



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**EXPERIENCIA DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL  
ASOCIADA A ENTESITIS DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.**

**PRESENTA:**

**DR. GERARDO LÓPEZ PONCE**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. JOSE ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ  
MÉDICO ADSCRITO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2023.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **EXPERIENCIA DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL ASOCIADA A ENTESITIS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

---

**DR. LUIS XÓCHIHUA DÍAZ.**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL**  
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

---

**DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA.**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA PEDIÁTRICA

---

**DR. JOSE ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ**  
MÉDICO ADSCRITO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.  
TUTOR DE TESIS.

---

**M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA**  
TUTORA METODOLÓGICA

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES .....	5
1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD A TRATAR. ....	5
1.2 EPIDEMIOLOGÍA. ....	7
1.3 FISIOPATOLOGÍA. ....	8
1.4 CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO. ....	10
1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. ....	16
1.6 ÍNDICE DE ACTIVIDAD. ....	17
1.7 TRATAMIENTO. ....	17
1.8 REMISIÓN O INACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD. ....	21
1.9 CURSO DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO. ....	22
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	23
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....	23
4. JUSTIFICACIÓN. ....	23
5. OBJETIVO. ....	24
5.1. OBJETIVO GENERAL. ....	24
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS. ....	24
6. MATERIAL Y MÉTODOS. ....	24
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO: ....	24
6.2. UNIVERSO DE ESTUDIO: ....	24
6.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: ....	24
6.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: ....	24
6.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: ....	25
6.3. SELECCIÓN DE SUJETOS: ....	25
7. TABLA DE VARIABLES. ....	25
8. TAMAÑO DE MUESTRA. ....	39
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	39
10. RESULTADOS. ....	39
11. DISCUSIÓN. ....	42
12. CONCLUSIÓN. ....	46
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	46
14. CRONOGRAMA. ....	51

*A mis maestros que me indicaron el camino a esta cúspide profesional.  
A mi mentor; el Dr. Alonso, que siempre me reto y guio a ser cada vez mejor.  
A mis compañeros; que se convirtieron en mis hermanos.  
A ella, que me alentó a seguir mi sueño, incluso sobre el amor.  
A **mis padres y hermanas**; que son el motivo y la base de este y todos mis logros.*

GRACIAS

# EXPERIENCIA DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL ASOCIADA A ENTESITIS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 Definición del problema de salud a tratar.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más frecuente en los niños y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. La artritis idiopática juvenil representa a un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos que comparten la manifestación clínica de artritis. Por lo que se dificulta la distinción entre los diferentes subtipos.<sup>(1)</sup> Desde la antigüedad y a lo largo de los siglos, los médicos han adoptado diversas nomenclaturas y clasificaciones de la artritis.<sup>(2)</sup>

La referencia de Thomas Phaer a la "rigidez de las extremidades" en 1545 fue la primera mención en lengua inglesa de la artritis crónica no tuberculosa en los niños. Mientras que las representaciones de la artritis infantil en obras de arte de los siglos XVIII, XIX, los informes de casos esporádicos y las pequeñas series que describen la artritis en los niños; si bien contribuyeron a poner de relieve la artritis en los jóvenes, no tenían el tamaño ni la diversidad suficientes para exponer subconjuntos distintivos. Fue cuando George Frederic Still, en 1896, describió completamente a 21 niños. Doce de los cuales tenían características sistémicas con artritis crónica; por lo que se propuso por primera vez una taxonomía que comprendía categorías distintivas basadas en las manifestaciones clínicas. Hoy en día, más de 120 años después de las descripciones de Still, seguimos basándonos casi exclusivamente en las características clínicas.<sup>(3)</sup>

Como resultado, la artritis idiopática juvenil (AIJ) ha sido dividida en categorías para comprender mejor su patogénesis y el pronóstico.<sup>(1)</sup> Por lo que existen diversos esquemas de clasificación, cada uno con sus propias limitaciones.<sup>(4)</sup>

En 1963, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) comenzó a desarrollar criterios de clasificación para la artritis crónica en niños, denominada como artritis reumatoide juvenil. Basándose en la experiencia clínica colectiva, el colegio elaboró criterios que incluían una edad de inicio inferior a 16 años y signos objetivos de inflamación articular, siempre que se excluyeran otras afecciones. La clasificación de la artritis reumatoide juvenil de 1972 y modificada en 1976, instauró 3 categorías en función del inicio de la enfermedad como pauciarticular, poliarticular y sistémica. Además de establecer el límite de presentación de la enfermedad con edad máxima de 16 años. Así como la presencia de artritis persistente en una o más articulaciones durante al menos 6 semanas y una duración de la enfermedad de por lo menos 6 meses para considerar dicho diagnóstico.<sup>(1) (3) (5)</sup>

En 1977, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) propuso el término Artritis Crónica Juvenil (ACJ). Abarcando seis categorías de la enfermedad y que difería de los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología. En el sentido de que se definía como Artritis Crónica Juvenil como artritis en una o más articulaciones en un menor de 16 años, con persistencia durante tres meses o más, siempre y cuando se excluyeran otros diagnósticos. Además de la división de la artritis poliarticular en dos categorías en función de la ausencia o presencia del factor reumatoide, siendo esta última denominada como artritis reumatoide juvenil (fuente de confusión al comparar estudios que utilizaban criterios ACR y EULAR). Además de incluir a la artritis juvenil psoriásica y espondilitis anquilosante juvenil como categorías distintas de la artritis crónica juvenil, pero sin criterios específicos para definir las.<sup>(1) (3)</sup>

Los criterios ACR y EULAR predominaron durante las décadas de 1980 y 1990. En consecuencia, en 1995, un grupo de expertos bajo los auspicios de la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un conjunto de criterios para la artritis idiopática juvenil

(AIJ). Se aspiraba a proporcionar una taxonomía y nomenclatura comunes para facilitar la investigación internacional y mejorar la atención a los pacientes.<sup>(3)</sup>

Es así como la liga internacional contra el Reumatismo (ILAR) definió categorías para estratificar mejor la presentación de la enfermedad, la evolución clínica y su pronóstico. Los criterios diagnósticos para cada categoría incluyen hallazgos clínicos y de laboratorio que ayudan a optimizar el tratamiento. La propuesta incluye 7 categorías basadas en las características presentes en los primeros 6 meses de la enfermedad como son: artritis sistémica, factor reumatoide positivo, poliartritis negativa al factor reumatoide, oligoartritis persistente (que se limita a 4 o menos articulaciones durante todo el curso de la enfermedad), oligoartritis extendida (que se involucra a más de 4 articulaciones después de los primeros 6 meses del curso de la enfermedad), artritis psoriásica juvenil, artritis asociada a entesitis y artritis indiferenciada.<sup>(1)(6)</sup>

La Organización Internacional de Ensayos de Reumatología Pediátrica (PRINTO) ha propuesto recientemente revisiones del sistema de clasificación actual de la artritis idiopática juvenil (AIJ). Entre las revisiones propuestas se encuentra el cambio de la edad de inicio de la AIJ de antes de los 16 años a antes de los 18 años, el no requerir la presencia de artritis para hacer el diagnóstico de AIJ sistémica, la revisión del término de artritis asociada con entesitis (AAE) a AIJ asociada con entesitis/espondilitis y la introducción de una nueva categoría de AIJ de inicio temprano con anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos (EOPA).<sup>(3)</sup>

La EOPA como una nueva categoría de AIJ es una recomendación clave dentro de los criterios propuestos por PRINTO. Martini y sus colegas destacan la frecuencia de esta clase de artritis crónica, única en la población pediátrica, que se caracteriza por una edad de inicio temprano (menor de seis años), artritis asimétrica (sin tener en cuenta el número de articulaciones afectadas), predominio del sexo femenino, prueba positiva de ANAs, alto riesgo de uveítis y perfiles HLA compartidos.<sup>(3)</sup>

Es así como dicho consenso internacional ha dado el primer paso para definir con mayor precisión cuatro categorías como AIJ sistémica, AIJ con factor reumatoide positivo, AIJ asociada con entesitis/espondilitis y AIJ de inicio temprano con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Pero aún no han sido validadas formalmente; sin embargo, demuestran la naturaleza evolutiva del proceso de clasificación. Así como la necesidad de la colaboración internacional para seguir evaluando los méritos y la utilidad de los nuevos criterios propuestos.<sup>(1)(3)</sup>

La artritis idiopática juvenil asociada a entesitis/espondilitis es otra categoría que ha sido un reto al momento de su clasificación. La ILAR no se adecua correctamente con el término de espondiloartritis juvenil. Ya que es un término que abarca un grupo de enfermedades relacionadas en la infancia que se caracteriza por artritis, entesitis, riesgo incrementado de enfermedad axial y asociada con la presencia de HLA-B27. Sin embargo, las categorías de AIJ asociada a entesitis y AIJ psoriásica son mutuamente excluyentes. No obstante existen reportes de pacientes pediátricos con presencia de psoriasis, artritis y entesitis. Clasificados como AIJ indiferenciada, sin embargo, podría ser correcto llamarlo espondiloartritis juvenil con psoriasis. Además, cuando un niño con AIJ asociada a entesitis tiene artritis axial contra un niño que solo tiene afección periférica, no existe distinción entre los dos; según el sistema de ILAR.<sup>(7)</sup>

En contraste con las formas predominantemente pediátricas de artritis como la oligoarticular, poliarticular (factor reumático negativo) y sistémica, la mayoría de los pacientes con espondiloartropatía comienzan a experimentar síntomas en la tercera y cuarta décadas de la vida. Sin embargo, el inicio de la enfermedad se extiende hasta la edad pediátrica y la espondiloartropatía juvenil representa una forma importante de artritis en los niños que debe ser reconocida, tratada y vigilada cuidadosamente por su evolución progresiva.<sup>(8)</sup>

Los términos espondiloartropatía y espondilitis se utilizan para referirse a un grupo de enfermedades inflamatorias relacionadas seronegativas (Factor reumatoide negativo), caracterizadas por afección de la columna vertebral (sacroileítis y espondilitis), de articulaciones grandes y entesitis.<sup>(9)</sup>

Así precisamente, la Artritis Idiopática Juvenil Asociada a Entesitis (AIJAE), puede considerarse como la contraparte pediátrica de las espondiloartropatías del adulto; por lo que se denomina a menudo espondiloartropatía juvenil, aunque con ciertas diferencias significativas. En un niño con AIJ, la Artritis Asociada a entesitis (AAE) requiere la presencia de artritis junto con entesitis o la presencia de artritis o entesitis junto con cualquiera de las dos características siguientes: aparición en un niño varón mayor de 6 años de edad, uveítis, presencia del antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27), presencia de dolor lumbar inflamatorio, sensibilidad clínica al palpar las articulaciones sacroilíacas o antecedentes familiares de

enfermedades asociadas al HLA-B27; como espondiloartropatía (adulta o juvenil), artritis reactiva, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con afectación de la articulación sacroilíaca o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado. Además, el niño no debe tener una AIJ de inicio sistémico o una artritis psoriásica juvenil y debe ser negativo para la IgM del Factor Reumatoide (FR) al menos dos veces durante 3 meses para cumplir los criterios de clasificación de la Artritis Asociada a Entesitis. <sup>(10)</sup>

## 1.2 Epidemiología.

La artritis idiopática juvenil es una de las enfermedades crónicas más comunes en la población pediátrica en todo el mundo y sin duda, la más común de las enfermedades reumáticas en los niños. En Europa las tasas de incidencia varían de 1.6 a 23/100,000 y la prevalencia de 3.8 - 400/100,000. En Estados Unidos, la incidencia se estima en más de 14/100,000 y la prevalencia en 96/100,000 habitantes. <sup>(1)</sup>

Con respecto a la Artritis Asociada a Entesitis (AAE) se desconoce la incidencia y la prevalencia exacta, pero es mucho menos común que la AIJ sistémica. Sin embargo, representa aproximadamente del 10 al 19% de los niños clasificados con artritis idiopática juvenil. La edad media al momento del diagnóstico es de aproximadamente 12 años. La AAE es más frecuente en niños que niñas; con una relación de 1.4-7:1 (M/F), con una menor gravedad en niñas. Se estima que aproximadamente del 8 al 11% de los adultos con espondilitis anquilosante tuvieron el inicio de su enfermedad en la infancia. <sup>(1)(9)</sup>

La aparición de la enfermedad es después de los 6 años, pero la edad media de inicio es de 10 a 13 años. <sup>(1)</sup>

A nivel regional Latinoamericano, se desconoce la epidemiología en particular de la Artritis Idiopática Juvenil Asociada a Entesitis. Existen reportes de casos, estudios descriptivos poblacionales u cohortes con muestras poblacionales no estadísticamente significativas o poco representativas. Pero que si muestran un panorama epidemiológico tales como son los estudios del Registro Brasileño de Espondiloartritis con involucro de una población de 1,424 pacientes, con presencia de AIJAE en 235 (16.5%) pacientes con predominio del sexo masculino con una relación H:M de 6:1. <sup>(11)</sup>

Además, existen registros multicéntricos y multinacionales con reporte de espondiloartritis juvenil (EAJ) como son el Registro Nacional de Espondiloartropatías (REGISPONSER) y el Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA) con reporte de cada país como España [n=1,379, EAJ n=13 (0.9%)]<sup>(12)</sup>, Portugal [n=110, EAJ n=2 (2%)]<sup>(13)</sup>, México [n=172, EAJ n=43 (30%)]<sup>(14)</sup> Argentina [n=405, EAJ n=7 (1.7%)]<sup>(15)</sup>, Brasil [n=1,306, AEJ n=32 (3.1%)]<sup>(16)</sup>, Uruguay [n=53, EAJ n=6 (11.7%)]<sup>(17)</sup>, Venezuela [n=69, EAJ n=2 (2.89%)]<sup>(18)</sup> Chile [n=109, EAJ n=2 (1.8%)]<sup>(19)</sup>, Costa Rica [n=33, EAJ n=1 (3%)]<sup>(20)</sup> y Perú [n=60, EAJ n=15 (25%)]<sup>(21)</sup>.

Por otra parte, el estudio del Dr. Rubén Burgos-Vargas y colaboradores, reportaron una población mexicana de 35 pacientes con AIJ asociado a entesitis con predominio masculino (n=31), una relación H:M de 7.8:1. Edad media de inicio de la enfermedad de 10.1±3 años. Además, con antecedentes familiares positivos en un 20% y presencia de positividad de HLA-B27 en un 94.3%. <sup>(22)</sup> Mientras que el Dr. Roberto Arreguin Reyes y colaboradores en el estado de Sonora, México reportaron una cohorte de 35 pacientes con AIJ, menores de 16 años, reportando como el subtipo más frecuente AAE, representando el 40% (n=14) de los casos, con una edad media al diagnóstico de 11-12 años, además de observar predominancia de este mismo subtipo en el sexo femenino (n=14; 100%) y una mayor relación M:H del 14:0. <sup>(23)</sup>

En otro aspecto los datos demográficos y la frecuencia de HLA-B27 en Artritis Asociada a Entesitis varían según la región geográfica. Su positividad oscila entre el 38 y 68%. En diversas series de casos y cohortes es variable, reflejando potencialmente diferencias étnicas. Ya que se ha reportado presencia en el 6 al 8% en pacientes europeos, pero es raro en pacientes africanos o japoneses (<1%). <sup>(24)(25)</sup> Mientras que REGISPONSER (estudio español) reportó positividad en el 92% y RESPONDIA (Estudio Iberoamericano) reportó positividad en el 69%. <sup>(12,26)</sup>

Por otra parte, esta presencia de positividad de HLA-B27 se asocia con una evolución prolongada de la enfermedad, mayor incidencia de uveítis anterior aguda, antecedentes familiares de artritis relacionada a entesitis y una mayor velocidad de sedimentación globular. <sup>(25)</sup>



### 1.3 Fisiopatología.

La artritis idiopática juvenil asociada a la entesitis se trata de una enfermedad genética compleja y la evidencia indica que más del 90% del riesgo del desarrollo de la enfermedad es heredable; lo que sugiere que las influencias ambientales, aunque potencialmente importantes, son probablemente muy ubicuas. <sup>(8)</sup>

Es así como la genética de la artritis idiopática juvenil esta siendo objeto de un intenso estudio, habiéndose encontrado genes candidatos asociados con cada categoría. <sup>(1)</sup> Al igual que las demás artritis idiopáticas juveniles, se cree que la patogénesis de la artritis relacionada con entesitis es una interacción de factores genéticos y ambientales. <sup>(2)</sup>

El Antígeno Leucocitario Humano (HLA) sigue siendo el mayor riesgo, sobre todo la asociación del antígeno HLA-B27 con artritis asociada a entesitis y espondiloartritis, aunque se han descrito muchas asociaciones no relacionadas con el HLA. <sup>(1)</sup>

El factor de riesgo genético más importante para la artritis asociada a entesitis es el HLA-B27, presente en el 30 al 80% de los pacientes con esta patología. Además, contribuye en un 20% a la heredabilidad general. Confirmando el riesgo de presentación de la enfermedad de 6 a 16 veces mayor en los miembros de la familia HLA-B27 de un individuo afectado en comparación con los individuos sanos no relacionados con el HLA-B27. Sin embargo, esto subraya la importancia de otros modificadores genéticos, identificando así, múltiples genes de riesgo más allá del HLA-B27. <sup>(2,10,25)</sup>

Otras asociaciones HLA que se relacionan a un mayor riesgo de AAE incluyen DRB1:01, DQA1:01:01 y DQB1:05, mientras que los alelos HLA DRB1:07 y DRB1:02:01 confieren protección contra la artritis relacionada a entesitis. <sup>(10)</sup>

El HLA B27 es una molécula HLA de clase I que participa en el procesamiento y la presentación de antígenos. Se ha propuesto que el HLA-B27 impulsa la patogénesis de la artritis relacionada a entesitis mediante tres mecanismos. La presentación de un péptido artrógeno aún no identificado que provoca la activación de los linfocitos y la dimerización en la superficie de las células presentadoras de antígenos que provoca la activación de los linfocitos T CD4, o la inducción del estrés del retículo endoplásmico que da lugar a la secreción de IL-23 e IL-17, provocando además la activación de las células T-helper 17 (Th17). <sup>(10)</sup>

Otros genes y vías de señalización no asociadas a HLA, como el polimorfismo de las aminopeptidasas residentes en el retículo endoplásmico (ERAP-1 y ERAP-2) y el papel patogénico del eje IL-23/IL-17, han sido identificados como importantes en la patogénesis, con estimaciones de riesgo de atribución poblacional del 26% y 9%, respectivamente. <sup>(2,8,10)</sup>

Las aminopeptidasas residentes en el retículo endoplásmico (ERAP-1 y ERAP-2) son moléculas que intervienen en el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos T. Al igual que ERAP-1 escinde citocinas proinflamatorias. <sup>(2)</sup> Los posibles mecanismos moleculares del ERAP-1 en la artritis asociada a entesitis incluye la formación de homodímeros de HLA-B27 debido a la carga ineficiente del péptido o a la presencia de Cys62 en el HLA-B27 y una presentación anómala del antígeno debido a un recorte inadecuado de los péptidos por parte de ERAP-1. <sup>(2)</sup>

Los estudios de asociación del genoma (GWAS) de pacientes con espondiloartropatías han identificado asociaciones con genes responsables de la producción de IL-23 (CARD9, IL12B y PTGER4), el desarrollo de células que responden a la IL-23 (IL27 e IL7R) y la capacidad de respuesta a la IL-23 (TYK2, STAT3 e IL23R). Sin embargo, más de 100 variantes genómicas no relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad, han sido identificadas mediante GWAS. Se han estimado que contribuyen sólo en un 7.3% a la heredabilidad de las espondiloartropatías. <sup>(25)</sup>

En otro sentido, estudios recientes sobre la patogénesis de la Artritis Asociada a Entesitis apoyan el impacto del sistema inmunitario. <sup>(25)</sup> Por una parte, las células inmunitarias innatas desempeñan un papel en los procesos de la enfermedad. Los macrófagos producen citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), las cuales se infiltran en el revestimiento sinovial de las articulaciones afectadas. <sup>(10)</sup> Los macrófagos M2 expresan un receptor CD163 como proteína soluble de superficie y/o intracelular. Los estudios sobre la activación de la inmunidad innata en los adultos han mostrado una correlación positiva entre el número de macrófagos CD163+ sinoviales con inflamación articular y los reactantes de fase aguda. Los

estudios sobre la artritis asociada a entesitis pediátrica han mostrado expresión soluble de CD163+ en el suero y el líquido sinovial significativamente en comparación con los controles sanos, pero esta expresión no se correlacionó con el recuento de articulaciones con inflamación o con los reactantes de fase aguda. <sup>(25)</sup>

Conjuntamente, se ha observado un aumento de la frecuencia de linfocitos Th1, Th17 y una reducción del número de linfocitos Th2 en el líquido sinovial. La afluencia selectiva de linfocitos Th1 con receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR3 podría deberse a los altos niveles de proteína inducible por interferón (IP-10) en el líquido sinovial de los pacientes con artritis asociada a entesitis. En el que se encuentran altas concentraciones de citocinas derivadas de los monocitos como la IL-6 y la IL-1. Además, los monocitos de la sangre periférica y del líquido sinovial expresan niveles más altos de TLR-2 y TLR-4. Estas células producen más IL-6 y MMP-3 al ser estimuladas con ligandos TLR en comparación con las células de controles sanos, lo que sugiere que los monocitos activados a través de los TLR pueden contribuir a la sinovitis. Igualmente, los lipopolisacáridos (LPS) (ligando del TLR4) inducen una mayor producción de IL-23 por parte de los macrófagos. La IL-23 impulsa la producción de IL-17 por parte de las células Th17. Por lo que se ha reportado un mayor número de linfocitos Th17 y mayores niveles de IL-17 en el líquido sinovial. <sup>(2)</sup>

Conjuntamente los homodímeros HLA-B27 pueden ser reconocidos por linfocitos T gamma-delta, lo que lleva a la producción de IL-17 por parte de estas células innatas. <sup>(2)</sup> Así como el mal plegamiento del HLA-B27 provoca estrés en el retículo endoplásmico y activación de la respuesta a las proteínas no plegadas que promueve la inducción de IFN- $\beta$  e IL-23 mediada por TLR. <sup>(25)</sup> Asimismo, el HLA-B27 puede interactuar con el receptor tipo inmunoglobulina asesina KIR3DL2 en las células NK y T CD4. El aumento de la expresión de KIR se relaciona con la incapacidad de las células NK para someterse a la apoptosis y el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias. <sup>(2)</sup>

Por otro lado, la patogénesis de la entesitis está impulsada por diferentes factores. Por un lado, el estrés mecánico estimula las células del estroma en los sitios entésicos y promueve la entesitis. Y además la acción directa de la IL-23 en los sitios entésicos impulsa este proceso. <sup>(10)</sup>

En otro sentido, la comprensión clásica de la artritis relacionada a entesitis no ha hecho hincapié en el papel de los linfocitos B, la literatura reciente sugiere que los auto anticuerpos contra el CD74 [un receptor del factor inhibidor de los macrófagos (MIF)] pueden estar presente en el suero de estos pacientes, afectando en las funciones de este factor ya que el MIF es un mediador crítico de la inmunidad innata y de la inflamación. En condiciones fisiológicas, el MIF circula con concentraciones séricas entre 2 y 6 ng/ml, con ritmo circadiano que se correlaciona con el cortisol plasmático. Juega además un papel fundamental en los mecanismos de daño tisular específico mediados por el eje neuroendocrino, al contrarrestar los efectos inmunorreguladores de los glucocorticoides. Este factor se expresa y se almacena intrínsecamente en gránulos de diversas células inmunitarias como linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, basófilos, células endoteliales, macrófagos tisulares y ciertas células parenquimatosas. Su liberación es estimulada como respuesta a liposacáridos y estrés. Regulando hacia el alza la expresión de los receptores de reconocimiento de patrones, induciendo la síntesis de citocinas inflamatorias incluidas IL-1, IL-6, IL-17, TNF gamma e IFN gamma, además de inducir el reclutamiento de neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas e inhibiendo su apoptosis. <sup>(10)</sup> Además, MIF regula la autofagia/mitofagia, así como el catabolismo de la glucosa e inducción de forma autocrina o paracrina una mejor fagocitosis, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico. <sup>(27)</sup>

Entre los factores ambientales, la mayoría de las pruebas parecen apoyar el papel de la microbiota intestinal. Por lo que precisamente uno de los aspectos más significativos y bien estudiados de la patogénesis de la artritis asociada a entesitis con esta asociación. <sup>(25)</sup>

La inflamación intestinal subclínica es un sello distintivo en todas las formas de artritis idiopáticas juveniles y se asocia con una alta prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Una proporción de pacientes con esta patología presentan una inflamación de la pared intestinal clínicamente significativa y se cree que esto es impulsado por células inmunitarias innatas, como las células T gamma delta o las células linfoides innatas de tipo 3 (ILC3), así como por células Th17, que implican citocinas como la IL-17 e IL-23. <sup>(2,27)</sup>

La implicación del eje intestinal articular de la inflamación en la AIJ se ve reforzada por las similitudes en la inmunopatogénesis y también por el éxito clínico de las terapias anti-TNF-gamma e IL-23 tanto en la EII como en algunas formas de AIJ. Se cree que la inflamación en AIJ se origina en el intestino y posteriormente

conduce a la inflamación de las articulaciones. Ambas condiciones comparten muchos factores de riesgo genéticos, así como cambios en la composición de la microbiota intestinal. <sup>(27)</sup>

Estudios recientes en poblaciones de pacientes étnicamente diferentes y especialmente en pacientes con HLA-B27, han demostrado disbiosis en pacientes con AIJ; que depende en gran medida de los antecedentes genéticos y/o del entorno del huésped, lo que implica un "modelo ecológico de disbiosis". Al comparar la microbiota intestinal de los pacientes con AIJ y artritis asociada a entesitis se observó que ambos tenían niveles reducidos de cepas de *Faecalibacterium prausnitzii* en comparación con controles sanos. Sin embargo, los pacientes adultos y pediátricos tenían niveles diferentes de otra microbiota, como la *B. fragilis*, lo que sugiere que algunos microbios pueden afectar directamente a la respuesta inflamatoria, mientras que otros afectan a la ontogenia del sistema inmunitario. Aunque estos estudios han identificado diferente microbiota intestinal implicada en el desarrollo de la artritis relacionada a entesitis, no se ha identificado un perfil de microbiota que sea patognomónico para su desarrollo. <sup>(25,27)</sup>

A nivel funcional, diferentes microorganismos asociados con la inflamación exhiben vías metabólicas comunes, incluida la síntesis de ácidos grasos de cadena corta como el butirato, la biosíntesis de esteroides y la motilidad bacteriana. La síntesis de butirato, que tiene efectos antiinflamatorios, promueve el desarrollo de células T reguladoras y generalmente está disminuida en pacientes con AIJ. <sup>(27)</sup>

Otros estudios han analizado la respuesta inmunitaria directa a la microbiota intestinal. Los pacientes con artritis asociada a entesitis (AAE) se ha demostrado que producen mayores niveles de anticuerpos IgA al microbiota oral comensal como *P. oralis*, lo que implica que estas bacterias son posibles antígenos desencadenantes de la activación del sistema inmunitario. <sup>(25)</sup>

Sin embargo, los intentos de alterar la microbiota intestinal mediante probióticos no han demostrado ser beneficiosos para reducir la actividad de la enfermedad en los niños con artritis asociada a entesitis. <sup>(10)</sup>

## 1.4 Cuadro Clínico y diagnóstico.

Reconocer la AIJ Asociada a Entesitis (AIJAE) en los niños, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, presenta un conjunto único de desafíos. Pues, los signos y síntomas al inicio de la enfermedad difieren de los observados en los adultos, ya que el dolor lumbar es menos prominente, lo que refleja la infrecuente afectación de las articulaciones sacroilíacas y otras articulaciones vertebrales. En cambio, la cadera y la artritis periférica, junto con la entesitis, son rasgos comunes de presentación en los niños. Como consecuencia, la AIJAE podría pasar desapercibida o confundirse con otras formas de artritis juvenil. <sup>(8)</sup>

### ARTRITIS.

Es la presentación clínica más común. Clásicamente, el patrón de afectación articular en la artritis relacionada a entesitis es una artritis oligoarticular o poliarticular asimétricas que afecta predominantemente a las articulaciones grandes, especialmente en las extremidades inferiores como son las rodillas, tobillos y tarso. Otro tipo de manifestación frecuente es la combinación de artritis y entesitis; en este caso, se afectan las inserciones de la fascia plantar y el tendón de Aquiles, así como la entesitis del tarso. <sup>(28)</sup>

Por otra parte, es característica la afectación axial en las articulaciones sacroilíacas, caderas u hombros. En consecuencia, al principio del curso de la enfermedad, estos niños pueden ser clasificados erróneamente como AIJ oligoarticular; sin embargo, la entesitis y la afectación axial ayudan a diferenciar la AIJAE de la AIJ oligoarticular. <sup>(10)</sup>

La afección axial es un rasgo característico de la artritis asociada a entesitis (AAE), suele producirse en una fase posterior de la enfermedad y se asocia a la positividad del HLA-B27. El involucro de las articulaciones sacroilíacas puede observarse hasta en un tercio de los niños con AAE; sin embargo, puede ser clínicamente inapreciable en alrededor de una quinta parte de estos niños, siendo demostrable solo mediante técnicas de imagen como la resonancia magnética. Clínicamente existe una disminución de la flexión anterior de la columna vertebral y aplanamiento de la espalda. <sup>(1,10)</sup>

## **ENTESITIS.**

Se refiere a la inflamación en el lugar de unión de los ligamentos o los tendones con el hueso o alrededor de él. La entesitis es el hallazgo clínico característico de la AAE y puede incluso ser el rasgo de presentación inicial. La entesitis se presenta con dolor, edema y reducción de la movilidad de las articulaciones, incluso en casos sin sinovitis. <sup>(10,28)</sup>

Los distintos lugares entésicos que pueden estar implicados y que suelen evaluarse son la fascia plantar, el tendón de Aquiles, las porciones superior e inferior de la rótula, la tuberosidad tibial, el trocánter mayor, la tuberosidad isquiática, las espinas ilíacas anterior y superior, la cresta ilíaca, las uniones costocondrales, las apófisis espinosas vertebrales cervicales, torácicas o lumbares, lugares de inserción del manguito rotador o los epicóndilos medial y lateral del codo. La afectación de las zonas entésicas en su mayoría de los casos son simétricas. <sup>(10)</sup>

La complicación de la entesitis es la proliferación osteocartilaginosa y entesofitosis, que pueden producirse a nivel intraarticular o en lugares no articulares. <sup>(28)</sup>

## **INVOLUCRO AXIAL.**

Por definición, todos los pacientes con AIJAE tienen afección de la columna vertebral y de la articulación sacroilíaca. Los síntomas axiales pueden acompañar a la actividad de la enfermedad en las zonas periféricas, especialmente en pacientes con poliartritis y entesitis graves. Los síntomas axiales incluyen dolor, rigidez y reducción de la movilidad. El diagnóstico de dolor lumbar inflamatorio es el síntoma más característico de la enfermedad axial en la AAE y se basa en la aparición de dolor o despertar por dolor en la segunda mitad de la noche, rigidez matinal mayor de 30 minutos con mejoría con el ejercicio, pero no con el reposo. La alternancia de dolor glúteo-sacroilíaco y costo-esternal es poco frecuente al inicio. Los tres segmentos de la columna vertebral pueden estar implicados, pero la unión toraco-lumbar y la columna cervical parecen estar afectadas con mayor frecuencia. En comparación con los controles sanos, la flexión anterior y lateral de la columna vertebral y la expansión del tórax están reducidas en paralelo a los síntomas axiales. <sup>(28)</sup>

## **MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.**

Los síntomas sistémicos en forma de fiebre pueden ser una manifestación destacada en aproximadamente un tercio de los niños con AIJAE. <sup>(10)</sup> Así como durante los episodios de actividad de la enfermedad, entre el 5 y 10% de los pacientes presentan fiebre elevada, pérdida ponderal, debilidad muscular, fatiga y adenomegalias. <sup>(28)</sup>

La uveítis es un rasgo característico de la AIJAE, que se observa en aproximadamente una quinta parte de los niños, con esta patología de base. Generalmente se presenta como hiperemia unilateral y fotofobia en un 20-25% de los niños. Especialmente la enfermedad ocular asociada a HLA-B27, predispone a un mayor riesgo de uveítis anterior, presentando de forma aguda hiperemia y dolor ocular. Por último, la uveítis anterior rara vez deja secuelas oculares. <sup>(1,10,28)</sup>

La inflamación intestinal es otra característica extraarticular en estos niños. <sup>(10)</sup> Se presenta entre el 40 y 60% de los pacientes de forma inespecífica. <sup>(28)</sup> Ya que se han encontrado niveles elevados de calprotectina fecal, un marcador de inflamación intestinal, en pacientes con AAE en comparación con otros subtipos de AIJ, sanos o con otras enfermedades del tejido conectivo en la infancia y se ha demostrado que estos pacientes tienen una evidencia de inflamación intestinal en la resonancia magnética. <sup>(2)</sup>

Las manifestaciones más raras en los primeros años de la enfermedad son la lesión de la válvula aórtica y los trastornos de la conducción inespecíficos. Así como también pueden aparecer anomalías en las pruebas de la función pulmonar, amiloidosis y subluxación atlantoaxial. <sup>(28)</sup>

## DIAGNÓSTICO

La artritis asociada a entesitis sigue siendo un diagnóstico clínico, siempre que un niño con artritis periférica tenga entesitis o afección axial en forma de lumbalgia inflamatoria o sacroileítis clínica, debe ser considerado dicho diagnóstico.<sup>(10)</sup> Es así, que la categoría de la artritis asociada a entesitis pretende incluir a los niños previamente etiquetados como espondiloartropatía juvenil, síndrome de entesopatía, artropatía seronegativa y espondilitis anquilosante juvenil. Al igual que la espondilitis anquilosante en adultos, la artritis asociada a entesitis se relaciona con la posibilidad de afección de la columna vertebral, entesitis, uveítis aguda, historia familiar positiva de una espondiloartropatía y asociación con HLA-B27.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico de espondilitis anquilosante juvenil es diagnosticado acorde a los criterios modificados de New York para Espondilitis Anquilosante (EA). Los cumplimientos de estos criterios requieren la evidencia clínica y radiográfica de la afectación de la columna vertebral y articulación sacroilíaca, en particular los cambios estructurales-radiográficos de estas articulaciones. Dado que la EA juvenil suele presentarse con artritis periférica y no axial; además de presencia de entesitis. El diagnóstico de EA es raramente realizado, ya que muchos de los pacientes cumplen estos criterios después de 5 a 10 años posteriores a la aparición de la sintomatología. Por lo que raramente, este diagnóstico se realiza en niños con menos de 3 años de duración de la enfermedad.<sup>(28)</sup>

Los criterios modificados de clasificación de espondilitis anquilosante juvenil consisten en: *Criterios clínicos*. 1) Dolor y rigidez lumbar durante al menos 3 meses, que mejora con el ejercicio, pero no con el reposo. 2) Movimiento limitado de la columna lumbar en los planos sagital (lateral) y frontal. 3) Disminución de la expansión del tórax en relación con los valores normales corregidos para la edad y el sexo. *Criterios Radiológicos*. 1) Sacroileítis bilateral grado 2 a 4. 2) Sacroileítis unilateral grado 3 o 4.<sup>(28)</sup>

Concretando como espondilitis anquilosante juvenil definitiva; si un criterio radiológico se asocia con al menos un criterio clínico. O como probable; si los tres criterios clínicos están presentes; sin presencia de criterio radiológico o solo un criterio radiológico esta presente sin ningún otro criterio clínico.<sup>(28)</sup>

En contraste, los criterios de ILAR para AIJ asociada a entesitis incluyen criterios mayores tales como: A) Artritis con persistencia mayor de 6 semanas y entesitis, sin requerir una duración específica. B) Artritis o entesitis. Y criterios menores tales como: aparición de artritis en varones de más de 6 años, sensibilización en la articulación sacroilíaca o lumbosacra, presencia de HLA-B27 y/o uveítis anterior aguda sintomática. Otorgando diagnóstico al presentar ambos criterios mayores o uno mayor y dos criterios menores.<sup>(1,9,29)</sup>

Por otra parte, la Organización Internacional de Ensayos de Reumatología Pediátrica (PRINTO) ha propuesto los criterios diagnósticos para AIJ asociado a entesitis/espondilitis tales como: 1) Artritis periférica persistente por al menos 6 semanas y entesitis o 2) Artritis o entesitis más 3 meses de dolor lumbar inflamatorio y sacroileítis en estudio de imagen o 3) Artritis o entesitis más 2 de los siguientes: a) Sensibilidad de la articulación sacroilíaca, b) Dolor lumbar inflamatorio, c) presencia de antígeno HLA-B27, d) uveítis anterior aguda (sintomática) y e) Historia familiar de primer grado de espondiloartropatía.<sup>(30)</sup>

## ESTUDIOS DE LABORATORIO.

El análisis de laboratorio debe de incluir biometría hemática completa, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, antígeno leucocitario humano (HLA) B27 y anticuerpo antinuclear (ANA).<sup>(9)</sup> Ya que la existencia de biomarcadores no solo ayuda a clasificar, diagnosticar y predecir el curso de la enfermedad, sino que también son útiles para pronosticar la respuesta al tratamiento e incluso las posibles recaídas.<sup>(31)</sup>

Un tipo de biomarcadores son los utilizados para medir la actividad de la enfermedad, siendo los más utilizados la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Esta última es la velocidad a la que los glóbulos rojos se precipitan en el plasma para formar un sedimento en la sangre total en un tubo estandarizado durante un periodo de 1 hora, además de ser una medida no específica de inflamación.<sup>(31)</sup>

La PCR es una proteína de fase aguda de origen hepático cuya expresión aumenta tras la secreción de IL-6 por los macrófagos y linfocitos T. Los niveles de PCR comienzan a aumentar a las pocas horas de inicio de la inflamación, con niveles máximos entre 1 y 3 días. Su vida media plasmática es de 19 horas, lo que la convierte en un reflejo más sensible y preciso de la fase aguda que la VSG. Además de que su normalización es más rápida que la VSG en respuesta a la terapéutica; sin embargo, la PCR no tiene suficiente especificidad para diferenciar inflamación infecciosa de la no infecciosa en la AIJ.<sup>(31)</sup>

Otros biomarcadores candidatos que son útiles para medir la actividad de la enfermedad son las proteínas S100 y la metaloproteínasa de la matriz 3 (MMP3). Las proteínas S100 son una clase de proteínas proinflamatorias que se unen al calcio y que están implicadas en la regulación de la homeostasis del calcio, actividades enzimáticas, metabolismo energético, crecimiento, diferenciación celular y dinámica del citoesqueleto. En respuesta a estímulos perjudiciales o infecciosos, también actúan como moléculas de daño, con una mayor expresión y liberación en los sitios de inflamación. Las proteínas S100 más estudiadas en la AIJ son la S100A8 (también conocida como proteína relacionada mielóide [MRP] 8 y calgranulina A), S100A9 (también conocida como MRP 14 y calgranulina B), y S100A12 (también conocida como MRP 6 y calgranulina C). S100A8 y S100A9 suelen existir como un complejo de S100A8 y S100A9, (también conocido como calprotectina, que es la forma más prevalente en condiciones fisiológicas. El aumento de los niveles de S100A8-S100A9 y S100A12 en el suero y el líquido sinovial se correlacionan con la actividad de la enfermedad en la AIJ, lo que sugiere que estas proteínas pueden ser marcadores prometedores para controlar la actividad de la enfermedad.<sup>(31)</sup>

La MMP-3 es una enzima que en los seres humanos participa en la descomposición de la matriz extracelular y puede inducir la degradación del cartílago y el hueso en la artritis. Las concentraciones de MMP-3 en el suero son mayores en los niños con AAE que en los sujetos sanos y se correlaciona con los parámetros clínicos de actividad de la enfermedad. Por lo tanto, se espera que la MMP-3 sirva como un biomarcador útil para monitorizar actividad de la enfermedad en la AIJ.<sup>(31)</sup>

Otros tipos de biomarcadores son los que se consideran en el sistema de clasificación de la artritis idiopática juvenil. Siendo actualmente el factor reumatoide y el HLA-B27 son los únicos biomarcadores considerados. No obstante, se han postulado su incorporación y uso como biomarcadores los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP).<sup>(3,31)</sup>

El factor reumatoide (FR) es un anticuerpo dirigido contra el fragmento cristalizante (Fc) de la inmunoglobulina G (IgG). Son anticuerpos heterogéneos y suelen estar compuestos por inmunoglobulina M (IgM). No obstante, el factor reumatoide como medio diagnóstico o de clasificación debe de utilizarse con cautela, ya que el factor reumatoide IgM rara vez se encuentra en niños menores de 7 años y pueden detectarse no sólo en niños con otras enfermedades autoinmunes, sino también en niños sanos. El FR es más comúnmente detectado en niños con edad más tardía del inicio de la AIJ y en aquellos con involucro poliarticular.<sup>(31)</sup>

El HLA-B27 es un antígeno de superficie de clase I, codificado por el locus B del complejo mayor de histocompatibilidad y tiene afinidad por los péptidos antigénicos, así como la función de presentarlos a los linfocitos T citotóxicos. Aunque el HLA-B27 está presente con frecuencia en niños con AIJ asociada a entesitis (60-80%), no se puede confiar en la presencia o ausencia del HLA-B27 para confirmar o excluir dicho diagnóstico. Este alelo es un indicador de riesgo más que una prueba diagnóstica. Por último, el HLA-B27 tiene una fuerte asociación con la espondilitis anquilosante (EA), lo que es notable teniendo en cuenta que se cree que la AAE es la contraparte pediátrica de la espondilitis anquilosante en adultos.<sup>(31)</sup>

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) son anticuerpos que pueden dirigirse contra antígenos celulares, detectándose predominantemente en el núcleo y en otros componentes celulares. Pueden encontrarse en el 5 al 18% de los niños sanos que no muestran evidencia de artritis, lo que limita su uso para el diagnóstico. Sin embargo, los ANAs se encuentran con mayor frecuencia en el 65 al 85% de niñas con oligoartritis y uveítis, por lo que han sido propuestos como marcadores útiles para distinguir algunos subconjuntos de artritis idiopática juvenil. Estos anticuerpos están asociados a edad joven, predilección femenina, riesgo de uveítis y agregados linfoides más abundantes en el tejido sinovial. Sin embargo, su especificidad continúa siendo desconocida. Conocer su especificidad antigénica sería de mayor utilidad diagnóstica y pronóstica. Lo que además proporciona una visión más precisa de los mecanismos patológicos de una prueba de cribado solo de ANAs. Por lo que, hasta que no se define la especificidad antigénica de los

ANAs en la artritis idiopática juvenil, sería imprudente incorporarlos como criterios de clasificación. En contraste, PRINTO los ha propuesto como criterio diagnóstico para la denominada AIJ de inicio temprano con ANAs positivo, aunque no se contemple en los criterios de ILAR. <sup>(3,31)</sup>

Los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) son un grupo de autoanticuerpos que se dirigen contra péptidos y proteínas citrulinadas. Aunque la mayor relevancia clínica de estos es su asociación con artritis reumatoide en los adultos, también se detecta en niños con AIJ. En un estudio realizado por Tebo y colaboradores se encontraron en el 73% de los niños con AIJ poliarticular positiva al FR, 19% AIJ oligoarticular extendida, 13% AIJ sistémica, 8% AIJ poliarticular FR negativo, 4% con AIJ ARE u oligoarticular persistente y en el 2% de los controles sanos. Aunque los anticuerpos anti-CCP aún no se han incluido en los criterios de clasificación de la ILAR, sí lo están en los nuevos criterios de la PRINTO, en los que la AIJ positiva al FR se define como una artritis que persiste más de 6 semanas, junto con 2 pruebas positivas para el FR con un intervalo de al menos 3 meses, o al menos 1 prueba positiva para los anticuerpos anti-CCP. <sup>(31)</sup>

En el sentido de los biomarcadores utilizados para predecir la evolución de la enfermedad son el FR y los anticuerpos anti-CCP es decir no sólo son componentes de los criterios de clasificación de la AIJ, sino que también son importantes predictores del pronóstico de la enfermedad. Los niños mayores con FR suelen tener una mayor duración de la enfermedad, nódulos reumatoides subcutáneos o erosiones articulares, o una clase funcional más pobre, que imita la artritis reumatoide de los adultos. Por otra parte, los anticuerpos anti-CCP se han detectado predominantemente en pacientes con AIJ poliarticulares con FR positivo. El valor pronóstico de los anticuerpos anti-CCP en la AIJ aún no se ha estudiado, pero en pequeños estudios parecen estar asociados a un peor pronóstico. <sup>(31)</sup>

Por último los biomarcadores que predicen la respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída, corresponde a las proteínas S100, ya que no sólo son biomarcadores para la actividad de la enfermedad en la AIJ, sino que también sirven como marcadores para predecir la respuesta al tratamiento o la enfermedad. Los niveles séricos elevados de las proteínas S100A8-S100A9 previos a las terapias antirreumáticas se han asociado con buena respuesta al metotrexato y a los agentes contra el factor de necrosis tumoral (TNF). <sup>(31)</sup>

En cambio, los niveles elevados de S100A8-S100A9 en el suero durante la remisión se han asociado con un riesgo incrementado de recaída tras la interrupción de metotrexato, lo que ha apoyó la hipótesis de que los niveles de estas proteínas en el suero podrían ser parámetros útiles para informar la decisión de suspender terapéuticas establecidas. <sup>(31)</sup>

## **PATOLOGÍA**

La sinovitis de la artritis juvenil es más leve y la erosión del cartílago menos grave que en la artritis reumatoide. Hay hiperplasia de la célula del revestimiento con expresión de CD68 y macrófagos CD163+ en la capa subyacente y una marcada neovascularización con un mayor número de células endoteliales CD146+. El TNF- $\alpha$  se expresa de forma prominente en la sinovia de las articulaciones periféricas y se observan altos niveles de células activadas por CD8, TNF- $\beta$ , interferón- $\gamma$ , IL- 2, IL-4 e IL-6. <sup>(28)</sup>

La entesitis consiste en una inflamación inespecífica acompañada de tejido de granulación, linfocitos y células plasmáticas, el fibrocartílago y la interfaz entre el fibro cartílago calcificado y el hueso subcondral. Hay una osteítis localizada con marcada proliferación ósea y depósitos de mucopolisacáridos que también se encuentran en los tejidos blandos. En general, los infiltrados inflamatorios están compuestos principalmente por células T CD3+, CD4+ y CD8+. <sup>(28)</sup>

## ESTUDIOS DE IMAGEN.

### RADIOGRAFÍAS.

**Esqueleto periférico.** Con respecto a los estudios de imagen en los niños. Las radiografías son muy útiles en el momento de la presentación de la AIJ para excluir otros diagnósticos que pueden incluir infección, traumatismo, malignidad, osteomielitis crónica no bacteriana, enfermedad de Perthes, deslizamiento de la epífisis de la cabeza del fémur, condrolisis, osteonecrosis. Conjuntamente, las radiografías de la articulación sacroilíaca tienen una utilidad limitada como cribado, ya que las alteraciones radiológicas a nivel de articulaciones periféricas no tienen un patrón específico y son similares a las encontradas en otras formas de artritis de la infancia. Por lo que suelen ser normales al inicio y a medida que avanza la enfermedad pueden observarse cambios radiográficos en las articulaciones sacroilíacas, vertebrales, pélvicas y sitios de inserción entésica. <sup>(9,25,32)</sup>

En la fase inicial de la enfermedad, las radiografías pueden mostrar inflamación de los tejidos blandos periarticulares, derrame y osteopenia periarticular. Los signos de inflamación articular crónica en las radiografías incluyen el estrechamiento del espacio articular secundario a la destrucción del cartílago, osteopenia, cambios quísticos subcondrales, esclerosis y erosión. La anquilosis, es poco frecuente, pero puede producirse en las articulaciones del carpo y del tarso. <sup>(32)</sup>

**Esqueleto axial.** La radiografía de la pelvis forma parte de la evaluación estándar de la articulación sacroilíaca en paciente con AAE. El lado ilíaco de la pelvis suele mostrar daños previamente que el sacro ipsilateral, que está cubierto por cartílago hialino más grueso. Sin embargo el valor de las radiografías al inicio de la enfermedad no está claro, ya que se ha demostrado que el esqueleto inmaduro, el contorno irregular de la articulación sacroilíaca por una osificación incompleta, dificulta su interpretación. <sup>(32)</sup>

**Entesitis.** Las radiografías no suelen utilizarse para evaluar la entesitis. La cual puede presentar desde cambios sutiles, como aumento de partes blandas y pérdida de definición de la zona de inserción, hasta cambios severos, como osteopenia, irregularidad de la corteza osea, erosiones y formación de hueso nuevo (entesofitos), que pueden ser visibles en la unión ósea de los tendones y ligamentos. Estos cambios entesofíticos se producen de manera tardía en la enfermedad, por lo que no son frecuentes en la población pediátrica. <sup>(32)</sup>

La sacroileítis radiológica es difícil de valorar en niños debido a que la interlínea articular es amplia e irregular por la presencia de cartílago hialino no calcificado, lo que puede originar una falsa imagen de ensanchamiento o erosiones. El signo más orientador en estos casos es la presencia de esclerosis subcondral, especialmente cuando es unilateral. <sup>(33)</sup>

### ULTRASONIDO.

**Articulaciones.** A diferencia de las radiografías, es una herramienta excelente para evaluar los cambios inflamatorios tempranos como la sinovitis, tenosinovitis, tendinitis, derrame articular y entesitis. El derrame articular se muestra como un fluido anormal hipoeoico o anecoico (en relación con la grasa subdérmica) que es desplazable, pero que no muestra señal doppler intrínseco. Así como la hipertrofia sinovial se representa como un tejido hipoeoico sólido y no desplazable que recubre las articulaciones, bursas o tendones. <sup>(32)</sup>

**Tendones.** Estos en normalidad se observan como haces bien definidos de estructuras fibrilares con poca o ninguna fluidez dentro de la vaina del tendón o para-tendón. La tenosinovitis se demuestra con un engrosamiento hipoeoico de la vaina del tendón con o sin líquido. Las anomalías que se observan en las entesitis pediátricas incluyen el aumento de la vascularidad, hipocogenicidad del tendón, bursitis y engrosamiento del tendón. <sup>(34)</sup>

**Esqueleto axial.** No suele utilizarse la ecografía para la evaluación de la sacroileítis debido a la ubicación anatómica profunda y su compleja anatomía con ligamentos y músculos superpuestos. <sup>(34)</sup>



## RESONANCIA MAGNÉTICA.

La Resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el estudio del compromiso axial, es significativamente más sensible para detectar sacroileítis temprana que las radiografías simples. Por lo que se utiliza para diagnosticar, clasificar y monitorear la actividad de la enfermedad periférica y axial. Según la definición de la Sociedad internacional de la espondiloartritis, las lesiones representativas de la sacroileítis activa son el edema de la médula ósea, capsulitis, sinovitis y entesitis. Mientras que la sacroileítis inflamatoria bilateral respalda firmemente su diagnóstico. <sup>(9,25)</sup>

**Esqueleto periférico.** La resonancia magnética con contraste es la modalidad más sensible para evaluar los cambios inflamatorios agudos y crónicos de las articulaciones periféricas. El rasgo distintivo es el realce patológico de la membrana sinovial tras la administración de gadolinio por vía intravenosa, que suele ir acompañado de un aumento del líquido articular. En las pequeñas y grandes articulaciones crónicamente inflamadas, el líquido articular puede ser escaso debido a la compresión de la membrana sinovial hipertrófica. Así como también en la afección crónica puede haber regiones irregulares de la membrana sinovial que no mejoran debido a la fibrosis. <sup>(34)</sup>

La RM es una herramienta excelente para evaluar la integridad del cartílago y el daño estructural óseo en la profundidad de la articulación. Las lesiones del cartílago consisten en la pérdida superficial, adelgazamiento o la pérdida de todo el espesor que se extiende hasta la placa ósea subcondral. Las erosiones óseas se observan en las imágenes ponderadas en T1 como defectos óseos claramente delimitados con una continuidad ósea cortical interrumpida que puede verse en al menos dos planos de la imagen. <sup>(34)</sup>

**Entesitis.** La RM no es la modalidad preferida para evaluar las entesitis únicas debido a los costos, la disponibilidad y la posible necesidad de sedación en los niños pequeños. Los hallazgos típicos en la RM incluyen la inflamación de los tejidos blandos y el edema de la médula ósea perientésica. En un estudio de 143 niños y adolescentes a los que se les practicó una RM por sospecha de sacroileítis, se observó entesitis pélvica en el 16%, y las zonas más comúnmente afectadas fueron la cadera y los ligamentos interóseos retroarticulares. Tres cuartas partes de los niños con entesitis pélvica también tenían sacroileítis. Curiosamente, este estudio demostró que la entesitis pélvica puede ser clínicamente silenciosa y también puede producirse en ausencia de una entesitis periférica clínicamente evidente. <sup>(34)</sup>

**Esqueleto axial.** La RM es la modalidad preferida para evaluar la sospecha de sacroileítis. Dos estudios han demostrado que la utilidad diagnóstica de la RM es superior a la de las radiografías en los niños con AAE en ambos estudios, la fiabilidad de la RM y de las radiografías fue excelente y escasa, respectivamente. <sup>(34)</sup>

Las definiciones de las lesiones inflamatorias (edema de la médula ósea, inflamación del espacio articular, capsulitis y entesitis) y de las lesiones estructurales (esclerosis, erosión, lesión grasa y anquilosis) contemplan la visualización en dos planos, sin el uso de contraste, y la comparación con la normalidad en niños de la misma edad y sexo. Las lesiones inflamatorias activas se visualizan mejor en las secuencias sensibles a los fluidos, que incluyen la recuperación de inversión tau corta (STIR) y las imágenes saturadas de grasa ponderadas en T2. Mientras que las lesiones inflamatorias crónicas de las articulaciones axiales se visualizan mejor en las secuencias T1 e incluyen la erosión, la esclerosis, la metaplasia grasa, el relleno y la anquilosis. <sup>(34)</sup>

### 1.5 Diagnóstico diferencial.

Al inicio de la AAE, su reconocimiento y diagnósticos diferenciales representan un problema importante, sobre todo ya que se presenta sintomatología inespecífica como astenia, adinamia, dolor indefinido y que suelen relacionarse con el crecimiento, maduración sexual o desarrollo. Además la afectación articular y entésica se suele atribuir a lesiones y uso excesivo como consecuencia de los juegos y deportes. Lo que genera diagnósticos tales como esguince de tobillo, rúptura de menisco, enfermedad de Leg-Calve-Perthes, Osgood-Schlatter, sinovitis de cadera, artritis séptica e incluso tuberculosis. <sup>(28)</sup>

## 1.6 Índice de actividad.

El índice de actividad de la espondiloartritis juvenil es la única medida de actividad de la enfermedad validada y específica. Se trata de una medida compuesta que incluye historia clínica, exploración física, marcadores de laboratorio y escala analógica visual del dolor, en la que cada elemento se pondera por igual y se suman. La puntuación puede oscilar entre 0 y 8. Correspondiendo las puntuaciones más altas las que indican una mayor actividad de la enfermedad. <sup>(25,35)</sup>

Elementos en el índice de actividad de la enfermedad de la espondiloartritis juvenil.		
Elemento	Puntuación	
Recuento de articulaciones activas	0 articulaciones	0
	1-2 articulaciones	0.5
	>2 articulaciones	1
Recuento de entesitis activa	0 entesitis	0
	1-2 entesitis	0.5
	> 2 entesitis	1
Dolor – Escala Visual Análoga (EVA)	0	0
	1-4	0.5
	5-10	1
VSG o PCR relacionada con actividad de espondiloartritis juvenil	Normal	0
	1-2 veces de lo normal	0.5
	> 2 veces de lo normal	1
Rigidez matutina (>15 minutos)	Ausente	0
	Presente	1
Sacroileítis clínica	Ausente	0
	Presente	1
Uveítis	Ausente	0
	Presente	1
Movilidad en la espalda	Ausente	0
	Presente	1

Adaptado de Weiss PF, Colbert RA, Xiao R, et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis care & research.* 2014;66(12):1775-1782. (1)(2)

## 1.7 Tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la eficacia del tratamiento requieren el seguimiento de muchos pacientes durante un periodo prolongado. Dada la relativa baja prevalencia de artritis idiopática juvenil asociada a entesitis, estos ensayos clínicos son logísticamente difíciles de realizar. Por lo tanto, se suele utilizar ensayos clínicos sobre el tratamiento de espondiloartritis en adultos para orientar el tratamiento. Sin embargo, esto deja a menudo a los niños con este tipo de artritis juvenil con opciones limitadas. <sup>(25)</sup> Sin embargo, el principal objetivo terapéutico prevalece en reducir la intensidad y la duración de los signos, síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los niños y los adolescentes con AAE. Sin embargo, hasta ahora no hay ningún tratamiento que pueda detener absolutamente la progresión de la enfermedad. <sup>(36)29/08/2022 10:35:00 a. m.</sup>

El tratamiento de la AAE es determinado por varios factores, entre ellos el número de articulaciones activas, la presencia de entesitis, la afección de las articulaciones sacroilíacas y columna vertebral. Las opciones terapéuticas disponibles actualmente son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) como la sulfasalazina (SSZ), el metotrexato (MTX) y los agentes biológicos. <sup>(36)</sup>

La intervención terapéutica comienza en el momento del diagnóstico con antiinflamatorios no esteroideos, aunque existe poca evidencia es fuertemente recomendado; debido al bloqueo de la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2, por lo que se obtienen efectos tanto analgésicos como antiinflamatorios. Proporcionando un alivio sintomático a la mayoría de los pacientes con sintomatología leve, pero pueden ser ineficaces en los pacientes con enfermedad grave. Al mismo tiempo de que raramente inducen remisión de la enfermedad en los niños.<sup>(25,28)</sup>

En otro sentido, la administración sistémica de altas dosis de corticosteroides proporciona un buen efecto a corto plazo, pero no influye en el resultado de la enfermedad a largo plazo. Además, su administración prolongada se asocia a efectos secundarios graves, como osteoporosis, supresión del crecimiento, inmunosupresión y efectos metabólicos. Por lo que recomiendo su uso como terapia puente con un curso limitado de glucocorticoides orales; menores de 3 meses durante el inicio o la intensificación de la terapia condicionalmente a las características y el estado del paciente.<sup>(28,37)</sup>

Otra opción terapéutica son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME/DMARDs). El Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda el uso temprano de esta clase de medicamentos, específicamente Metotrexato, leflunomida y/o sulfasalazina.<sup>(28,38)</sup>

El metotrexato es el más antiguo y el menos tóxico de los FARME disponibles para el tratamiento coadyuvante. Es un análogo del ácido fólico e inhibidor competitivo del dihidrofolato reductasa. Tarda de 6 a 12 semanas en observarse sus efectos. Siendo muy útil para la artritis periférica, pero no ha demostrado ser eficaz para el involucro de la columna vertebral y entesitis. Por lo que precisamente, la monoterapia con metotrexato está totalmente desaconsejada para el tratamiento de sacroileítis. Por lo que este se considera no tan eficaz y justifica la adición de un FARME biológico. Por lo que los inhibidores de TNF se inician antes o en lugar del metotrexato.<sup>(25,36)</sup>

La sulfasalazina es el resultado de la combinación de los ácidos 5-aminosalicílicos y la sulfapiridina (de la familia de las sulfonamidas). Es un tratamiento eficaz tanto para la enfermedad inflamatoria intestinal como para la artritis periférica, pero es ineficaz en caso de sacroileítis. Además, dado el papel potencial de la inflamación intestinal en la patogénesis de la artritis reumatoide, la sulfasalazina se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de estos pacientes.<sup>(36)</sup> Un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo informó de los resultados del tratamiento con sulfasalazina de 33 niños con AAE que no respondían a los AINEs. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir un placebo o sulfasalazina durante 26 semanas. La dosis fue de 30-60 mg/kg/día o 2 g/día para aquellos con un peso superior a 30 kg. A lo largo del estudio, los pacientes de ambos grupos mejoraron, pero se registraron valoraciones de mejoría significativamente mayores en los tratados con sulfasalazina que en los que recibieron placebo.<sup>(36,39)</sup>

La leflunomida es un derivado isoxazólico con acción inmunomoduladora y con propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias, ya que inhibe la síntesis de pirimidinas. Y en el contexto de AAE puede utilizarse en mayores de 12 años como FARME alternativo en caso de intolerancia al metotrexato.<sup>(36)</sup>

Un estudio de cohorte retrospectivo, transversal y multicéntrico evaluó la presentación clínica y los regímenes de tratamiento de 234 sujetos diagnosticados de AIJAE en cinco centros de reumatología pediátrica de Norteamérica y Europa. Los AINEs y los FARME fueron los tratamientos de primera línea más prescritos (81% y 32%, respectivamente). Mientras que el uso de agentes biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (adalimumab, etanercept, infliximab) se reservó para los niños con sacroileítis (15%).<sup>(6)</sup>

Los agentes biológicos abarcan una clase de fármacos en rápido crecimiento que incluye anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión dirigidas a citoquinas que desempeñan el papel principal en las vías de la enfermedad.<sup>(36)</sup>

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) son los primeros fármacos biológicos registrados para el tratamiento de la AIJ y han demostrado su eficacia en las artritis pertenecientes al espectro de la artritis idiopática juvenil asociada a entesitis. Estos antagonistas consisten principalmente en etanercept, infliximab

y adalimumab. Empleándose como tratamiento a niños con una respuesta inadecuada al metotrexato, con factores pronósticos de gravedad o con un inicio de enfermedad grave. <sup>(4,24)</sup>

La eficacia de etanercept, una proteína de fusión del receptor humano del TNF- $\alpha$ , en la AIJAE se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. Donde se estudio a 49 pacientes con AIJAE que no respondían o eran intolerantes a los FARME. Al final de la fase abierta (semana 24) se produjo una mejora significativa de la respuesta del American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACR 30) y de la puntuación de la actividad de la artritis juvenil basada en el recuento de 10 articulaciones (JADAS10), así como de otros parámetros de la actividad de la enfermedad. En la semana 24, el 93% de la cohorte alcanzó el ACR 30 y el JADAS10 disminuyó en el 87% de los pacientes. Todos los pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 30 en la fase abierta fueron incluidos en la fase de retiro aleatorio. Donde hubo una reducción adicional del riesgo de reagudización en el grupo tratado con etanercept frente al placebo. De hecho, en la semana 48, tres de los 20 pacientes que recibieron etanercept y nueve de los 18 que recibieron placebo tuvieron una reagudización de la enfermedad (odds ratio 6,0, p = 0,02). <sup>(40)</sup>

En el estudio CLIPPER se observó que etanercept fue eficaz durante 96 semanas de tratamiento en niños con AIJ oligoarticular extendida (n=60), ARE (n=38) y artritis psoriásica juvenil (APJ) (n=29). Hubo una eficacia estable a lo largo de 6 años de etanercept en los pacientes que continuaron en CLIPPER2, que incluía porcentajes más bajos de AAE y artritis psoriásica juvenil en comparación con AIJ oligoarticular extendida. <sup>(41)</sup>

El uso de etanercept se ha extendido su autorización para su aplicación desde los 2 años de edad. Y que puede utilizarse de forma concomitante con el metotrexato o como monoterapia. <sup>(42)</sup>

Otro antiTNF-alfa ampliamente estudiado para la AIJAE es el adalimumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que se une tanto al TNF- soluble como al unido a la membrana. Y autorizado para su uso en niños a partir de los 6 años, además de poder ser utilizado junto con metotrexato o como monoterapia. <sup>(36,42)</sup>

En un estudio de fase III de 46 niños con artritis idiopática juvenil asociado a entesitis, se observó una mejora significativa en el recuento de articulaciones activas y en las medidas secundarias de la actividad de la enfermedad en los pacientes tratados con adalimumab en comparación con el placebo y esta mejoría se mantuvo durante 52 semanas. <sup>(43)</sup>

Un estudio paralelo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración (seguido de adalimumab abierto hasta la semana 24), demostró la eficacia de este fármaco en 32 pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante de inicio juvenil (de 12 a 17 años). Los criterios de inclusión fueron la presencia de sacroileítis activa, confirmada por imágenes y al menos una de las siguientes características: limitación de la movilidad lumbar en los tres planos, dolor o antecedentes de dolor en la unión dorso lumbar y limitación de la expansión torácica de 2,5 cm o menos a nivel del cuarto espacio intercostal. La tasa de pacientes que alcanzaron el ACR 30/70 en la semana 12 en el grupo de adalimumab (17 pacientes) fue mayor que en el grupo de placebo (15 pacientes) (65%/53% y 40%/27%, respectivamente). La mejora de varios parámetros de actividad de la enfermedad aumentó durante la fase abierta de adalimumab (semana 24). Por lo que se concluyó que el perfil de seguridad de adalimumab fue bueno. <sup>(44)</sup>

Burgos-Vargas et al estudiaron la eficacia de adalimumab en 46 pacientes con AAE. Estos pacientes, con edades comprendidas entre los 6 y los 17 años, presentaban artritis y entesitis activas. Se los asignó al azar para que recibir adalimumab o placebo. En la semana 12, el grupo de adalimumab presentó disminución porcentual significativamente mayor del número de articulaciones activas (-62,2% frente a -11,6%). <sup>(43)</sup>

La eficacia de la inhibición temprana del TNF en comparación con los FARME se ha investigado en un gran estudio retrospectivo multicéntrico en el que participaron 217 pacientes recién diagnosticados de AAE. A lo largo del primer año tras el diagnóstico, se compararon varios parámetros clínicos (recuento de articulaciones activas, recuento de entesitis sensibles, así como evaluaciones subjetivas). Se identificaron tres grupos de pacientes: los tratados en monoterapia con anti-TNF- $\alpha$  solamente (15%), los tratados con FARME (34%) y los que recibieron ambos agentes (24%). Más de un tercio de los pacientes lograron una enfermedad inactiva durante 5 semanas. Sorprendentemente, la mejora del recuento de entesitis sensibles fue mayor en

los pacientes tratados con FARME que en los que recibieron un inhibidor del TNF- $\alpha$ . Curiosamente, sólo el 15% de los niños con sacroileítis estaban recibiendo un inhibidor del TNF- $\alpha$  en el momento de la identificación de la sacroileítis. Además, la ausencia de inhibición del TNF estaba significativamente relacionada con la nueva aparición de la sacroileítis. Por lo tanto, los resultados de este estudio demostraron una mejora general de varios resultados en los pacientes con AAE que recibieron inhibidores del TNF. <sup>(34)</sup>

No se ha demostrado la superioridad entre los inhibidores del TNF- $\alpha$ . En la práctica diaria, etanercept se prescribe con mayor frecuencia, mientras que adalimumab suele preferirse en caso de uveítis concomitante. <sup>(36)</sup>

Los inhibidores del TNF han suscitado preocupaciones sobre su seguridad desde su introducción. Teniendo en cuenta el papel del TNF- $\alpha$  en la función del sistema inmunitario y su desarrollo, la preocupación por los inhibidores del TNF se centra en su potencial inmunosupresor. En efecto, el riesgo de reactivación de la infección tuberculosa latente es bien conocido y, por lo tanto, debe adoptarse un cribado adecuado. El riesgo de malignidad en los pacientes sometidos a inhibición del TNF sigue siendo objeto de debate. <sup>(36)</sup>

El potencial de inmunogenicidad de los productos biológicos ha sido señalado recientemente por varios estudios. Este término se refiere a la capacidad de los fármacos basados en proteínas de provocar una respuesta inmunitaria que conduce a la producción de anticuerpos contra el fármaco. Varios factores pueden influir en la formación de anticuerpos anti fármacos (contaminantes e impurezas, vía de administración, duración de la terapia y medicamentos concomitantes). De hecho, las moléculas quiméricas cuentan con un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti fármaco que las moléculas de los productos biológicos totalmente humanizados. La inmunogenicidad puede afectar a la eficacia del fármaco al favorecer su eliminación o debido a la formación de anticuerpos neutralizantes contra el fármaco y puede también inducir reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia. Los anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab) tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes que las proteínas de fusión (etanercept). <sup>(36,45)</sup>

Por otra parte, además de los inhibidores de TNF, existen otros agentes biológicos con eficacia probada. Como se ha mencionado anteriormente, la expresión de la IL-17 y el desequilibrio en el eje IL-17/IL-23 se han implicado en la patogénesis de la AAE. Por lo tanto, la inhibición de la IL-17 se ha evaluado como posible opción terapéutica. Los fármacos que bloquean esta vía, como ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano anti IL-12/IL-23 y secukinumab un anticuerpo anti IL-17A, se han empleado con éxito en ensayos con pacientes adultos. <sup>(36)</sup>

Actualmente no hay ensayos clínicos registrados para ustekinumab en la artritis idiopática juvenil, incluida la asociada a entesitis. Aunque las mejoras en la entesitis y la dactilitis en pacientes con artritis psoriásica adulta sugieren que este tratamiento podría utilizarse en la espondiloartritis juvenil. <sup>(25)</sup>

Melissa L. Mannion et al. En un estudio de casos de ustekinumab en 5 niños con artritis relacionada con la entesitis con tratamiento inició con metotrexato subcutáneo, 1 cambio a leflunomida por intolerancia al metotrexato y otro se añadió sulfasalazina al metotrexato. Los 5 pacientes fracasaron a la administración de 2 anti TNF, incluyendo dosis más altas que el tratamiento estándar de estos. En concreto, adalimumab a los sujetos 1, 2 y 3, etanercept 3 veces por semana al sujeto 4 e infliximab en dosis superiores a 10mg/kg a los sujetos 1, 2 y 3. Al sujeto 5 con antecedentes de administración de abatacept, adalimumab, etanercept a dosis regulares. Por lo que subsecuentemente fueron tratados con ustekinumab observando mejoría de los signos y síntomas como artritis, entesitis y dolor, sin observarse efectos adversos graves, obteniendo resultados de seguridad similares al perfil observado en estudios con adultos. <sup>(46)</sup>

Chun-Hua Liao y colaboradores, realizaron una revisión retrospectiva de registros de pacientes menores de 16 años con AIJAE desde abril de 2001 hasta marzo de 2020, en un centro médico de tercer nivel de atención en Taiwán. Reportando una población de 75 paciente, de los cuales 19 (25.3%) se encontraban bajo tratamiento con FARME exclusivamente (Metotrexato 72%, sulfasalazina 41%), mientras que 56 (74.7%) se encontraban con tratamiento de FARME y biológico. De los cuales 39 (69.6%) pacientes utilizaron Etanercept, 16 (28.6%) adalimumab y 1 (1.8%) Abatacept como primera línea de tratamiento. <sup>(47)</sup>

Con posterior investigación de los predictores clínicos de la reducción y posterior interrupción de los agentes biológicos, se clasificaron a los pacientes con FARME mas biológico en 4 subgrupos. 1) Sin reducción de biológicos (n=4), 2) Con reducción de biológico y presentacion de reagudización (n=28), 3) Con reducción del biológico sin reagudización (n=14) y 4) Retiro de biológico exitoso (n=10). En el subgrupo con reducción

de biológico con reagudización, como agente de primera línea 7 (87.5%) pacientes que administraron etanercept y 1 (12.5%) paciente con abatacept. Estos 8 pacientes cambiaron a un agente biológico de segunda línea para mejorar el control de la enfermedad. Utilizando 7 pacientes adalimumab (87.5%) y un paciente abatacept (12.5%) como tratamiento de segunda línea. Se produjo más de un cambio de biológico en tres pacientes y dos de ellos utilizaron tocilizumab como tratamiento de tercera línea. Se observó un brote con presentación de artritis activa en siete pacientes y uno se observó uveítis. Además de que solo un paciente se encontró tuberculosis pulmonar tras 2.5 años de esquema terapéutico con etanercept. El intervalo de tiempo medio para la reducción de los agentes biológicos, después de alcanzar la enfermedad clínica inactiva fue de 0.57 años. <sup>(47)</sup>

La tasa de retiro de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes que sólo recibían FARME (84,2%). Y esto puede estar relacionado con la gravedad variable de la enfermedad (número de articulaciones activas al inicio de la medicación) entre los subgrupos de sólo FARME y FARME más biológico. La incidencia de la afectación poliarticular fue 10 veces mayor en los pacientes que recibieron FARME más biológicos que en los pacientes que sólo recibieron FARME. <sup>(47)</sup>

También se observó que los pacientes con un mayor intervalo de tiempo entre el inicio de la enfermedad y el comienzo de los FARME tenían un mayor riesgo de reagudización durante la retirada de los biológicos. Este hallazgo demostró que un inicio más temprano de los FARME aumentaba la probabilidad de un retiro exitoso del tratamiento, posiblemente debido a la prevención del daño articular crónico e irreversible. <sup>(47)</sup>

Fue así como concluyeron que los pacientes con AIJAE con afectación poliarticular tenían un mayor riesgo de desarrollar enfermedades refractarias y de progresar al uso de biológicos. Los pacientes con un intervalo de tiempo prolongado entre el inicio de la enfermedad y el comienzo de los FARME eran propensos a experimentar una recaída durante la reducción de los biológicos. <sup>(47)</sup>

## 1.8 Remisión o inactividad de la enfermedad.

Una definición precisa de la enfermedad inactiva o en remisión es crucial para la monitorización de los pacientes con AIJAE. Sin embargo, la remisión aún no se ha definido adecuadamente en este grupo. El Colegio Americano de Reumatología lo ha definido, para AIJ poliarticular, oligoarticular y AIJ sistémica. Tal como la ausencia de artritis, ausencia de signos extra articulares, reactantes de fase aguda normales y mejoría de evaluación física. Sin embargo estos criterios no incluyen a la entesitis y la discapacidad axial. <sup>(35)</sup>

Wei y colaboradores. Propusieron una definición de remisión para paciente con AIJAE con la presencia de 6 de los siguientes elementos: evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico con puntuación de 0, sin artritis periférica, sin uveítis ni entesitis, rigidez matutina menor de 15 minutos, sin enfermedad inflamatoria intestinal, VSG menor de 20 mm/hora, Proteína C Reactiva menor de 5 mg/dl. En su serie, solo el 23% de los pacientes se encontraron en remisión sin tratamiento después de 4 años de tratamiento. <sup>(48)</sup>

En el mismo sentido existen los criterios de Wallace que definen la enfermedad clínica inactiva con:

- (1) ausencia de articulaciones con artritis activa.
- (2) ausencia de manifestaciones sistémicas.
- (3) ausencia de uveítis activa.
- (4) VSG o PCR normales (si se analizan ambos, ambos deben estar normales)
- (5) Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad que indique que no hay actividad de la misma. <sup>(47)</sup>

La reagudización de la enfermedad se define como la pérdida de al menos dos elementos de los criterios de Wallace, así como cuando el médico intensifica el tratamiento debido a la elevada actividad de la enfermedad. <sup>(47)</sup>

La remisión clínica con tratamiento se define como una enfermedad inactiva durante un mínimo de 6 meses continuos. <sup>(47)</sup>

La recidiva se define como la reagudización de la enfermedad tras la remisión clínica y la interrupción de los FARME y los productos biológicos durante 2 meses. <sup>(47)</sup>

## 1.9 Curso de la enfermedad y Pronóstico.

La artritis asociada a entesitis es una condición heterogénea y de evolución variable, por lo que su curso es difícil de predecir. (9) Diversos estudios, en particular los estudios previos a la era biológica describían un pronóstico relativamente sombrío para los niños con AIJAE, en particular cuando se consideran las tasas de discapacidad, dolor y remisión. (24)

En una cohorte noruega, a los 15 años de evolución los pacientes tenían un nivel inferior de función física, un peor estado de salud física y de dolor frente a la AIJ poliarticular y oligoarticular. En el seguimiento a 30 años de esa misma cohorte, en el que se compararon subgrupos de ILAR. Sólo el 37% de los pacientes con AAE estaban en remisión sin medicación y el único grupo que se comportó peor que la AIJAE fue la AIJ poliarticular FR+. (49)

Del mismo modo, en un amplio estudio transversal realizado con datos del registro Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), Weiss et al. informaron de que los niños con AAE tenían peor dolor, función (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) y estado de salud que otras formas de AIJ. (50)

En otro sentido, aunado a la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B27 se asocia con enfermedad refractaria, edad avanzada al inicio de la enfermedad, sacroileítis, tenosinovitis, aumento del número de articulaciones activas dentro de los tres primeros años posteriores al inicio de la enfermedad, afectación de pequeñas articulaciones de las extremidades inferiores en niños y un resultado general desfavorable. Los predictores adicionales de enfermedad refractaria incluyen edad avanzada al inicio de la enfermedad, artritis de cadera y tarsitis. (9) Además, los niños que tienen dolor, rigidez y función reducida, se relacionan a enfermedad refractaria, teniendo menos probabilidades de lograr una enfermedad inactiva dentro del primer año después del inicio del tratamiento y tienen tasas más bajas de remisión en general que otras categorías de artritis idiopática juvenil. Se han registrado remisiones en hasta el 44% de los pacientes. Y pueden desarrollar daño articular, principalmente en cadera y articulación sacroilíaca, pero presentan menor involucro que el observado en la espondilitis anquilosante en el adulto. En varios estudios de Taiwán, Alemania y Noruega la positividad del HLA-B27 se asoció a la falta de remisión. (1,9,51)

Por otra parte, los factores de riesgo específicos para el desarrollo de sacroileítis, además de la presencia de HLA-B27, incluyen un mayor número de articulaciones activas y sitios de entesitis al inicio de la enfermedad, artritis de cadera y velocidad de sedimentación elevada. (9)

En un estudio italiano de resonancia magnética en AAE, los primeros predictores de la enfermedad sacroilíaca fueron el número de articulaciones activas de articulaciones y entesitis activas al inicio. (52) En una cohorte noruega de EAA, el alto recuento de articulaciones activas de las articulaciones a los 6 meses predijo la limitación física a los 23 años. (53) Además del recuento articular elevado y la entesitis, otros factores de riesgo para el desarrollo de sacroileítis son los antecedentes familiares, VSG persistentemente elevada y la artritis de cadera. (24)

En la cohorte canadiense de AIJ ReACCh-Out, el diagnóstico de AAE tenía una OR de 0,67 y el de artritis indiferenciada una OR de 0,49 para padecer enfermedad inactiva. (54) Una posible explicación de esta asociación es que la entesitis suele ser un presagio de sacroileítis. De hecho, varios estudios han implicado directamente a la sacroileítis como un indicador de mal pronóstico. (24) En una cohorte taiwanesa de AIJ seguida durante más de 8 años, cualquier signo de sacroileítis (clínico o radiológico) predijo enfermedad activa, ya que ninguno de estos pacientes alcanzó la enfermedad inactiva. (55) Al igual que en la cohorte de Berntson, cualquier signo de sacroileítis (OR 4,1), entesitis (OR 2,4) o artritis de cadera (OR 2,1) aumentó el riesgo de enfermedad persistente. En el caso de la sacroileítis el 84% mostraba una enfermedad activa. (51) Sin embargo, en una cohorte francesa de AIJAE seguida durante 5 años, la prevalencia de la enfermedad axial y la sacroileítis se distribuyeron por igual entre los sexos. (56)

Varios estudios han examinado la influencia de la positividad del HLA-B27, sexo y su interacción en la presencia de sacroileítis y más directamente, en el pronóstico. En un estudio de Berntson et al. que se centró en el HLA-B27 en todas las categorías de AIJ en una cohorte nórdica, la positividad del HLA-B27 se asoció con signos clínicos de sacroileítis (incluyendo dolor de espalda inflamatorio, dolor sacroilíaco y de nalgas), entesitis y tenosinovitis en los niños, pero no en las niñas. (51) En una cohorte noruega de EAA seguida durante 15 años, el sexo masculino también se asoció con el desarrollo de una disminución de la movilidad de la columna vertebral (prueba de Schober anormal) en el 67% de 36 niños frente al 37% de 19 niñas. (53)

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La artritis idiopática juvenil asociada a entesitis es una enfermedad autoinmune, que inicia su manifestación en la infancia. Caracterizada por artritis, entesitis, enfermedad axial y asociación con la presencia de HLA-B27. Su incidencia y prevalencia exacta son desconocidas, pese a que representa entre el 10 y 19% de niños clasificados con artritis idiopática juvenil. Aunado a un perfil clínico establecido, pero con una evolución silente, progresiva y crónica que incluso trasciende la infancia e involucra otras etapas de la vida. No obstante, no se cuenta con un perfil epidemiológico de esta entidad, por lo que es de suma importancia conocer su epidemiología, el espectro clínico y paraclínico que presenta nuestra población pediátrica, así como la evolución misma de la enfermedad y la respuesta a las diversas opciones terapéuticas existentes.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las características de los pacientes con artritis idiopática juvenil asociada a entesitis del Instituto Nacional de Pediatría?

## **4. JUSTIFICACIÓN.**

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática más frecuente en los niños. Representa a un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos que comparten la manifestación clínica de la artritis, de las cuales la AIJ asociada a la entesitis se caracteriza por la presencia de artritis, entesitis, enfermedad axial y positividad del HLA-B27. Mostrando una evolución progresiva, insidiosa y crónica. Lo que influye en la complejidad de su diagnóstico y terapéutica.

A nivel internacional no se cuenta con una epidemiología consolidada sobre esta enfermedad, ya que en su mayoría son estudios con muestras poblacionales pequeñas, no estadísticamente significativas o solo reportes de casos. México no es la excepción a esta realidad, por lo que no contamos con datos epidemiológicos recientes o descriptivos sólidos de esta patología, lo que podría infraestimar a la artritis relacionada a entesitis en nuestra población infantil. Por ende, es importante identificar y analizar a los pacientes con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría para conocer la epidemiología, el universo clínico presentado, así como la terapéutica empleada y su respuesta a la misma. Permitiendo conocer el espectro en nuestra población infantil para así cotejar contra lo descrito a nivel internacional. Si bien es cierto que este estudio se limita a una población de un centro de referencia y atención de tercer nivel nacional, se esperaría que los datos y resultados obtenidos den lugar a bases para extrapolación a la población infantil mexicana.

De la misma manera el conocer la situación actual de nuestra población, nos permitirá el plantear nuevas líneas de investigación en el sentido de diagnóstico oportuno, abordajes diagnósticos eficientes y evaluación de las terapéuticas utilizadas. Generando bases para el desarrollo de ensayos clínicos en pro de otorgar una mejor atención a este sector específico de la población pediátrica.



## **5. OBJETIVO.**

### **5.1. Objetivo general.**

Describir las características epidemiológicas, clínicas, paraclínicas y terapéuticas de los pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil asociada a entesitis en el servicio de Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2013 al 28 de febrero de 2022.

### **5.2. Objetivos específicos**

- a) Describir la frecuencia de la artritis idiopática juvenil (AIJ) asociada a entesitis.
- b) Describir los criterios diagnósticos más frecuentes en los pacientes con AIJ asociado a entesitis.
- c) Describir los métodos diagnósticos confirmatorios utilizados.
- d) Describir la evolución clínica de los pacientes con AIJ asociada a entesitis.
- e) Describir la terapéutica utilizada en los pacientes; la respuesta a la misma y los efectos secundarios que se hayan suscitado.
- f) Describir las complicaciones presentadas durante la evolución de los pacientes con AIJ asociada a entesitis.
- g) Describir el pronóstico de los pacientes con AIJ asociada a entesitis.
- h) Describir la mortalidad relacionada con AIJ asociada a entesitis como causa principal o secundaria.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. Diseño del estudio:**

Estudio de tipo descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo.

### **6.2. Universo de estudio:**

Pacientes del servicio de Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría que ostenten el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil asociado a entesitis; con seguimiento clínico y bajo tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero 2013 a febrero de 2022.

#### **6.2.1 Criterios de inclusión:**

Todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil asociado a entesitis en el periodo comprendido de enero de 2013 a febrero 2022 del servicio de Inmunología clínica pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

#### **6.2.2 Criterios de exclusión:**

Expedientes de pacientes que no cuenten con diagnóstico establecido de artritis idiopática juvenil asociado a entesitis.

Expedientes que no cuenten con todas las variables en estudio y necesarias para el análisis estadístico de este estudio.

Expedientes de pacientes con el diagnóstico mencionado que se encuentren incompletos.

### 6.2.3 Criterios de eliminación:

No aplicables en este estudio.

### 6.3. Selección de sujetos:

Se elegirán expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico establecido de artritis idiopática juvenil asociado a entesitis, que cuenten con seguimiento clínico y tratamiento establecido en el servicio de inmunología clínica pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 01 de enero de 2013 al 28 de febrero de 2022.

## 7. TABLA DE VARIABLES.

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas, relacionado a órganos sexuales.	Cualitativa nominal. Dicotómica.	0.Femenino. 1.Masculino.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, animales o vegetales.	Cuantitativa discreta.	1. 1 año. 2. 2 años. 3. 3 años. 4. 4 años. 5. 5 años. 6. 6 años. 7. 7 años. 8. 8 años. 9. 9 años. 10. 10 años. 11. 11 años. 12. 12 años. 13. 13 años. 14. 14 años. 15. 15 años. 16. 16 años. 17. 17 años. 18. 18 años.
Edad de inicio de presentación de síntomas.	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro con respecto al tiempo que ha vivido una persona y la manifestación reveladora de una enfermedad.	Cuantitativa discreta.	1. 1 año. 2. 2 años. 3. 3 años. 4. 4 años. 5. 5 años. 6. 6 años. 7. 7 años. 8. 8 años. 9. 9 años. 10. 10 años. 11. 11 años. 12. 12 años. 13. 13 años. 14. 14 años.

			15. 15 años. 16. 16 años.
Tiempo de retraso en el diagnóstico.	Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro, y cuya unidad en el sistema internacional es el segundo. Aplicándolo al acto de determinar el carácter de una enfermedad mediante el examen de sus signos.	Cuantitativa discreta.	1. 1 mes 2. 2 meses 3. 3 meses 4. 4 meses 5. 5 meses 6. 6 meses 7. 7 meses 8. 8 meses 9. 9 meses 10. 10 meses 11. 11 meses 12. 1 año 13. 2 años. 14. 3 años 15. 4 años 16. 5 años 17. 6 años 18. 7 años 19. 8 años 20. 9 años 21. 10 años 22. 11 años 23. 12 años 24. 13 años 25. 14 años 26. 15 años 27. 16 años
<b>Cuadro clínico.</b>			
Artritis	Enfermedad crónica de las articulaciones con inflamación de la membrana sinovial que persiste durante al menos 6 semanas; que es observada por un médico y que no se debe a trastornos mecánicos u otras causas identificables. Presentando deformidad progresiva de los huesos.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Número de articulaciones involucradas.	Expresión de una cantidad con relación a su unidad de articulaciones que pueden ser evaluadas individualmente y que clínicamente se consideran como articulaciones separadas con presencia de derrame articular, limitación de la movilidad con dolor o molestia a nivel articular. Estableciendo patrón oligoarticular con involucro menor de 4 articulaciones y poliarticular mayor de 4 articulaciones.	Cualitativa ordinal	1. Oligoarticular 2. Poliarticular.

Patrón de artritis.	Inflamación de las articulaciones de correspondencia entre órganos pares o impares en el cuerpo de una planta o de un animal respecto a un plano.	Cualitativa nominal	0. No aplica. 1. Simétrico. 2. Asimétrico.
Articulaciones con involucro con artritis	Unión de un hueso con otro que puede ser fija o móvil con inflamación de las mismas.	Cualitativa nominal.	0. Ninguna 1. Hombro (Glenohumeral, subdeltoidea) 2. Codo (húmero radial, húmero cubital, radiocubital proximal) 3. Muñeca (Carpó) 4. Interfalangica proximal. 5. Interfalangica distal 5. Cadera (Coxofemoral) 6. Rodilla (Patelofemoral) 7. Tobillo (Tibioperoneaastragalina, tibioperonea) 8 . Pies (supra astagalina, astragalo tarsiana, calcanea cuboidea, cuneonavicular, intercuneiforme, cubo-cuneana, tarsometatarsianas) 9. Metatarsofalangicas. 10. Interfalángicas del pie.
Entesitis	Inflamación de la inserción muscular, tendinosa, ligamentosa o fascia al hueso.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente 1. Presente.
Número de entesitis involucrado	Expresión de una cantidad con relación a su unidad de sitios con inflamación de la inserción muscular, tendinosa, ligamentosa o fascia al hueso y que pueden ser evaluadas individualmente, Estableciendo como patrón oligoentesis con involucro menor de 4 sitios de entesis y polientesis mayor de 4 sitios de entesis.	Cualitativa ordinal.	1. Oligoentesis 2. Polientesis
Patrón de entesitis	Inflamación de la inserción muscular, tendinosa, ligamentosa o fascia al hueso con correspondencia entre órganos pares o impares en el cuerpo de un animal respecto a un plano.	Cualitativa ordinal.	0. No aplica. 1. Simétrico. 2. Asimétrico.
Sitios anatómicos de entesitis.	Lugar determinado de inflamación de la inserción muscular, tendinosa, ligamentosa o fascia al hueso	Cualitativa nominal.	0. Ninguno. 1. Fascia plantar. 2. Tendon de Aquiles. 3. Rotula. 4. Tuberosidad tibial. 5. Trocanter mayor. 6. Tuberosidad isquiatica.

			<p>7. Espina iliaca anterior y superior.</p> <p>8. Cresta iliaca.</p> <p>9. Costocondrales.</p> <p>10. Apofisis espinosas vertebrales cervicales, toracicas y lumbares.</p> <p>11. Mangüito rotador.</p> <p>12. Epicondilo medial y lateral del codo.</p>
Sintomatología con Involucro axial	Conjunto de los síntomas de una enfermedad que abarca, incluye y/o comprende lo perteneciente o relativo al eje.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Fiebre	Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y respiración.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Pérdida ponderal	Padecer un daño, ruina o disminución de lo perteneciente o relativo al peso.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Debilidad muscular	Falta de vigor o fuerza física; perteneciente o relativo a los músculos.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Fatiga	Molestia ocasionada por un esfuerzo más o menos prolongado o por otras causas, y que en ocasiones produce alteraciones físicas.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Adenomegalias.	Crecimiento de cada uno de los órganos intercalados en el trayecto de los vasos linfáticos, que actúan como filtros para la linfa y en la maduración de los linfocitos.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Uveítis anterior.	Inflamación de la túnica úvea o de dos estructuras del polo anterior del globo ocular: el iris y el cuerpo ciliar.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Inflamación intestinal	Alteración patológica perteneciente o relativo a los intestinos, caracterizada por trastornos de la circulación de la sangre y frecuentemente, por aumento de calor, enrojecimiento, hinchazón y dolor.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>
Lesion de válvula aórtica	Daño o detrimento corporal causado por una herida, golpe o enfermedad del pliegue membranoso que se encuentra entre el ventrículo izquierdo del corazón y cayado aórtico que impide el retroceso de la sangre que circula por estas estructuras.	Cualitativa dicotómica	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Presente.</p>

Trastornos de la conducción cardiaca	Alteración en la acción y efecto de conducir un estímulo eléctrico fisiológico perteneciente o relativo al corazón.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Alteración en pruebas pulmonares.	Acción de perturbar o trastornar análisis médico perteneciente o relativo a los pulmones.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Amiloidosis	Grupo heterogéneo de enfermedades que consisten en el depósito patológico de una proteína con un plegamiento anormal en distintos órganos y sistemas, alterando su funcionamiento.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Subluxación atlantoaxial.	Acción o efecto de sacar un hueso de su lugar como acción secundaria de la primera y segunda vértebras cervicales.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
<b>Criterios de ILAR</b>			
Artritis persistente mayor de 6 semanas y entesitis.	Enfermedad crónica de las articulaciones con inflamación de la membrana sinovial que persiste durante al menos 6 semanas; que es observada por un médico y que no se debe a trastornos mecánicos u otras causas identificables. Presentando deformidad progresiva de los huesos.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Artritis o entesitis	Artritis: Inflamación de una articulación o limitación de la amplitud de los movimientos articulares con dolor o sensibilidad articular, que persiste durante al menos 6 semanas, es observada por un médico y no se debe a trastornos principalmente mecánicos o a otras causas identificables.  Entesitis: Sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia al hueso.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Inicio de la artritis en un varón de más de 6 años	Inflamación de una articulación o limitación de la amplitud de los movimientos articulares con dolor o sensibilidad articular, que persiste durante al menos 6 semanas, es observada por un médico y no se debe a trastornos principalmente mecánicos o a otras causas identificables en varones mayores de 6 años.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.

Presencia o antecedentes de sensibilidad en la articulación sacroilíaca y/o dolor inflamatorio lumbosacro	Dolor espinal lumbosacro en reposo con rigidez matinal que mejora con el movimiento.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Presencia de antígeno HLA-B27	Antígeno de superficie de clase I codificado en el locus B del complejo principal de histocompatibilidad humano en el brazo corto del cromosoma 6 y que presenta péptidos endógenos procedentes de la degradación de proteínas en el núcleo o citosol celular a los linfocitos T citotóxicos. Fuertemente asociado a enfermedades autoinmunitarias.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Uveítis anterior aguda sintomática.	Inflamación de la túnica úvea o de dos estructuras del polo anterior del globo ocular: el iris y el cuerpo ciliar.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Antecedentes familiares de autoinmunidad de primer grado	Acción, dicho o circunstancia que sirve para comprender o valorar hechos posteriores pertenecientes o relativos a la familia que comparte el 50% de sus genes con una persona concreta y relacionado a respuesta inmunitaria del organismo contra alguno de sus propios componentes con sus propios componentes.	Cualitativa nominal.	0. Ausente. 1. Espondilitis anquilosante. 2. Artritis relacionada con entesitis. 3. Sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal. 4. Síndrome de Reiter. 5. Uveítis anterior aguda.
<b>Criterios PRINTO</b>			
Artritis periférica persistente por al menos 6 semanas y entesitis	Artritis que afecta a las articulaciones periféricas: codo, manos/muñeca, cadera, rodillas, pies (por ejemplo, la sacroileítis no se cuenta como artritis periférica), con afección mínima de 6 semanas.  Entesitis: Sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia al hueso.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Artritis o entesitis más 3 meses de dolor lumbar inflamatorio y sacroileítis en estudio de imagen	Artritis que afecta a las articulaciones periféricas: codo, manos/muñeca, cadera, rodillas, pies (por ejemplo, la sacroileítis no se cuenta como artritis periférica), con afección mínima de 3 meses.  Entesitis: Sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia al hueso.	Cualitativa dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.

	<p>Sacroileítis: (En radiografía): Sacroileítis radiográfica bilateral de grado 2 o de grado 3</p> <p>Sacroilitis: (En RM):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edema de la médula ósea (BMO) en una secuencia ponderada en T2 (criterio obligatorio) sensible al agua libre (como la recuperación de inversión de tau corta (STIR) o la T2FS) o realce de contraste de la médula ósea en una secuencia ponderada en T1 (como la T1FS post-Gadolinio).</li> <li>2. La inflamación debe estar claramente presente y localizada en una zona anatómica típica (hueso subcondral).</li> <li>3. El aspecto de la RM debe ser altamente sugestivo de EspA.</li> </ol>		
<p>Artritis o entesitis más 2 de los siguientes:</p>	<p>Artritis que afecta a las articulaciones periféricas: codo, manos/muñeca, cadera, rodillas, pies (por ejemplo, la sacroileítis no se cuenta como artritis periférica), con afección mínima de 6 semanas.</p> <p>Entesitis: Sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia al hueso.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>0. Ausente.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. + Sensibilidad de la articulación sacroilíaca + Dolor lumbar inflamatorio.</li> <li>2. + Sensibilidad de la articulación sacroilíaca + presencia de antígeno HLA-B27</li> <li>3. + Sensibilidad de la articulación sacroilíaca + uveítis anterior aguda (sintomática)</li> <li>4. + Sensibilidad de la articulación sacroilíaca + Historia familiar de primer grado de espondiloartropatía.</li> <li>5.+ Dolor lumbar inflamatorio + presencia de antígeno HLA-B27</li> <li>6.+ Dolor lumbar inflamatorio + uveítis anterior aguda (sintomática)</li> <li>7.+ Dolor lumbar inflamatorio + Historia familiar de primer grado de espondiloartropatía.</li> <li>8. + presencia de antígeno HLA-B27 + uveítis anterior aguda (sintomática)</li> <li>9. + presencia de antígeno HLA-B27 + Historia familiar</li> </ol>



			de primer grado de espondiloartropatía. 10.+ uveítis anterior aguda (sintomática) + Historia familiar de primer grado de espondiloartropatía.
<b>Estudios de laboratorio.</b>			
Biometría hemática	Estudio de laboratorio que analiza las tres líneas celulares de la sangre.	Cualitativa ordinal.	<p>0. Normal</p> <p>1. Leucopenia. (1 mes: &lt;5,000 x10<sup>3</sup>/μL) (6 meses:&lt;6,000x10<sup>3</sup>/μL) (1 año: &lt;6,000 x10<sup>3</sup>/μL) (2 años: &lt;6,000 x10<sup>3</sup>/μL) (4 años: &lt;5,500 x10<sup>3</sup>/μL) (6 años: &lt;5,000 x10<sup>3</sup>/μL) (8 años: &lt;4,500 x10<sup>3</sup>/μL) (10 años:&lt;4,500 x10<sup>3</sup>/μL) (16 años: &lt;4,500x10<sup>3</sup>/μL) (21 años: &lt;4.500x10<sup>3</sup>/μL)</p> <p>2. Leucocitosis. (1 mes: &gt;19,500 x10<sup>3</sup>/μL) (6meses:&gt;17,500x10<sup>3</sup>/μL) (1 año: &gt;17,500 x10<sup>3</sup>/μL) (2 años:&gt;17,000 x10<sup>3</sup>/μL) (4 años:&gt;15,500 x10<sup>3</sup>/μL) (6 años:&gt;14,500 x10<sup>3</sup>/μL) (8 años:&gt;13,500 x10<sup>3</sup>/μL) (10años:&gt;13,500x10<sup>3</sup>/μL) (16años:&gt;13,000x10<sup>3</sup>/μL) (21años:&gt;11.000x10<sup>3</sup>/μL)</p> <p>3. Anemia. (1 mes:Hb &lt;10.7 g/dl) (2 meses:Hb &lt;9.4 g/dl) (6 meses:Hb &lt;11.1 g/dl) (6-24 meses:Hb &lt;10.5 g/dl) (2-6 años:Hb &lt;11.5 gd/dl) (6-12 años:Hb &lt;11.5 g/dl) (12-18 años: Hombres: &lt;13g/dl // Mujeres: &lt;12g/dl)</p> <p>4. Policitemia. (1 mes:Hb &gt;13.9g/dl,Hto &gt;44%) (2 meses:Hb &gt;11.2g/dl,Hto &gt;35%) (6 meses:Hb &gt;12.6g/dl, Hto &gt;36%) (6-24meses:Hb&gt;12.0g/dl,Hto &gt;36%) (2-6 años:Hb&gt;12.5 gd/dl, Hto &gt;37%) (6-12 años:Hb&gt;13.5 g/dl, Hto&gt;35%) (12-18 años: Hombres: &gt;14.5g/dl,Hto&gt;36% // Mujeres: &gt;14g/dl,Hto&gt;37%)</p> <p>5. Trombocitopenia. (1 mes: &lt;180,000 x10<sup>3</sup>/μL) (2 meses: &lt;180,000 x10<sup>3</sup>/μL) (6-24meses:&lt;150,000 x10<sup>3</sup>/μL) (2-6 años: &lt;150,000 x10<sup>3</sup>/μL) (6-12 años:&lt;150,000 x10<sup>3</sup>/μL) (12-18 años: &lt;150,000 x10<sup>3</sup>/μL)</p> <p>6. Trombocitosis. (1 mes: &gt;327,000 x10<sup>3</sup>/μL) (2 meses: &gt;350,000 x10<sup>3</sup>/μL)</p>

			(6-24 meses: >350,000 x10 <sup>3</sup> /μL) (2-6 años: >350,000 x10 <sup>3</sup> /μL) (6-12 años: >350,000 x10 <sup>3</sup> /μL) (12-18 años: >350,000 x10 <sup>3</sup> /μL)  7. Sin datos.
Velocidad de sedimentación.	Estudio de laboratorio que mide la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos, provenientes de una muestra de sangre periférica, en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora.	Cuantitativa continua.	0. Sin datos. 1. <14 mm/hora (Normal). 2. >14 mm/hora (Positivo).
Proteína C reactiva.	Estudio de laboratorio que cuantifica una proteína plasmática circulante sintetizada por el hígado, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. Miembro de la clase de reactivos de fase aguda o proteína de fase aguda. Su medición sirve para determinar el proceso de una enfermedad o la efectividad del tratamiento.	Cuantitativa continua.	0. Sin datos. 1. 0.01-0.35 mg/l (0-1mes) Rango normal. 2. > 0.35 mg/dl (0-1mes) Positiva. 3. 0.07-0.8 mg/dl (2 meses-99 años) Rango normal. 4. >0.8 mg/dl (2 meses-99 años) Positivo.
Anticuerpo antinuclear (ANA)	Estudio de laboratorio que analiza y cuantifica auto anticuerpos que tienen como objetivo el contenido del núcleo celular. Analiza el patrón y cuantifica la cantidad de autoanticuerpos.	Cualitativa ordinal.	0. Negativo. 1. + 2. ++ 3. +++ 4. ++++
Anticuerpo antinuclear (ANA)	Estudio de laboratorio que analiza y cuantifica auto anticuerpos que tienen como objetivo el contenido del núcleo celular. Analiza el patrón y cuantifica la cantidad de autoanticuerpos.	Cualitativa nominal.	0. Negativo. 1. Homogeneo. 2. Homogeneo compacto. 3. Homogeneo delineado. 4. Homogeneo difuso. 5. Periferico. 6. Moteado. 7. Moteado fino. 8. Moteado grueso. 9. Centromerico. 10. Nucleolar. 11. Laminar/Nuclear. 12. Centriolar. 13. Citoplasmatico. 14. Mitocondrial. 15. Sin datos.
Factor reumatoide (FR)	Estudio de laboratorio que cuantifica al autoanticuerpo del tipo IgM producido contra la porción FC de la IgG. El cual se encuentra elevado en sangre en presencia de ciertas enfermedades reumáticas y en algunas infecciones crónicas.	Cuantitativa continua.	0. Sin datos 1. <15 IU/ml, Normal. 2. >15 IU/ml, Positivo.

Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)	Estudio de laboratorio que analiza y cuantifica auto anticuerpos que tienen como objetivo el péptido citrulinado cíclico. Analiza la presencia y su concentración.	Cuantitativa continua.	0. Sin datos. 1. < 5.0 U/ml Negativo. 2. >5.0 U/ml Positivo.
HLA-B27	Antígeno de superficie de clase I codificado en el locus B del complejo principal de histocompatibilidad humano en el brazo corto del cromosoma 6 y que presenta péptidos endógenos procedentes de la degradación de proteínas en el núcleo o citosol celular a los linfocitos T citotóxicos. Fuertemente asociado a enfermedades autoinmunitarias.	Cualitativa dicotómica	0. Negativo 1. Positivo 2. Sin datos.
<b>Estudios de imagen.</b>			
Radiografía.	Procedimiento para hacer fotografías del interior de un cuerpo por medio de rayos X.	Cualitativa nominal.	0. Sin datos 1. Inflamación de tejidos blandos periarticulares. 2. Derrame periarticular. 3. Osteopenia periarticular. 4. Estrechamiento del espacio articular. 5. Osteopenia periarticular. 6. Quistes subcondrales. 7. Esclerosis subcondral. 8. Erosion articular. 9. Anquilosis. 10. Entesofito. 11. Sacroileítis. 12. Normal.
Ultrasonido.	Sonido cuya frecuencia de vibraciones es superior al límite perceptible por el oído humano. Tiene muchas aplicaciones industriales y se emplea en medicina.	Cualitativa nominal.	0. Sin datos. 1. Derrame articular. 2. Hipertrofia sinovial. 3. Sinovitis. 4. Tenosinovitis. 5. Tendinitis. 6. Entesitis. 7. Bursitis.
Resonancia magnética.	Técnica que, basada en el fenómeno que se produce al coincidir la frecuencia propia de un sistema mecánico, eléctrico, etc con la frecuencia de una excitación externa que obtiene imágenes internas del organismo, especialmente con fines diagnósticos.	Cualitativa nominal.	0. Sin datos. 1. Edema de médula ósea. 2. Capsulitis. 3. Sinovitis. 4. Entesitis. 5. Sacroileítis unilateral. 6. Sacroileítis bilateral. 7. Lesión cartilaginosa. 8. Erosiones oseas. 9. Inflamación de tejidos blandos. 10. Esclerosis

			11. Erosión. 12. Anquilosis. 13. Metaplasia ósea. 14. Normal.
Índice de actividad	Indicio o señal del efecto que causa un agente sobre algo.	Cuantitativa continua.	0. 0 1. 0.5 2. 1 3. 1.5 4. 2 5. 2.5 6. 3 7. 3.5 8. 4 9. 4.5 10. 5 11. 5.5 12. 6 13. 6.5 14. 7 15. 7.5 16. 8
<b>Terapéutica.</b>			
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos, grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Todos ejercen sus efectos por acción de inhibición de la enzima ciclooxigenasa.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
Corticoesteroides	Variedad de hormonas del grupo de los esteroides y sus derivados, con efectos glucocorticoides y mineralocorticoides.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
Sulfasalazina	Fármaco que pertenece al grupo de las sulfonamidas, al contener azufre, y es un derivado de la mesalazina. Se utiliza principalmente como agente antiinflamatorio, no se considera analgésico.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
Mesalazina.	Fármaco que pertenece al grupo de los salicilatos, químicamente es ácido 5 aminosalicílico. Es uno de los dos componentes de otro fármaco: Sulfasalazina y es el que realmente es efectivo.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.

Metotrexato	Análogo estructural del ácido fólico. Funciona como antagonista del ácido fólico, ya que es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa, impidiendo la formación del tetrahidrofolato, que cataliza un paso clave en el metabolismo del ácido fólico al regular la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
Micofenolato de mofetilo.	Agente inmunosupresor éster del ácido micofenólico, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato deshidrogenasa: inhibe, por tanto, síntesis de novo del nucleótido guanosina, no incorporándose al ADN.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
Hidroxicloroquina.	Antirreumático de acción lenta y antipalúdico.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
Leflunomida	Inhibidor selectivo de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa con efecto de inmunosupresión.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
<b>Anti-TNF</b>			
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal anti TNF .	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
Etanercept	Anticuerpo monoclonal anti TNF .	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento.

			4. 4ta línea de tratamiento.
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF .	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
<b>Inhibidores de células T</b>			
Abatacept	Anticuerpo modificado que interviene con la actividad inmunología de las células T, ya que es una proteína de fusión compuesta por la region Fc de IgG1 fusionada al dominio extracelular del receptor proteico CTLA-4.	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
<b>Anti-IL-6</b>			
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal antagonista de IL-6	Cualitativa nominal.	0. Sin administración. 1. 1era línea de tratamiento. 2. 2nda línea de tratamiento. 3. 3era línea de tratamiento. 4. 4ta línea de tratamiento.
<b>Combinacion de tratamiento.</b>			
Combinación de Tratamientos.	Acción o efecto de unir o mezclar medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.	Cualitativa nominal.	0. Ninguna 1. AINEs exclusivamente. 2. AINEs + FARME. 3. AINEs + ANTI-TNF. 4. AINEs + ANTI-IL6. 5. AINEs + INHIBIDOR DE LINFOCITOS T. 6. AINEs + FARME + ANTI-TNF 7. AINEs + FARME + INHIBIDOR DE CÉLULAS T. 8. AINEs + FARME + GLUCOCORTICOIDE. 9. FARME EXCLUSIVAMENTE. 10. FARME + ANTI-TNF. 11. FARME + ANTI-IL6. 12. FARME + INHIBIDOR DE LINFOCITOS T. 13. ANTI-TNF exclusivamente. 14. ANTI-IL6 exclusivamente. 15. INHIBIDOR DE LINFOCITOS T exclusivamente.

Pronóstico			
Número de articulaciones activas al inicio de la enfermedad.	Expresión de una cantidad con relación a su unidad del espacio que es ocupado de las articulaciones con inflamación de la membrana sinovial que persiste durante al menos 6 semanas; que es observada por un médico y que no se debe a trastornos mecánicos u otras causas identificables.	Cuantitativa discreta.	0. 0 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 5 6. 6 7. 7...
Número de sitios con entesitis al inicio de la enfermedad.	Expresión de una cantidad con relación a su unidad del espacio que es ocupado por inflamación y sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia al hueso.	Cuantitativa discreta	0. 0 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4...
Artritis de cadera	Inflamación de la articulación coxofemoral.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente
Sacroileítis.	Presencia de sensibilidad a la compresión directa sobre las articulaciones sacroilíacas.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente
Remisión o Inactividad de la enfermedad.			
Remisión / Inactividad	Acción y efecto de remitir o remitirse o ceder o perder parte de su intensidad.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente
Reagudización de la enfermedad.	Dicho de una enfermedad que alcanza de pronto extrema intensidad.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente
Remisión clínica con tratamiento	Acción y efecto de perder parte de su intensidad una enfermedad mediante el conjunto de medios que se emplean para curar o aliviarla.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente
Recidiva de la enfermedad.	Estado producido en un ser vivo por la alteración de la función de uno de sus órganos o de todo el organismo que presenta reaparición algún tiempo después de padecida.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente
Enfermedad refractaria.	Estado producido en un ser vivo por la alteración de la función de uno de sus órganos o de todo el organismo que resiste la acción terapéutica.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente
Tuberculosis latente			
Tuberculosis latente	Enfermedad infecto contagiosa, oculta, escondida o aparentemente inactiva. De los humanos y de otras especies animales producida por el bacilo de Koch	Cualitativa dicotómica	0. No presente. 1. Presente. 2. Sin datos.
Mortalidad			
Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada.	Cualitativa dicotómica	0. No presente 1. Presente

## 8. TAMAÑO DE MUESTRA.

Comprenderá todos los expedientes de los pacientes concernientes al Instituto Nacional de Pediatría que cumplan los criterios de inclusión establecidos y previamente comentados en el periodo comprendido del 01 de enero de 2013 al 28 de febrero de 2022; de los cuales se llevará a cabo un muestreo por conveniencia.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Con las variables del estudio seleccionadas; se elaborará base de datos en programa Excel versión 16.61.1 de Microsoft Office® para Mac. Posteriormente se exportará al programa estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 28, con el que se realizarán los análisis descriptivos de las variables en estudio, las variables cuantitativas se presentarán en medidas de tendencia central y dispersión y las variables cualitativas se presentarán en porcentajes o proporciones. Subsecuentemente los resultados conclusivos del estudio se presentarán en tablas y/o gráficos.

## 10. RESULTADOS.

Se analizaron expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que ostentaban el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil Asociada a Entesitis (AIJAE) del servicio de inmunología clínica pediátrica en el periodo de enero de 2013 a febrero de 2022. Obteniendo un total de 45 expedientes, de los cuales 7 de estos contenían variables de forma incompleta, 3 aún no contaban con diagnóstico establecido de AIJAE y uno correspondía a paciente con diagnóstico de AIJ poliarticular factor reumatoide positivo y sobre posición con entesitis, por lo que estos fueron excluidos para el análisis estadístico en este estudio. De esta manera, un total de 34 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión previamente puntualizados. Involucrando una población originaria de la ciudad de México y de 7 estados de la república mexicana.

De nuestra población en estudio se documentó una frecuencia masculina de 24 pacientes [70.6%] y 10 femeninas [29.4%]; estableciendo una relación Hombre : Mujer de 2.4:1.

Con respecto al inicio de la sintomatología se reporta una media de  $10.4 \pm 3.5$  años [IC 95%], edad al diagnóstico de  $12.8 \pm 3.2$  años [IC 95%] y retraso de diagnóstico de  $32 \pm 25$  meses [IC 95%].

En lo que respecta al cuadro clínico se presentó artritis en el 97.0 %; [Hombres 70.5%, Mujeres 26.5%]. Afección oligoarticular [76.4%], poliarticular [20.6%], patrón simétrico [47%] y asimétrico [50%]. Ver Ilustración 3.

Así como involucro de articulaciones como patelofemoral [72.7%], coxofemoral [54.5%] y tibiaperoneoastagalina [33.3%], resto de resultados en ilustración 1. ver

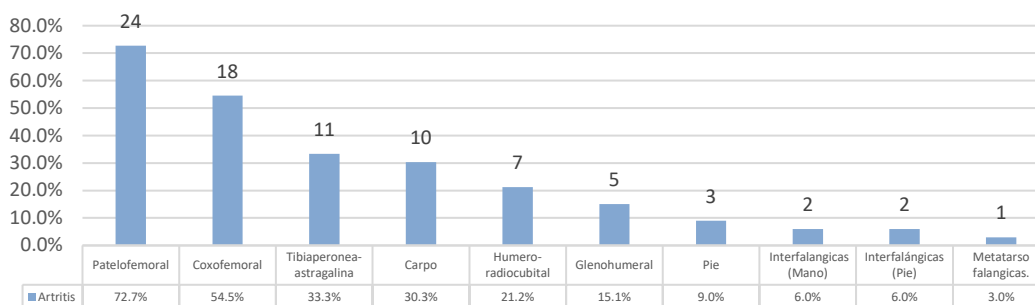


Ilustración 1. Afección articular con artritis



Respecto a la entesitis se observó presencia en el 88.3% [Hombres 61.8%, Mujeres 26.5%] oligoentesitis en el 100% con patrón simétrico [66.6%] y asimétrico [33.4%].

Mostrando afección a nivel de tendón calcáneo o tendón de Aquiles [33.3%], tendón rotuliano [20%], región tendinaria plantar [20%], área tendinaria trocantérica mayor [14.7%] y región tendinaria de apófisis espinosas vertebrales [14.7%], resto de resultados ver *Ilustración 2*.

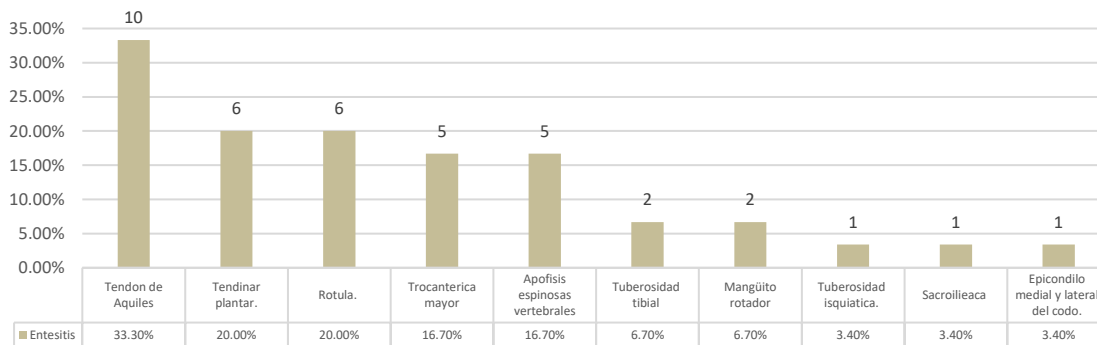


Ilustración 2. Afección tendinosa por entesitis

En conjunto con las manifestaciones extra articulares se encontró afección axial en el 79.4% [Hombres 50%, Mujeres 29.4%], pérdida ponderal inespecífica [23.5%], fiebre [17.6%], uveítis anterior [11.8%], sensación de debilidad muscular [8.8%], astenia [5.9%], enfermedad inflamatoria intestinal [2.9%] y trastorno de conducción cardíaca [2.9%]. Ver *Ilustración 3*

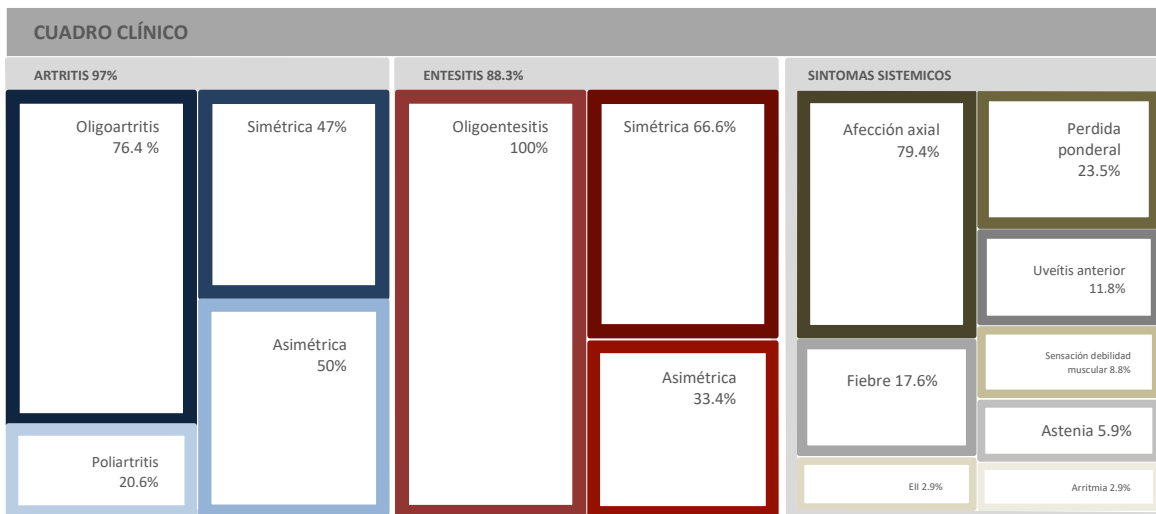


Ilustración 3. Cuadro clínico

Referente a los hallazgos de resultados paraclínicos iniciales se reportó trombocitosis [52.9%, Media 493,222 ± 124,510/uL], VSG positiva (>14mm/1hr) [64.7%, media 40 ± 12.78 mm/1hr], PCR positiva (>0.8mg/dl) [52.9%, media 5.61 ± 4.04 mg/dl], ANA negativo [61.8%], positivo [29.4%] y sin datos [8.8%]. Con patrón de inmunofluorescencia moteado [70%], homogéneo [20%] y citoplasmático [10%].

Por otra parte, los hallazgos en HLA-B27 fueron positivos en el 73.6% [Hombre 64.8%, Mujeres 8.8%], negativo [17.6%] y sin resultado disponible [8.8%]. Otras variables en correlación a este se muestran en *Ilustración 4*.

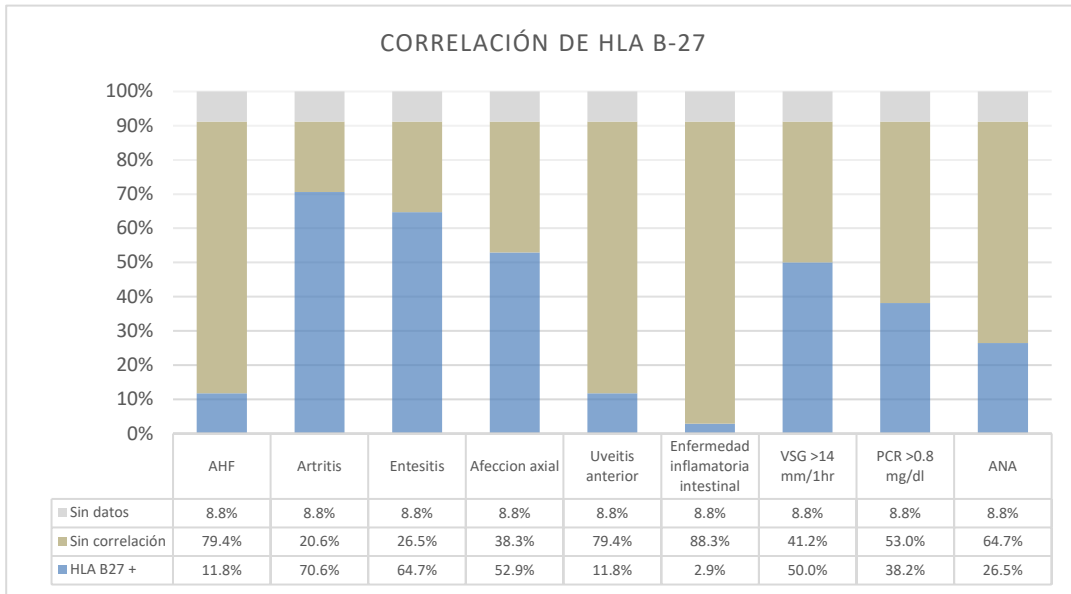


Ilustración 4. Correlación con HLA-B27

En la misma perspectiva, anticuerpo antinucleares (ANA) se encontraron positivos en el 38.2% [Hombres 26.5 %, mujeres 11.7%]. En correlación con artritis en el 35.3% [oligoarticular 32.3%, poliarticular 3%]. Entesitis en el 38.2% [polientesitis 35.3%, oligentesitis 2.9 %] y uveítis anterior en el 8.8%.

Con respecto a estudios de imagen se detectaron 14 radiografías sacroiliacas con una presencia de esclerosis sub condral en el 78.6% y estrechamiento del espacio articular en el 50%. Mientras que solo se encontró un único reporte de ultrasonido articular con resultado de tendinitis. Por último, se localizaron 11 reportes de resonancia magnética sacroileaca con hallazgos como sacroileítis bilateral en el 81.8% y esclerosis sub condral en el 36.4%.

En razón a los criterios diagnósticos de ILAR y PRINTO se observó positividad en toda la población. Tanto al cumplir criterios mayores de ILAR [67.7%] y PRINTO [79.4%]. O en conjunto de los criterios mayores y menores; mediante ILAR [32.3%] y PRINTO [20.6%]. Ver Ilustración 5.

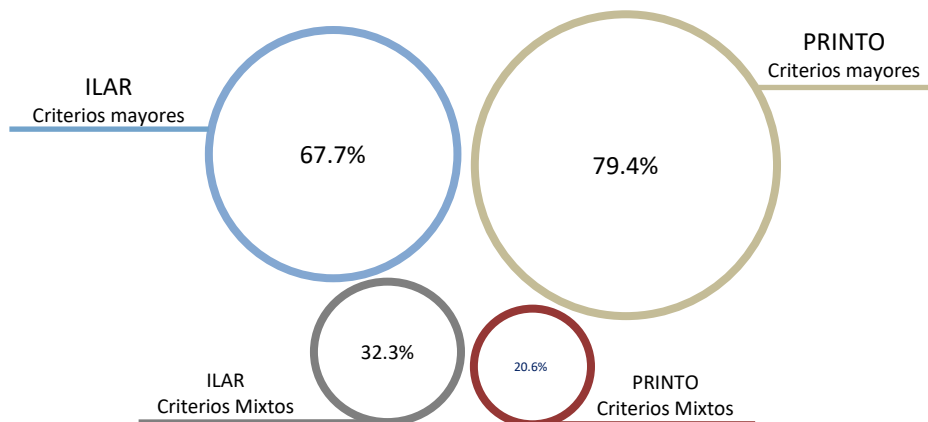


Ilustración 5. Criterios diagnósticos.

En lo que respecta a tratamiento alargo de la evolución general y por líneas terapéuticas, se muestra en *Tabla 1*.

Tratamiento	En general		1era línea		2da línea	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
	AINEs	32	94.1	32	94.1	
Corticoesteroides	27	79.4	25	73.5	2	5.9
Sulfazalazina	21	61.8	16	47	5	14.7
Mesalazina					2	5.9
Hidroxicloroquina	6	17.6	6	17.6		
Azatioprina	4	11.8	2	5.9	2	5.9
Metotrexato	30	88.2	27	79.4	3	8.8
Micofenolato de mofetilo	2	5.9			2	5.9
Leflunomida	2	5.9			2	5.9
Etanercept	4	11.7	1	2.9	2	5.9
Infliximab	2	5.9			1	2.9
Tocilizumab	1	2.9			1	2.94
Adalimumab	3	8.8			2	5.9

Tabla 1. Línea general y escalonadas de tratamiento.

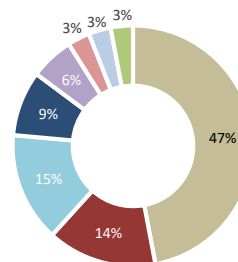
En relación a la combinación terapéutica, a final del periodo de estudio se observó uso de AINEs + fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) [47%], AINEs + FARME y Corticosteroides [14.7%], AINEs + FARME y anti-TNF alpha [14.7%], AINEs en monoterapia [8.8%], FARME en monoterapia [5.9%], AINEs + FARME y anti-TNF alpha [2.9%], AINEs + FARME [2.9%] y FARME + anti-TNF alpha [2.9%]. Ver *Tabla 2*.

Con respecto a la evolución se observó remisión clínica en el 50%, refractariedad del 20.6%, reagudiazación en el 11.7% y recidiva de la enfermedad del 8.8%. Ver *Tabla 2*.

Tratamiento	Frec.	%
AINEs + FARME	16	47
AINEs + FARME + Corticosteroide	5	14.7
AINEs + FARME + Anti TNF	5	14.7
AINEs exclusivamente	3	8.8
FARME exclusivamente	2	5.9
AINEs + Anti TNF	1	2.9
AINE + FARME + Anti IL-6	1	2.9
FARME + Anti IL6	1	2.9

Tabla 2. Combinación terapéutica y evolución clínica.

Combinaciones Terapéuticas



Como comorbilidad infecciosa potencial se encontró tuberculosis latente en un paciente [2.9%] mediante PCR específica.

## 11. DISCUSIÓN

Nuestra población en estudio fue conformada por una muestra pequeña; lo que limitó su análisis, sin embargo, los resultados no discrepan de lo reportado en la literatura médica.

Es así como en el sentido descriptivo poblacional se ha hecho mención de preponderancia masculina con reportes de relación Hombre: Mujer (H:M) internacionales de 1.4-7:1<sup>(1)(9)</sup> <sup>(11)</sup> o nacionales según los estudios del Dr. Rubén Burgos-Vargas y colaboradores con una relación H:M de 7.8:1<sup>(22)</sup> ya que por nuestra parte encontramos una relación de 2.4:1. En contraste con lo reportado por el Dr. Roberto Aguerrin y colaboradores que hablan de una predominancia femenina con una relación H:M de 0:14, no obstante su población de AIJAE fue de 14 pacientes del sexo femenino de forma absoluta.<sup>(23)</sup>

Con respecto al inicio de la enfermedad se ha observado que se presenta después de los 6 años de forma generalizada, en un rango de 10 a 13 años. <sup>(1)</sup> A nivel nacional por parte del Dr. Roberto Arreguin y col. han reportado un rango de 11 a 12 años <sup>(23)</sup> y por el Dr. Rubén Burgos-Vargas y col. una media de  $10.1 \pm 3$  años. <sup>(22)</sup> Lo cual se encuentra en correlación con nuestra media de inicio de la sintomatología de  $10.4 \pm 3.5$  años. Además, de reportar por nuestra parte una edad al diagnóstico de  $12.8 \pm 3.2$  años y retraso al diagnóstico de  $32 \pm 25$  meses.

En lo que respecta al cuadro clínico de AIJAE se ha descrito la infrecuente afección de las articulaciones sacroilíacas y vertebrales en contraste con lo observado en los adultos. Así como el predominio de involucro de cadera y artritis periférica asociado a entesitis, como rasgos comunes de presentación en los niños. Lo que puede originar que la AIJAE pase desapercibida o confundirse con otras formas de artritis juvenil. <sup>(8)</sup>

La presencia de artritis; es la presentación clínica más común, siendo el patrón de artritis oligoarticular o poliarticular asimétrico; con involucro de articulaciones grandes, principalmente de las extremidades inferiores como rodillas, tobillos y tarso, siendo este el patrón articular clásico. <sup>(10,28)</sup> Apegado a esto, nuestros resultados lo refuerzan; ya que se reportó la presencia de artritis en un 97% con predominio oligoarticular en el 76.4% con patrón asimétrico en el 50%, como modelo predominante. Aunado al involucro preponderante de articulaciones de extremidades inferiores como patelofemoral en 72.7%, seguido de coxofemoral en el 54.5% y tibiaperonea astragalina en el 33.3%, entre otras. Sin hallazgos de afección a nivel de espina iliaca anterior, superior y articulaciones costocondrales. Destacando la presentación de artritis coxofemoral en nuestra población, ya que en la literatura se ha reportado en menor medida en contraste con la artritis patelofemoral y tibiaperonea astragalina. <sup>(10,28)</sup>

En el sentido de entesitis; este es el hallazgo clínico característico de la AIJAE y puede ser incluso el rasgo de presentación inicial. Sin predominio descrito de sitio de afección, ya que puede involucrar cualquier ligamento o tendón corporal, pero establecido con mayor presencia de afección simétrica relativa. <sup>(10,28)</sup> En los hallazgos por nuestra parte se observó correlación con lo previamente mencionado, ya que encontramos presencia de entesitis en el 88.3%, con características oligoentesicas absolutas, ya que involucro el 100% de la muestra y un patrón simétrico en el 66.6% predominantemente. Así como una mayor frecuencia de entesitis a nivel de tendón calcáneo o de Aquiles en el 33.3%, seguido del tendón rotuliano en el 20% y en región tendinar plantar por igual en el 20%, principalmente.

Con respecto al involucro axial que clínicamente se traduce en dolor, rigidez y reducción de la movilidad de la columna vertebral, se ha categorizado como parte del espectro clínico de la AIJAE, sin embargo el dolor lumbar inflamatorio es el síntoma más característico de la afección axial en niños. <sup>(28)</sup> En nuestro caso reportada hasta en un 79.4% con predominancia masculina del 50%.

En el sentido de las manifestaciones clínicas extraarticulares se han reportado como síntomas sistémicos la fiebre, pérdida ponderal, debilidad muscular, fatiga y adenomegalias en hasta un tercio de los pacientes y una correlación de actividad de la enfermedad entre el 5 y 10%. <sup>(28)</sup> Por nuestra parte encontramos dichas manifestaciones en más de dos tercios de los pacientes, estrictamente con presencia en el 73.5% de la muestra. Con un predominio de la pérdida ponderal del 23.5%, seguido de fiebre en el 17.6% y uveítis anterior en el 11.8%, predominantemente.

Particularmente la uveítis es un rasgo característico de la AIJAE con presencia en hasta una quinta parte de los pacientes. Extrapolado a nuestros resultados; dicha manifestación fue menor, ya que involucro al 11.8% que corresponde a una menor incidencia en contraste con lo descrito. En un sentido similar, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se ha reportado en hasta el 60% de los pacientes de forma inespecífica; a diferencia de nuestros resultados; en los cuales se observó una presencia de solo el 2.9%. Resultado que podría orientar su explicación hacia un diagnóstico no considerado por contar con manifestaciones sub clínicas en nuestros pacientes o no presente por alguna variante no analizada en este estudio. <sup>(1,10,28)</sup>

Por último, en las manifestaciones extraarticulares, los hallazgos de adenomegalias, lesiones aórticas, alteraciones de función pulmonar, amiloidosis y subluxación atlantoaxial; las cuales se han descrito en la

literatura como hallazgos raros presentes. <sup>(28)</sup> No se encontraron estos presentes en nuestra población de estudio.

Referente a los hallazgos en los resultados de biomarcadores iniciales como son biometría hemática (Bh), velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) se obtuvo resultados de positividad en biometría hemática como trombocitosis en el 52.9% con una media de  $493,222 \pm 124,500/uL$ , VSG elevada en el 64.7% con media de  $40 \pm 12.78$  mm/1hr y PCR positiva en el 52.9% con media de  $5.61 \pm 4.04$  mg/dl. Lo que se traduce en la presencia de un estado inflamatorio de los pacientes, sustentado en el involucro de monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, factor de necrosis tumoral alfa y citocinas como IL-1 e IL-6, entre otros. Sustentados por la fisiopatología previamente mencionada de la Artritis Idiopática Juvenil Asociada a Entesitis (AIJAE). <sup>(2) (10) (28)(31)</sup>

Otros biomarcadores identificados en la AIJ y que forman parte en su clasificación; corresponden al Factor Reumatoide (FR) y HLA B-27. En el sentido del factor reumatoide fue negativo en todos nuestros pacientes. Consolidando la fisiopatología de AIJAE, ya que dicha entidad se considera como enfermedad inflamatoria seronegativa, incluso por igual en su contraparte la espondilitis anquilosante en el adulto. <sup>(31)</sup>

En sentido del HLA-B27, fue positivo en el 73.6% de nuestra muestra, lo cual se empata con la frecuencia en niños descrita con AIJAE de entre el 60 y 80% de positividad e incluso se ha descrito tan elevada como en el 94.3% por parte del Dr. Rubén Burgos-Vargas y col. En otro sentido por nuestra parte reportamos resultados negativos en el 17.6% de nuestros pacientes, lo que se explica precisamente en que la positividad del HLA-B27 no se puede confiar en su presencia o ausencia para confirmar o excluir el diagnóstico de AIJAE, ya que este alelo es más un indicador de riesgo que una prueba diagnóstica. <sup>(22) (31)</sup>

Con respecto a la correlación clínica con HLA-B27, en el estudio del Dr. Burgos-Vargas y col. <sup>(22)</sup> encontraron positividad en conjunto con antecedentes heredo familiares de autoinmunidad en el 20%, mientras que por nuestra parte fue en el 11.8%; de los cuales fue únicamente presente la espondilitis anquilosante como antecedente. Aunado se encontró correlación clínica en artritis en el 70.6%, entesitis en el 64.7% y afección axial del 52.9%. Asimismo, HLA-B27 se ha relacionado con mayor incidencia de uveítis anterior aguda y velocidad de sedimentación globular elevada; mientras que en nuestro estudio dicha vinculación fue del 11.8% y 50%, correspondientemente.

En la misma perspectiva, existen otros biomarcadores que se han buscado añadir para mayor precisión diagnóstica de AIJAE como son los anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP). Estos últimos sin datos en nuestro estudio por ausencia de los mismos en los expedientes. En otro sentido; los anticuerpos antinucleares se encontraron positivos en el 38.2% con una correlación con artritis del 35.3%, oligoartritis del 91.7%, entesitis del 38.2% y uveítis anterior en el 8.8%, mientras que en la literatura médica solo se ha reportado positividad del 65 al 85% en oligoartritis y uveítis anterior. <sup>(3,31)</sup>

A nivel de estudios de imagen; las radiografías sacroiliacas mostraron un patrón de esclerosis subcondral en el 78.6% y estrechamiento del espacio articular en el 50%. Siendo la primera el signo más orientador en los casos de presencia de sacroileítis. En el sentido del ultrasonido músculo-esquelético, solo se reportó un único resultado de tendinitis que se traduce en un cambio inflamatorio agudo. Por último, con respecto a la resonancia magnética; la cual es la técnica de elección por su sensibilidad. En nuestro estudio se reportaron hallazgos de sacroileítis bilateral en el 81.8%, el cual sustenta firmemente el diagnóstico de sacroileítis. Además se reportó presencia de esclerosis subcondral en el 36.4%, que se traducen en lesiones inflamatorias crónicas. <sup>(9,25,32) (33) (34)</sup>

Con respecto a los criterios diagnósticos consolidados internacionalmente como los criterios ILAR y las nuevas propuestas como los criterios de la Organización Internacional de Ensayos de Reumatología Pediátrica (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO), buscan otorgar dirección, facilidad y simplicidad para el diagnóstico de AIJAE. Bajo este sustento se realizó análisis del cumplimiento de los criterios diagnósticos tanto de ILAR como PRINTO en nuestra población, con una positividad del 100%. Cumpliendo ILAR con solo criterios mayores en el 67.7% y criterios mixtos en el 32.3%, mientras que la positividad de los criterios mayores de PRINTO fue del 79.4% y criterios mixtos en el 20.6%. Destacando que ambos no cuentan con una gran diferencia entre sí, pero si una superior sensibilidad a cumplir criterios

mayores en pacientes con AIJAE. No obstante, no podemos concluir e inferir superioridad de algún tipo de criterio sobre otro, ya que no es el modelo de estudio y análisis correspondiente. <sup>(1,9,29) (30)</sup>

En el sentido de identificación de índices de actividad como es el índice de actividad de la espondiloartritis juvenil, que es la única medida validada y específica. No fue posible su implementación retrospectiva en nuestro estudio, al carecer del total de información de los reactivos en los expedientes, por lo que no fue posible su análisis en este estudio. <sup>(25,35)</sup>

Con respecto a la terapéutica en general se observó un franco predominio de uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en un 94.1%, principalmente como tratamiento de primera línea. Probablemente basado en sus efectos tanto analgésicos como antiinflamatorios. No obstante, el inducir raramente una remisión de la enfermedad, le sigue en su uso; los corticosteroides en el 79.4% por su buen efecto a corto plazo o como terapia puente, ya que por los efectos secundarios con el uso crónico, se prefiere el uso de FARME, tales como metotrexato. Ya que es útil para artritis periférica, pero no ha demostrado ser eficaz para el involucro de columna vertebral y entesitis como lo han descrito Srinivasalu H, col. y Marino A, col. <sup>(25,36)</sup> En el caso de la sulfasalazina con una frecuencia de uso del 61.8% en nuestros pacientes, y de igual manera ineficaz en caso de sacroileítis pero con eficacia comprobada para artritis periférica como para enfermedad inflamatoria intestinal, basado en ensayos clínicos como el reportado por Burgos-Vargas R y col. demostrando mejoría clínica significativa con el uso de sulfasalazina. <sup>(39)</sup> En el caso de leflunomida correspondió a un uso del 5.9%, sin embargo una limitante es el uso en mayores de 12 años y la preferencia como segunda línea en el caso de intolerancia al metotrexato. <sup>(36)</sup>

Con respecto a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) son empleados como tratamiento en niños con una respuesta inadecuada al metotrexato, con factores pronósticos de gravedad o con un inicio de enfermedad grave. Con aplicación de etanercept en el 11.7%, adalimumab en el 8.8% e infliximab en el 5.9%. Con eficacia comprobada en múltiples estudios como por ejemplo por Horneff G y col. donde se observó mejoría significativa del 93% y disminución de la actividad en el 87% en la semana 24 e incluso se observó una reducción adicional de reagudización de la enfermedad después de la semana 48. <sup>(40)</sup> Mientras que en el estudio CLIPPER, el etanercept durante 96 semanas de tratamiento en 38 niños de AIJAE, demostró su eficacia. Al igual que en el estudio CLIPPER2, que reporto eficacia estable a lo largo de 6 años de uso. <sup>(41)</sup>

En el contexto de adalimumab; Burgos-Vargas R y col. en un ensayo clínico fase III de 46 niños con AIJAE, reporto mejoría significativa en el recuento de articulaciones activas contra placebo durante 52 semanas. <sup>(43)</sup> Al igual que lo reportado por Horneff G y col. donde demostró la eficacia de adalimumab hasta la semana 24, concluyendo un buen perfil de seguridad. <sup>(44)</sup>

En sentido similar, en nuestro estudio se reportó la terapéutica por líneas de tratamiento, siendo los principales de primera línea los AINEs en el 94.1%, metotrexato en el 79.4% y corticosteroides en el 73.5%, principalmente. En segunda línea se observó mayor uso de sulfasalazina en el 14.7%, metotrexato en el 8.8% y seguidos de corticosteroides, micofenolato de mofetilo, anti TNF alpha como adalimumab, infliximab entre otros por igual (5.9%).

Gmuca S y col. realizaron una cohorte retrospectiva, transversal y multicéntrica, donde los AINEs y FARME fueron los tratamientos de primera línea más prescritos, en el 81% y 32% respectivamente; al igual que en nuestro estudio. Y de igual manera el uso de agentes biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa se reservó como tratamiento de segunda línea a niños con sacroileítis. <sup>(6)</sup>

Como terapéutica de tercera línea se utilizó etanercept e infliximab en el 2.9% por igual, mientras que en cuarta línea correspondió a uso de adalimumab en el 2.9%, debido a respuesta clínica parcial y bajo la sospecha de anticuerpos anti-infliximab, por lo que se migró a dicho monoclonal. Esto justificado en el potencial de inmunogenicidad de los productos biológicos, que conducen a la producción de anticuerpos contra el fármaco, siendo el infliximab y adalimumab un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes. <sup>(36,45)</sup>

Por otra parte, en relación a la combinación terapéutica al final del periodo de nuestro estudio se observó uso de AINEs + FARME en el 47%, AINEs + FARME + corticosteroides o AINEs + FARME + anti TNF alfa en el 14.7% por igual y AINEs en monoterapia en el 8.8% principalmente. A diferencia de lo reportado por Chun-Hua Liao y col. con un predominio de tratamiento con FARME exclusivo con metotrexate o sulfasalazina

en el 25.3% y FARME + monoclonal en un 74.7%, puntualizando el contraste de un mayor uso de FARME en combinación con AINEs o corticosteroides en nuestra población y el menor uso de monoclonales. <sup>(47)</sup>

Mientras que respecto a la evolución se observó remisión clínica en el 50% de los pacientes; principalmente bajo la terapéutica de AINEs + FARME en el 29.4%, seguido de AINEs exclusivamente y combinación de AINEs + FARME + Anti TNF en el 8.8% por igual y FARME exclusivamente en el 2.9%. En cambio a lo reportado por Chun-Hua Liao y col. donde fue mayor en pacientes con uso exclusivo de FARME en el 84.2%. <sup>(47)</sup>

Así como también a lo largo de periodo de estudio se observó presencia de recidiva de la enfermedad en el 8.8% bajo esquemas terapéuticos de AINEs + FARME, AINEs + FARME + Corticosteroide y AINEs + Anti TNF alpha en el 33.3% por igual. Con respecto a reagudización se reportó en el 11.8% bajo esquema de AINEs + FARME, AINEs + Anti TNF alpha en el 75% y 25%, respectivamente. Por último, se presentó refractariedad a tratamiento en el 20.6%, principalmente bajo los esquemas de AINEs + FARME + Corticosteroides en el 71.4% y AINEs + Anti TNF alpha en el 28.6%, ameritando escalamiento terapéutico, principalmente con modificación o añadiendo algún anticuerpo monoclonal. En contraste con lo reportado por Chun-Hua Liao y col. Quienes rereportaron unicamente reagudización en 7 pacientes de una población de 75; bajo agentes terapéuticos de primera línea de tipo anti CTLA4 (Abatacept) y anti TNF (Etanercept). Con necesidad de cambio a biológicos por adalimumab en el 87.5% y abatacept en el 12.5%. Con posterior cambio de dos de ellos a tocilizumab como tratamiento de tercera línea. <sup>(47)</sup>

Los inhibidores del TNF han suscitado preocupación de su seguridad debido al papel de involucro inmunosupresor y su potencial riesgo de reactivación de infección tuberculosa latente, por lo que debe de adoptarse un cribado adecuado. Bajo este sustento como comorbilidad infecciosa potencial se encontró tuberculosis latente en el 2.9% mediante PCR específica. Dicho paciente se encontraba bajo terapéutica óptima, sin datos clínicos de actividad de la misma y vigilancia estrecha de forma ambulatoria por parte del servicio de infectología pediátrica. <sup>(36)</sup>

Y como último hallazgo no se detectó mortalidad en nuestro periodo de estudio.

## 12. CONCLUSIÓN

La Artritis Idiopática Juvenil Asociada a Entesitis es una enfermedad autoinmune, subyugada por una evolución silente, progresiva y crónica, que trasciende las etapas pediátricas. Lo que influye en la complejidad de su diagnóstico y terapéutica. Si bien, nuestra población es poco representativa desde el aspecto estadístico. Los hallazgos descriptivos fueron semejantes con lo reportado por otros investigadores a nivel nacional e internacional. Bajo esta perspectiva; la falta de divergencia en una población mexicana pediátrica; es la fortaleza de nuestro estudio al detallar y reforzar lo ya puntualizado de una afección poco frecuente y descrita; como lo es la Artritis Idiopática Juvenil Asociada a Entesitis.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCurdy D, Parsa MF. Updates in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Adv Pediatr* [Internet]. agosto de 2021 [citado 10 de junio de 2022];68:143-70. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065310121000141>
2. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 10 de junio de 2022];34(11):1839-46. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-015-3029-4>
3. Rosenberg AM. Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clin Immunol* [Internet]. febrero de 2020 [citado 10 de junio de 2022];211:108298. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661619305285>
4. Kliegman R, Nelson WE. *Nelson tratado de pediatría*. 21.<sup>a</sup> ed. Elsevier, Inc; 2020.
5. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins E, Fuhlbrigge R. *Textbook of pediatric rheumatology*. 8.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2020.
6. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Res Ther* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 10 de junio de 2022];19(1):84. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1297-x>
7. Rumsey DG, Laxer RM. The Challenges and Opportunities of Classifying Childhood Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. enero de 2020 [citado 10 de junio de 2022];22(1):4. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-020-0880-3>
8. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. agosto de 2010 [citado 10 de junio de 2022];6(8):477-85. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2010.103>
9. Marisa Klein-Gitelman, MD, MPH. Spondyloarthritis in children [Internet]. UpToDate. 2022. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/spondyloarthritis-in-children?search=Espondiloarthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#references](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/spondyloarthritis-in-children?search=Espondiloarthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references)
10. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol Res Rev* [Internet]. enero de 2019 [citado 10 de junio de 2022];Volume 11:19-31. Disponible en: <https://www.dovepress.com/enthesitis-related-arthritis-current-perspectives-peer-reviewed-article-OARRR>
11. Duarte AP, Marques CDL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB da, Ximenes AC, et al. Epidemiologic profile of juvenile-onset compared to adult-onset spondyloarthritis in a large Brazilian cohort. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* [Internet]. noviembre de 2014 [citado 10 de junio de 2022];54(6):424-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502114001461>
12. Collantes E, Zarco P, Munoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology* [Internet]. 27 de mayo de 2007 [citado 10 de junio de 2022];46(8):1309-15. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kem084>
13. Elsa Sousaa, Miguel Sousab, Fernando Pimentelc, Ana Filipa Mourãoc, Ana Rodriguesa, Helena Santosb,, Viana Queiroza, Ana Teixeirab, Jaime Brancoc, and Anabela Barcelosd. RESPONDIA. Ibero-American Spondyloarthropathies Registry: Portuguese Group. 2008;(4):s68-72.
14. Casasola-Vargas JC, Flores-Alvarado DE, Huerta-Sil G, Espinoza Villalpando J, Bernard-Medina AG, Rodríguez-Amado J, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): México. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2008;4:56-62. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-mexico-articulo-13130697>
15. Bellomio V, Berman A, Sueldo R R, Molina M, Spindler A, Lucero E, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Argentina. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2008;4:23-9. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-argentina-articulo-13130692>
16. Sampaio-Barros PD, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Azevedo VF, Bianchi WA, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Brasil. Informe del Registro Brasileño de



- Espondiloartritis. Reumatol Clínica [Internet]. 2008;4:30-5. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-brasil--articulo-13130693>
17. Palleiro DR, Spangenberg E. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Uruguay. Reumatol Clínica [Internet]. 2008;4:73-8. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-uruguay-articulo-13130700>
  18. Chacón R, Granados Y, Esteva M, Martínez Y, Antúnez A, Maldonado T, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Venezuela. Reumatol Clínica [Internet]. 2008;4:79-86. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-venezuela-articulo-13130701>
  19. Gutiérrez MA, Pérez C, Saavedra J, Silva F, Fuentealba C, Pozo P, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Chile. Reumatol Clínica [Internet]. 2008;4:41-7. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-chile-articulo-13130695>
  20. Sáenz Castro R. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Costa Rica. Reumatol Clínica [Internet]. 2008;4:36-40. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-costa-articulo-13130694>
  21. Chávez-Corrales JE, Montero Jáuregui M, Alva Linares M, Mora C, Ramos Valencia P, García E, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Perú. Reumatol Clínica [Internet]. 2008;4:63-7. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-peru-articulo-13130698>
  22. Burgos-Vargas R, Zquez-Mellado JV. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. junio de 1995 [citado 10 de junio de 2022];38(6):835-44. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780380618>
  23. Reguín-Reyes Roberto, Valle-Leal Jaime, Lozano Rentería Lorena, Medina-Valenton Elizabeth, Álvarez Bastidas Lucía. Descripción de una cohorte de pacientes de artritis idiopática juvenil en el estado de Sonora, México. *RevColombReumatol* [Internet]. 2016;4(23). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232016000400003&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232016000400003&lng=en)
  24. Smith JA, Burgos-Vargas R. Outcomes in Juvenile-Onset Spondyloarthritis. *Front Med* [Internet]. 28 de mayo de 2021 [citado 10 de junio de 2022];8:680916. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.680916/full>
  25. Srinivasalu H, Sikora KA, Colbert RA. Recent Updates in Juvenile Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* [Internet]. noviembre de 2021 [citado 15 de marzo de 2022];47(4):565-83. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X21010954>
  26. Vázquez-Mellado J, Font Ugalde P, Muñoz Gomáriz E, Collantes Estévez E. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): ¿qué es, cómo surgió, quiénes somos y qué hacemos? Metodología general. Reumatol Clínica [Internet]. 2008;4:17-22. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-que-articulo-13130691>
  27. Harjacek M. Immunopathophysiology of Juvenile Spondyloarthritis (jSpA): The “Out of the Box” View on Epigenetics, Neuroendocrine Pathways and Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). *Front Med* [Internet]. 6 de octubre de 2021 [citado 10 de junio de 2022];8:700982. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.700982/full>
  28. Burgos-Vargas R, Gutiérrez-Suárez R. Juvenile Ankylosing Spondylitis. En: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley RJ, editores. *Textbook of Clinical Pediatrics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [citado 10 de junio de 2022]. p. 1601-9. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02202-9\\_155](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02202-9_155)
  29. Bridges JM, Stoll ML. Treatment of Juvenile Spondyloarthritis: Where We Stand. *Pediatr Drugs* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 10 de junio de 2022];22(6):603-15. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40272-020-00416-0>
  30. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* [Internet]. febrero de 2019 [citado 10 de junio de 2022];46(2):190-7. Disponible en: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.180168>
  31. Ahn JG. Role of Biomarkers in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheum Dis* [Internet]. 2020/10/01 ed.

- octubre de 2020;27(4):233-40. Disponible en: <http://jrd.or.kr/journal/view.html?doi=10.4078/jrd.2020.27.4.233>
32. Weiss PF, Chauvin NA. Imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 10 de junio de 2022];34(6):1015-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694220301133>
33. Sifuentes Giraldo WA, Gámir Gámir ML. Espondiloartritis en la infancia. *Semin Fund Esp Reumatol* [Internet]. octubre de 2013 [citado 10 de junio de 2022];14(4):106-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1577356613000407>
34. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Agents and Disease-modifying Antirheumatic Therapy in Children with Enthesitis-related Arthritis: The First Year after Diagnosis. *J Rheumatol* [Internet]. enero de 2018 [citado 10 de junio de 2022];45(1):107-14. Disponible en: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170251>
35. Lassoued Ferjani H, Maatallah K, Miri S, Triki W, Nessib DB, Kaffel D, et al. Enthesitis-related arthritis: monitoring and specific tools. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. mayo de 2022 [citado 10 de junio de 2022];98(3):223-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755721001212>
36. Marino A, De Souza M, Giani T, Cimaz R. Pharmacotherapy for juvenile spondyloarthritis: an overview of the available therapies. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 21 de noviembre de 2020 [citado 10 de junio de 2022];21(17):2161-8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2020.1796970>
37. 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 Res* [Internet]. junio de 2019 [citado 10 de junio de 2022];71(6):717-34. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23870>
38. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 10 de junio de 2022];19(1):135. Disponible en: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-021-00629-8>
39. Burgos-Vargas R. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de octubre de 2002 [citado 10 de junio de 2022];61(10):941-2. Disponible en: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.61.10.941>
40. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and Safety of Etanercept in Patients With the Enthesitis-Related Arthritis Category of Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Randomized, Double-Blind Study: ETANERCEPT IN THE ENTHESITIS-RELATED ARTHRITIS CATEGORY OF JIA. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. mayo de 2015 [citado 10 de junio de 2022];67(8):2240-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39145>
41. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Foeldvari I, Constantin T, Vojinović J, Horneff G, Chasnyk V, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 10 de junio de 2022];21(1):125. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1916-9>
42. Ho AC, Wong S, Leung LC, Chan WK, Chong PC, Tse NK, et al. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in juvenile idiopathic arthritis of polyarticular course, enthesitis-related arthritis, and psoriatic arthritis: a consensus statement. *Hong Kong Med J* [Internet]. 22 de enero de 2020 [citado 10 de junio de 2022];26(1):56-65. Disponible en: <https://www.hkmj.org/abstracts/v26n1/56.htm>
43. Burgos-Vargas R, Tse SML, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 10 de junio de 2022];67(11):1503-12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22657>
44. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kümmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012 [citado 10 de junio de 2022];14(5):R230. Disponible en: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4072>
45. Marino A, Giani T, Cimaz R. Risks associated with use of TNF inhibitors in children with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 10 de junio de 2022];15(2):189-98.

Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2019.1550359>

46. Mannion ML, McAllister L, Cron RQ, Stoll ML. Ustekinumab as a Therapeutic Option for Children With Refractory Enthesitis-Related Arthritis: JCR J Clin Rheumatol [Internet]. agosto de 2016 [citado 10 de junio de 2022];22(5):282-4. Disponible en: <http://journals.lww.com/00124743-201608000-00014>
47. Liao CH, Chiang BL, Yang YH. Tapering of Biological Agents in Juvenile ERA Patients in Daily Clinical Practice. Front Med [Internet]. 7 de mayo de 2021 [citado 10 de junio de 2022];8:665170. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.665170/full>
48. Weiß A, Minden K, Listing J, Foeldvari I, Sieper J, Rudwaleit M. Course of patients with juvenile spondyloarthritis during 4 years of observation, juvenile part of GESPIC. RMD Open [Internet]. marzo de 2017 [citado 10 de junio de 2022];3(1):e000366. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2016-000366>
49. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. enero de 2016 [citado 10 de junio de 2022];75(1):190-5. Disponible en: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2014-206034>
50. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA. Enthesitis-related Arthritis Is Associated with Higher Pain Intensity and Poorer Health Status in Comparison with Other Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. J Rheumatol [Internet]. diciembre de 2012 [citado 10 de junio de 2022];39(12):2341-51. Disponible en: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.120642>
51. Berntson L, Nordal E, Aalto K, Peltoniemi S, Herlin T, Zak M, et al. HLA-B27 Predicts a More Chronic Disease Course in an 8-year Followup Cohort of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol [Internet]. mayo de 2013 [citado 10 de junio de 2022];40(5):725-31. Disponible en: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.121257>
52. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early Predictors of Juvenile Sacroiliitis in Enthesitis-related Arthritis. J Rheumatol [Internet]. noviembre de 2010 [citado 10 de junio de 2022];37(11):2395-401. Disponible en: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.100090>
53. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Øy, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: A case-control study. Arthritis Rheum [Internet]. noviembre de 2006 [citado 10 de junio de 2022];54(11):3573-82. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22181>
54. Guzman J, Henrey A, Loughin T, Berard RA, Shiff NJ, Jurencak R, et al. Predicting Which Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Will Not Attain Early Remission with Conventional Treatment: Results from the ReACCh-Out Cohort. J Rheumatol [Internet]. junio de 2019 [citado 10 de junio de 2022];46(6):628-35. Disponible en: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.180456>
55. Shih YJ, Yang YH, Lin CY, Chang CL, Chiang BL. Enthesitis-related arthritis is the most common category of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan and presents persistent active disease. Pediatr Rheumatol [Internet]. diciembre de 2019 [citado 10 de junio de 2022];17(1):58. Disponible en: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-019-0363-0>
56. Goirand M, Breton S, Chevallier F, Duong NP, Uettwiller F, Melki I, et al. Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. Pediatr Rheumatol [Internet]. diciembre de 2018 [citado 10 de junio de 2022];16(1):21. Disponible en: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-018-0238-9>

#### 14. CRONOGRAMA.

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Búsqueda bibliográfica.	■	■						
Marco Teorico (Antecedentes, planteamiento del problema).		■	■					
Justificación, objetivos (General y específicos).								
Material y métodos.		■	■					
Plan de análisis.		■	■					
Recolección de la información.			■	■				
Procesamiento de la información.				■	■			
Análisis de información.				■	■			
Redacción de Tesis.						■	■	
Presentación de Tesis.								■