hay que saber?

María Rosa Pavo García

*Pediatra de Atención Primaria. CS García Noblejas. Madrid.
rosapavo.ped.garcianoblejas@gmail.com*

Jaime de Inocencio Arocena

*Facultativo Especialista de Área. Unidad de Reumatología
Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid.*

*Profesor Asociado de Ciencias de la Salud (Pediatría).
Universidad Complutense de Madrid.
jaime.inocencio@salud.madrid.org*

RESUMEN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática pediátrica más frecuente con una prevalencia de 1-2/2000 niños menores de 16 años.

La forma de inicio más frecuente es la oligoartricular (≤ 4 articulaciones), siendo la rodilla la articulación afectada más habitualmente. Su pico de incidencia es a los 2-4 años, predomina en niñas, y se presenta como tumefacción articular, generalmente no dolorosa, asociada o no a cojera.

La artritis relacionada con entesitis (ArE) afecta preferentemente a varones mayores de seis años, sobre todo adolescentes HLA-B27 positivos, que presentan oligoartritis asimétrica de miembros inferiores y/o síntomas axiales.

La manifestación extraarticular más frecuente de la AIJ es la uveítis anterior. Suele afectar a pacientes con oligoartritis y anticuerpos antinucleares positivos (ANA).

El diagnóstico de AIJ es clínico, esto es, no se basa en pruebas de laboratorio o imagen. En formas no sistémicas de AIJ los reactantes de fase aguda pueden estar normales o elevados. Los ANA y el factor reumatoide indican el riesgo de desarrollar uveítis y erosiones articulares respectivamente. En pacientes con ArE y artritis psoriásica es importante determinar el antígeno HLA-B27.

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden pautarse desde Atención Primaria; producen alivio sintomático, pero no modifican el curso de la enfermedad.

El metotrexato (MTX) se utiliza tanto en pacientes con oligoartritis como con poliartritis y puede administrarse en el centro de salud. Los fármacos biológicos, en general, se reservan para pacientes refractarios a MTX. Ambos aumentan el riesgo de infecciones y contraindican la administración de vacunas de virus vivos.

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más frecuente en la edad pediátrica, hasta el punto de que algunos autores la consideran "el centro del universo de la Reumatología Pediátrica"¹. Engloba un **grupo de artritis de al menos 6 semanas de evolución, de causa desconocida, e inicio antes de los 16 años de edad**. Cada vez hay más evidencias de que el término AIJ engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades², tanto desde el punto de vista clínico³ como genético⁴, que cursan con artritis.

Hasta finales de los 90 en los EE. UU. se hablaba de *artritis reumatoide juvenil* y en Europa de *artritis crónica juvenil*. Estos términos se basaban en diferentes criterios de clasificación, aunque se utilizaban indistintamente, lo que generaba confusión. En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Mundial de Reumatología (International League of Associations for Rheumatology [ILAR]) auspiciaron la creación de unos criterios que unificaron conceptos y reconocieran las peculiaridades de las artritis crónicas pediátricas denominando a esta enfermedad AIJ. Desde entonces estos criterios han sido revisados en dos ocasiones, la última en 2001⁵ (Tabla 1)⁶.

Las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas no reciben tanta atención en nuestra formación curricular como otras enfermedades crónicas de similar prevalencia, probablemente por su baja mortalidad, sin tener en consideración que estas enfermedades constituyen una causa importante de discapacidad y asocian una morbilidad considerable⁷.

A nivel mundial se estima que la **tasa de incidencia anual de la AIJ es de 8 a 23 casos por 100.000** y su **prevalencia de 37 a 84 casos por 100 000 menores de 16 años**⁸ con importantes variaciones interanuales. Existen pocos datos epidemiológicos en España. En 1996 se publicó el primer estudio epidemiológico de AIJ basado en el registro hospitalario de dos centros terciarios de la Comunidad de Madrid que reveló una tasa de 10,6 casos/100 000 menores de 16 años⁹. Posteriormente, Modesto C, *et al.* publicaron en 2010 un estudio poblacional realizado en Cataluña durante el periodo 2004-2006 que estimó una incidencia anual de AIJ de 6,9 (5,8-8,1) y una prevalencia de 39,7 (36,1-43,7) por cada 100 000 habitantes menores de 16 años¹⁰.

MANIFESTACIONES Y FORMAS CLÍNICAS

A diferencia de otras enfermedades la artritis de los pacientes con AIJ no es transitoria ni episódica. Este hecho se recoge en la definición de la enfermedad al exigir que la artritis persista durante al menos seis semanas, de manera que no se confunda con artritis transitorias y autolimitadas, como las artritis traumáticas, las artritis víricas y las postinfecciosas¹.

Los pacientes con AIJ presentan **tumefacción articular persistente que se puede acompañar de limitación de la movilidad y dolor articular**¹. Un alto porcentaje de menores de cuatro años no refiere artralgias; la aparente paradoja de que exista artritis sin artralgias es un hecho bien descrito en Pediatría e indica que el dolor no es un buen criterio de cribado de artritis en esta población. Sí resultan más características la rigidez y la cojera, que habitualmente son más intensas al levantarse por la mañana y tras el reposo prolongado, y que mejoran con la actividad.

La forma de inicio más frecuente de AIJ en nuestro medio es la oligoartricular, esto es, la que cursa con afectación de cuatro o menos articulaciones; en el 30-50% de los niños se afecta inicialmente una sola articulación, generalmente la **rodilla**, seguida en frecuencia por el tobillo⁶. Esta forma clínica tiene un pico de presentación entre los **dos y los cuatro años**, siendo unas tres veces más frecuente en **niñas**.

Tabla 1. Criterios de clasificación, frecuencia, edad de inicio y distribución por sexo de las diferentes categorías de AIJ definidas por ILAR⁶

Categoría	Definición	% del total de AIJ	Edad de inicio	Sexo
AIJ sistémica	Artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida por fiebre de al menos dos semanas de duración, diaria durante al menos tres días consecutivos, acompañada de al menos uno de los siguientes: 1) exantema eritematoso evanescente; 2) linfadenopatías; 3) hepato- y/o esplenomegalia, o 4) serositis	4-17%	Desde los 9 meses hasta los 16 años	♀ = ♂
Oligoartritis	Artritis que afecta entre una y cuatro articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad. Se reconocen dos subcategorías: <ul style="list-style-type: none"> ■ Persistente: no afecta a más de cuatro articulaciones durante todo el curso de la enfermedad ■ Extendida: afecta a más de cuatro articulaciones después de los primeros seis meses de enfermedad 	27-56%	Infancia temprana (2-4 años)	♀ >>> ♂
Poliartritis factor reumatoide negativo	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. La determinación de factor reumatoide es negativa	11-28%	Bifásica, con un pico en la primera infancia (2-4 años) y otro tardío (6-12 años)	♀ >> ♂
Poliartritis factor reumatoide positivo	Artritis que afecta cinco o más articulaciones en los primeros seis meses de la enfermedad. La determinación de factor reumatoide es positiva en al menos dos ocasiones separadas entre sí tres meses	2-7%	Infancia tardía o adolescencia	♀ >> ♂
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes criterios: 1) dactilitis; 2) punteado ungueal, o 3) historia familiar de psoriasis en un familiar de primer grado	2-11%	Bifásica, con un pico en la primera infancia (2-4 años) y otro tardío (9-11 años)	♀ > ♂
Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis (inflamación en los puntos de inserción de los tendones en los huesos) o cualquiera de ellas con al menos dos de los siguientes criterios: 1) presencia o antecedentes de dolor sacroilíaco y/o dolor lumbosacro de características inflamatorias; 2) HLA-B27 positivo; 3) artritis de inicio después de los seis años en un varón; 4) uveítis anterior aguda (sintomática), o 5) antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado	3-11%	Infancia tardía o adolescencia	♂ >> ♀
Artritis indiferenciada	Artritis que o no cumple criterios de ninguna categoría o los cumple en dos o más de las categorías expuestas	11-21%	-	-

Así, el paciente prototipo sería una niña de tres años de edad con tumefacción articular no dolorosa o cojera, que presenta en la exploración física tumefacción de rodilla sin eritema ni calor y que puede asociar algo de dolor a la movilización pasiva.

Otra forma clínica de AIJ se caracteriza por la afectación de las entesis (puntos de inserción de los tendones, cápsulas articulares y ligamentos en el hueso) y se denomina **artritis relacionada con entesitis (ArE)**. Esta forma clínica es la equivalente de la espondiloartropatía indiferenciada del adulto y afecta característicamente a **varones mayores de seis años, sobre todo adolescentes**. Entre un 50 y un 75% de estos pacientes son **HLA-B27+**¹¹. Estos pacientes presentan característicamente oligoartritis asimétrica de los miembros inferiores, afectación del tarso (**tarsitis**) y/o afectación axial como la **sacroileítis** o la **lumbalgia de características inflamatorias**; se denomina así a la lumbalgia que asocia dolor en reposo o nocturno —llega a interferir con el sueño— y rigidez matutina.

Algunas formas clínicas de AIJ, en particular la ArE y aquellas que cursan con poliartritis, pueden asociar dolor de tal intensidad que puede limitar sus actividades diarias y limitar su calidad de vida, si no recibe un tratamiento adecuado.

La manifestación extraarticular más frecuente de la AIJ es la uveítis. Aproximadamente un 15-25% de todos los niños con AIJ presenta afectación ocular, siendo esta más frecuente en pacientes menores de 6 años con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, lo que suele corresponder a enfermos con formas oligoarticulares. La uveítis anterior crónica es una inflamación crónica, no granulomatosa, que afecta al iris, al cuerpo ciliar y a la coroides y cursa de forma asintomática. Para realizar un adecuado cribado de uveítis es importante realizar un estrecho seguimiento oftalmológico con exámenes periódicos con lámpara de hendidura en todos los pacientes con AIJ, sobre todo en los ANA positivos⁶, independientemente de su sexo o de la forma clínica de AIJ.

DIAGNÓSTICO

La AIJ se define de acuerdo a los criterios de clasificación propuestos por ILAR⁵. Dado que muchas otras enfermedades pueden cursar con artritis, es importante realizar una anamnesis y exploración física completas con antropometría. Su objetivo es evaluar la presencia de lesiones en piel o faneras, alteraciones cardiopulmonares, linfadenopatías y organomegalias.

La exploración musculoesquelética es clave para realizar un diagnóstico precoz que permita iniciar rápidamente el tratamiento y mejorar el pronóstico del paciente. Una exploración articular exhaustiva completamente normal descarta razonablemente el diagnóstico de AIJ¹. La capacidad para realizar un examen musculoesquelético adecuado que permita detectar alteraciones requiere formación y práctica. Existen recursos para mejorar la competencia en el examen musculoesquelético, tanto a nivel nacional (<http://www.reumaped.es/index.php/recursos/locomotor-para-pediatras> y talleres realizados en ediciones previas de este curso, <http://bit.ly/2eRvCqy>) como internacional (Paediatric Gait Arms Legs Spine [pGALS])¹², disponible en <http://bit.ly/2ekfbTa>).

Las pruebas de laboratorio deben realizarse tanto para descartar causas de artritis diferentes de la AIJ como para completar el estudio diagnóstico. Desde Atención Primaria se puede iniciar el estudio con hemograma, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), bioquímica con perfil hepatorrenal y sistemático y sedimento de orina. Posteriormente, en algunos pacientes seleccionados, será recomendable determinar ANA, factor reumatoide y HLA-B27. Estos marcadores permiten categorizar mejor la AIJ e indican el riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica (ANA) y la necesidad de hacer controles oftalmológicos más frecuentes, de desarrollar erosiones articulares (factor reumatoide) o de presentar afectación axial o de las entesis y uveítis anterior aguda sintomática (HLA-B27).

En las formas no sistémicas de AIJ (oligoarticular y poliartricular) los reactantes de fase aguda (RFA) pueden ser normales o estar elevados, el factor reumatoide suele

ser negativo y los ANA pueden ser positivos. Los pacientes con formas oligoarticulares persistentes no suelen presentar alteraciones en el hemograma ni en los RFA, mientras que en pacientes con AIJ poliarticular simétrica podemos encontrar anemia y trombocitosis.

En las formas sistémicas los ANA son generalmente negativos, los RFA están invariablemente elevados y podemos encontrar leucocitosis y aumento de enzimas hepáticas. En caso de que existan citopenias acompañantes puede ser necesario realizar un frotis de sangre periférica para descartar enfermedades hematológicas.

En los niños con artritis psoriásica y con ArE es importante estudiar la presencia del antígeno HLA-B27. Sobre todo en este último grupo es importante vigilar la aparición de afectación axial así como la presencia de síntomas digestivos por su posible asociación a enfermedad inflamatoria intestinal.

Las pruebas de imagen se utilizan para confirmar la presencia de sinovitis (ecografía), para valorar la afectación articular o presencia de erosiones (radiografía simple) así como, en casos de monoartritis, para descartar otras entidades¹.

TRATAMIENTO

La AIJ es una enfermedad autoinmune crónica. El objetivo del tratamiento, por tanto, no es "curar" la enfermedad sino controlar el proceso inflamatorio durante las fases de actividad para evitar el desarrollo de lesiones irreversibles. Como en cualquier enfermedad crónica es importante combinar el tratamiento farmacológico con un adecuado soporte psicosocial para ofrecer a los pacientes la mejor calidad de vida posible.

El tratamiento farmacológico se suele comenzar utilizando antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que alivian la rigidez matutina y el dolor. La utilización de AINE en monoterapia no modifica el curso de la enfermedad, por lo que solo se utilizan para aliviar los síntomas mientras se completa la evaluación diagnóstica. La excepción a esta norma general la constituye la forma clínica ArE, cuya

rápida respuesta a los AINE puede ayudar a orientar el diagnóstico.

Los AINE más utilizados son ibuprofeno a dosis de 30-40 mg/kg (máximo 2-4 gramos/día)¹³ y, en adolescentes (no disponible en solución oral) naproxeno (15-20 mg/kg/día en dos dosis). Los inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB) no están indicados en general. Cuando se van a utilizar AINE a dosis antiinflamatorias durante varios días, se recomienda su administración con las comidas y el uso de omeprazol, puesto que existen estudios que demuestran que, como en los adultos, los niños que toman de manera continuada AINE a dosis antiinflamatorias tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones gastroduodenales¹⁴. La utilización de AINE no enmascarará la artritis, por lo que se pueden iniciar desde Atención Primaria en el momento en que se deriva al paciente a Reumatología.

El primer escalón real del tratamiento se basa en la infiltración de corticoides intraarticulares (CIA), siendo el más utilizado en nuestro medio el acetónido de triamcinolona, un corticoide de depósito; esta terapia puede ser el único tratamiento necesario (formas monoarticulares) o se complementa con la asociación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos en las oligoartritis con más de una articulación afectada y en las poliartritis.

Existen varios FAME sintéticos que se utilizan en el tratamiento de los pacientes con enfermedad poliarticular, así como el de aquellos con oligoartritis o con monoartritis refractarias a corticoides intraarticulares, como el **metotrexato** (MTX), la leflunomida (se administra a diario o, en niños más pequeños, a días alternos vía oral) y, menos frecuentemente, sulfasalazina¹⁵. El MTX es, con diferencia, el fármaco más utilizado, ya que es eficaz en el 60-70% de los pacientes con AIJ no sistémica; se administra una sola vez a la semana y existe amplia experiencia en su uso (se emplea para el tratamiento de la AIJ desde finales de la década de los 90 del siglo pasado).

Conviene aclarar que el MTX no es un fármaco quimioterápico sino un agente anti ácido fólico con propiedades

inmunomoduladoras. El MTX se puede administrar por vía oral, pero presenta grandes variaciones en su absorción, por lo que cada vez más se utiliza por vía subcutánea. En la mayoría de los casos las familias lo administran en su domicilio sin necesidad de utilizar guantes ni mascarilla, siendo solo preciso contar con el envase correspondiente para desechar las jeringas precargadas (contenedor amarillo para residuos punzantes o cortantes). Generalmente se tolera bien. Aunque su mecanismo de acción en las artritis es independiente de la vía del ácido fólico, parte de su toxicidad no lo es, por lo que se recomienda la administración de ácido fólico una vez a la semana, 24 o 48 horas después de la administración de MTX, para reducir la frecuencia y gravedad de sus efectos adversos (fundamentalmente gastrointestinales y, más raramente, toxicidad hepática). Las guías clínicas recomiendan la monitorización analítica (hemograma, perfil hepático y renal) periódicamente¹⁶. En términos generales, se recomienda al mes del inicio del tratamiento o tras aumentar su dosis, repitiendo los controles cada 3-4 meses una vez que las dosis se mantienen estables. Conviene tener presente que el efecto hepatotóxico de MTX se potencia por la ingesta de alcohol, así como que es teratogénico, abortivo y que afecta a la espermatogénesis. Estos efectos se deben explicar a los adolescentes y, en caso de que sean sexualmente activos, iniciar una anticoncepción eficaz.

Cuando los tratamientos anteriores no son eficaces, así como en los pacientes con AIJ sistémica, se utiliza **terapia biológica**. Estos fármacos son moléculas desarrolladas por ingeniería genética contra una diana específica, habitualmente factores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas 1 (IL-1) o 6 (IL-6)¹⁵. El factor de necrosis tumoral juega un papel fundamental en la patogénesis de la artritis en la AIJ, mientras que en las formas sistémicas son también muy importantes la IL-1 y la IL-6, que se relacionan con la fiebre y otros síntomas sistémicos o la elevación de reactantes de fase aguda. Además de estos fármacos existen otros que actúan sobre la actividad de los linfocitos T o B¹⁵.

Antes de comenzar el tratamiento con MTX o con terapia biológica se recomienda la realización de Man-

toux; no siendo preciso repetirlo anualmente, a no ser que durante el tratamiento se modifique el riesgo o exista una exposición a TBC. Asimismo, también se recomienda la realización de serologías de hepatitis y de VIH antes de iniciar tratamiento con terapia biológica.

En el momento actual están aprobados los siguientes tratamientos biológicos para la AIJ:

- Forma poliarticular. Anti-TNF: etanercept y adalimumab (infiximab se utiliza como uso compasivo).
- Forma sistémica. Anti-IL-1: canakinumab (anakinra solo mediante uso compasivo).
- Forma poliarticular y sistémica. Anti-IL-6: tocilizumab.
- Forma poliarticular: modulador de células T: abatacept.
- Artritis psoriásica: anti-TNF: etanercept.
- ArE: anti-TNF: etanercept y adalimumab.

Es importante recordar que **cualquier niño con tratamiento inmunosupresor que consulte por fiebre debe ser cuidadosamente historiado y explorado y, hasta que se determine el origen de la fiebre, debe suspenderse el tratamiento, tanto con metotrexato como con terapia biológica, puesto que tiene mayor riesgo de infecciones graves.**

En la práctica, el mayor problema se encuentra con las infecciones por virus varicela-zóster (VVZ), por lo que se recomienda, siempre que sea posible, completar la vacunación con dos dosis de vacuna. Antes de iniciar el tratamiento con cualquiera de ellos.

También hay que **evitar la administración de vacunas de agentes vivos atenuados**. El resto de vacunas son seguras, aunque pueden producirse respuestas vacunales subóptimas.

Se recomienda que tanto los pacientes como sus convivientes se vacunen anualmente frente a la gripe.

En lo relativo al tratamiento de la uveítis anterior hay que tener presente que la uveítis sigue un curso independien-

te de la artritis. Su tratamiento se basa en el uso de colirios de esteroides y ciclopléjico. Si la respuesta obtenida no es adecuada, se inicia tratamiento con MTX, asociando en la evolución terapia biológica, si la respuesta es insuficiente¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Spencer CH, Patwardhan A. Pediatric Rheumatology for the Primary Care clinicians-recognizing patterns of disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015;45:185-206.
- De Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:1-8.
- Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:826-32.
- Thomas E, Barrett JH, Donn RP, Thomson W, Southwood TR. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1496-503.
- 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.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767-78.
- Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:347-60.
- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81:112-7.
- Grupo Español de Reumatología Pediátrica. Registro nacional de enfermedades reumáticas infantiles. *An Esp Pediatr*. 1996;45:346-50.
- Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39:472-9.
- Weiss PF. Update on enthesitis-related arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:530-6.
- Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, Myers A. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. *Arthritis Rheum*. 2006;55:709-16.
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Ibuprofeno; 2016. [Fecha de acceso 30 dic 2016]. Disponible en pediamecum.es/ibuprofeno/
- Len C, Hilario MO, Kawakami E, Terreri MT, Becker DJ, Goldenberg J, et al. Gastrointestinal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Hepato-gastroenterology*. 1999;46:991-6.
- Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis in the biologic age. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:751-66.
- Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 84:177.e1-8.
- Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, de Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015;35:777-85.

