

Artritis Idiopática Juvenil: manifestaciones clínicas y tratamiento

Juvenile Idiopathic Arthritis: clinical manifestation and treatment

Quesada Vargas, Melissa¹; Esquivel Rodríguez, Natalia²; y Rosales Gutiérrez; José Miguel³

^{1,2}Médico General, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Investigadora Independiente. Costa Rica.

³Médico General, Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Investigador Independiente. Costa Rica.

Correspondencia: Dra Melissa Quesada Vargas- melvargas18@gmail.com

Recibido: 06-10-2019

Aceptado: 07-I-2020

Resumen

La Artritis Idiopática Juvenil es la enfermedad reumática más frecuente en niños. Es una enfermedad crónica, degenerativa y de etiología desconocida; que puede dejar múltiples secuelas en la población pediátrica. Consta de siete afecciones definidas por la International League of Associations for Rheumatology del 2001: Artritis Sistémica, Oligoartritis, Artritis con Factor Reumatoide positivo o Factor Reumatoide negativo, Artritis relacionada a entesitis, Artritis psoriasica y Artritis indiferenciada; distintas tanto en el aspecto clínico, patogénico como evolutivo. Esta enfermedad se caracteriza por una alteración de la regulación del sistema inmunitario innato con una falta de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos. La inflamación continua estimula el cierre rápido y prematuro del cartílago de crecimiento provocando un acortamiento óseo.

Para llegar a su diagnóstico no se requiere más que una buena historia clínica y examen físico, ya que no hay laboratorios o gabinete lo bastante sensible que nos puedan ayudar. Fármacos como el metrotexate y los inhibidores del factor de necrosis tumoral han venido a modificar la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras claves

Articulaciones, Artritis Juvenil, Liquido Sinovial, Pediatría
Fuente: DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud)

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatic disease in children. It is a chronic and degenerative disease, with an unknown etiology; that can leave multiple sequels in the pediatric population. There are seven conditions defined by 2001 International League of Associations for Rheumatology: Systemic Arthritis, Oligoarthritis, Arthritis with positive rheumatoid factor or negative rheumatoid factor,



enthesitis-related arthritis and undifferentiated arthritis; distinct in clinical, pathogenetic and evolutionary aspects. This disease is characterized by an alteration on the regulation of the innate immune system with a lack of autoreactive lymphocytes T and autoantibodies. Continuous inflammation stimulates the rapid and premature closure of the growth cartilage causing bone shortening.

To arrive at the diagnosis, it is only necessary to have a good medical history and physical exam, since there are no laboratory test sensitive enough to help us. Drugs such as methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors have come to modify the evolution of the disease and improve the quality of life of these patients.

Key words

Joints, Juvenile Arthritis, Synovial Fluid, Pediatrics

Source: DeCS (Descriptors in Health Sciences)

Introducción

Las enfermedades reumáticas constituyen un gran reto diagnóstico para la mayoría de los médicos de atención primaria, siendo la mayoría de las veces subdiagnosticadas. A pesar de esto la artritis idiopática juvenil es una de las enfermedades crónicas degenerativas más frecuentes en la infancia. Por lo que vemos la necesidad de enfatizar en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas iniciales, y así junto a un adecuado examen físico nos hagan sospechar este diagnóstico de forma precoz, para así evitar sus complicaciones a largo plazo.

Definición

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más frecuente en niños [1]. Es una enfermedad crónica degenerativa y de etiología desconocida, que puede dejar múltiples secuelas en la población pediátrica [2].

La International League of Associations for Rheumatology (ILAR) la define como la tumefacción o limitación al movimiento de una articulación acompañada de calor, dolor o eritema, de etiología desconocida, que comienza antes de los 16 años y persiste por al menos 6 semanas [2]. Acompañándose en la mayoría de las ocasiones de elevación de reactantes de fase aguda [3].

Epidemiología

La incidencia mundial de la AIJ es de alrededor de 0,82 – 22.6 / 100 000 niños al año con prevalencia de aproximadamente 7 – 401 / 100 000. Entre los subgrupos de AIJ, la oligoartritis es la más frecuente (40 – 50%), seguido de la poliartritis (25-30%) y la AIJ sistémica (5 – 15%). Respecto al género no predomina ningún sexo, pero la oligoarticular (3:1) y la poliarticular (5:1) afectan más a las niñas que a los niños [4].

La AIJ es una enfermedad sin una marcada predisposición genética, no se han observado patrones de herencia compatibles con la herencia mendeliana o monogenica y familias con múltiples miembros afectados son poco comunes [5].

Fisiopatogenia

La AIJ afecta tanto la inmunidad humoral como la celular. Los linfocitos T tienen una función central, ya que liberan citocinas proinflamatorias que favorecen una respuesta del linfocito T cooperador del tipo 1. Los estudios de expresión del receptor de los linfocitos T confirman el reclutamiento de linfocitos T específicos frente a antígenos sinoviales ajenos. La activación del linfocito B, la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento también promueven la inflamación. La herencia de

alelos específicos de citocinas puede predisponer al aumento de las redes inflamatorias, lo que produce una enfermedad sistémica o una enfermedad articular más grave [4].

La AIJ se caracteriza por una alteración de la regulación del sistema inmunitario innato con una falta de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos. Todas estas anomalías inmunitarias pueden provocar sinovitis inflamatoria, que se caracteriza en el estudio anatomopatológico por hipertrofia de vellosidades e hiperplasia con hiperemia y edema del tejido sinovial. La hiperplasia endotelial vascular es prominente y se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y plasmáticas con un predominio de los linfocitos T. La enfermedad en estado avanzado y sin control lleva a la formación del paño y a la erosión progresiva del cartílago articular y del hueso contiguo [4].

Manifestaciones clínicas

Es necesario que exista artritis para diagnosticar cualquier subtipo de AIJ. La artritis se caracteriza por un edema intraarticular o por la presencia de 2 o más de los siguientes síntomas: limitación de la amplitud de movimiento, sensibilidad o dolor con el movimiento y calor. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles o agudos y a menudo se manifiestan como rigidez matutina con cojera o pueden asociarse a una fatigabilidad fácil y al empeoramiento en la calidad del sueño. Las articulaciones afectadas suelen estar tumefactas, calientes al tacto y sentir dolor con el movimiento o durante la palpación. La inflamación continua estimula el cierre rápido y prematuro del cartílago de crecimiento y provoca un acortamiento óseo [4].

Entre los síntomas más frecuentes presentados por los pacientes portadores de AIJ encontramos: fiebre en 98%, artritis 88%, rash 81% y linfadenopatía 31% [6].

Tabla 1. Características de los subtipos de AIJ [7].

Características	Oligoarticular	Poliarticular Seronegativo	Poliarticular Seropositivo	Sistémica	Psoriasica	Entesitis
Porcentaje de los casos	40%	20%	15%	10% - 20%	≤ 10%	≤10%
Edad de inicio y género prevalencia	<8 años mujeres >> hombres	8 – 12 años	10 años mujeres >> hombres	Cualquier edad	Cualquier edad	8 – 12 años hombres >> mujeres
Número de articulaciones afectadas	< 5	Muchas	Muchas	Varias	Varias	Varias
Patrón	Asimétrica	Simétrica	Simétrica			Articulaciones de miembros inferiores
Articulaciones afectadas	Raro	No	No	Ocasional	Ocasional	Si
Dolor lumbar	No	No	No	Mialgias	Si	Si
Manifestaciones clínicas	-Iridociclitis indolora (Requiere examen regular de la lámpara de hendidura en intervalos regulares)	-Pobre ganancia de peso y crecimiento	-Curso agresivo -Pobre ganancia de peso -Pueden tener nódulos y vasculitis	-Fiebre -Rash evanescente -Serosistis -Linfadenopatias -Hepatoespleno megalia -MAS -Complicaciones pueden ser fatales	-DIP -Picaduras de uñas -Erupción psoriásica o antecedentes familiares positivos de psoriasis. -Dactilitis -Puede parecerse	-Entesitis -Dolor en el talón de salchicha -Sacroileítis -Úlceras orales

					artritis poliarticular o relacionada con entesitis	
Hallazgos de laboratorio	ANA positivo	FR negativo	FR positivo	↑VES ↑WPC ↑CRP ↑Plaquetas Anemia Anormal LFT _s Ferritina	ANA Positivo en 30 – 60%	Positivo HLA – B27

Fuente: Imboden John B, Hellmann David B, Stone John H. Current Diagnosis & Treatment Rheumatology. 3rd ed. Estados Unidos: Mc Graw Hill; 2013

Diagnóstico

La mejor forma para realizar el diagnóstico de AIJ es basarse en la clínica del paciente; ya que no existen estudios de laboratorio que por sí solos lo hagan [8].

La ILAR en su última revisión Edmonton (2001) propuso siete categorías clínicas basándose en su presentación, características clínicas y criterios de exclusión. [9,10].

Categoría Clínica	Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Artritis sistémica	Artritis que afecta 1 o + articulaciones, precedida o acompañada por fiebre diaria de > 2 semanas de duración y de uno o varias de las siguientes manifestaciones: erupción fugaz, adenopatías, hepatoesplenomegalia, derrames serosos	a, b, c, d
Oligoartritis	Artritis < 4 articulaciones <ul style="list-style-type: none"> ○ Persistente: se mantiene en menos de 4 articulaciones, 6 meses desde el inicio ○ Extendida: > 5 articulaciones en los 6 meses desde el inicio 	a, b, c, d, e
Poliartritis FR +	Artritis > 5 articulaciones, 6 primeros meses de enfermedad FR +: 2 determinaciones (intervalo de 3 meses)	a, b, c, e
Poliartritis FR -	Artritis > 5 articulaciones, 6 primeros meses de la enfermedad FR-	a, b, c, d, e
Artritis relacionada entesitis	Artritis y enteritis Artritis o enteritis y 2 signos: dolor articulación sacroilíaca o inflamatorio lumbosacro HLA B27 + Inicio varones > 6 años	a ,d, e

	Uveítis anterior aguda Antecedentes de: sacroileítis, espondilitis anquilosante, artritis relacionada con enteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter, uveítis anterior de familiar de primer grado	
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis Artritis y 2 o más signos: dactilitis, pocillos ungueles u onicólicosis, psoriasis en familiares de primer grado	b, c, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumplen criterios de ninguna categoría o cumplen más de una categoría	

Las exclusiones corresponden a:

- Psoriasis o antecedentes psoriásicos en pacientes o en familiares de primer grado
- Artritis en paciente varón HLA B27 + que inicia síntomas después de los seis años de edad
- Espondiloartrosis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda tanto en paciente como en algún familiar de primer grado
- Factor reumatoide positivo (dos determinaciones al menos con tres meses de intervalo)
- Presencia de artritis idiopática juvenil sistémica en el paciente

Fuente [11]: Job-Deslandre C. Artritis idiopáticas juveniles. EMC – Aparato Locomotor [Internet]. 2015 Dec;48(4):1-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)74983-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X(15)74983-X)

El líquido sinovial de la AIJ presenta las características de un exudado inflamatorio. Su color es habitualmente amarillo opalescente, de baja viscosidad, con recuento leucocitario de 40 000 – 100 000 elementos, con 50% de polimorfonucleares [12]. El análisis de dicho líquido es una herramienta importante para la caracterización de la artritis, permitiendo diferenciar procesos inflamatorios de no inflamatorios, con base en la cifra total de leucocitos y en su porcentaje diferencial [13].

Los estudios de laboratorio pueden ser empleados para evidenciar la inflamación, sostener el diagnóstico clínico o monitorear la actividad de la enfermedad y la toxicidad de los diferentes tratamientos. La anemia es común en todas las formas de artritis crónicas y es pronunciada en la forma sistémica de la enfermedad. La leucocitosis ($15-25\ 000\ /\text{mm}^3$) con predominio neutrófilico es un hallazgo característico en los niños con comienzo sistémico de la enfermedad. En la forma poliarticular y sistémica de la enfermedad puede observarse trombocitosis reactiva o secundaria [12].

Tratamiento

Su manejo es interdisciplinario, el paciente debe tener seguimiento con pediatra y reumatólogo, debe además recibir ayuda fisioterapéutica y psicológica. El principal objetivo del tratamiento es frenar la inflamación, o al menos, aliviar el dolor [14] y dar una mejor calidad de vida al paciente [15].

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no se usan comúnmente como monoterapia por períodos de más de 1-2 meses, ya que no hay un efecto modificador de la enfermedad. Los AINE son una terapia de primera elección apropiada en pacientes sin un diagnóstico confirmado de AIJ. Los AINE siguen siendo una terapia complementaria importante y pueden usarse en combinación con medicamentos

inmunosupresores. El uso crónico de AINE no está exento de riesgos, especialmente en los riñones y el tracto gastrointestinal [16].

Glucocorticoides

Los glucocorticoides sistémicos son efectivos para el tratamiento de la artritis, pero su utilidad clínica está limitada por los efectos adversos. Los glucocorticoides sistémicos se usan de manera más apropiada como un medio para calmar la inflamación mientras se inician otras terapias sistémicas (es decir, como un puente para la terapia) o con poca frecuencia durante los momentos de brote de la enfermedad a pesar de otra inmunosupresión sistémica. En contraste, los glucocorticoides intrarticulares generalmente no causan efectos adversos significativos y se recomiendan de manera rutinaria como tratamiento de AIJ, particularmente en pacientes con una sola articulación activa e independientemente de otras terapias actuales [16].

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD)

El metotrexato (MTX) continúa siendo el DMARD más utilizado en el manejo de la AIJ. Generalmente se inicia después del fracaso terapéutico de AINES o de glucocorticoides intrarticulares. En pacientes con oligoartritis o poliartritis que tienen una alta actividad de la enfermedad y / o características de mal pronóstico, deben usarse como terapia de primera línea [16]

Inicio del tratamiento con metotrexato

Es un fármaco eficaz en el tratamiento de la AIJ activa. El impacto del MTX en la calidad de vida de los pacientes con AIJ se ha demostrado en múltiples estudios, independientemente de la dosis utilizada. Según la forma clínica y la gravedad de la enfermedad, el tratamiento con MTX se asocia a AINE y glucocorticoides en régimen local y/o sistémico o, incluso, a fármacos biológicos. Dada la amplia experiencia de uso en AIJ, el MTX es considerado el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad de referencia y constituye la terapia eje a largo plazo en estos pacientes [17].

- Se recomienda el MTX como primer fármaco inductor de remisión de la AIJ [17].
- Se recomiendan las siguientes dosis:
 1. De inicio: 10-15 mg/m²/semana; dosis total máxima: 25 mg/semana. [17].
 2. En pacientes con uveítis o poliartritis considerar una dosis inicial de 15 mg/m²/semana. [17].

Su efecto inicia a partir de las 3 semanas y su máxima efectividad es a los 3 meses. Sus efectos secundarios se combaten con el uso de ácido fólico, no obstante, si los exámenes de laboratorio se alteran considerablemente se debe reducir o suspender esta terapia. (14)

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

La citocina proinflamatoria TNF se ha relacionado desde hace mucho tiempo con la patogénesis de la artritis reumatoide (AR). Se ha demostrado que varios inhibidores de factor necrosis tumoral TNF (TNFi) son efectivos para el tratamiento de la AR (artritis reumatoide) y, posteriormente, de la AIJ también. En la actualidad, el American College of Rheumatology (ACR) recomienda TNFi para su uso en pacientes con AIJ poliarticular con actividad de la enfermedad moderada a alta que no han respondido a 3 meses de metotrexato. Etanercept es un receptor de TNF soluble completamente humanizado y se administra por inyección subcutánea. Aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y Health Canadá en 1999 para uso en niños, fue el primer TNFi estudiado en AIJ. Lovell y sus colegas publicaron el primer ensayo controlado aleatorio que comparó Etanercept con placebo. Se encontró que el control de la enfermedad es duradero en un informe de seguimiento. A diferencia del Adalimumab y el Infliximab, el Etanercept no es muy efectivo en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ [18].

El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G recombinante completamente humanizado que se une directamente al TNF y se administra por inyección subcutánea. Está aprobado para

el tratamiento de la AIJ poliarticular por la FDA y Health Canadá. En un ensayo controlado aleatorio, Lovell y sus colegas encontraron que el Adalimumab es seguro y efectivo tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato en pacientes con AIJ poliarticular. Un estudio posterior demostró la seguridad y la eficacia hasta los 2 años de edad. Se ha demostrado que el Adalimumab es eficaz para el tratamiento de la uveítis anterior en niños y se ha aprobado para afecciones similares en adultos [16].

Complicaciones

Síndrome de activación macrofágica o SAM

Epidemiológicamente, se ha descrito el SAM como complicación en niños con enfermedades reumáticas, puede desarrollarse durante el debut de la enfermedad o en los períodos de recaídas [16]. Aproximadamente, el 10% de los pacientes con SAM secundario a AIJ debutarán con manifestaciones clínicas del síndrome, mientras que de un 30-40% cursarán subclínicos [19].

Es una complicación grave de las enfermedades reumáticas infantiles, causado por la excesiva activación y proliferación de linfocitos T y macrófagos. La etiología de este síndrome no se conoce por completo; sin embargo, se considera que se desarrolla debido a una alteración en la regulación inmunológica, que contribuye a la falta de control de una respuesta inflamatoria exagerada, generando la proliferación de células T activadas y macrófagos, inmunológicamente activos [17]. Se observa con más frecuencia en la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Kawasaki [20].

Conclusión

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad reumática frecuente en niños, comportándose como una enfermedad crónica degenerativa y de etiología desconocida; dejando múltiples secuelas en la población pediátrica. Uno de los puntos más importantes es basarse en la clínica para hacer el diagnóstico e intentar que sea lo más precoz. Muchas veces no se piensa en esta enfermedad como posible diagnóstico y se deja como exclusión, causando que su manejo inicial no sea el adecuado. El principal objetivo del tratamiento es frenar la inflamación, o al menos aliviar el dolor. Se debe tener claro que el manejo debe de ser interdisciplinario para ofrecer una mejor calidad de vida al paciente.

Conflicto de intereses: Independientes con respecto a instituciones financieras, durante la ejecución no hemos afectado intereses o valores diferentes de los que usualmente se investiga.

Bibliografía

1. Klippel John H, Stone John H, Crofford Leslie J, White Patience H. Primer on the Rheumatic Diseases. 13th ed. Estados Unidos; Springer; 2008
2. Arreguin-Reyes R, Vale-Leal J, Lozano Rentería L, Medina-Valenton E, Álvarez Bastidas L. Descripción de una cohorte de pacientes de artritis idiopática juvenil en el estado de Sonora, México. Revista Colombiana de Reumatología [Internet]. 2016 Oct;23(4):236-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.06.004>
3. M^a T Brieva Herrero. Manejo de artritis idiopática juvenil sistémica en pediatría con agentes biológicos a propósito de. FARMACIA HOSPITALARIA [Internet]. 2014 Jul 1; (4):384-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.2014.38.4.7368>

4. Y. Wu E, Bryan A, Rabinovich C. Artritis Idiopática Juvenil. In: Kliegman R, Stanton B, St Geme III J, Schor N, ed. by. Nelson Tratado de Pediatría. 20th ed. Barcelona: El Sevier; 2015. p. 1213-1224
5. Grom, A. Juvenil idiopathic arthritis: Epidemiology and immunopathogenesis. Uptodate. [Internet]. [Consultado el 21 septiembre 2019]. 2018;12-3. Disponible en: https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/juvenile-idiopathic-arthritis-epidemiology-and-immunopathogenesis?search=artritis%20idiopática%20juvenil&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7
6. Kimura, Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate. [Internet]. [Consultado el 21 septiembre 2019]. 2018;12-7. Disponible en: https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=artritis%20idiopática%20juvenil&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Imboden John B, Hellmann David B, Stone John H. Current Diagnosis & Treatment Rheumatology. 3rd ed. Estados Unidos: Mc Graw Hill; 2013
8. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 1: Diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas. Arch Argent Pediatr. 2009;107(5) 441-448
9. Klein-Gitelman, M. Clasificación de juvenile arthritis. Uptodate. [Internet]. [Consultado el 21 septiembre 2019]. 2017;21-9. Disponible en: https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/classification-of-juvenile-arthritis?search=artritis%20idiopática%20juvenil&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2
10. Vega Aponte C, Rodríguez Chacón J, Martínez Donate J, Ríos la Orden J. Un paciente con artritis idiopática juvenil. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:e147-e150
11. Job-Deslandre C. Artritis idiopáticas juveniles. EMC – Aparato Locomotor [Internet]. 2015 Dec;48(4):1-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)74983-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X(15)74983-X)
12. Esquivel Rodríguez, A. and Arguedas Arguedas, O. (2015). Artrocentesis en el manejo de la Artritis Idiopática Juvenil: La experiencia del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saén Herrera" en el periodo de enero 2009 a diciembre del 2013. Especialista en Pediatría. Universidad de Costa Rica.
13. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 2: Pronóstico y abordaje terapéutico actual. Arch Argent Pediatr. 2009;107(6) 536-541
14. Ariana Morales López (2014) artritis idiopática juvenil, revista médica de costa rica y centroamerica lxxi (609)
15. Bijlsma Johannes WJ, Hachulla Eric. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 2nd ed. Italy; BMJ; 2015
16. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatric Clinics of North America [Internet] 2018 Aug;65(4):657-74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2018.03.005>
17. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metrotexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. Anales de Pediatría [Internet]. 2016 Mar;84(3):177.e1-177.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.16/j.anpedi.2015.05.005>
18. Kimura, Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Treatment. Uptodate. [Internet]. [Consultado el 21 septiembre 2019]. 2019;2-4. Disponible en: <https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/systemic->

[juvenile-idiopathic-arthritis-treatment?search=arthritis%20idiopatica%20juvenil&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6](#)

19. Ruiz, O., Gallón, C., González, T. 2017. Síndrome de activación macrofágica como complicación de una artritis idiopática juvenil de tipo sistémico: Reporte de un caso. Cienc innov salud. 4(2):1-5. DOI 10.17081/innosa. 4.2.2630
20. Coto Hermosilla Cecilia, García García Idrian, Díaz Rojo Gisou, Bello Rivero Iraldo, Bermudez Badell Cimara, Valera Puente Gloria et al . Interferón gamma recombinante como alternativa terapéutica en niños con artritis idiopática juvenil. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2010 Mar [citado 2019 Ago 21] ; 82(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000100001&lng=es



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.