







REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Juvenile idiopathic arthritis: a limiting disease

Artritis idiopática juvenil: una enfermedad limitante

Joselyn Vaca¹  , Roberto Acosta²  

¹Hospital General Docente Ambato, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador

²Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Citar como: Vaca J, Acosta R. Artritis idiopática juvenil: una enfermedad limitante. Salud, Ciencia y Tecnología 2023;3:614. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023614>.

Enviado: 10-08-2023

Revisado: 17-09-2023

Aceptado: 15-10-2023

Publicado: 16-10-2023

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common type of arthritis in children and adolescents with a chronic course and unknown etiology. The incidence and prevalence of the disease are variable. Worldwide, its incidence ranges between 1,6-23 cases/100 000 children under 16 years of age/year and its prevalence between 3,8-400/100 000. The complications that occur in these patients range from delayed growth and osteoporosis to alteration of several organs. Treatment of JIA requires anti-inflammatory and immunomodulatory medications and physical therapy.

Methods: descriptive and retrospective bibliography review by compiling available and updated information in databases such as Google Scholar, PubMed and Science Direct. The inclusion criteria were: articles published from 2019 to the current date (2023), topics directly related to the proposed title such as idiopathic arthritis, growth restriction, complications, articles available and accessible to the public. Likewise. They excluded those articles that had limited accessibility, incomplete texts and inconclusive research results. Each article must be carefully analyzed taking into account the different points of view of each author.

Results: one in three children with JIA has growth retardation, the severity is predicted by the low age of onset of the disease and the long duration of the disease. Correlation and regression analysis showed that low age at diagnosis and disease duration are significant predictors of the severity of stunting.

Conclusions: growth disturbance is an important complication of JIA, with important implications for both physical and psychosocial health, and its growth can also slow down. It is a major concern for families of young children with JIA and an additional challenge for older children and adolescents facing the impact of the chronic disease.

Keywords: Juvenile Idiopathic Arthritis; Growth Deficit; Uveitis; Nsaids; Methotrexate.

RESUMEN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es el tipo más común de artritis en niños y adolescentes de evolución crónica y etiología desconocida. La incidencia y la prevalencia de la enfermedad son variables. A nivel mundial su incidencia oscila entre 1,6- 23 casos/100 000 menores de 16 años/año y su prevalencia entre 3,8-400/100 000. Las complicaciones que se presentan en estos pacientes van desde un retraso en el crecimiento y osteoporosis hasta la alteración de varios órganos. El tratamiento de la AIJ requiere medicamentos antiinflamatorios e inmunomoduladores y fisioterapia.

Métodos: se realizó una revisión bibliografía de tipo descriptiva y retrospectiva mediante la recopilación de información disponible y actualizada en base de datos como Google Académico, PubMed y Science Direct. Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados desde el año 2019 hasta la fecha actual (2023), temas relacionados directamente con el título propuesto como artritis idiopática, restricción del crecimiento, complicaciones, artículos disponibles y que tengan acceso al público, De igual manera se excluyeron aquellos artículos que tenían limitada accesibilidad, textos incompletos y resultados inconclusos de la investigación.

Se procede analizar detenidamente cada artículo tomando en cuenta los diferentes puntos de vista de cada autor.

Resultados: uno de cada tres niños con AIJ tiene retraso del crecimiento, la gravedad se predice por la baja edad de inicio de la enfermedad y la larga duración de la enfermedad. El análisis de correlación y regresión mostró que la baja edad en el diagnóstico y la duración de la enfermedad son predictores significativos de la gravedad del retraso del crecimiento.

Conclusiones: la alteración del crecimiento es una complicación importante de la AIJ, con importantes implicaciones tanto para la salud física como psicosocial, también su crecimiento puede ralentizarse. Es una preocupación importante para las familias de niños pequeños con AIJ y un desafío adicional para los niños mayores y adolescentes que enfrentan el impacto de la enfermedad crónica.

Palabras clave: Artritis Idiopática Juvenil; Déficit De Crecimiento; Uveítis; AINES; Metotrexato.

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es considerada una enfermedad crónica teniendo una duración mínima de 6 semanas, que aparece durante la infancia hasta los 16 años, de etiología idiopática (desconocida), es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en niños, con una incidencia anual de 2 a 20 casos por 100 000 y una prevalencia de 16 a 150 por 100 000.⁽¹⁾ La Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) propone criterios de clasificación actualizados que los divide en 7 categorías dependiendo del número de articulaciones involucradas, la presencia o ausencia de manifestaciones extraarticulares y la presencia o ausencia de marcadores adicionales, incluido el factor reumatoideo (FR) y HLA- B27.⁽¹⁾ La sociedad Nacional de Artritis Reumatoide menciona que la artritis idiopática juvenil (AIJ) fue descrita por primera vez en 1896 por Frederick Still, un pediatra del Great Ormond St Hospital, y no fue que hasta en 1946 que se estableció un centro especializado para el estudio del reumatismo juvenil en el Canadian Red Cross Memorial Hospital. en Taplow, Berkshire.⁽²⁾

Todas las formas de AIJ que se presentan están asociadas con una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud y el riesgo de daño articular permanente, la enfermedad puede persistir en la edad adulta, causando una morbilidad significativa y una calidad de vida deteriorada. Por lo general causan discapacidad a corto o largo plazo como los trastornos del crecimiento y de la pubertad.⁽³⁾ Las condiciones inflamatorias crónicas a menudo se asocian con fallas en el crecimiento que van desde una ligera disminución en la velocidad de crecimiento hasta formas severas de baja estatura. La prevalencia de talla baja en la AIJ varía del 10,4 % en niños con enfermedad poliarticular al 41 % de pacientes con la forma sistémica, mientras que la oligoartritis se asocia principalmente con un crecimiento óseo excesivo localizado de la extremidad afectada, lo que lleva a la asimetría de la extremidad.^(1,3)

El tratamiento según la Guía Americana del Colegio de Reumatólogos del 2019 propone ciertas recomendaciones, primero opta por una terapia inicial con un DMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) en lugar de la monoterapia con AINE, esta recomendación es fuerte en base a la calidad moderada de la evidencia, el riesgo conocido de daño articular permanente asociado con la enfermedad activa en curso. El uso de monoterapia con metotrexato como terapia inicial se recomienda condicionalmente sobre la terapia triple DMARD y la calidad de la evidencia para esta recomendación fue baja, en base a que el ensayo disponible era relativamente pequeño.⁽⁴⁾

La sociedad Nacional de Artritis Reumatoide menciona que la artritis idiopática juvenil (AIJ) fue descrita por primera vez en 1896 por Frederick Still, un pediatra del Great Ormond St Hospital, y no fue que hasta en 1946 que se estableció un centro especializado para el estudio del reumatismo juvenil en el Canadian Red Cross Memorial Hospital. en Taplow, Berkshire.⁽⁴⁾

La Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR), la clasifica en siete subtipos de AIJ, que difieren en edad y modalidad de presentación, signos y síntomas clínicos, antecedentes genéticos y pronóstico: AIJ sistémica (AIJs), oligoartritis, reumatoide poliartitis con factor (RF) positivo y negativo, artritis psoriásica (APs), artritis relacionada con entesitis y artritis indiferenciada. Cada subgrupo de enfermedad está asociado con varios grados de gravedad y complicaciones que puede causar discapacidad a corto o largo plazo y reducir la calidad de vida.^(5,6)

Por esta razón esta investigación tiene como objetivo recopilar información relevante sobre la artritis idiopática juvenil en el contexto de una enfermedad limitante en el crecimiento y desarrollo de los niños mediante una búsqueda bibliográfica actualizada haciendo énfasis en las complicaciones y el tratamiento para su correcto manejo.

MÉTODOS

La metodología aplicada fue una revisión bibliográfica, que como lo define Enver Vega et al, (2019) es un proceso de elección de documentos que se encuentran disponible sobre algún tema, el mismo que proporciona información, contenido claro, ideas, evidencias o expresa diversas opiniones con la finalidad de recabar información, además se considera como un paso previo antes de comenzar la realización de una investigación, teniendo como propósito el uso de la crítica y las opiniones de estudios anteriores de una forma analítica, ordenada y precisa.⁽⁷⁾

Además, es de tipo descriptivo y retrospectivo, se basó en la recopilación de información disponible y actualizada en base de datos como Google Académico, PubMed y Science Direct. De este modo se obtuvo información relevante y necesaria sobre el tema en cuestión, mediante el uso de palabras claves y tomando el punto de vista de diferentes autores.

Para la búsqueda en PubMed se usó la terminología Mesh con el término “idiopathic arthritis”, obteniéndose 7026 resultados en idioma inglés, se añadió el filtro desde el año 2019 hasta 2023, recopilando 1782 artículos. Se realizó una segunda revisión escogiendo artículos de tipo estudios prospectivos, revisiones bibliográficas y estudios descriptivos obteniéndose 54, luego se aplicaron los criterios de exclusión como limitada accesibilidad al estudio, textos incompletos, resultados inconclusos en la investigación, quedándonos con un total de 11 usados en esta revisión.

En relación a Google académico se utilizó la terminología Booleana: “juvenile idiopathic arthritis and growth restriction or complications” obteniéndose un total de 4720 resultados, posterior a ello se agregó filtros desde el año 2019 hasta la actualidad, dando como resultado 478 artículos en idioma inglés y español. Se realizó una segunda revisión por título descartando 220 artículos en total ya que no coincidían con las variables de estudio, seleccionándose un total de 20 artículos, de los cuales 11 fueron eliminados por no contar con el texto completo y tener limitada accesibilidad a los mismo, contando con una muestra final de 9 artículos.

Con respecto a Science Direct se usaron los términos “growth restriction, idiopathic arthritis”, obteniéndose 4557 resultados en idioma inglés, se añadió el filtro desde el año 2022 hasta 2023, recopilando 182 artículos. Se realizó una segunda revisión escogiendo artículos de tipo estudios prospectivos, revisiones bibliográficas y estudios descriptivos obteniéndose 75, luego se aplicaron los criterios de exclusión como limitada accesibilidad al estudio, textos incompletos, resultados inconclusos en la investigación, quedándonos con un total de 10 usados en esta revisión.

El resultado final mediante la recolección de información de todas las bases de datos fue de 30 artículos, se tomaron en cuenta artículos en idioma inglés y español. Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados desde el año 2019 hasta la fecha actual (2023), temas relacionados directamente con el título propuesto como artritis idiopática, restricción del crecimiento, complicaciones, artículos disponibles y que tengan acceso al público, De igual manera se excluyeron aquellos artículos que tenían limitada accesibilidad, textos incompletos y resultados inconclusos de la investigación. Se procede analizar detenidamente cada artículo tomando en cuenta los diferentes puntos de vista de cada autor.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta revisión se seleccionaron en PubMed (7 revisiones bibliográficas, 2 estudios descriptivos, 2 reportes de casos), en Google Académico (3 estudios descriptivos y 6 revisiones bibliográficas) y en Science direct (5 revisiones bibliográficas, 2 estudio descriptivo y 3 estudios prospectivos). La muestra detallada conformada por 30 artículos se dividió en los siguientes tipos de investigación: revisión bibliográfica (18), estudios descriptivos (7), reportes de casos (2), estudios prospectivos (3) relacionados con la temática.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad crónica caracterizada por períodos de remisión y exacerbación, es la forma más común de artritis en los niños. En los Estados Unidos, afecta a casi 300 000 niños menores de 18 años. En algunos casos, los síntomas de la artritis juvenil son leves y no progresan a una enfermedad y deformidades articulares más graves. Sin embargo, la artritis juvenil no tratada puede producir daños graves en las articulaciones y los tejidos. También puede causar problemas con el desarrollo y crecimiento óseo.^(8,9)

Según Débora M, la alteración del crecimiento es la complicación más importante de la AIJ, que tiene implicaciones tanto en la salud física como psicosocial. Usualmente en sus etapas iniciales es reversible, mientras que a largo plazo el deterioro de crecimiento da como resultado una estatura baja irreversible estas complicaciones se presentan entre el 1 % y el 17 %, ⁽¹⁰⁾ sus causas pueden relacionarse con el grado de inflamación sistémica, el uso de corticosteroides o la nutrición, el apetito puede verse afectado como consecuencia de una enfermedad inflamatoria crónica o como efecto secundario de fármacos con toxicidad gastrointestinal como el metotrexato (MTX).⁽⁷⁾ Se cree que la desnutrición tanto de proteínas como de energía que ocurre en niños con AIJ y se ha encontrado que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. La extensión del retraso del crecimiento puede variar con el subtipo ILAR y está bien descrita en niños con AIJ poliarticular y sistémica. En 2011, una revisión de 95 pacientes con AIJ oligoarticular identificó restricción del crecimiento en el 36 % de los

pacientes. El uso de corticosteroides sistémicos en AIJ se ha asociado con una reducción en la talla adulta final. Hay pruebas de que los glucocorticoides interfieren con la producción o la acción de la hormona del crecimiento y sus mediadores a diferentes niveles del eje I del factor de crecimiento similar a la insulina-GH.⁽¹¹⁾

La inflamación se caracteriza por la activación de diferentes células inmunitarias con la producción de citoquinas, quimioquinas, interleucinas (ILs) e interferones (IFN), activando la reabsorción ósea e inhibiendo la formación ósea a nivel sistémico y local. La GH y los IGF son los reguladores más importantes del crecimiento lineal.⁽¹⁰⁾

Esta patología tiene varias complicaciones que afectan de forma limitante el desarrollo y funcionamiento normal de los niños, dentro de las complicaciones que más afectan es la restricción del crecimiento, ya que presentan condiciones inflamatorias crónicas a menudo se asocian con fallas en el crecimiento que van desde una ligera disminución en la velocidad de crecimiento hasta formas severas de baja estatura. La prevalencia de talla baja varía desde el 10,4 % en niños con enfermedad poliarticular hasta el 41 % de los pacientes con la forma sistémica.^(10,11) La oligoartritis se asocia principalmente con un crecimiento óseo excesivo localizado en la extremidad afectada, con fusión prematura de las epífisis que conduce a un acortamiento de la extremidad en el niño; el tratamiento precoz con glucocorticoides intraarticulares (GC) ayuda a prevenir la aparición de disimetrías en las extremidades.⁽¹²⁾ Los datos del Estudio Prospectivo de Artritis Infantil (CAPS) mostraron que una cohorte de niños con AIJ experimentó una restricción del crecimiento durante los primeros 3 años de la enfermedad. Aunque la altura estaba dentro del rango normal en el momento de la presentación, se observó restricción del crecimiento, definida como un cambio en la puntuación z de la altura inferior a 0,5, en el 39 % de los pacientes y se produjo de forma temprana al inicio de la enfermedad, siendo mayor en los pacientes con AIJs (sistémica) y APs (psoriásica).^(12,13)

En los últimos años, las terapias biológicas como etanercept y tocilizumab se han asociado con mejoras en el crecimiento vertical. Como consecuencia, es posible que los estudios anteriores al uso generalizado de metotrexato o productos biológicos ya no sean relevantes para las poblaciones actuales de niños y jóvenes con AIJ.^(3,14) Estudios más recientes sugieren que el deterioro del crecimiento persiste en alrededor del 10 % de los pacientes, a pesar de la intensificación de los regímenes de tratamiento y el advenimiento de las terapias biológicas. El uso de corticosteroides sistémicos en AIJ se ha asociado con una reducción en la talla adulta final. Hay pruebas de que los glucocorticoides interfieren con la producción o la acción de la hormona del crecimiento y sus mediadores a diferentes niveles del eje I del factor de crecimiento similar a la insulina-GH.^(12,15)

El American College of Rheumatology (ACR) publicó pautas actualizadas para el tratamiento de la AIJ sistémica, que incluían los medicamentos canakinumab, riloncept y tocilizumab. Estas pautas incluyen las siguientes recomendaciones de tratamiento:⁽¹⁶⁾

- Para la AIJ sistémica con características sistémicas activas y diversos grados de sinovitis, el tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes debe consistir en anakinra con glucocorticoides sistémicos.
- Para la AIJ sistémica sin características sistémicas activas y con diversos grados de sinovitis activa, el tratamiento inicial debe ser metotrexato o leflunomida para un recuento articular activo superior a 4, con un cambio a abatacept, anakinra, un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)- α , o tocilizumab si la actividad de la enfermedad continúa después de 3 meses; para pacientes con 4 o menos articulaciones activas, la monoterapia con AINE o las inyecciones de glucocorticoides intraarticulares deben ser el tratamiento inicial.^(17,5)
- Para la AIJ sistémica con características que sugieran el síndrome de activación de macrófagos (SAM), el tratamiento inicial debe incluir anakinra, un inhibidor de la calcineurina o monoterapia con glucocorticoides sistémicos durante un máximo de 2 semanas.⁽¹⁸⁾

Según un estudio realizado en Japón inicialmente, la estrategia de tratamiento inicial para la AIJ es la terapia de pulsos de metilprednisolona para la AIJ y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metotrexato para la AIJ de tipo articular. Dado que la AIJ se desarrolla durante la fase de crecimiento, el tratamiento tardío puede provocar una disfunción irreversible, y el tratamiento temprano puede prevenir la disfunción articular y el retraso en el crecimiento.⁽⁴⁾ En estos casos se debe considerar la introducción temprana de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (bDMARD) biológicos.^(8,19)

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben las ciclooxigenasas, una enzima necesaria para la síntesis de prostaglandinas. Las funciones fisiológicas de las prostaglandinas son iniciar y mantener la barrera mucosa protectora del estómago y promover el flujo plasmático intrarrenal y el equilibrio electrolítico.⁽²⁰⁾ Las posibles toxicidades gastrointestinales (GI) y la nefrotoxicidad deben abordarse con la familia. Una encuesta de la experiencia de los reumatólogos pediátricos revela significativamente más dolor abdominal, hematomas fáciles, epistaxis, dolores de cabeza y fatiga para los AINE no selectivos que para los AINE COX-2 selectivos. Sin embargo, un estudio sobre el perfil de seguridad, que incluye la toxicidad GI entre los AINE no selectivos (inhibidores de COX1 y COX2) y el inhibidor selectivo de COX-2 (celecoxib) no es diferente. Dado que más del 50 % de los niños con AIJ desarrollaron síntomas gastrointestinales relacionados con los AINE, uso de corticosteroides y metotrexato, es necesario revisar el historial médico y el uso previo o concurrente de AINE,

corticosteroides o metotrexato para evaluar y minimizar el riesgo potencial de toxicidad gastrointestinal. La nefropatía potencial, como nefritis intersticial aguda o necrosis papilar aguda, rara vez se presentó.^(21,22)

CONCLUSIONES

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad inflamatoria crónica que se desarrolla en la infancia, definida por la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) como artritis crónica de etiología desconocida que comienza antes de los 16 años y persiste durante al menos seis semanas cuando otras enfermedades conocidas se excluyen las causas.

La alteración del crecimiento es una complicación importante de la AIJ, con importantes implicaciones tanto para la salud física como psicosocial. Aunque inicialmente es reversible, el deterioro del crecimiento a largo plazo da como resultado una baja estatura irreversible y una composición corporal adulta alterada. Las articulaciones pueden crecer demasiado rápido o demasiado lento, de manera desigual o hacia un lado. Esto puede hacer que una pierna o un brazo sean más largos que el otro. El crecimiento general también puede ralentizarse. Es una preocupación importante para las familias de niños pequeños con AIJ y un desafío adicional para los niños mayores y adolescentes que enfrentan el impacto de la enfermedad crónica.

También los niños con artritis juvenil tienen problemas en los ojos, llamados uveítis. Sin tratamiento, puede provocar daños en los ojos que no se pueden curar. La mayoría de los pacientes no tienen ningún síntoma, y la única forma de diagnosticar esto temprano es mediante un examen con lámpara de hendidura realizado por un oftalmólogo.

En algunos niños, es posible que el uso de una terapia agresiva con esteroides sistémicos para lograr el control de la enfermedad haya superado cualquier beneficio del control de la enfermedad. Esto apoyaría la idea de que el control de la enfermedad mediante un enfoque terapéutico agresivo, pero con un uso mínimo de esteroides sistémicos, ayudaría a prevenir la restricción del crecimiento lineal en pacientes con AIJ.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, Chiarelli F. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2021;19:1-13. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00521-5>.
2. McErlane F, Carrasco R, Kearsley-Fleet L, Baildam EM, Wedderburn LR, Foster HE, et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018;48:53-60. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.002>.
3. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care and Research* 2019;71:717-34. <https://doi.org/10.1002/acr.23870>.
4. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Care & Research* 2022;74:505-20. <https://doi.org/10.1002/acr.24839>.
5. Grazziotin LR, Currie G, Kip MMA, IJzerman MJ, Twilt M, Lee R, et al. Health State Utility Values in Juvenile Idiopathic Arthritis: What is the Evidence? *Pharmacoeconomics* 2020;38:913-26. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00921-7>.
6. Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennis A, Co DO, Colbert RA, et al. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2020;72:1945-51. <https://doi.org/10.1002/art.41390>.
7. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2021;73:1108-23. <https://doi.org/10.1002/art.41752>.
8. Melki I, Frémond ML. JAK Inhibition in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Better Understanding of a Promising Therapy for Refractory Cases. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/jcm12144695>.
9. Montesino DC, Reguera IP, Fernández OR, Relova MR, Valladares WC. Caracterización clínica y

epidemiológicamente de la discapacidad en la población adulta mayor. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria* 2022;2:15-15. <https://doi.org/10.56294/ri202215>.

10. Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B. Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2019;30:179-86. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000559>.

11. Macaraeg M, Schulert GS. Complications of complications: diagnosis and treatment of recurrent macrophage activation syndrome in a patient with well-controlled systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open* 2023;9. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002611>.

12. Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatric Rheumatology* 2019;17:15. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0318-5>.

13. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:819-28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213030>.

14. Carballo NMG, Guzmán LLÁ, Loaces EC, Núñez SR, Guzmán VÁ. Uso De Ozonoterapia Rectal En Pacientes Con Osteoartritis. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria* 2022;2:18-18. <https://doi.org/10.56294/ri202218>.

15. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Medical Journal* 2017;34:90-101. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0111>.

16. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatric Clinics of North America* 2018;65:657-74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.03.005>.

17. Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Clinics of North America* 2018;65:691-709. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.005>.

18. Ma J, Zhan H, Li W, Zhang L, Yun F, Wu R, et al. Recent trends in therapeutic strategies for repairing endometrial tissue in intrauterine adhesion. *Biomaterials Research* 2021;25:1-25. <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00242-6>.

19. Consenso PDEL, Quintana DC, Galán DM. 1 Guías Guía de práctica clínica de AIJ 2011, Sociedad Argentina de Reumatología 2011.

20. Cedströmer A-L, Andlin-Sobocki A, Abbu N, Hedenberg-Magnusson B, Dahlström L, Berntson L. Condylar alterations and facial growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Orofacial Orthopedics = Fortschritte Der Kieferorthopadie : Organ/Official Journal Deutsche Gesellschaft Fur Kieferorthopadie* 2020;81:163-71. <https://doi.org/10.1007/s00056-020-00216-8>.

21. Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Modern Rheumatology* 2019;29:41-59. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1514724>.

22. Yang H, Lan C, Xie J, Xun C, Wang M, Rong K, et al. Effects of methotrexate combined with tocilizumab on growth and bone metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis. *American Journal of Translational Research* 2023;15:3530-8.

FINANCIACIÓN

Sin financiamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Joselyn Vaca, Roberto Acosta.

Investigación: Joselyn Vaca, Roberto Acosta.

Metodología: Joselyn Vaca, Roberto Acosta.

Redacción - borrador original: Joselyn Vaca, Roberto Acosta.

Redacción - revisión y edición: Joselyn Vaca, Roberto Acosta.

