

## **Interferón gamma recombinante como alternativa terapéutica en niños con artritis idiopática juvenil**

### **Recombinant gamma Interferon as a therapeutical alternative in children with juvenile idiopathic arthritis**

**Cecilia Coto Hermosilla,<sup>I</sup> Idrian García García,<sup>II</sup> Gisou Díaz Rojo,<sup>III</sup> Iraldo Bello Rivero,<sup>IV</sup> Cimara Bermudez Badell,<sup>V</sup> Gloria Valera Puente,<sup>VI</sup> Dolores Cantero Ocegüera,<sup>VII</sup> Víctor Hernández González,<sup>VIII</sup> Melba Méndez Méndez,<sup>IX</sup> Santa Gómez Conde,<sup>X</sup> Hugo Nodarse Cuní,<sup>XI</sup> Pedro López Saura<sup>XII</sup>**

<sup>I</sup> Especialista de II Grado en Reumatología. Hospital Pediátrico «Pedro Borrás Astorga», Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Máster en Ciencias Farmacéuticas. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Máster en Matemáticas. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

<sup>V</sup> Doctora en Veterinaria. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

<sup>VI</sup> Especialista en Pediatría y Reumatología. Hospital Pediátrico «Pedro Borrás Astorga», Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

<sup>VII</sup> Especialista en Pediatría y Reumatología. Hospital Pediátrico «Pedro Borrás Astorga», Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

<sup>VIII</sup> Especialista en Pediatría y Reumatología. Hospital Pediátrico «Pedro Borrás Astorga», Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

<sup>IX</sup> Especialista en Pediatría y Reumatología. Hospital Pediátrico «Pedro Borrás Astorga», Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

<sup>X</sup> Especialista en Pediatría y Reumatología. Hospital Pediátrico «Jorge Luis Miranda», Servicio de Reumatología. Santa Clara, Cuba.

<sup>XI</sup> Máster en Ciencias Farmacéuticas. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

<sup>XII</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

---

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad del colágeno caracterizada por sinovitis crónica y síntomas extraarticulares, de inicio antes de los 16 años de edad. El interferón gamma (INF $\gamma$ ) mostró eficacia en un ensayo anterior con pacientes resistentes o intolerantes a las otras terapias disponibles, por lo que se decidió evaluar su eficacia y seguridad como medicamento modificador de la evolución de esta enfermedad.

**MÉTODOS.** Se realizó un ensayo clínico abierto, no controlado, en el que se administró INF $\gamma$  por vía intramuscular en dosis de 50 000 UI/kg (hasta  $1 \times 10^6$  UI) durante 2 años. En el ensayo se incluyeron 20 pacientes con AIJ: 5 tenían la forma pauciarticular; 9, la poliarticular y 6, la sistémica.

**RESULTADOS.** Al final del tratamiento, 13 pacientes (65 %) se evaluaron como respondedores. El número de articulaciones afectadas, los síntomas sistémicos y los valores de eritrosedimentación y del cuestionario de calidad se redujeron significativamente. Igualmente disminuyó el número de pacientes que continuó consumiendo esteroides, así como la dosis de éstos. El tratamiento fue bien tolerado, excepto en 2 pacientes.

**CONCLUSIONES.** El INF $\gamma$  disminuye la expresión de la quimiocina CCR-4 en los niños, pero no en los adultos con la enfermedad. Es posible concluir que esta citocina puede ser una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con AIJ; para confirmarlo se necesitan estudios controlados más extensos.

**Palabras clave:** Interferón gamma recombinante, artritis idiopática juvenil, articular, sistémica, quimiocina.

---

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a collagen entity characterized by chronic synovitis and extra-articulation symptoms appearing before the 16 years old. Gamma Interferon (gamma-INF) showed its effectiveness in a prior trial with resistant and intolerant patients to other available gamma-INF therapies, thus authors assessed its effectiveness and safety as a modifier drug of the course of this entity.

**METHODS:** An open clinical, no-controlled trial was carried out administering gammaINF by intramuscular route in doses of 50 000 IU/kg (up to  $1 \times 10^6$  IU) during two years. Trial included 20 patients with JIA: five had the pauciarticular type; nine had the polyarticular one and six had the systemic one.

**RESULTS:** At treatment termination, 13 patients (65%) were assessed as respondents. Figure of involved joints, the systemic symptoms and the erythro sedimentation values, and the quality questionnaire significantly decreased, as well as the figure of patients to continue consuming steroids and its dosage. Treatment was well tolerated, except 2 patients.

**CONCLUSIONS:** Gamma-INF decrease the expression of CCR-4 chemokine in children, but not in adults ones presenting this entity. We conclude that this cytokine may be an efficient therapeutical alternative in patients with JIA; for its confirmation it is necessary more extent controlled studies.

**Key words:** Recombinant gamma Interferon, juvenile idiopathic arthritis, articular, systemic, chemokine.

---

## INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ), antes conocida como artritis crónica juvenil o artritis reumatoide juvenil, es una afección que causa inflamación articular y que comienza antes de los 16 años de edad. Los tres tipos mayores de AIJ son: pauciarticular, que afecta a 4 o menos articulaciones, poliarticular, que afecta a 5 o más articulaciones, y sistémica, que afecta al menos a una articulación pero causa también la inflamación de órganos internos. Las deformidades articulares y la discapacidad crónica son consecuencias de la AIJ persistentemente activa. En la patogénesis de la AIJ pueden estar involucrados factores tales como una inadecuada regulación inmunitaria y producción de citocinas, predisposición genética, infecciones virales latentes o inmunodeficiencias.<sup>1</sup> Los tratamientos convencionales que incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos modificadores antirreumáticos (ARME, antirreumáticos modificadores de la enfermedad; DMARD en inglés), corticoesteroides y agentes citostáticos, no son siempre efectivos y se asocian a importantes toxicidades.<sup>2</sup> Recientemente, los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa producen una mejoría significativa en pacientes con AIJ poliarticular,<sup>3</sup> pero se asocian a la aparición de infecciones por microorganismos oportunistas y de malignizaciones.<sup>4,5</sup>

El interferón gamma (IFN $\gamma$ ) es una citocina producida primariamente por linfocitos Th1 con propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias.<sup>6</sup> El predominio de sus acciones positivas o negativas en pacientes con artritis reumatoide (AR) depende de las dosis aplicadas, del momento de la acción y del equilibrio inmunológico del individuo. Puede contribuir a la reorientación del patrón migratorio de las células inflamatorias en la AIJ y producir reparación y remodelación tisular.<sup>7</sup> Los ensayos clínicos con IFN $\gamma$  recombinante en adultos con AR muestran resultados inconsistentes,<sup>8-10</sup> aunque sin progresión de la enfermedad. En niños, *Pernice* y cols. observaron mejoría clínica en 7 de 9 pacientes con AIJ sistémica tratados con IFN $\gamma$  además del tratamiento convencional.<sup>11</sup> En un estudio cubano anterior, se obtuvo una respuesta clínica satisfactoria en 8 de 10 niños, resistentes o intolerantes a todos los otros tratamientos disponibles en ese momento. La discontinuación del prolongado régimen con corticoesteroides fue posible en 7 de 8 casos que previamente lo recibían, y se observó mejoría hematológica sin eventos adversos graves.<sup>12</sup> Este precedente justificó el presente estudio, en el cual el IFN $\gamma$  se usó como una opción alternativa, inductor de la remisión de la enfermedad.

## MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico abierto, no controlado, en el cual intervinieron los Servicios de Reumatología de los Hospitales Pediátricos «Pedro Borrás Astorga» (La Habana) y «Jorge L. Miranda» (Santa Clara). El estudio fue aprobado por los Comités de Revisión y Ética de dichas instituciones y por el Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Además cumplió con los requisitos de la Declaración de Helsinki.

*Pacientes.* Se incluyeron pacientes con AIJ activa de cualquier subtipo, de uno y otro sexo y menores de 16 años, de acuerdo con los criterios de la Asociación de Reumatología Americana (ARA) (ahora Universidad Americana de Reumatología),<sup>13</sup>

con el consentimiento informado escrito de sus padres o tutores. Los criterios de exclusión fueron el embarazo, la insuficiencia renal y otras afecciones médicas coexistentes graves.

*Intervenciones.* Todos los pacientes recibieron IFN $\gamma$  recombinante (Heberon Gamma R<sup>®</sup>, Heber Biotec, La Habana) por vía intramuscular, en dosis de 50 000 UI/kg (máximo: 1 000 000 UI): diariamente durante 4 semanas, luego 3 veces por semana durante 3 meses, y finalmente 2 veces por semana hasta completar 2 años de tratamiento. Esta dosis se basó en el estudio anterior realizado en esta indicación.<sup>12</sup> Después de iniciado el tratamiento no se permitió ningún otro ARME, solo se usaron AINE ante síntomas de artritis activa, artralgias o recaídas leves. Se continuaron utilizando los corticoesteroides en la misma dosis, en los pacientes que se encontraban recibéndolos, o para tratar síntomas sistémicos no controlados con AINE. Su uso se redujo gradualmente según la evolución clínica individual, en un régimen de 1,25 mg cada 4 días, de no existir signos de la enfermedad.

*Seguimiento y evaluaciones.* Los pacientes permanecieron hospitalizados durante los primeros 7 días de tratamiento para una mejor valoración de eventos adversos inmediatos. Con posterioridad, se siguieron mensualmente de manera ambulatoria. Se consideró respuesta completa (remisión de la enfermedad) cuando todas las señales de inflamación articular o síntomas sistémicos desaparecieran, con normalización de los parámetros hematológicos e interrupción de la administración de corticoesteroides si se estaban utilizando. Se definió respuesta parcial cuando los signos y síntomas disminuyeron un 50 % o más, con reducción de la dosis de corticoesteroides pero persistencia de las alteraciones hematológicas. La definición de mejoría incluyó tanto la respuesta completa como la parcial. Cualquier otra observación se consideró N respuesta. Se utilizó una versión en español validada,<sup>14</sup> del Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Index para determinar el grado de discapacidad funcional.

Como complemento molecular de los resultados clínicos se midió el receptor de quimiocinas CCR-4, que se expresa en células tipo Th2 en los sitios de inflamación articular. Éste se cuantificó en células mononucleares de sangre periférica heparinizada antes del tercer mes de tratamiento y después de éste, utilizando el método de reacción en cadena de la polimerasa reverso-transcriptasa (RT-PCR, sigla en inglés).

*Estadística.* Se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 11.5. Para los análisis clínicos y hematológicos pareados entre antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de Wilcoxon. La normalización de parámetros hematológicos se analizó mediante la prueba de Mc Nemar. En las determinaciones de CCR-4 se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Dumm. El nivel de significación seleccionado fue 0,05.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 20 pacientes. Catorce de ellos completaron los 2 años de tratamiento con IFN $\gamma$ . Dos pacientes (uno con tipo poliarticular y uno con pauciarticular) salieron debido a reacciones adversas antes de los 6 meses; 2 (tipo sistémico) tuvieron progresión de la enfermedad entre los 12 y 18 meses, y otros 2 (uno con tipo poliarticular y uno con pauciarticular) abandonaron en el primer mes y se perdió el contacto con ellos. La forma clínica predominante de la AIJ fue la poliarticular (8 pacientes), seguida por la pauciarticular y sistémica, presentes en 6 pacientes cada una (tabla 1). Prevalció la inflamación en las articulaciones de

manos (18 pacientes), tobillos (14) y rodillas (10). Solo un paciente fue positivo del factor reumatoideo y de anticuerpos antinucleares. Los AINE (ej.: ácido acetilsalicílico) y los corticoesteroides eran los tratamientos más utilizados en la inclusión. Otros tratamientos incluían metotrexato, sales de oro, cloroquina y ciclofosfamida.

**Tabla 1.** Características demográficas y de la enfermedad de los pacientes (n = 20)

Característica	Valores*
Edad (años)	8 ± 4 (2-15)
Sexo femenino	12 (60 %)
Color de piel blanco	11 (55 %)
Duración de la AIJ en meses	36 ± 31 (2-108)
Presentación clínica	
Poliarticular	8 (40 %)
Pauciarticular	6 (30 %)
Sistémica	6 (30 %)
Peso (kg)	27 ± 11 (15-51)
Talla (cm)	124 ± 18 (95-159)
Factor reumatoideo	0
Anticuerpos antinucleares	1 (5 %)
Terapia medicamentosa al momento de la inclusión	
AINE	12 (60 %)
Corticoesteroides	8 (40 %)
Metotrexato	5 (20%)
Otros ARME	5 (20 %)

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; ARME: antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

\* Los datos se expresan como media ± DE (rango) o número de pacientes (%).

Durante el tratamiento, el número de articulaciones afectadas disminuyó significativamente ( $p < 0,0001$ ); al año, ya la mediana tuvo valor cero (tabla 2). Los signos y síntomas articulares desaparecieron en 10 pacientes, 3 de ellos con 17 a 18 articulaciones afectadas al inicio. Seis pacientes presentaron síntomas sistémicos, cada uno con al menos 4 síntomas, entre los que sobresalió la fiebre intermitente y la hepatoesplenomegalia con 6 y 5 pacientes afectados, respectivamente. Al mes 12 sólo dos pacientes continuaban con síntomas y salieron del ensayo debido a la progresión de éstos. Se logró la interrupción del uso de corticoesteroides en 4 de 8 casos o la reducción de su dosis (2 de 8). Ese tratamiento no se requirió en ningún otro paciente. La dosis de esteroides se redujo más del doble ( $p = 0,030$ ). El índice de discapacidad CHAQ también se redujo ( $p = 0,018$ ), y normalizó en 11/14 pacientes evaluados. La eritrosedimentación disminuyó de manera notable ( $p = 0,007$ ); en el 82 % de los pacientes normalizó al final ( $p = 0,021$ ). La anemia se corrigió en 6 de 8 pacientes.

**Tabla 2.** Evaluaciones clínicas y hematológicas

Evaluación	Inicial	6 meses	12 meses	24 meses
N	20	16	16	14
Articulaciones afectadas†	6 ± 14 (1-21)	1 ± 6 (0-16)	0 ± 4 (0-11)	0 ± 1 (0-11)
Articulaciones con dolor†	5 ± 10 (0-19)	0 ± 2 (0-11)	0 ± 0 (0-10)	0 ± 0 (0-3)
- con inflamación†	4 ± 8 (1-20)	1 ± 6 (0-11)	0 ± 4 (0-11)	0 ± 1 (0-11)
- con calor†	4 ± 3 (0-7)	0 ± 0 (0-2)	0 ± 0 (0-4)	0
Fiebre intermitente‡	6 (100 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)	0
Hepatoesplenomegalia‡	5 (83,3 %)	0	0	0
Rash‡	3 (50 %)	0	0	0
Mialgias‡	3 (50 %)	2 (33,3 %)	0	0
Pericarditis‡	3 (50 %)	0	2 (33,3 %)	0
Adenopatías‡	3 (50 %)	0	0	0
Tratamiento con esteroides	8 (40 %)	5 (31,3 %)	6 (30,0 %)	2 (14,3 %)
Dosis corticoesteroides* (mg)	12,5 ± 29,4 (5-60)	15,0 ± 20,0 (10-40)	12,5 ± 20,0 (5-40)	5,0 ± 5,0 (2,5-7,5)
Índice de discapacidad CHAQ* (0-3)	0,6 ± 1,2 (0,0-2,4)	0,5 ± 0,6 (0,0-1,3)	0,0 ± 0,6 (0,0-1,3)	0,0 ± 0,1 (0,0-1,3)
Hemoglobina (g/L)	11,4 ± 2,4 (7,7-14,5)	11,8 ± 1,4 (9,6-13,5)	12,0 ± 1,4 (8,4-13,4)	11,9 ± 1,4 (10,4-13,6)
Eritrosedimentación* (mm/h)	40 ± 49 (5-133)	20 ± 20 (4-95)	21 ± 12 (5-120)	20 ± 10 (10-91)
Leucocitos totales (x 10 <sup>9</sup> /L)	9,2 ± 4,1 (6,2-15,5)	8,8 ± 2,8 (5,0-14,0)	10,0 ± 3,4 (6,8-13,8)	8,4 ± 1,0 (6,5-13,8)
Conteo de plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	230 ± 47 (165-385)	240 ± 57 (140-315)	228 ± 49 (190-293)	235 ± 78 (123-310)

Los datos se expresan como mediana ± RQ (rango) o número de pacientes (%).  
 \* p < 0,05, † p < 0,01 (prueba pareada de Wilcoxon [24 meses frente a la inicial]).  
 ‡ Porcentajes con respecto a los 6 pacientes con síntomas sistémicos.

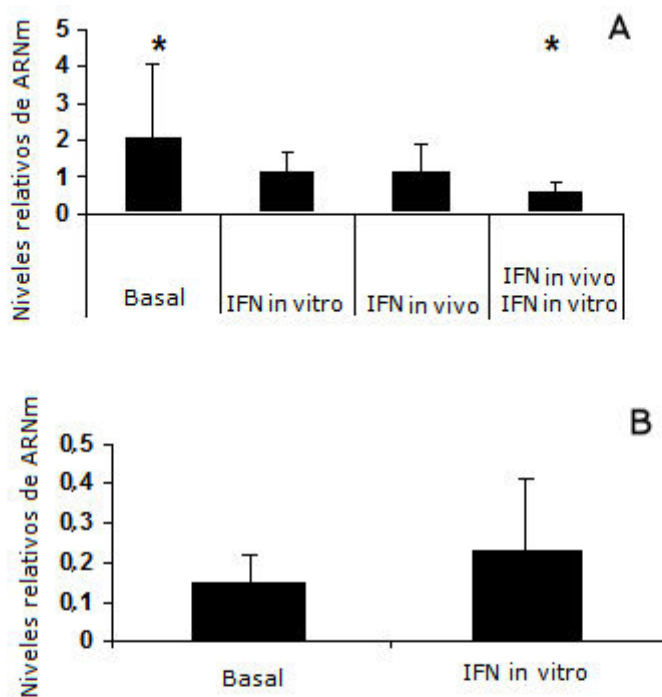
A los 6 meses se obtuvo respuesta completa o parcial en el 75 % de los pacientes por intención de tratar, mejoría que se mantuvo elevada (65 %) al final del estudio. Los respondedores fueron 4 de 6 (66,7 %) tanto para AIJ sistémica (2 respuesta completa) como pauciarticular (4 respuesta completa) y 5 de 8 (62,5 %) para la forma poliarticular (4 respuesta completa), como se muestra en la tabla 3. Por otra

parte, el tratamiento con IFN $\gamma$  in vivo e in vitro redujo la elevada expresión basal de este receptor en la AIJ ([figura A](#)). En contraste, in vitro tiende a sobreexpresar la baja expresión inicial de CCR-4 en 5 controles adultos con AR, no tratados con IFN ([figura B](#)).

**Tabla 3.** Evaluación global  
(n = 20; las salidas del estudio se consideraron como *no respuesta*)

Respuesta	6 meses	12 meses	24 meses
Completa	5 (25 %)	7 (35 %)	10 (50 %)
Parcial	10 (50 %)	6 (30 %)	3 (15 %)
No respuesta	5 (25 %)	7 (35 %)	7 (35 %)

Los datos se expresan como número de pacientes (%).



**Figura.** Expresión inducida por IFN $\gamma$  de ARNm CCR-4 en pacientes con artritis idiopática juvenil (A) y artritis reumatoide (B). Las evaluaciones se realizaron por RT-PCR con ARN total extraído de células mononucleares de sangre periférica heparinizada. Los resultados se expresan como la relación entre la densidad óptica (DO) de un área definida del CCR-4 amplificado dividida entre la DO correspondiente al producto del PCR del gen para GAPDH. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de comparaciones múltiples de Dumm (\* $p < 0,05$ ). IFN in vitro significa células incubadas con IFN $\gamma$  antes del tratamiento; IFN in vivo significa células no incubadas después del tratamiento con IFN $\gamma$ ; IFN in vivo e in vitro significa células incubadas con IFN $\gamma$  después del tratamiento con esta citocina.

Con respecto a la seguridad, 12 pacientes presentaron eventos adversos (tabla 4). Los más frecuentes fueron los esperados síntomas catarrales, en su mayoría leves y sólo dos clasificados como graves (hipoplasia medular y taquicardia) en 2 pacientes

diferentes que fueron retirados del ensayo. No hubo afectaciones en el crecimiento y desarrollo mental.

**Tabla 4.** Eventos adversos

Evento adverso	Frecuencia (%)
Síntomas pseudogripales	
Fiebre*	8 (40 %)
Cefalea	6 (30 %)
Escalofríos	5 (25 %)
Artralgias/mialgias*	4 (20 %)
No ganancia de masa corporal	1 (5 %)
Dolor precordial	1 (5 %)
Hipoplasia medular	1 (5 %)
Cianosis	1 (5 %)
Taquicardia	1 (5 %)
Pacientes con al menos un efecto adverso	12 (60 %)

\*Asociación temporal al tratamiento con IFN $\gamma$ , no a la enfermedad.

## DISCUSIÓN

Los resultados satisfactorios obtenidos en 13 de 20 pacientes sugieren que el IFN $\gamma$  pueda considerarse otra alternativa terapéutica en niños con AIJ. Para la forma sistémica, presentación clínica más grave, 4 de 6 pacientes fueron respondedores, incluyendo 2 remisiones totales. Las mejorías articulares y sistémicas se presentaron desde los primeros meses de tratamiento, reflejado en la calidad de vida por la disminución del índice de discapacidad. La suspensión o la reducción de la dosis de corticoesteroides fue otro resultado importante, ya que su uso prolongado se asocia a reacciones adversas, tales como retardo del crecimiento, osteoporosis, complicaciones oculares, edemas e inmunodeficiencia.<sup>2</sup> La terapia con IFN $\gamma$  tuvo un perfil de seguridad adecuado, y prevalecieron reacciones adversas bien conocidas para los interferones.<sup>15</sup> En la AIJ los valores elevados de eritrosedimentación y una anemia pronunciada son consecuencias del proceso inflamatorio articular y de la medicación supresora de la médula ósea. En este estudio, en la mayoría de los pacientes se normalizaron la hemoglobina y la eritrosedimentación.

Los efectos moleculares del IFN $\gamma$  sobre la etiopatogenia de la AR parecen ser contradictorios.<sup>16</sup> El IFN $\gamma$  se considera una citocina proinflamatoria que puede activar los macrófagos sinoviales.<sup>17</sup> Sin embargo, puede antagonizar o interferir el efecto de otras moléculas proinflamatorias como IL-1.<sup>16</sup> La resistencia a la artritis inducida por colágeno está regulada por la supresión de IL-17 mediada por IFN $\gamma$ .<sup>18</sup> Los ratones deficientes del receptor de IFN $\gamma$  presentan la artritis con mayor frecuencia.<sup>19</sup> En pacientes con AR activa se ha observado una baja expresión inducida de IFN $\gamma$  en sangre periférica, mientras que su aumento se correlaciona con mejoría clínica.<sup>20</sup> Esta proteína previene la destrucción ósea y la degradación del cartílago, inhibe la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos.<sup>21</sup>



El IFN $\gamma$  puede promover otras acciones antiinflamatorias a través de la modulación de los receptores de quimiocinas.<sup>22</sup> La elevada expresión de CCR-4 al parecer correlaciona con una mayor duración de la enfermedad;<sup>23</sup> pero este papel patogénico puede regularse negativamente mediante la acción del IFN $\gamma$  según nuestros hallazgos, los cuales contribuyen a definir diferencias fisiopatológicas entre la artritis juvenil y la adulta.

De los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la AR, la mayoría se basa en la acción del IFN $\alpha$ . De ellos, solo el etanercept, receptor soluble recombinante del TNF, está indicado en la AIJ. Sin embargo, dicho fármaco está contraindicado en pacientes predispuestos a infecciones, con infecciones recurrentes o recientes, sepsis o tumores previos,<sup>5</sup> y en ocasiones el desenlace puede ser fatal.<sup>24</sup> Lo anterior limita su administración a niños predispuestos a sepsis debido al uso continuado de corticoesteroides y metotrexato. Estos pacientes podrían obtener beneficios del tratamiento con IFN $\gamma$ , ya que en edades tempranas la generación de una respuesta inmune débil puede ser muy perniciosa.

Los resultados obtenidos evidencian que el tratamiento de la AIJ con IFN $\gamma$  recombinante, previamente descrito para pacientes muy avanzados, refractarios a otros procedimientos, puede extenderse a pacientes con enfermedad menos avanzada y prevenir así el deterioro funcional y la aparición de deformidades. Se justifica por tanto la realización de un estudio multicéntrico, controlado, a doble ciegas.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores desean agradecer a las doctoras Esther Cabrera y Cristina Rodríguez del Hospital Pediátrico «Dr. Ángel Arturo Aballí», así como a las doctoras Lourdes Franco y María González del Hospital Pediátrico de Centro Habana, por la remisión de pacientes al sitio de la investigación. Los autores recibieron gratuitamente el IFN $\gamma$  de Heber Biotec, La Habana. El Ministerio de Salud Pública de Cuba facilitó la atención médica de los pacientes, incluyendo los procedimientos diagnósticos y otros medicamentos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Harris ED Jr, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editors. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology. Chapter 96. 7th edition. St. Louis: W.B. Saunders, an imprint of Elsevier; 2005. Pp.1579-97.
2. Shanahan JC, St. Clair EW. Rheumatoid arthritis. In: Rakel RE, Bope ET, editors. Rakel: Conn's Current Therapy. Section 15: The Locomotor System. 58th edition. St. Louis: W.B. Saunders, an imprint of Elsevier; 2006. Pp. 1181-222.
3. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, *et al.* Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.

4. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-22.
5. Enbrel prescribing information. [web site] Immunex Corporation, Seattle, Washington, USA. Available from: <http://www.enbreinfo.com/>
6. Mühl H, Pfeilschifter J. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon-g. *Internat Immunopharmacol* 2003;3:1247-55.
7. Pilette C, Fort J, Rifflet H, Cales P. Anti-fibrotic effects of interferons. Mechanisms of action and therapeutic prospects. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:466-71.
8. Lemmel EM, Brackertz D, Franke M, Gaus W, Hartl PW, Machalke K, *et al.* Results of multicentric placebo controlled double-blind randomized phase III clinical study of treatment of rheumatoid arthritis with recombinant interferon gamma. *Rheumatol Int* 1988;8:87-93.
9. German Lymphokine Study Group. Double blind controlled phase III multicenter clinical trial with interferon-g in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1992;12:175-85.
10. Veys EM, Menkes CJ, Emery P. A randomized, double-blind study comparing twenty-four-week treatment with recombinant interferon-g versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:62-8.
11. Pernice W, Schuchmann L, Dippell J, Suschke J, Vogel P, Truckenbrodt H, *et al.* Therapy for systemic juvenile rheumatoid arthritis with gamma-interferon: a pilot study of nine patients. *Arthritis Rheum* 1989;32:643-6.
12. Coto C, Varela G, Hernandez V, del Rosario M, Lopez-Saura P. Use of recombinant interferon gamma in pediatric patients with advanced juvenile chronic arthritis. *Biotherapy* 1998;11:15-20.
13. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, Baum J, Brewer EJ Jr, Fink CW, *et al.* A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:274-81.
14. Coto C, Varela G, Mendez M, Hernandez V, Cantero D. Validación de la versión cubana en español del cuestionario de evaluación de salud (CHAQ) en niños cubanos con artritis reumatoidea juvenil. *Rev Cub Reumatol* 1999;1:41-53.
15. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug safety* 1994;10:115-50.
16. Rosloniec EF, Latham K, Guedez YB. Paradoxical roles of IFN-gamma in models of Th1-mediated autoimmunity. *Arthritis Res* 2002;4:333-6.
17. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, Weyand CM. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin Immunol* 1999;90:65-78.
18. Chu CQ, Swart D, Alcorn D, Tocker J, Elkon KB. Interferon-gamma regulates susceptibility to collagen-induced arthritis through suppression of interleukin-17. *Arthritis Rheum* 2007;56:1145-51.

19. Zhao YX, Tarkowski A. Impact of interferon-gamma receptor deficiency on experimental *Staphylococcus aureus* septicemia and arthritis. *J Immunol* 1995;155:5736-42.
20. Hasler F, Daeyer JM. Diminished IL-2-induced gamma-interferon production by unstimulated peripheral-blood lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:15-20.
21. Harrop AR, Ghahary A, Scott PG, Forsyth N, Friedland A, Tredget EE. Effect of gamma interferon on cell proliferation, collagen production and procollagen mRNA expression in hypertrophic scar fibroblasts in vitro. *J Surg Res* 1995;58:471-7.
22. Bello I, Rizo MR, Badel CB, Blanco E, Valenzuela C, del Rosario M, *et al.* In vitro interferon gamma regulation of CCR-3 mRNA expression in peripheral blood leukocytes from atopic asthmatics. *Clin Exp Med* 2001;1:75-80.
23. Thompson SD, Luyrink LK, Graham TB, Tsoras M, Ryan M, Passo MH, *et al.* Chemokine receptor CCR4 on CD4+ T cells in juvenile rheumatoid arthritis synovial fluid defines a subset of cells with increased IL-4:IFN-gamma mRNA ratios. *J Immunol.* 2001;166:6899-906.
24. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31:1322-33.

Recibido: 4 de septiembre de 2009.

Aprobado: 26 de noviembre de 2009.

*Idrian García García.* Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [jdrian.garcia@cigb.edu.cu](mailto:jdrian.garcia@cigb.edu.cu)