

11237
Des
41



Universidad Nacional Autónoma de México

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"

ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL. EXPERIENCIA DE
DIEZ AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

Que para obtener el Título de

P E D I A T R A

P r e s e n t a

DRA. MA. ANDREA DE LAS MERCEDES ELLIS IRIGOYEN



Directora de Tesis: Amparo Faure

México, D. F.

1984



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.

ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL. EXPERIENCIA
DE DIEZ AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO.

I. INTRODUCCION.

La Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) es una de las enfermedades reumatológicas más frecuentes en Pediatría, que implica un problema diagnóstico y terapéutico para el médico que se enfrenta en la práctica diaria con un niño que presenta un padecimiento articular o multisistémico.

Diversos investigadores han postulado que la Artritis Reumatoide en el niño es la misma enfermedad que en la edad adulta. Hasta 1973 se aplicaban los criterios diagnósticos previamente establecidos para la enfermedad en el adulto (1958), sin embargo, pronto resultó lo inadecuado de esta práctica, ya que existen diferentes aspectos en las formas de presentación en el niño que la distinguen de la del adulto (1). La primera Conferencia de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) en cuanto a Enfermedades Reumatológicas de la Niñez, (2) marca el punto de partida al establecer algunos criterios para la identificación y clasificación de las diferentes formas de ARJ.

La ARJ es una enfermedad sistémica que afecta no sólo las articulacio

nes, sino que produce lesiones viscerales y en el tejido conectivo de otros órganos (3). La descripción de Artritis Crónica no Tuberculosa en niños surgió — por primera vez en 1864, cuando Comill reportó un caso; pocos años más tarde — Charles West en su libro editado en 1881 "Lectures on the Diseases of Infancy — and Childhood" mencionó por primera vez un problema reumatológico pediátrico: — "la artritis gotosa o la artritis reumática crónica en la niñez es un evento raro"; reportó dos casos, ambas niñas con inicio de los síntomas a los 8 y 9 años de edad, respectivamente. Alfred Garrod, en la edición de 1876 de su publicación "Gota y Gota Reumática" (4) hizo referencia de un niño de tres años de edad con afección articular; asimismo, su hijo, A. E. Garrod en su "Tratado de Reumatismo" habló de dos casos. En 1871 Lewis Smith en el Hospital del Niño en Bellevue, Nueva York, publicó el caso de una niña de tres años y medio con inicio de la fiebre desde los nueve meses.

Cuando George Frederick Still inició la práctica hospitalaria observó 19 casos de poliartritis juvenil crónica, suficientes para hacer una completa — descripción e incluso intentar una clasificación. Pensó que la poliartritis crónica en la niñez incluía diferentes estados, cuando menos tres distintos: uno — que identificó como síndrome de Jaccoud, otro que semejaba a la artritis del a-

dulto, y, un tercero, del tipo de poliartritis crónica juvenil que se ha denominado Enfermedad de Still. En 1930, Sir Harold Boldero del Hospital de Middlesex delineó las peculiaridades de la erupción cutánea característica y, en 1910, -- Ohm las "bandas opacas". El artículo original de Frederick Still es ya clásico porque constituyó la primera serie de casos suficientemente grande para separar grupos con base en datos clínicos, como se continúa haciendo hasta la actualidad (5).

En la primera mitad del siglo ocurrió poco avance en la Reumatología; el diagnóstico y tratamiento del reumatismo crónico permanecía en manos de los cirujanos. En el tiempo transcurrido entre las dos guerras mundiales, el avance en Reumatología ocurría básicamente en Fiebre Reumática; se conoció el factor antigénico (estreptococo beta-hemolítico) que fué combatido efectivamente, por lo que, en 1950 se observó un decremento importante en los niños hospitalizados por dicha causa. Esto permitió reconocer a un mayor número de pacientes de entre los estudiados por manifestaciones articulares, como portadores de enfermedades distintas, facilitando, por lo tanto, el estudio de la ARJ.

El acucioso seguimiento clínico y laboratorial de los pacientes es el mejor procedimiento para encontrar las respuestas a los problemas clínicos y --

científicos de la enfermedad, siendo el principal, la diversidad de las tres entidades nosológicas conocidas, como fué sugerido originalmente por Still (5), - por lo que quizá el término de Síndrome de Artritis Reumatoide Juvenil debería ser adoptado.

Aunque no se puede precisar el momento de la aparición de la Reumatología Pediátrica, ésta constituye una de las especialidades más recientes y menos desarrolladas de la Pediatría. Al igual que otras ramas de la Medicina, ha tenido que ser abordada por especialistas y subespecialistas, por lo que se considera terreno poco explotado, sobre todo en nuestro medio.

Han existido diferentes términos para designar a la misma enfermedad, aunque, en general, el término de ARJ describe toda la entidad, la denominación de "Enfermedad de Still" debe ser reservada para aquellos casos que exhiben la triada clásica de poliartritis, linfadenitis y esplenomegalia; la de "Síndrome de Wissler Fanconi" o "Subsepsis Alérgica" (6) se refiere a la variedad clínica de ARJ en la que la enfermedad ha tomado un curso con hipertermia elevada e intermitente, erupción cutánea y poliartralgia con leucocitosis, que puede preceder o coexistir con poliartritis.

Epidemiología.

La prevalencia de la ARJ ha sido estudiada en los Estados Unidos, en donde se ha calculado que de los enfermos con Artritis Reumatoide de todas las edades, el 5% está constituido por menores de 16 años, es decir, que en 1975 aproximadamente 200000 niños padecían la enfermedad (7, 8, 9). En México no existen estadísticas que estipulen la frecuencia que ocupa la ARJ dentro de la Reumatología Pediátrica y, a su vez, dentro de la Pediatría en general. Existe una pequeña serie de 12 pacientes estudiados en el Hospital General de la Ciudad de México en 1976 (10) y, en 1978, otro trabajo del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (11) estudió 46 niños con ARJ sin que se estableciese la prevalencia de la enfermedad en nuestro medio. En Inglaterra se ha estimado que existe un caso de ARJ por cada 1500 escolares.

En cuanto al sexo, se ha observado predominio del sexo femenino en relación de 2:1 en series extranjeras (9); en nuestro medio, Mallet y cols., y -- Martínez Cairo y cols. no encontraron predominio en el sexo. La edad de presentación es variable, siendo rara antes de los seis meses de edad. Tradicionalmente se han descrito dos picos de máxima incidencia: el primero entre los 1 y 3 años de edad, y el segundo, entre los 8 y 12 años. En la serie de Martínez Cairo

tanfan enfermedad crónica activa se encontró aumento de los niveles séricos de IgG, IgM e IgA, y disminución relativa del complemento hemolítico. Los niveles séricos de inmunoglobulinas pueden estar aumentados y, los pacientes que los presentan parecen tener peor pronóstico funcional y aumento de la frecuencia de afección en la articulación de la cadera. La deficiencia selectiva de IgA ocurre hasta en el 4% de pacientes con ARJ, comparándola con 0.2% en un grupo control; la asociación de esta deficiencia (sobre todo en niños) con el desarrollo de ARJ fué reportada por primera vez en 1966-67 por Cassidy y cols. (17, 18) -- quienes postularon que la ausencia o disminución de IgA puede ser sólo el marcador de una alteración más importante en el sistema inmune. Se ha encontrado deficiencia selectiva de IgA en otras enfermedades del tejido conectivo o "enfermedades autoinmunes". Esta deficiencia se asocia también con múltiples padecimientos, sobre todo aquellos que afectan las vías respiratorias superiores.

Otra observación interesante es que pacientes con ARJ y deficiencia de IgA tienen más frecuentemente presencia de anticuerpos antinucleares positivos (70%) que los pacientes con ARJ en general (35-40%) (19); además, dicha alteración se ha relacionado con la presencia de iridociclitis.

La clave para el diagnóstico clínico de ARJ descansa en el reconoci--

miento de las tres formas de la enfermedad, que se distinguen por las manifestaciones encontradas durante las 6 primeras semanas de evolución a partir del inicio de los síntomas. El inicio sistémico se caracteriza por datos generales que incluyen, fundamentalmente, fiebre elevada y una erupción característica; el inicio poliarticular se demarca por artritis en más de cuatro articulaciones, y, el pauciarticular, por menos de cuatro, habitualmente una rodilla. Las complicaciones que hay que prevenir, respectivamente en cada forma son: miocarditis, de formidad articular progresiva y ceguera por iridociclitis.(26).

El tratamiento debe individualizarse, incluyendo el uso de antiinflamatorios no esteroideos, de los que el ácido acetilsalicílico sigue siendo el de elección; ocasionalmente se hace necesaria la adición de esteroideos sistémicos. La poliartritis progresiva, reportada hasta en un 15% de los enfermos, requiere del uso de agentes de acción prolongada, como las sales de oro (26).

II. HIPOTESIS.

Considerando que en diferentes comunidades del extranjero (Estados Unidos e Inglaterra) (9, 27) y aún en las dos poblaciones reportadas en el País (10, 11) existen disparidades relevantes en cuanto al tipo y frecuencia de las

manifestaciones clínicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la ARJ y aceptando las diferencias raciales y socioeconómicas de nuestro medio comparado con las poblaciones previamente estudiadas en el país y fuera de él, es factible que las características del padecimiento en el Hospital Infantil de México no concuerden con lo reportado previamente.

III. OBJETIVOS.

1. Revisar la experiencia del Hospital Infantil de México en ARJ y compararla con la reportada en estudios previos nacionales y extranjeros.

1a. Conocer algunas de las características de la población con ARJ en nuestro medio en los enfermos estudiados durante los diez últimos años.

1b. Valorar la certeza diagnóstica en nuestra población y la oportunidad de las medidas diagnósticas y terapéuticas.

1c. Comparar los resultados de la revisión con los obtenidos en estudios previos.

2. Conociendo los resultados del presente trabajo, se establecerán -- las bases para elaborar dos protocolos prospectivos con el objeto de investigar

a) la utilidad de los criterios diagnósticos en nuestros pa-- cientes en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo.

b) la posibilidad de mejorar nuestro abordaje diagnóstico y - terapéutico en pacientes con ARJ.

IV. MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron en forma retrospectiva los expedientes clínicos del ar-- chivo del Hospital Infantil de México durante el periodo comprendido de enero - de 1972 a diciembre de 1982, obteniendo un grupo problema constituido por todos los pacientes que egresaron del hospital con diagnóstico de ARJ, excluyendo a-- aquellos que durante el estudio se hiciera evidente que no reunían los criterios suficientes para establecer dicho diagnóstico, de acuerdo a los emitidos por la Asociación Americana de Reumatología (ARA) (20). Se consideraron como negativos los signos y síntomas no consignados en el expediente, y como no investigados - los datos de laboratorio no informados en los reportes habituales. Se "vaciaron" los resultados en hojas apropiadas, obteniéndose la frecuencia de las diferen-- tes variables y comparándose con la informada en la literatura de acuerdo a las siguientes definiciones:

1. Criterios de la ARA para el diagnóstico de ARJ.

1a. Artritis: aumento de volúmen de una articulación o limitación para la movilidad con calor y dolor, de acuerdo a lo registrado en las notas del médico tratante. La columna cervical se considera como una articulación, así como las metacarpofalángicas y metatarsofalángicas.

1b. Inicio de la enfermedad: el subtipo de la enfermedad se determina por las manifestaciones que se presentan durante las primeras seis semanas de evolución, aunque después de éste tiempo aparezcan otras manifestaciones deberá permanecer clasificado como el mismo subtipo:

a) Forma sistémica: se presenta con fiebre intermitente con o sin erupción cutánea o afección de otros órganos.

b) Forma poliarticular: afección de más de cinco articulaciones, excluyendo a enfermos con inicio sistémico.

c) Forma pauciarticular: afección de menos de cuatro articulaciones, excluyendo a enfermos con inicio sistémico.

e) Nódulos reumatoideos: de acuerdo a lo consignado en los ex-
pedientes clínicos, siempre y cuando se localicen en los sitios característi-
cos.

f) Rigidez muscular o articular referida en la nota de ingreso
al hospital.

g) Tenosinovitis: si en la exploración física se refiere que
exista en los sitios usualmente afectados.

h) Artritis de columna cervical: dolor y limitación para los
movimientos de extensión, lateroflexión y rotación, acompañados de cambios ra-
diológicos característicos, con o sin luxación de C1-C2.

i) Factor Reumatoide positivo.

j) Anticuerpos Antinucleares positivos.

k) Alteraciones del crecimiento: mediciones por debajo de la
tercera desviación estándar de acuerdo a las tablas elaboradas para nuestra po

biación por Ramos Galván (21).

l) Anemia y leucocitosis: se consideran valores anormales de acuerdo a lo establecido en nuestro medio, dependiendo de la edad del enfermo - en las tablas de Dorantes Meza (22).

m) Hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía detectadas durante el exámen clínico al ingreso.

n) Amiloidosis: siempre que exista documentación histopatológica mediante estudios de biopsia o necropsia.

2. Se analizó la frecuencia de positividad de otros datos clínicos -- (síntomas y signos), reportados en las notas médicas, con o sin relevancia reconocida en el diagnóstico de ARJ.

3. Se codificó la positividad (o desviación de la normalidad) de los estudios de laboratorio practicados durante la estancia hospitalaria.

4. Alteraciones radiológicas: la interpretación de los hallazgos re--

diológicos se llevó a cabo de acuerdo con el reporte oficial del departamento de Radiología, con interés especial en las siguientes alteraciones (23):

I. Cambios iniciales:

- aumento de volúmen de partes blandas y osteoporosis.
- neoformación ósea periosteal.
- rarefacción metafiseal.

II. Cambios avanzados:

- destrucción del cartilago.
- destrucción ósea.
- enquistosis ósea.
- subluxación de grandes articulaciones.
- fracturas epifisiales.
- compresión o fracturas vertebrales.

III. Alteraciones del crecimiento:

- afección de huesos largos.
- braquidactilia.

- micrognatia.
- aumento de maduración esquelética.

IV. Espondilitis:

- cervical.
- subluxación atlanto-axial.
- dorsolumbar.
- sacroiliaca.

5. Se tomaron en cuenta las secuelas funcionales de acuerdo a la so-
ciudad Americana de Reumatología (ARA) (24, 25):

Clase I: sin limitación articular.

Clase II: función en general adecuada, aunque puede haber in-
comodidad o ligera limitación articular.

Clase III: mala función en general pero el paciente es ambula-
torio: implica el uso de bastón o muletas.

Clase IV: incapacidad severa; el paciente está confinado a una cama o silla de ruedas.

6. Se investigó el tratamiento empleado, establecido en forma independiente por cada uno de los médicos tratantes de acuerdo a la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad, pero que habitualmente se sujetó al siguiente orden: inicio con antiinflamatorios no esteroideos (usualmente ácido acetilsalicílico y, ocasionalmente, naproxén); prednisona sola o adicionada al tratamiento previo cuando éste se mostró inefectivo o cuando existían datos de carditis, y, finalmente, esteroides intra-articulares en algunos casos selectos. Sólo en una ocasión se emplearon sales de oro. Existieron, por supuesto, variaciones de este esquema y se hace mención al respecto en el análisis de resultados (no siempre pudo establecerse el motivo de la alteración en la rutina).

7. Respuesta al tratamiento: se evaluó de acuerdo a los criterios de Steinbrocker (24) en cuatro grados (grado I remisión completa, grado II mejoría importante, grado III poca mejoría, grado IV sin mejoría) tomando como parámetros los signos sistémicos, articulares y extra-articulares; la movilidad y deformidad de las articulaciones; la Velocidad de Sedimentación Globular y los signos radiológicos (cuando se dispuso de ellos).

8. Se cuantificó la frecuencia y tipo de complicaciones atribuibles al tratamiento empleado.

9. Se estableció el porcentaje de enfermos que presentan enfermedad policíclica y la frecuencia de exacerbaciones y remisiones en cada paciente.

10. Se cuantificó el seguimiento del grupo estudiado.

11. Se analizó la mortalidad en la población y las posibles causas de las dos defunciones observadas.

V. RESULTADOS.

1. Datos epidemiológicos.

De los pacientes hospitalizados cuyo diagnóstico de egreso fue ARJ -- (44 en total), se escogieron 34 (77.3%) que reunían, por lo menos, cuatro criterios de los establecidos por la ARA. El grupo estuvo compuesto por 18 enfermos del sexo masculino y 16 del femenino, cuyas edades de inicio del padecimiento -- variaron entre 6 meses y 11 años (4.7 ± 3.6 años)*; no hubo diferencia significativa en cuanto a la edad de inicio para ambos sexos. La moda se encontró en --

los 3.5 años. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización varió de 15 días a 10 años (1.4 ± 1.1 años)* (Fig. 1 y 2).

2. Forma de inicio.

En cuanto a la forma de inicio, fué llamativo el predominio de la forma sistémica, así como la ausencia de pacientes con enfermedad pauciarticular (Tabla 1).

Tabla 1. Forma de Inicio.

Sistémica	31/34	(91.1 %)
Pauciarticular	0	
Poliarticular	3/34	(8.8 %)

3. Criterios de la Asociación Americana de Reumatología.

La frecuencia de positividad de los diversos criterios establecidos -
* Media aritmética \pm la primera desviación estándar.

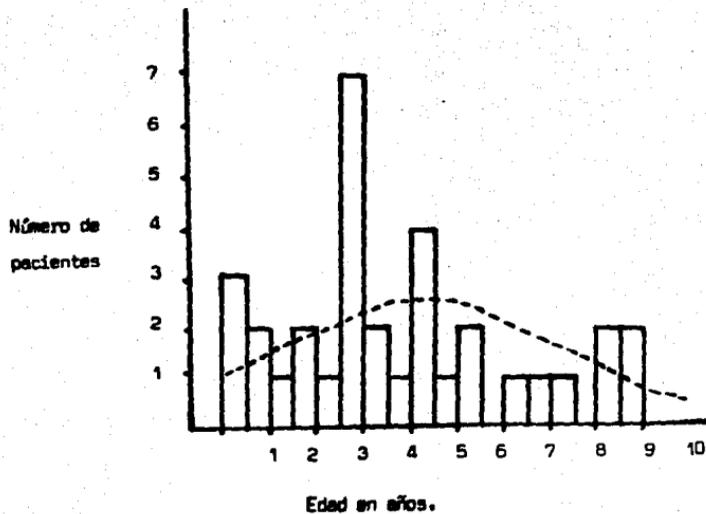


Fig. 1 Edad de Inicio del Padecimiento.

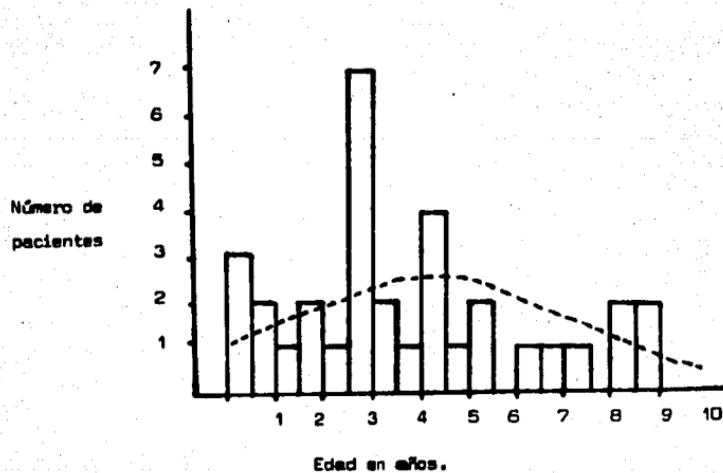


Fig. 1 Edad de Inicio del Padecimiento.

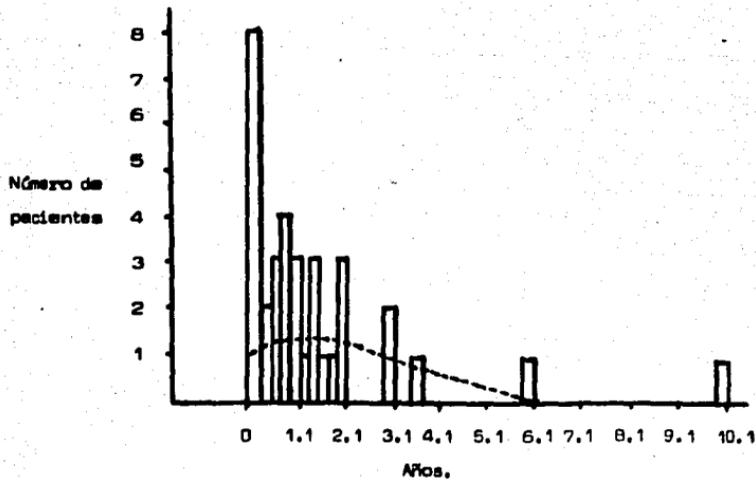


Fig. 2. Tiempo de evolución antes de ser hospitalizados.

por la ARA se expresan en la tabla 2. Como era de esperarse, con base en lo referido previamente, predominaron los datos clínicos que indican la manifestación sistémica del padecimiento, especialmente la fiebre, que fué, con mucho, el síntoma predominante, habitualmente en agujas y siempre con temperaturas por encima de los 38°C. Se encontró erupción cutánea en la tercera parte de los casos (sólo en 3 de difícil reconocimiento). El 70% tenían crecimiento ganglionar y en más del 25% se encontraron hepatomegalia y/o esplenomegalia.

Existió evidencia clínica o de gabinete en relación con cardiopatía (pericarditis o miocarditis) en cerca del 15% de los pacientes. Llamó la atención la ausencia de iridociclitis en la población estudiada.

La espondilitis cervical se encontró en el 38.2% de los enfermos, siempre documentada radiológicamente. Sólo una minoría de los pacientes cursaron con rigidez matutina, nódulos subcutáneos o tenosinovitis.

En cuanto a los datos de laboratorio reconocidos por la ARA como útiles para el diagnóstico de ARJ, predominaron por su frecuencia la anemia y la leucocitosis (73.5 y 47%, respectivamente). El Factor Reumatoide fué positivo en

el 24% de los pacientes en los que se investigó (31 en total), y los anticuerpos antinucleares se encontraron presentes únicamente en 2 de los 23 en que se buscó dicha alteración.

En ningún caso pudo documentarse la presencia de amiloidosis, aunque - debe reconocerse que el índice de sospecha clínica fue bajo y no se llevaron a - cabo, por lo tanto, estudios histopatológicos tendientes a sustentar tal posibilidad. No se encontró amiloide en la necropsia de ninguno de los 2 pacientes en que se practicó.

Las alteraciones en el crecimiento y desarrollo se ilustran en la Te-
bla 3. El 78.5% de los niños estaban por debajo de su peso ideal, mientras que - sólo el 18.1 tenían estatura inferior a lo normal para su edad.

4. Afección articular.

Las alteraciones predominaron en las medianas y pequeñas articulacio-
nes, como puede apreciarse en la tabla 4. La afección fue, habitualmente, bilate-
ral y simétrica. Las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron, por or-
den de frecuencia: rodillas, tobillos, interfalángicas y muñecas. Las caderas se

Tabla 2. Frecuencia de positividad de los criterios de la ARA para ARJ.

Criterio	No. de pacientes	Porcentaje
Fiebre	32	94,1
Exantema	13	38
Iridociclitis	0	
Carditis	5	14,7
Nódulos subcutáneos	3	8,8
Rigidez	8	23,5
Tenosinovitis	1	2,9
Espondilitis cervical	13	38,2
Hepato y/o esplenomegalia	9	26,4
Linfadenopatía	24	70,5
Amiloidosis	0	
Retardo en el crecimiento	4	11,8
Factor Reumatoide	6	17,6
Anticuerpos antinucleares	2	5,8
Anemia	25	73,5
Leucocitosis	16	47

Tabla 3. Alteraciones en el crecimiento.

	Peso	Estatura
Percentila	Número de enfermos*	
97	0	2 (9.0)
90	0	3 (13.6)
50	4 (14.2)	4 (18.1)
10	1 (3.5)	4 (18.1)
3	1 (3.5)	5 (22.7)
3	22 (78.5)	4 (18.1)
Totales	28	22

* Número (porcentaje).

Tabla 4. Articulaciones Afectadas.

Articulación	No. de pacientes	Porcentaje
Rodilla D*	33	97
Rodilla I**	28	82.3
Tobillo D	27	79.4
Tobillo I	28	82.3
Interfalángicas D	16	47.0
Interfalángicas I	15	44.1
Muñeca D	15	44.1
Muñeca I	15	44.1
Codo D	13	38.2
Codo I	9	26.4
Cadera D	6	17.6
Cadera I	5	14.7
Hombro D	3	8.8
Hombro I	5	14.7
Témporo-mandibular	3	8.8

* D= derecha

** I= izquierda

Tabla 5. Otras manifestaciones y padecimientos asociados.

	No. de pacientes	Porcentaje
Ataque al estado general	8	23.5
Desnutrición (II y III grado)	7	20.5
Parasitosis	4	11.7
Dedos en "huso"	2	5.8
Crisis convulsivas	2	5.8
Varicela	2	5.8
Edema palpebral	2	5.8
Síndrome de Sjögren	1	2.9
Disartria	1	2.9

encontraron alteradas en el 39.2% de los enfermos. Por no contar con elementos de juicio suficientes, no se analizó el tipo de daño articular (sinovitis, derrame, dolor, limitación funcional, etc.) encontrado en cada caso.

5. Síntomas y padecimientos asociados.

Destacaron el ataque al estado general y los signos de desnutrición avanzada (Tabla 5). Otras manifestaciones que predominaron en el cuadro clínico de algunos enfermos aislados fueron hiporexia acentuada, edema palpebral y dedos en huso. En un paciente fue manifiesta la presencia de dolor abdominal, que no pudo atribuirse a ninguna entidad asociada.

Llamó la atención la presencia de crisis convulsivas en dos enfermos del grupo estudiado; aunque por tratarse de un trabajo retrospectivo, es difícil encontrar el origen de dichas crisis, cabe la posibilidad de que estos pacientes hubieran sido catalogados erróneamente como ARJ y que correspondieran en realidad a manifestaciones de Lupus Eritematoso Sistémico. Con los datos obtenidos del expediente, no pudo integrarse el diagnóstico de Lupus en ninguno de los dos casos, de acuerdo a los criterios de la ARA (26).

Después de la desnutrición, las parasitosis intestinales fueron el diagnóstico secundario más frecuentemente establecido en estos enfermos, como es habitual en el resto de la población en nuestro medio.

En dos casos se planteó la duda del diagnóstico diferencial o asociación de dos padecimientos del tejido conectivo. Un paciente con alteraciones cutáneas que sugirieron la posibilidad de Dermatomiositis, sin embargo, no pudieron documentarse marcadores de afección muscular y las manifestaciones clínicas permitían reunir criterios suficientes para el diagnóstico de ARJ; la biopsia de músculo estriado no mostró alteraciones. En otro enfermo con datos de queratoconjuntivitis seca, las características de la enfermedad sugirieron más el diagnóstico de asociación con ARJ, y no el de Síndrome de Sjögren primario. Uno de los pacientes presentó un cuadro de insuficiencia hepática severa, de evolución aguda, que lo llevó a la muerte en pocos días; su evolución se detallará más adelante.

6. Otros datos de laboratorio.

Además de los que se incluyen en los criterios diagnósticos de la ARA, tuvieron relevancia los siguientes parámetros de laboratorio: Proteína C reactiva.

va, que estuvo presente en el 83.3% de los casos; Velocidad de Sedimentación Globular, en el 99.0%; fué llamativa la ausencia de células LE en la población estudiada, ya que ninguno de los enfermos manifestó positividad para dicha prueba. - En 21 de los pacientes se investigaron niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) con valores que fluctuaron entre 10 y 60% para la IgG en la mayoría de los casos y hasta en 200 y 300% para las otras, por encima de los valores normales para la población general (Tabla 6). Ninguno de los resultados de IgA se encontró por debajo de los considerados normales para la edad del sujeto. Se midió también el complemento en 13 enfermos: sólo en 3 se encontraron niveles de CH50 elevados y en uno disminuidos por debajo de lo normal; en los tres que se determinaron cifras de C3, y en el único que se investigó C4 se encontraron dentro del rango habitual para la población sana.

Tabla 6. Otros datos de laboratorio.

Parámetro	Número de pacientes	Porcentaje
Velocidad de Sedimentación Gl.	27/30	90.0
Proteína C reactiva	25/29	83.3
Inmunoglobulinas	11/19	57.8
Células LE positivas	0/25	

Los títulos de Antiestreptolisina O estuvieron por encima de 200 unidades Todd en 8 de los 22 pacientes en quienes se investigaron. Se encontró positividad para las reacciones febriles en tres pacientes con títulos significativos (Brucella, Paratífico A y Tífico H, respectivamente), sin que se registraran datos compatibles con la enfermedad en los dos últimos; el caso correspondiente a Brucelosis se describe más adelante. Se encontraron alteradas las pruebas de funcionamiento hepático únicamente en dos pacientes; uno de ellos falleció por insuficiencia hepática y será analizado posteriormente y, el otro, sólo con elevación de las transaminasas siete veces por encima del valor normal, sin datos clínicos de hepatopatía.

7. Cambios radiológicos.

Contamos con el estudio radiológico de articulaciones en 25 de los 34 pacientes de la serie; en 21 (84%) se encontraron alteraciones compatibles con ARJ, todos dentro de los estadios I y II (Tabla 7) de la clasificación de Cassidy (23).

8. Tratamiento.

Tabla 7. Alteraciones Radiológicas.

Estadio	No. de pacientes (25)	Porcentaje
I	14	56
II	7	28
III	0	
IV	0	
Normal	4	16

Tabla 8. Tratamiento empleado.

Tipo de tratamiento	No. de pacientes (34)	Porcentaje
AAS*	19	55.8
AAS, PDN**	8	23.5
AAS, PDN, NPR***	3	8.8
AAS, PDN, NPR, CIA****	1	2.9
AAS, PDN, NPR, CIA, Au*****	1	2.9
AAS, NPR	1	2.9
AAS, CIA	1	2.9

* Acido acetilsalicílico

*** Naproxén

***** Sales de oro

** Prednisona

**** Corticoides intra-articulares

El tratamiento empleado durante la enfermedad con el cual se alcanzó remisión de la misma, se expresa en la Tabla 8. Más de la mitad de los pacientes se controlaron satisfactoriamente con antiinflamatorios no esteroideos (19 de 34). En 13 de los enfermos se requirió el uso de esteroides sistémicos; en algunos casos fueron necesarias medidas adyuvantes (esteroides intra-articulares o tracción) y sólo en uno se utilizaron sales de oro. En nuestro medio no se empleaban inmunosupresores para el tratamiento de la ARJ hasta la fecha en que se cerró el estudio, por lo que no se reporta esta eventualidad.

De los enfermos que recibieron antiinflamatorios no esteroideos y, en quienes el seguimiento permitió evaluar la respuesta, en 9 (69.2%) pudo documentarse remisión completa de la actividad del padecimiento (grado I); en 4 casos la respuesta se catalogó como grado II, en dos de ellos por inadecuada administración de los medicamentos, y en 7 no fue evaluable por falta de seguimiento, aunque, al menos, durante la estancia hospitalaria la evolución fue lo suficientemente satisfactoria para permitir el egreso de éstos pacientes (Tabla 9). Los medicamentos habitualmente usados fueron el ácido acetilsalicílico y, en ocasiones aisladas, el Naproxén.

Once enfermos fueron tratados con esteroides en el curso de su enferme

dad. En todos los casos se decidió su administración por falta de respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos. Seis de los once, evolucionaron satisfactoriamente (respuestas grados I y II) y cuatro tuvieron mala evolución, que requirió de un tratamiento prolongado, en ocasiones con efectos indeseables (grados III y IV) (Tabla 9).

Tabla 9. Respuesta al Tratamiento.

Grado	No. Pac.	%	Esteroides	ADNE*
I	15	62.5	6	9
II	5	20.8	1	4
III	2	8.3	2	0
IV	2	8.3	2	0
Totales	24	100.0	11	13

* Antiinflamatorios no esteroideos

El índice de complicaciones secundarias al tratamiento fue relativamente bajo; únicamente se reportaron dos casos de epistaxis secundarias al uso de ácido acetilsalicílico, sin que se describieran datos de intoxicación en ninguno de los enfermos que lo recibieron. De los pacientes que fueron tratados con pred

nisona, dos tuvieron manifestaciones atribuibles al uso del medicamento: uno de ellos presentó necrosis aséptica de la cabeza del fémur, y, el otro falleció por septicemia, después de un episodio de psicosis aguda.

9. Recaidas.

Siete de los 34 enfermos tuvieron recaídas durante su seguimiento en la consulta externa. Sólo uno de los que respondieron satisfactoriamente con el uso de ácido acetilsalicílico recayó (en 2 ocasiones), en contraste con 6 de los 13 que requirieron esteroides. En general, hubo una frecuencia de 0.34 recaídas por año-paciente; pero el grupo de enfermos que ameritaron tratamiento con esteroides tuvieron enfermedad policíclica a razón de 1.48. En la mayoría de los casos las recaídas respondieron al tratamiento que se había empleado previamente.

10. Seguimiento.

El seguimiento fue malo en general. Diez de los pacientes abandonaron la consulta externa antes de ser dados de alta (29.4%); ésta eventualidad es frecuente en el hospital, ya que se trata de un centro de concentración en donde a-

cuden pacientes enviados de otras entidades de la República, y que regresan a su lugar de origen una vez que se ha establecido el diagnóstico y tratamiento, para continuar siendo vigilados por los médicos de su localidad. La mayor parte de -- los pacientes que abandonaron la consulta habían presentado una enfermedad poco agresiva y una buena respuesta al tratamiento con salicilatos (8 de los 10), por lo que puede presumirse una buena evolución.

11. Mortalidad.

Sólo dos de los 34 enfermos fallecieron durante el seguimiento clínico registrado en los expedientes; ambos con enfermedad agresiva. El primer caso correspondió a un escolar de 8 años 5 meses, con un padecimiento de 8 meses de evolución, que fue hospitalizado por ARJ agresiva, con manifestaciones de miocarditis, y que requirió tratamiento con salicilatos y prednisona; durante su larga estancia hospitalaria (7 meses), padeció Brucelosis y un episodio de hemorragia del tubo digestivo; finalmente desarrolló un cuadro de septicemia que culminó en diátesis hemorrágica, probablemente secundaria a coagulación intravascular diseminada. El segundo paciente era un preescolar de 4 años 6 meses, con 2 años y 6 meses de evolución de su ARJ. Después de un año de tratamiento con ácido acetilsalicílico y prednisona a las dosis habituales, fue admitido en el hospital por

una insuficiencia hepática severa, con elevación de transaminasas (TGO 1550 y TGP 850) el paciente falleció pocos días después y el reporte anatomopatológico del estudio post-mortem reveló hepatitis crónica activa.

VI. ANALISIS.

El diagnóstico de ARJ en el paciente que se presenta con las manifestaciones características de un cuadro florido no es difícil, sin embargo, el amplio espectro de la enfermedad, implica un vasto espectro de diagnósticos diferenciales (36), que incluye padecimientos reumatológicos, infecciosos, neoplásicos, hereditarios y metabólicos, además de un extenso grupo de misceláneos. En nuestro medio, las condiciones que más suelen confundirse, dependiendo de la forma clínica, son la fiebre reumática, el lupus eritematoso sistémico, las leucemias y linfomas, algunos casos de dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, las artritis séptica y reactiva, las relacionadas a virosis y algunos casos aislados de hemartrosis por hemofilia.

Algunos autores han estimado hasta un 50% de errores diagnósticos en el primer contacto con el enfermo, lo que es esperable, dado lo inespecífico de las manifestaciones como signos aislados, y lo complejo del diagnóstico diferen-

cial. En éste trabajo no podemos, desde luego, tener una idea del error diagnóstico, pero llama la atención que 23% de los casos no reunieran al menos, 4 criterios de ARJ en el momento de ser egresados; por supuesto, por tratarse de un análisis retrospectivo, queda en pie la posibilidad de que la inexactitud diagnóstica se encuentre en una inadecuada recopilación de datos en los expedientes clínicos.

En la presente serie no pudimos demostrar, al igual que en los trabajos de Martínez Cairo y cols. (11) y Mallet y cols. (10), un predominio en el sexo femenino, como se ha informado en el extranjero (9, 28). Al menos en nuestro caso y en el de Mallet y cols. la explicación resulta evidente por la preponderancia de la forma Aguda Sistémica en ambas poblaciones; Calabro y cols. tampoco encontraron diferencia cuando separaron al grupo de enfermos con evolución aguda tipo Still (9).

La edad de los enfermos fluctuó entre 6 meses y 10 años, con un promedio de 4 años 8 meses, considerablemente menor al informado en otros estudios (9, 10, 28). Igual que en ellos, pudimos observar un pico de incidencia alrededor de los 3 años. La ausencia de adolescentes en nuestra casuística se justifica porque un gran número de ellos recibe atención médica en otros Institutos de

cial. En éste trabajo no podemos, desde luego, tener una idea del error diagnóstico, pero llama la atención que 23% de los casos no reunieran al menos, 4 criterios de ARJ en el momento de ser egresados; por supuesto, por tratarse de un análisis retrospectivo, queda en pie la posibilidad de que la inexactitud diagnóstica se encuentre en una inadecuada recopilación de datos en los expedientes clínicos.

En la presente serie no pudimos demostrar, al igual que en los trabajos de Martínez Cairo y cols. (11) y Mallet y cols. (10), un predominio en el sexo femenino, como se ha informado en el extranjero (9, 28). Al menos en nuestro caso y en el de Mallet y cols. la explicación resulta evidente por la preponderancia de la forma Aguda Sistémica en ambas poblaciones; Calabro y cols. tampoco encontraron diferencia cuando separaron al grupo de enfermos con evolución aguda tipo Still (9).

La edad de los enfermos fluctuó entre 6 meses y 10 años, con un promedio de 4 años 8 meses, considerablemente menor al informado en otros estudios (9, 10, 28). Igual que en ellos, pudimos observar un pico de incidencia alrededor de los 3 años. La ausencia de adolescentes en nuestra casuística se justifica porque un gran número de ellos recibe atención médica en otros Institutos de

salud, en donde se prestan servicios a la población adulta.

El tiempo de evolución de la ARJ antes de referir al paciente a nuestra institución varió desde 15 días hasta 10 años, con un promedio de 1.4 años. La ARA exige que se establezca el diagnóstico con los datos clínicos que aparecieron en los primeros seis meses de la enfermedad (20), para poder asentar la forma de inicio de la misma. Nuestros pacientes acudieron tardíamente al hospital y no siempre pudieron definirse las manifestaciones tempranas durante el análisis retrospectivo de los casos, por lo que es esperable un error de clasificación en cuanto a las formas clínicas.

Sin duda, uno de los aspectos más llamativos de los resultados, es el predominio de la forma sistémica de inicio y la ausencia de enfermos con padecimiento pauciarticular; hemos recalcado la razón principal de éste sesgo, pero, además, cabe aclarar, que la nuestra es una población depauperada, que no busca atención médica cuando las molestias son "tolerables" y, cuando lo hace, suele ser en forma tardía.

En el extranjero (9, 30) y en el estudio de Martínez Cairo (11), los signos articulares predominan, siendo más frecuentes las formas pauci y poliarti-

cular; en cambio, en la serie que reporta Mallet (10), en donde las características socioeconómicas, la forma pauciarticular es rara, aunque él también encuentra mayor frecuencia del inicio poliarticular (Tabla 10).

Predominaron, como era de esperarse, la fiebre, que en todos los casos fue superior a 38°C y, en agujas, como se describe característicamente (9, 28). La frecuencia de hipertermia en otros estudios, varió del 32 al 83% (10, 11, 30) pero, cuando comparamos sólo los grupos con manifestaciones sistémicas e inicio agudo, en todos los casos, fue superior al 80%, aproximándose a nuestra casística (Tabla 11).

El exantema se presentó en 13 casos y, en la mayoría, fue detectado con facilidad; sólo en algunos casos hubo necesidad de confirmarlo mediante interconsulta con el Dermatólogo. También en esta ocasión, hubo concordancia con los estudios publicados previamente, cuando se comparó con subgrupos afectados por la forma sistémica, y no con el grupo en general (Tabla 11).

La ausencia de Iridociclitis en esta serie es fácil de explicar: la afección se presenta entre el 6 y el 9% de los casos (28, 37), pero predomina, con mucho, en la forma pauciarticular, de la que no se detectó ningún enfermo en

Tabla 10. Formas de inicio de ARJ según diferentes autores.

Forma de inicio	(11)*	(10)	(9)	(30)	Esta serie
Sistémica	28.3	33.3	20.0	18.6	91.1
Pauciarticular	26.1	8.3	32.0	40.2	0
Poliarticular	45.6	58.3	48.0	41.2	8.8

* Referencias entre paréntesis.

Tabla 11. Frecuencia de Criterios Diagnósticos de la ARA

Criterio	(11)	(10)	(28)	(37)	(30)	Esta serie
Fiebre	60,6(100)	83,3*		20,0(100)	32,0(87)	94,1
Exantema	6,5(23)	30,0		44,0(90)	12,0(40)	38,0
Iridociclitis			6,3	9,0(5)		
Carditis			7,0	2,0(10)	4,0(18)	14,7
Nódulos Subcut.		0,1	6,6	8,0(0)		8,8
Rigidez		91,6				23,5
Tenosinovitis						2,9
Espondilitis cervicl.					39,0(53)	38,2
Hepatoesplenomegalia	6,5(23)	25,0				26,4
Adenomegalias	4,2(15)	50,0		43,0(85)		70,5

* Los número entre paréntesis indican subpoblaciones de la forma sistémica

la población estudiada (en 22 de los enfermos existe vigilancia oftalmológica). La carditis (miocarditis y/o pericarditis) se encontró en el 14.7% de los afectados por ARJ en nuestro Hospital, frecuencia similar a la que se describe en otros sitios (28, 30, 37) (Tabla 11).

Otras manifestaciones clínicas, como la presencia de nódulos subcutáneos, rigidez articular, tenosinovitis, espondilitis cervical, hepato-esplenomegalia y linfadenopatía ocurrieron con una incidencia parecida a la de los estudios utilizados como control (10, 11, 27, 28, 30 y 37); en algunos de estos trabajos el porcentaje es similar sólo al comparar exclusivamente la población afectada por la forma sistémica tipo Still.

La alteración de los parámetros de laboratorio, aceptados por la ARA como criterios diagnósticos de ARJ, difirió, como era de esperarse, con la de otras series, por las diversas técnicas empleadas y los límites aceptados dentro del rango normal por cada centro.

Son extraños los resultados obtenidos en la somatometría de los pacientes incluidos en nuestro estudio: mientras que el 82% de los enfermos estuvieron por debajo del peso normal para su edad (peso inferior al estimado para la per-

centila 3, de acuerdo a las tablas de Ramos Galván), la estatura se vió afectada en menos del 25% de los niños. Según estudios previos, hasta el 33% de los enfermos tienen estatura baja al inicio del padecimiento, y este número puede incrementarse al 53% después de un seguimiento superior a los 7 años. Las articulaciones afectadas pueden acompañarse de alteraciones en la osificación, posiblemente relacionadas a cambios en la vascularidad de la zona, que ocasionan, habitualmente fusión prematura de las epífisis, pero, en ciertos casos, crecimiento exagerado y asimétrico de alguna extremidad. (36). El tratamiento con esteroides por tiempo prolongado (más de 6 meses) y a dosis altas (5 mg/m²/día) intensifica el retardo en el crecimiento (36). No tenemos explicación para el porcentaje — tan elevado de peso bajo en esta serie; las tablas utilizadas como control se obtuvieron de una población sana de nuestro medio (21) y no pudimos encontrar información similar en la literatura.

Las articulaciones afectadas fueron, en general, por orden de frecuencia, las mismas que se han reportado en otros trabajos (9, 10, 11, 27), predominando, con mucho, la artritis de rodilla, co mo es habitual. Un número importante de enfermos tuvieron espondilitis cervical y artritis de cadera, explicables ambas alteraciones, ya que la mayoría de los pacientes sufrían la forma sistémica, que es en la que se manifiestan más a menudo.

No pudimos obtener correlación entre los niveles altos de inmunoglobulinas y la artritis de cadera, como se ha reportado en la literatura (39).

De los síntomas y padecimientos asociados llamaron la atención, la presencia de crisis convulsivas en dos enfermos (en quienes, hasta donde fué posible, se descartó satisfactoriamente que se tratara de manifestaciones de Lupus Eritematoso Sistémico) y, de dolor abdominal en un caso. En cuanto a las primeras no existen reportes en la literatura que remarquen dicho hallazgo y no podemos aventurar una explicación satisfactoria, a excepción de coexistencia fortuita o error diagnóstico del padecimiento reumatológico. Martínez Cairo informó 5 casos de dolor abdominal en su casuística, sin que pudiese establecerse el origen de dicho síntoma. En uno de nuestros enfermos existía Síndrome de Sjögren, asociación que se ha reportado previamente.

Algunos exámenes de laboratorio, aunque no son aceptados como criterios diagnósticos, tienen importancia en el seguimiento y, ocasionalmente en el pronóstico de los enfermos con ARJ. La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, de reconocida utilidad para valorar las exacerbaciones y remisiones del cuadro, se encontraron elevadas en la mayor parte de los enfermos de nuestra serie, con frecuencia similar a la reconocida por otros autores -

(10, 11, 33, 34). El hallazgo de células LE es un dato que indica, con relativa especificidad, la presencia de Lupus Eritematoso Sistémico (29) y, aunque se acepta que algunos pacientes con ARJ pueden presentar dicha alteración, ésta no estuvo presente en ningún caso de nuestra serie. La elevación de inmunoglobulinas es frecuente y se encontró en aproximadamente 60% de quienes se les practicó cifra que coincide con lo publicado en otros estudios (9, 10, 32). Ninguno de nuestros pacientes tenía deficiencia selectiva de IgA, situación que se ha reportado hasta en el 4% de otras series, con implicaciones clínicas. (19).

De acuerdo a los informes radiológicos, predominaron las alteraciones radiológicas discretas, la mayor parte catalogables como clase I; ninguno de nuestros pacientes tenía afección importante detectable radiológicamente, lo que coincide con lo publicado previamente (11, 23).

Con la terapéutica empleada se obtuvo una respuesta satisfactoria. De acuerdo con la clasificación de Steinbrocker, el 75% de los enfermos en quienes se tuvo un seguimiento adecuado para ser evaluados, obtuvieron una mejoría grado I o II; sólo cuatro pacientes, todos los cuales recibieron esteroides, evolucionaron desfavorablemente (grados III y IV). Los antiinflamatorios no esteroides continúan siendo el medicamento de elección, y la primera línea de abordaje

terapéutico en los enfermos con ARJ; no existe evidencia clínica de superioridad de ninguno de ellos cuando se comparan con ácido acetilsalicílico y quizá, la única alternativa aceptable en México sea el naproxén (26, 40). En los casos en los que la respuesta no es adecuada, o en los que existen manifestaciones floridas de carditis o iridociclitis desde el inicio del padecimiento, deben administrarse esteroides, usualmente prednisona, a las dosis señaladas previamente.

A pesar de que todos nuestros enfermos recibieron ácido acetilsalicílico al menos durante una etapa de la enfermedad, la incidencia de complicaciones atribuibles a éste medicamento fue llamativamente baja y, en los dos casos, las manifestaciones de éstas fueron discretas; ningún paciente desarrolló síntomas o signos de intoxicación aguda o crónica. Este hecho puede atribuirse al poco número de casos incluidos en el estudio. Por el contrario, al menos dos de los 11 que recibieron esteroides, tuvieron secuelas graves como consecuencia de la droga. El único paciente en quien se administraron sales de oro, siguió un curso tórpido que requirió del uso prolongado de esteroides y otros recursos terapéuticos, por lo que la respuesta a este medicamento no es evaluable.

La frecuencia de recaídas es alta en nuestra población; 7 de los 24 niños que fueron vigilados durante su evolución en la consulta externa, tuvieron -

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

al menos, una recaída (29.7%), que contrasta con el 10% informado por Calabro. Este hecho es explicable, ya que un número importante de nuestros enfermos proviene en de diversas entidades de la República, y una vez controladas las manifestaciones del padecimiento, regresan a su lugar de origen y son controlados por médicos de su localidad, por lo que puede presumirse que la mayoría de ellos permanecieron asintomáticos.

Hubo dos defunciones en la presente serie. Las características de estos pacientes se refieren en el informe de resultados. La muerte en uno de ellos puede atribuirse a un padecimiento agresivo, de curso prolongado, que requirió de dosis altas de esteroides, con las consecuencias esperables de la administración de éstos. El otro enfermo, que también recibió prednisona, presentó un episodio agudo de insuficiencia hepática severa y el estudio histológico demostró daño agudo y crónico de la arquitectura hepática. Existen 15 casos similares informados en la literatura (31); habitualmente se trata de enfermos con un padecimiento grave y tratamiento esteroideo que, posiblemente toleran mal la agresión por agentes químicos e infecciosos.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Ropes M. W. Bennett, et. al.: 1958 Revision of Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis. Bull Rheum. Dis. 9:175, 1958.
2. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association Section of the Arthritis Foundation, New York: Criteria for the Classification of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Bull. Rheum. Dis. 23:172, 1972-73.
3. Grossman, B. J. et al.: Problems in Juvenile Rheumatoid Arthritis. Med. Clin North Am. 49:33, 1965.
4. Garrod, A. B. : Gout and Rheumatic Gout. Third Ed. London. Longmans, Green and Co., 1976.
5. Still, G. F. : On a form of Chronic Joint Disease in Children. Med Chir Tr. 80:47, 1897.
6. Wissler, H. : Subsepsis Allergica. Helvet Paediatr. Acta. 13:405, 1958.

7. Calabro, J. J., et. al.: Juvenile Rheumatoid Arthritis. New Engl. J. Med. 2:77, 1967.
8. Baum, J.: Epidemiology of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 20:1586, 1977.
9. Calabro, J. J., et. al.: The Early Natural History of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Med. Clin. North. Am. 52:567, 1968.
10. Mallet Arellano y cols.: Artritis Reumatoide Juvenil. Bol. Med. Hosp. Infan. 33:1506, 1976.
11. Martinez-Cairo y cols.: Artritis Reumatoide Juvenil. Bol. Med. Hosp. Infan. 35:711, 1978.
12. Barland, P.: Possible Relationship Between an Infectious Agent and the Immune Reaction of Rheumatoid Synovitis. Am J. Med. 54:143, 1973.
13. Schlesinger, B. E. et. al.: Observations on the Clinical Course and Treatment of one Hundred cases of Still's Disease. Arch. Dis. Child. 36:65, 1961.

14. Boone James, E., et. al.: Juvenile Rheumatoid Arthritis. Ped. Clin . North. Am. 21 (4): 885, 1974.
15. Petty, R. E.: Serologic Studies in Juvenile Rheumatoid Arthritis: a Review Arthritis Rheum. 20:260S, 1977.
16. Bianco, N. E., et. al.: Immunologic Studies of Juvenile Rheumatoid Arthritis Arthritis. Reum. 14:66S, 1971.
17. Cassidy, J. T., et. al.: Changes in Serum Immunoglobulins in Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 9:860, 1966.
18. Cassidy, J. T., etl. al.: Occurrence of Selective IgA Deficiency in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheum. 20:181S, 1977.
19. Petty, R. E., et. al.: Clinical Correlates of Antinuclear Antibodies in Juvenile Rheumatoid Arthritis. J. Pediatr. 83:386, 1973.
20. Brewer, E. J., et. al.: Current Proposed Revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Comitee of the ARA of the Arthritis Foundation. Arthritis Rheum. 20:196S, 1977.

21. Ramos Galván, y cols.: Somatometría en 3000 niños de la ciudad de México. Bol Med. Hosp Infantil. 21:45, 1964.
22. Dorantes Mesa, S.: Diagnóstico de los Problemas Hematológicos en Pediatría. Ed. Med. Hosp Infantil. México, 1970.
23. Cassidy, J. T., et. al: Juvenile Rheumatoid Arthritis: clinicoradiologic correlations. Arthritis Rheum. 20:2075, 1977.
24. Steinbrocker, G., et. al.: Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis. JAMA 140 (8):659, 1949.
25. Hansen, V., et. al.: Prognosis of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 20:279, 1977.
26. Optimum Management of Juvenile Chronic Polyarthritis. Calabra, Drugs: 26:530, 1983.
27. Ansell Barbara, M. : Joint Manifestations in Children with Juvenile Chronic Polyarthritis. Arthritis Rheum. 20:204S, 1977.

28. Ansell, B. M., et al.: Rheumatoid Arthritis. Ped. Clin. North Am.

10:921, 1963.

29. Tan, E. M., et. al.: The 1982 Revised Criteria for the Classification of

Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis. Rheum. 25:1271, 1982.

30. Stillman, B.: Juvenile Rheumatoid Arthritis: Series 2. Arthritis Rheum.

20:171, 1977.

31. Boone, J. E.: Hepatic Disease and Mortality in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Arthritis and Rheum. 20:257,8, 1977.

32. Pety, R. E., et. al.: Serologic Studies in Juvenile Rheumatoid Arthritis:

a Review. Arthritis Rheum. 20:260S, 1977.

33. Leaksanen, A. L.: A prognostic Study of Juvenile Rheumatoid Arthritis.

Acta Paediatr. Scand. 156:28, 1966.

33. Calabro, J. J., et. al.: Laboratory Findings in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Arthritis Rheum. 20:268, S, 1977.

34. Pachman, L. M., et. al.: IgA deficiency and Juvenile Rheumatoid Arthritis
Arthritis Rheum. 20:445S, 1977.

35. Hanson, V. en The First American Rheumatism Assotiation Conference on the
Rheumatic Diseases of Childhood. Arthritis Rheum 20:145S, 1977.

37. Calabro, J. J.: Juvenile Rheumatoid Arthritis, en Arthritis and Allied Con-
ditions. McCarty, Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979.

38. Bernstein, Stobie, et. al.: Growth Retardation in Juvenile Rheumatoid Ar-
thritis. Arthritis Rheum. 20:212, 1977.

39. Bluestone, R. , et. al.: Juvenile Rheumatoid Arthritis: a Serologic Survey
of 200 Consecutive Patients. J. Pediatr. 77:98, 1970.

40. Brewer, E. J.: Nonsteroidal Antiinflammatory Agents. Arthritis, Rheum.
20:513, 1977.