



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

11237

2ej  
240

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL: TRATAMIENTO  
RESPUESTA Y SEGUIMIENTO. REVISION DE  
25 AÑOS EN EL SERVICIO DE INMUNOLOGIA  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

QUE PRESENTAN:  
DRA. MONICA <sup>de las Santas</sup> SALAS SIERRA  
DR. JESUS RAMIREZ DOMINGUEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

266311



Universidad Nacional  
Autónoma de México



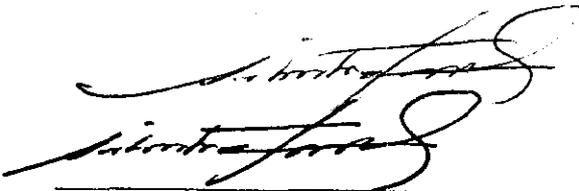
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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: TRATAMIENTO, RESPUESTA Y SEGUIMIENTO. REVISIÓN DE 25 AÑOS.



DR. SILVESTRE FRENK FREUND.  
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR  
TITULAR DE PEDIATRÍA MÉDICA.



DR. ERNESTO DÍAZ DEL CASTILLO C.  
SUBDIRECTOR GENERAL DE  
ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA  
DE PRE Y POSTGRADO.



DR. RENATO BERRÓN PÉREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
INMUNOLOGÍA.  
TUTOR DE TESIS.



## ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	3
Introducción	5
Material y métodos	9
Análisis estadístico	12
Resultados	13
Discusión	16
Conclusiones	19
Tablas	20

## RESUMEN

La propuesta tradicional del tratamiento de artritis reumatoide juvenil (ARJ), se ha presentado como una pirámide terapéutica cuya base se encuentra formada por un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en coordinación con terapia física y aspectos educativos, colocando a los inmunosupresores en la parte superior, cercana al vértice de la pirámide (1-4).

Se ha propuesto un cambio en este tratamiento tradicional, denominado "INVERSIÓN O REMODELACIÓN DE LA PIRÁMIDE TERAPÉUTICA EN ARJ" (2-7), esto debido al fracaso terapéutico y la morbilidad progresiva en pacientes que siguen la terapia tradicional. Se propone una terapia agresiva más temprana que incluye el uso de inmunosupresores para el control más adecuado de la ARJ.

En el presente estudio realizado en pacientes diagnosticados y tratados por el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría con ARJ en forma retrospectiva y longitudinal, se evaluaron las características clínicas y de evolución de la enfermedad así como eficacia y seguridad del tratamiento, formando dos grupos tomando a uno de los grupos aquellos pacientes que recibieron inmunosupresores como tratamiento de base y un segundo grupo con aquellos pacientes con tratamiento tradicional.

En los resultados encontramos que existen diferencias del estadio clínico más avanzado en el grupo de pacientes al que se le manejó con inmunosupresores en comparación con el grupo a quienes se manejó tradicionalmente, también se demostró que a pesar de lo descrito no se presentaron diferencias significativas en la evolución y pronóstico de los pacientes en los dos grupos.

**\*PALABRAS CLAVE:** Artritis reumatoide juvenil, inmunosupresores y tratamiento.

## ABSTRACT

The traditional management of juvenile reumathoid arthritis has made like a pyramid and in the base are the non-esteroideal antiinflamatory drugs(AINE) in combination with physical therapy and education to the patients, location the immunossupresor in the tip of this pyramid(1,4).

In the last time many authors has proposed a new management for this patients denominated "INVERTION OF THE THERPEUTIC PYRAMID"(2,7), all this has made because incapacity to improved the out come and reduce the morbidity of the patients with traditional management, that management consit in the early management with immunossupresor.

In this study we make a revition of the patient with ARJ and management in the immunology departament of the national pediatrics institute. That was a retrospective and longitudinal work.

We evaluated the stage of the patients, disease evolution and out come of the and make two groups, one of this with traditional treatment and the second group with early immunossupresor management. We analized the efficacious and security of the two types of tratments.

The study show us that the patients with inversion therapeutic has worst clinical stage than traditional therapeutic,we demonstrate in this study that no signiffical differences in the evolution and out come of the patients with any of two groups but the second group some patients were present more complications than first group.

\*KEY WORDS:Juvenile reumathoid arthritis,immunossupresor, non-esteroideal antiinflammatory drugs,therpeutic and out come.

## INTRODUCCIÓN

La ARJ se caracteriza por artritis continua y persistente con o sin manifestaciones extraarticulares en menores de 16 años, afectando una o varias articulaciones por más de seis semanas con rigidez articular, disminución de los arcos de movilidad, limitación de la motilidad y dolor al tacto o a la presión.

La propuesta tradicional de tratamiento de ARJ se ha presentado como una pirámide terapéutica cuya base está formada por un salicilato o uno de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en coordinación con cuidados médicos, terapia física, apoyo psicosocial y aspectos educativos (1,4). Se menciona que la mitad de los niños con ARJ responden satisfactoriamente a esta terapéutica (1) siendo necesario en el resto de los casos pasar al segundo nivel de drogas de esta pirámide formado por agentes antimaláricos, sales de oro y encontrándose en la parte superior los corticoesteroides, penicilamina y sulfazalacina los cuales son llamados "drogas antirreumáticas modificantes de la enfermedad" (DARME). Los DARME son prescritos esperando modificar de manera fundamental la enfermedad llevando a la prevención o remisión del daño articular e invalidez (1).

Cuando tales drogas fallan en alcanzar la meta deseada surge la necesidad de subir peldaños en la pirámide e iniciar el uso de agentes citotóxicos e inmunodepresores tales como azatioprina, metotrexate y ciclofosfamida (2).

Algunos autores han propuesto principalmente Wilske y Healey un cambio en el abordaje terapéutico tradicional de ARJ, denominado "inversión o remodelación de la pirámide terapéutica" (2,7). La razón para reevaluación es la frustración surgida de la incapacidad de mejoría y la morbilidad ocurrida en pacientes que siguen la terapéutica tradicional recomendada por la mayoría de libros y revisiones (8,11). Así mismo la pirámide tradicional no separa a los pacientes con enfermedad benigna o simple de aquellos con enfermedad más compleja, siendo los primeros fácil de tratamiento y en la mayoría ocurre remisión espontánea y en los segundos se lleva el riesgo de daño irreversible articular (2,9,11).

Algunos estudios (12,15) muestran que la mayoría de los pacientes muestran evidencia radiológica de daño articular en los primeros años de la enfermedad, cerca del 50% llegan a la invalidez 5 años después de iniciada y 90% a los 30 años (9). La expectativa de vida se acorta por 10 a 15 años, particularmente en pacientes con enfermedad incapacitante por complicaciones extraarticulares (16), para disminuir esta morbilidad con control temprano de la enfermedad puede ser crítico (17,18) y contrasta con los 5 a 8 años requeridos usualmente con la pirámide terapéutica tradicional (2).

Algunas drogas pueden controlar parcial o temporalmente la inflamación. Aunque no bien entendido, cada droga tiene diferente mecanismo de acción y tiempo de inicio, algunos como los corticosteroides actúan casi de inmediato, mientras otros como los compuestos de oro, penicilamina y cloroquina pueden tomar meses (2).

Se han propuesto algunos parámetros para decidir en qué momento iniciar terapia agresiva temprana: 1. pacientes con factor reumatoide persistente, 2. disminución del espacio articular o erosión demostrable radiológicamente, 3. pacientes con sinovitis poliarticular que no responden dramáticamente antes de un año a la combinación de inyección articular de un esteroide, un AINE y un DARME (3, 19, 20).

En el pasado los pacientes con ARJ controlados con un AINE reciben terapia adicional con corticoesteroides; sin embargo, la dosis suficiente de esteroides para control de la enfermedad activa casi siempre provocó múltiples alteraciones, desde leves hasta graves (20). En general, no hay consenso en cuanto a la utilización temprana de drogas catalogadas tradicionalmente como de segunda y tercera líneas y sus múltiples posibles combinaciones.

En algunos estudios reportados con el uso de DARME solos o combinados con un AINE así como con un esteroide oral o intraarticular (21, 35) al comparar resultados se desprenden algunos conceptos importantes: La infrecuente remisión de la enfermedad con sólo un agente, mayor remisión con los antimaláricos con las sales de oro en segundo lugar, los DARME disminuyen la actividad de la enfermedad significativamente.

En cuanto a la toxicidad de los medicamentos se ha encontrado que al disminuir la dosis de estos o suspender la droga remiten.

Se han publicado varios estudios doble ciego y balanceados (36, 40) que no han demostrado del todo que la asociación de DARME en el tratamiento de ARJ sean más efectivos que sus componentes tomados por separado, sin embargo, la terapia de combinación de ARJ y AR permanece atractiva y muchas posibilidades de combinación pueden ser evaluadas (41).

El metotrexate ha probado ser un agente efectivo para el tratamiento de ARJ resistente a otras drogas, presentándose raramente resistencia al tratamiento intensivo con esta droga, reportándose en forma infrecuente toxicidad a largo plazo (20, 42, 43), otro estudio muestra significativa mejoría clínica al mes de tratamiento con metotrexate, su máxima mejoría a los 6 meses y significativa mejoría en los pacientes que mostraron erosión ósea con mínima toxicidad y tolerable posterior a el ajuste de dosis (44). En una amplia revisión hecha por Schnabel y Gross se evalúa la eficacia y efectos colaterales con bajas dosis de metotrexate en enfermedades reumáticas, evidenciando un muy favorable perfil de seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de ARJ entre los agentes de alta potencia.

## METODOLOGÍA

### 1. POBLACIÓN Y MUESTRA.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con ARJ diagnosticados y tratados por el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido 1973-1993, se vaciaron los datos obtenidos en la hoja de recolección y se analizaron los resultados (anexo 10).

### 2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

a. INCLUSIÓN: Todos los pacientes con diagnóstico de ARJ en cualquiera de sus variedades clínicas, manejados en el servicio de inmunología del INP y que tengan un mínimo de 3 años de tratamiento

b. EXCLUSIÓN: Pacientes con ARJ que no se diagnosticaron o manejaron por el servicio de inmunología del INP, pacientes que cursen con otra enfermedad reumatológica sobreagregada, pacientes que desarrollen un trastorno oncológico y pacientes que hayan fallecido por causas diferentes a la enfermedad o al tratamiento.

c. NO INCLUSIÓN: Pacientes con ARJ tratados por el servicio de inmunología del INP en quienes no se completaron los datos requeridos para el estudio en el expediente clínico, pacientes sin diagnóstico de ARJ comprobado.

### 3. VARIABLES.

a. DEPENDIENTES: Tipo de tratamiento establecido para los pacientes con ARJ, estadio clínico al inicio del tratamiento, mejoría clínica con el tratamiento y las complicaciones presentadas con los diferentes tratamientos.

b. INDEPENDIENTES: Número de pacientes manejados por ARJ.

### 4. PROCEDIMIENTO.

Se revisaron 109 expedientes de pacientes con ARJ manejados por el servicio de inmunología del INP, se vaciaron los datos en la hoja de recolección correspondiente (anexo 10).

Se definió ARJ como la enfermedad caracterizada como inflamación articular continua y persistente, con o sin manifestaciones extraarticulares y que inicia antes de los 16 años de edad y con duración de seis semanas como mínimo y que se presenta con rigidez articular, disminución de los arcos de movilidad, limitación, dolor al movimiento pasivo o activo y aumento de la temperatura local. Se clasificó de acuerdo a la Asociación americana de reumatología (ARA) de la manera siguiente:

1. Poliarticular: 5 ó más articulaciones afectadas.
2. Pauciarticular: 4 ó menos articulaciones afectadas.
3. Sistémica: artritis con fiebre intermitente.

Se clasificaron los datos en pacientes con tratamiento tradicional con AINE sin recibir durante este tratamiento drogas inmunosupresoras en un grupo y con tratamiento temprano con inmunosupresores en otro grupo.

Una vez clasificados en los dos grupos se realizó un análisis descriptivo de todas las variables al momento del ingreso que se presentaron en forma de medias, máximo, mínimo y derivaciones estándar en las variables continuas y en forma de número en las variables dicotómicas tanto en las características clínicas como en los resultados de laboratorios en ambos grupos.

Se efectuó una comparación de variables clínicas presentes en el momento del diagnóstico y en el transcurso de la enfermedad así como de la eficacia y la seguridad terapéutica en ambos grupos mediante análisis de ANOVA con comprobación con T student para las variables de respuesta numéricas y prueba de chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para las variables de respuesta categórica.

Esto se llevó a cabo utilizando el programa de base IIIplus para realizar la base de datos y el programa Epi-info de la OMS para el análisis estadístico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se efectuará un análisis descriptivo de todas las variables al momento del ingreso que se presentarán en forma de medias +/- desviaciones estándar en las variables continuas y en forma de número en porcentaje en variables dicotómicas, tanto en características clínicas como exámenes de laboratorio y gabinete para los dos grupos terapéuticos (grupo con inmunodepresor y grupo sin inmunodepresor).

La comparación eficacia y seguridad terapéutica se efectuará mediante ANOVA para las variables de respuesta numéricas y prueba de chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para las variables de respuesta categórica.

## RESULTADOS

De los 109 casos y expediente revisados se formaron 2 grupos:GRUPO A:constituido por expedientes de pacientes que recibieron tratamiento temprano con inmunosupresores y el GRUPO B:constituido por expedientes de pacientes que no recibieron drogas inmunosupresoras de primera intención durante su tratamiento.

Respecto al grupo A el cual contaba con 53 pacientes(48.62%),con edad media de 99.5 meses(18m mínima-192m máxima)y DE 37.6,el grupo B de 56 pacientes(51.37%)con edad media de 116 meses(24m mínima-216m máxima)con DE 49.4 con una  $p=0.053$  con respecto a la distribución por edad(anexo 1 y 2).

En la distribución por sexo encontramos en el grupo A 27 pacientes femeninos(50.94%) y 26 masculinos(49.05%) y en el grupo B encontramos 38 femeninos(67.85%) y 18 masculinos(32.14%) con una  $p=0.109$ .(anexo 3).

La distribución de acuerdo al tipo clínico de la enfermedad fué la siguiente en el grupo A:poliarticular 44p(83.01%),pauciarticular 5p(9.43%) y sistémica 4p(7.54%) en el grupo B:poliarticular 35p(62.50%),pauciarticular 16p(28.57%) y sistémica 5p(8.92%).Encontramos que los pacientes del grupo A se presentaron con enfermedad poliarticular más que el grupo B( $p<0.029$ )y los pacientes del grupo B se presentaron con enfermedad pauciarticular más frecuentes que el grupo A( $p<0.022$ ) y que la enfermedad sistémica no presenta diferencias significativas en ambos grupos.(anexo 4).

En cuanto a la signología se encontró la siguiente distribución: **hipersensibilidad** en el grupo A: 50p(94.33%), en el grupo B: 55p(98.21%)  $p < 0.572$ ; **inflamación** grupo A: 50p (94.33%), grupo B: 47p(83.92%)  $p < 0.454$ ; **limitación al movimiento** en el grupo A: 48p(90.56%), grupo B: 54p(96.42%)  $p < 0.950$ ; **dolor** en grupo A: 51p(96.22%), grupo B: 51p(91.07%)  $p < 0.450$ ; **deformidad** en grupo A: 34p(64.15%), grupo B: 8p(14.28%)  $p < 0.001$ ; **anquilosis** en grupo A: 25p(47.16%), grupo B: 10p(17.85%)  $p < 0.002$ ; **flogosis** en grupo A: 43p(81.13%), grupo B: 33p(58.92%)  $p < 0.021$  e **incapacidad funcional** en grupo A: 43p(81.13%), grupo B: 40p(71.42%)  $p < 0.335$ . (anexo 5).

En cuanto a la seropositividad de los pacientes encontramos en el grupo A: 22p positivos(41.50%) y en el grupo B: 16p(28.57%) con una  $p < 0.224$ . (anexo 6).

El tiempo de tratamiento en el grupo A: 19.17 meses de promedio con DE 11.66 y en grupo B: 28.39 meses con DE 23.11 con una  $p < 0.006$ . La respuesta al tratamiento se evaluó en términos de porcentaje de mejoría y recaída clasificando a los pacientes en 5 grupos (a. 80-100% mejoría, b. 50-80%, c. 20-50, d. <20% ó respuesta nula y e. recurrencia de la enfermedad. (anexo 7).

Se encontró **80-100% de mejoría** en grupo A: 39p(73.58%) y grupo B: 34p(60.71%)  $p < 0.221$ ; **mejoría 50-80%** en grupo A: 12p(22.64%) y en grupo B: 15p(26.78%)  $p < 0.780$ ; **mejoría 20-50%** en grupo A: 2p(3.77%), grupo B: 4p(7.14%)  $p < 0.726$ ; **mejoría <20%** grupo A: 0p y en grupo B: 1p(1.78%)  $p < 0.978$  y con **recaída** grupo A: 0p y el grupo B: 2p(3.57%)  $p < 0.5$ . (anexo 8).

En cuanto a las complicaciones y datos de toxicidad secundaria al tratamiento que se presentaron en los pacientes se encontró: **infección de vías aéreas superiores** en grupo A: 39p (73.58%) grupo B: 12p (21.42%)  $p < 0.0001$ ; **cistitis hemorrágica** en grupo A: 7p (13.20%), grupo B: 2p (3.57%)  $p < 0.139$ ; **infección de vías urinarias** en grupo A: 1p (1.88%), grupo B: 5p (8.92%)  $p < 0.234$ ; **amenorrea** en grupo A: 1p (1.88%), grupo B: 0p  $p < 0.978$ ; **infección de vías aéreas inferiores** en grupo A: 1p (1.88%), grupo B: 0p  $p < 0.978$ ; **intolerancia gástrica** en grupo A: 7p (13.20%), grupo B: 0p  $p < 0.916$ ; **depresión de médula ósea** en grupo A: 6p (11.32%), grupo B: 0p  $p < 0.030$ ; **toxicidad hepática** en grupo A: 4p (7.54%), grupo B: 1p (1.78%)  $p < 0.328$ ; **conjuntivitis** en grupo A: 0p, grupo B: 1p (1.78%)  $p < 0.978$ ; **moniliásis** en grupo A: 1p (1.88%), grupo B: 1p (1.78%)  $p < 0.5$ ; **pericarditis** en grupo A: 2p (3.77%), grupo B: 0p  $p < 0.451$ ; **uretritis** en grupo A: 1p (1.88%), grupo B: 0p  $p < 0.978$  y **epistaxis** en grupo A: 1p (1.88%), grupo B: 1p (1.78%)  $p < 0.5$ . (anexo 9).

## DISCUSIÓN

En el periodo de tiempo en el que se realizó el estudio se encontró que casi la mitad de los pacientes (48.62%) recibieron tratamiento con inmunosupresores en algún momento o etapa del tratamiento de su enfermedad, lo cual contrasta con el tratamiento piramidal tradicional de ARJ, en la cual los inmunosupresores se encuentran al final o en el vértice, estos pacientes tienen como base de su tratamiento los antiinflamatorios no esteroideos (1,4).

En los últimos años autores como Wilske y Healey propusieron la "inversión de la pirámide de tratamiento" lo que significa un tratamiento temprano y más agresivo basado en inmunosupresores y dejando los AINE (2,7) en el sitio final de tratamiento, en esto se basa la investigación de este protocolo.

En este estudio encontramos que el grupo con más articulaciones afectadas se había manejado con tratamiento temprano de inmunosupresores comparado con el grupo tradicional en el cual los pacientes tenían menor porcentaje de afección poliarticular ( $p < 0.033$ ), esto nos deja analizar que los pacientes más dañados por la enfermedad se trataron con inmunosupresores y comparando con esto el tiempo promedio en el que se manejó a los dos grupos de pacientes fue de 19.17 meses en el grupo con inmunosupresor y de 28.39 meses en el grupo tradicional con una  $p < 0.006$  se demuestra que los pacientes requirieron menor tiempo de tratamiento al iniciar temprana y agresivamente los inmunosupresores (9,16,17,18).

Es importante también mencionar que los pacientes que recibieron terapia con inmunosupresor se les encontró con más grave afección articular al momento del diagnóstico y por lo tanto del inicio de la terapia, esto se demuestra al observar que los datos de deformidad ( $p < 0.0001$ ), anquilosis ( $p < 0.002$ ) y flogosis ( $p < 0.021$ ) se reportan más significativamente presentes en los pacientes con tratamiento inmunosupresor que al grupo tradicional, la manifestación de las dos primeras son consideradas como marcadores de enfermedad avanzada y la última nos habla de persistencia de actividad. Con esto inferimos una superioridad en el tratamiento temprano y agresivo con inmunosupresores que en el tradicional y que concuerda con los descrito en la literatura (2, 13, 19, 20).

En cuanto a la respuesta del tratamiento la cual medimos de manera subjetiva y se dio un porcentaje tenemos que pacientes con respuesta exitosa o desaparición de las manifestaciones de la enfermedad encontramos que el grupo A presentó un 73.58% de sus pacientes la presentó y el grupo B 60.71% de los pacientes la presentó, esto nos demuestra que el tratamiento inmunosupresor tiene una respuesta exitosa en mayor número de pacientes aunque esto no es significativo ( $p < 0.70$ ).

De la toxicidad secundaria atribuida a las drogas inmunosupresoras se encontraron infección de vías aéreas superiores ( $p < 0.0001$ ) esto secundario al depresión inmunológica del medicamento, también se encontró depresión de médula ósea ( $p < 0.030$ ) e intolerancia gástrica ( $p < 0.03$ ) secundario a esto.

Lo anterior si bien demuestra la eficacia del tratamiento con inmunosupresores, no es significativamente concluyente en cuanto a mayor efectividad con respecto a los esquemas de manejo tradicionales, tambien señalamos que los inmunosupresores se utilizaron en pacientes con mayor afección articular sin seguir un protocolo específico, esto también se dio al encontrarnos que los pacientes que recibieron inmunosupresores tenían manifestaciones de enfermedad más avanzada y persistente como deformidad, anquilosis y flogosis que nos podrían hablar de un sesgo en el estudio por la disparidad de los grupos, lo cual debe ser razón de peso para la realización de estudios futuros prospectivos controlados, con grupos de pacientes similares y reafirmar la eficacia de los inmunosupresores (principalmente metrotexate 20, 42, 43, 44). En los casos que se encontró toxicidad secundaria a inmunosupresores se dio manejo y se suspendió el inmunosupresor temporalmente con recuperación del paciente.

## CONCLUSIÓN

1. Encontramos en la terapia con drogas inmunosupresoras mayor eficacia que en el tratamiento tradicional y que si se inicia temprana y agresivamente la evolución del paciente es mejor.

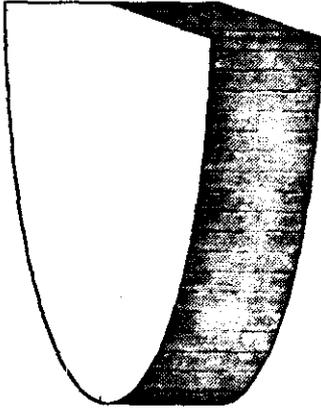
2. Los pacientes que se manejaron con inmunosupresores tenían mayor y más grave afección articular que los pacientes con terapia tradicional además de que el grupo con inmunosupresores requirió menor tiempo de tratamiento con los mismo resultados que el tratamiento tradicional y por más tiempo.

3. Observamos que el carácter retrospectivo del estudio presentó diferencias algunas significativas en las características de los dos grupos (con inmunosupresor y sin el) que nos hacen pensar en sesgo del estudio.

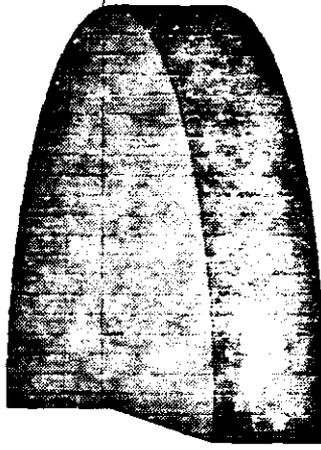
4. Se requiere un estudio prospectivo con semejanza de los grupos de tratamiento para comprobar los resultados de este estudio además se requiere que el tratamiento se instales de manera aleatoria a los pacientes.

# MUESTRA TOTAL

53



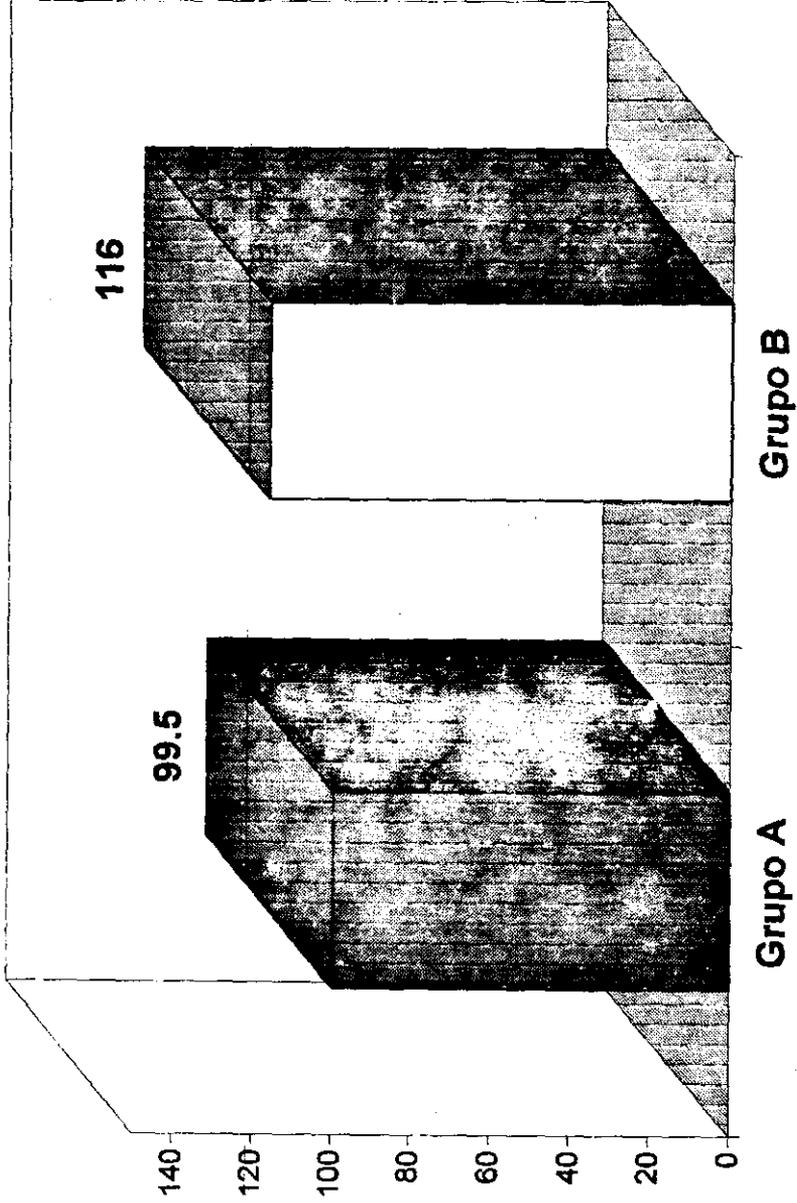
■ Grupo A  
□ Grupo B



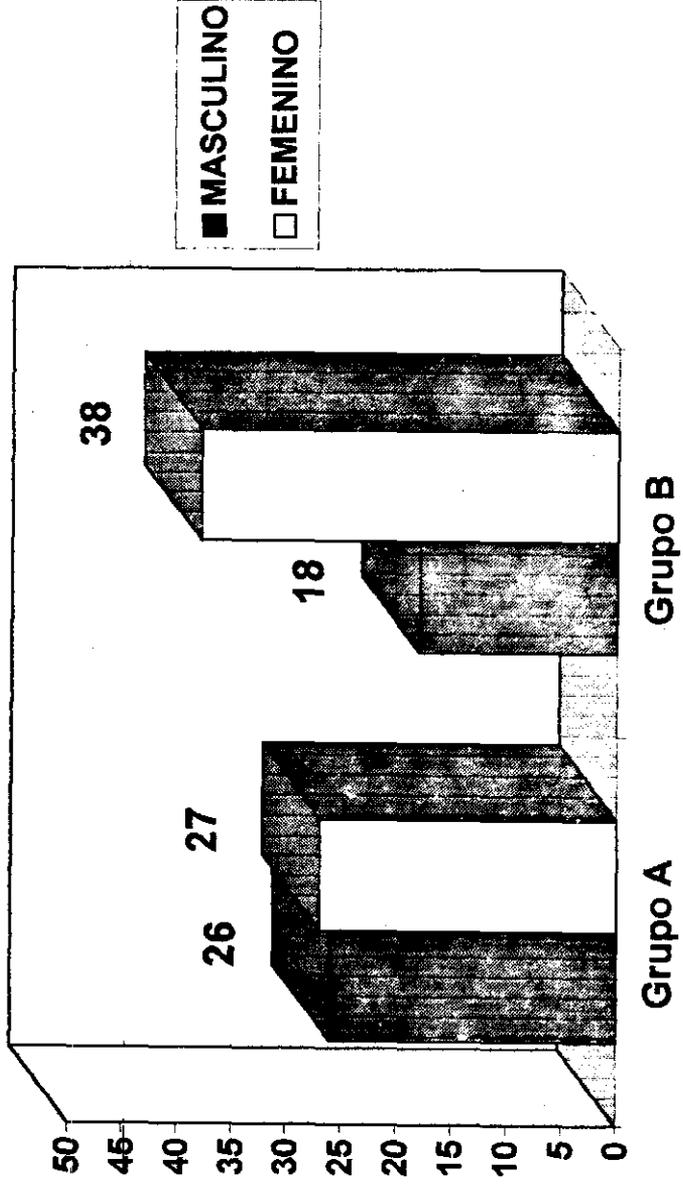
56

ANEXO 1

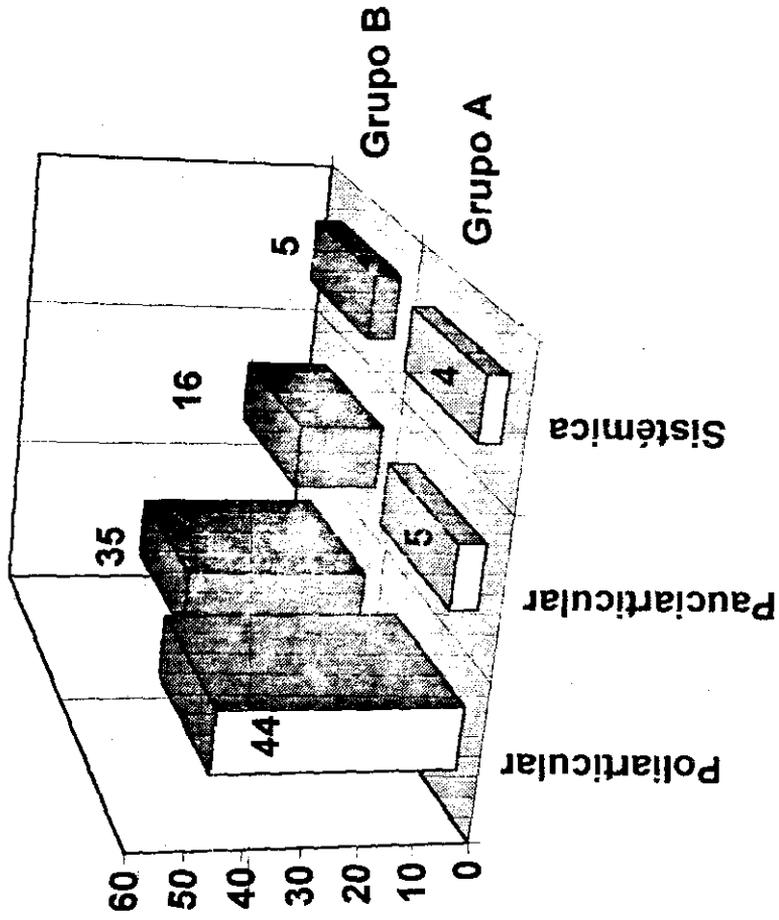
# EDAD(MESES)



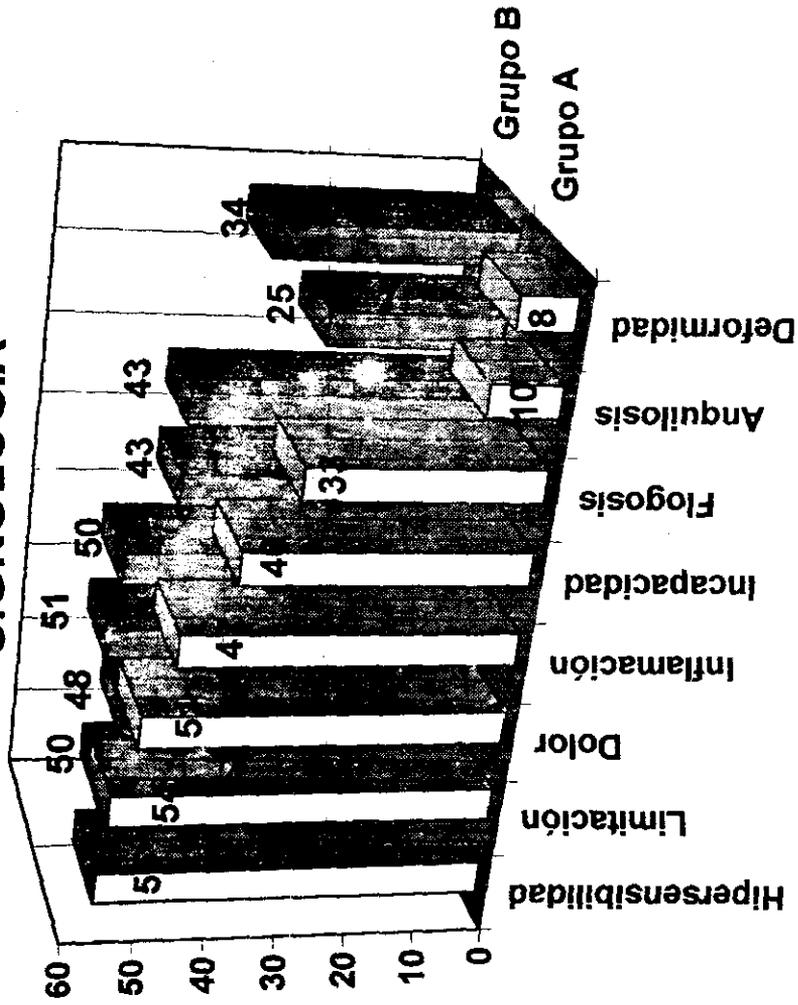
# SEXO



# AFECCIÓN ARTICULAR

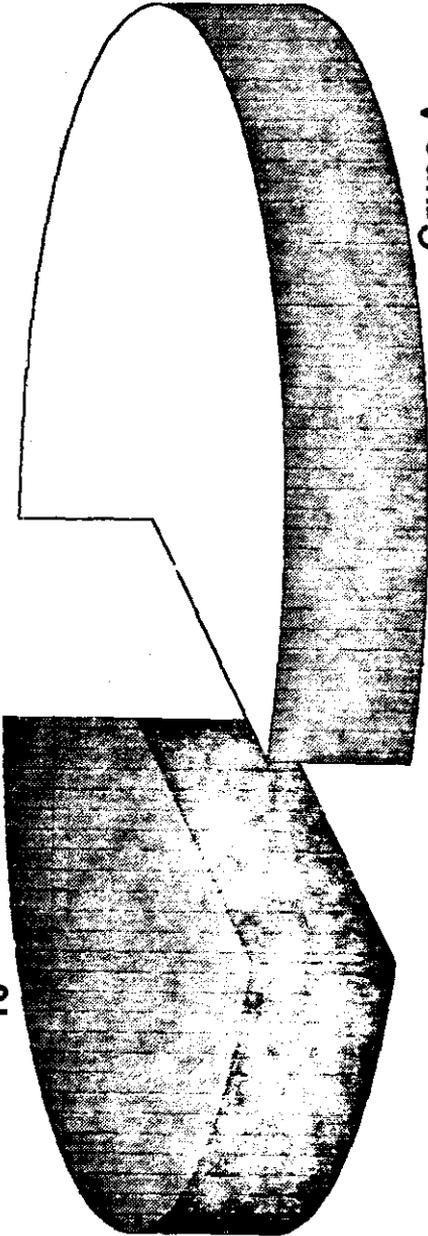


# SIGNOLOGÍA



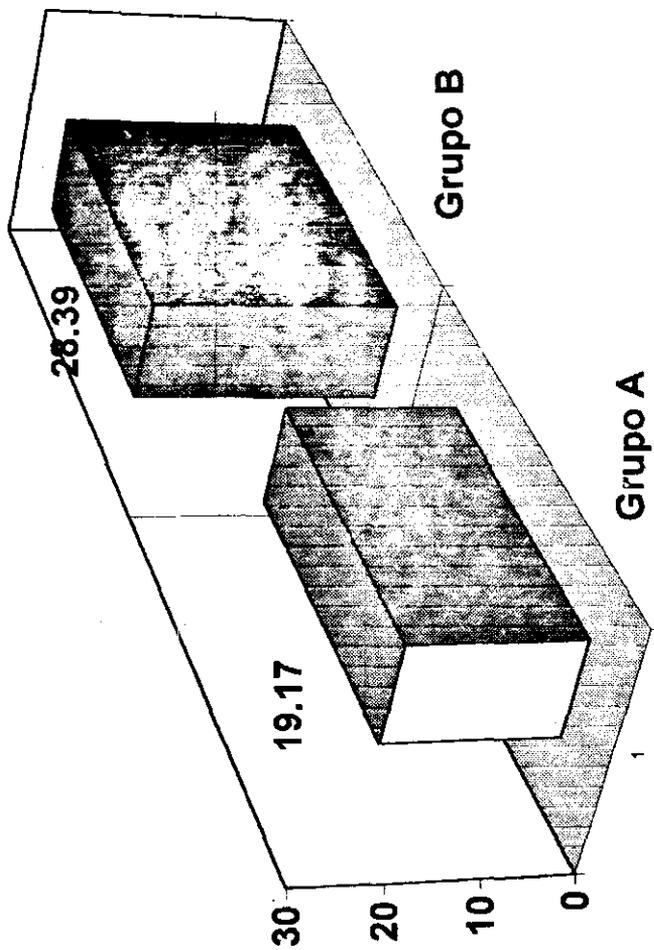
# SEROPOSITIVIDAD

Grupo B  
16

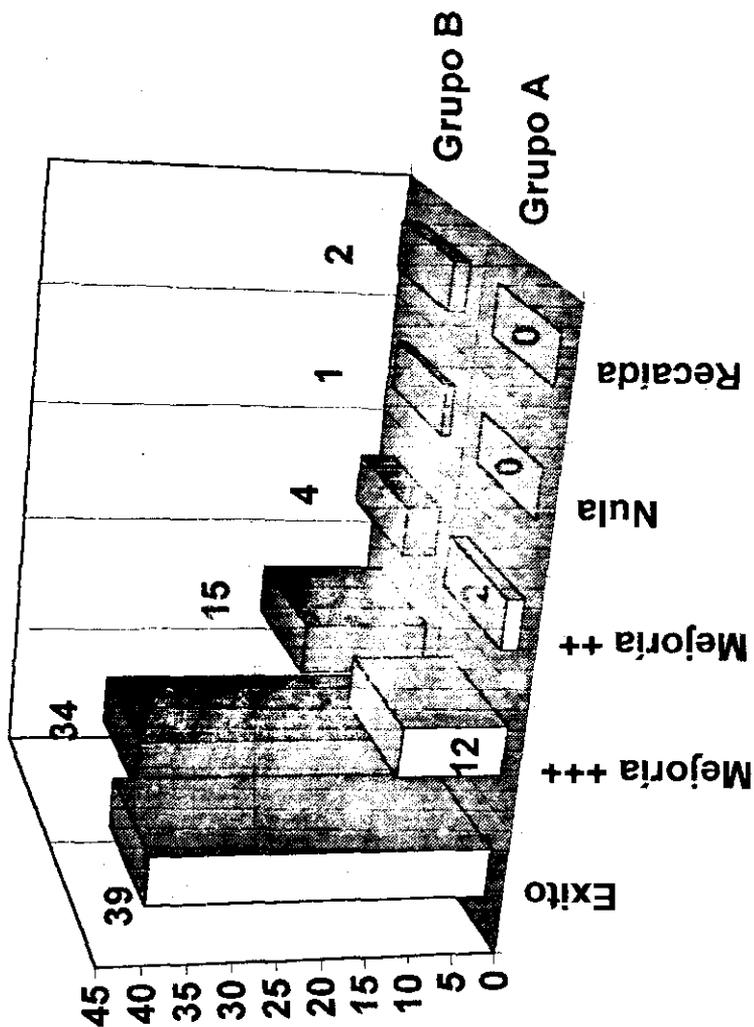


Grupo A  
22

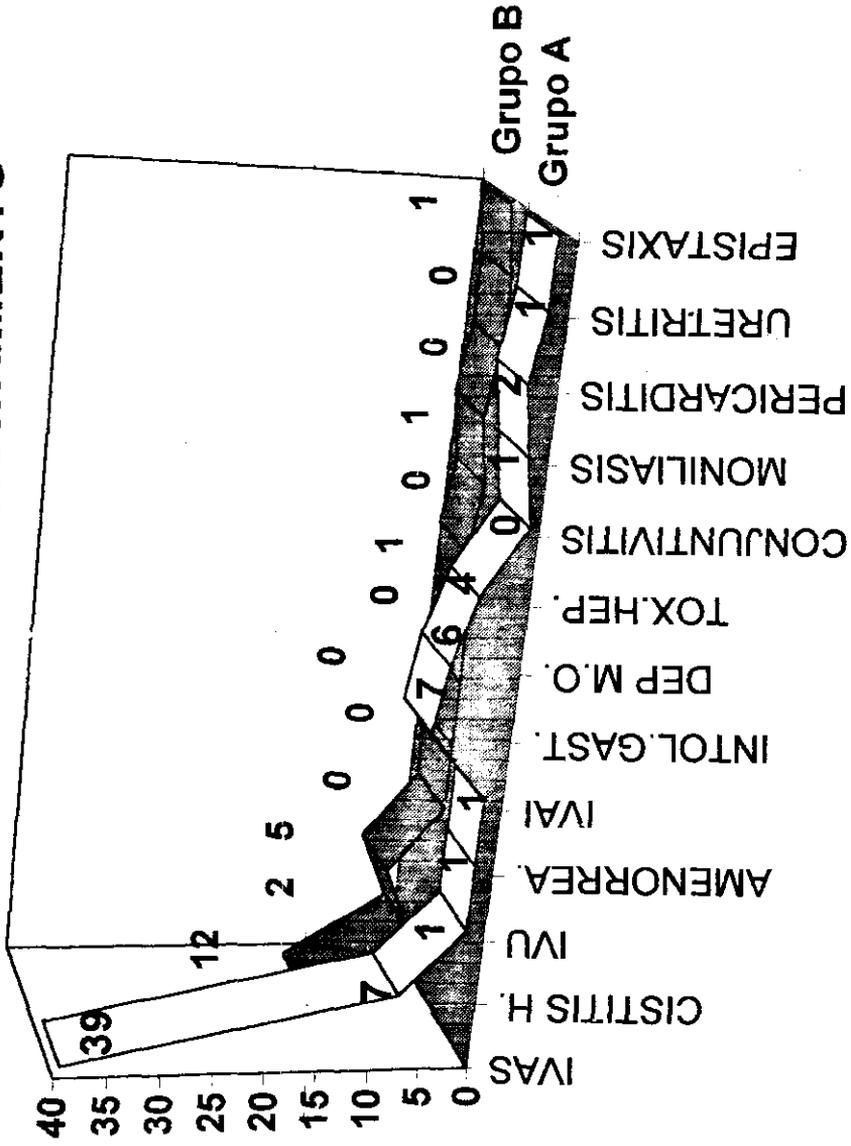
# TIEMPO DE TRATAMIENTO(MESES)



# RESPUESTA AL TRATAMIENTO



# COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

1. NOMBRE
2. EDAD
3. SEXO
4. TIPO DE ARJ (POLI, PAUCIARTICULAR Y SISTÉMICA)
5. ALTERACIONES ARTICULARES AL INGRESO.
  1. HIPERSENSIBILIDAD
  2. INFLAMACIÓN
  3. LIMITACIÓN AL MCV.
  4. DOLOR
  5. DEFORMIDAD
  6. FLOGOSIS
  7. ANQUILOSIS
  8. INCAPACIDAD
6. LATEX AR
7. TRATAMIENTO
8. TIEMPO DE TRATAMIENTO
9. RESPUESTA AL TRATAMIENTO
  1. ÉXITO (80-100%)
  2. MEJORÍA IMPORTANTE (50-80%)
  3. MEJORÍA LEVE (20-50%)
  4. NULO (0-20%)
  5. RECAIDA
10. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

ANEXO 10

## BIBLIOGRAFÍA

1. Athreya BH, Cassidy JT: Current status of the medical treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 17(5):871-879, 1991.
2. Kenneth R. Wiske: Inverting the therapeutic pyramid: observation and recommendation on new directions in rheumatoid arthritis therapy based on the authors experience. *Semin Arthritis Rheum* 23(2):11, 18, 1994.
3. Wallace AC, Levinson EJ: Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990's. *Rheum Dis North Am* 17(4):891-905, 1991.
4. Calobro JJ, Marhesano JM, Parrino GR: Juvenile Rheumatoid Arthritis: Long-term management and prognosis. *J musculo Med* 6:17-32, 1989.
5. Wilske KR, Healey LA: Remodeling the pyramid-A concept whose time has come. *J rheumatol* 16:565-567, 1989 (editorial)
6. Bensen WG, Bensen W, Adachi JD, et al: remodeling the pyramid: the therapeutic target of RA. *J. Rheumatol* 17:987-989, 1990 (editor).
7. Fries JF: Re-evaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis the "swatooth" strategy. *J rheumatol* 17:12-15, 1990 (suppl 22).
8. Kushner I: does aggressive therapy of rheumatoid arthritis affect outcome? *J rheumatol* 16:1-4, 1989 (editorial).
9. Scott DL, Symons DPM, Couton BL, et al: Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1:1108-1111, 1987.
10. Pincus T: rheumatoid arthritis: Disappointing long-term outcomes despite successful short-term clinical trials. *J clin epidemiol* 41:1037-1041, 1988
11. Wolfe F, Hawley DF: remission in rheumatoid arthritis. *J rheumatol* 12:245-252, 1985

12. Brook A, Corbett M: radiographic change in early rheumatoid arthritis. *AM rheum dis* 36:71-73, 1993
13. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al: evidence of significant radiologic erosions in rheumatoid arthritis within the first two years of disease: *J rheumatol* 16:585-591, 1989
14. Caruso I, Santandrea S, Sarzi P, et al: clinical laboratory and radiographic features of early RA, *J rheumatol* 17:1268-1273, 1990
15. Mottonen of new erosions in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum dis* 47:648-653, 1988
16. Pincus T, Callahan LF: taking mortality in rheumatoid arthritis seriously predictive markers, socioeconomic status and morbidity *J rheumatol* 13:541-545, 1986 (editorial)
17. Gabriel SE, Luthre HS: rheumatoid arthritis: can long term outcome be altered? *Mayo clin pros* 63:58-68, 1988
18. Sherer YS, Block DA, Mitchell DM, et al: the development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis rheumatoid* 29:494-500, 1986
19. Wilske KR, Healey LA: challenging the therapeutic pyramid: A new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. *j rheumatol* 17:4-7 (1990)
20. Lehman TJA: aggressive therapy for childhood rheumatoid disease: when are immunosuppressives appropriate? *Arthritis and rheum* 36(1):71-74, 1994
21. Grondin PC, Mallenon P, Petty RE: slow acting and rheumatic drugs in chronic arthritis of childhood. *Semin arthritis rheum* 18(1):38-47, 1988
22. Sairenen E, Laaksonen AL: The toxicity of gold therapy in children juvenile rheumatoid arthritis. *Ann pediatr feen* 10:274-279, 1964

23. Sairanen E, Laaksonen AL: the toxicity of gold therapy in children suffering from rheumatoid arthritis. *Ann paediatr fenn* 8:105-109, 1962
24. Hicks RM, Hanson B, Kornereich HK: The use of gold in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 13:323, 1970
25. Debendetti C, Tretbar H, Corrigan JJ: gold therapy in rheumatoid arthritis. *Ariz Med* 33:373-376, 1976
26. Levinson JE, Balz GP, Bondi S: Gold therapy. *Arthritis rheum* 23:404-411, 1980
27. Brewer EJ, Giannini EH, Barkley E: Gold therapy in the management of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 23:404-411, 1980
28. Ansell BM, Hall MA, Rivero S: A comparative study of gold and penicillamide in seropositive chronic arthritis. *Ann rheum dis* 40:522-523, 1981
29. Ansell BM, Hall MA: penicillamina in chronic arthritis in childhood. *J rheumatol* 7:112-115, 1981
30. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sanstad B: gold sodium thiomalate and d-penicillamine a controlled, comparative study in patients with pauciarticular and polyarticular rheumatoid arthritis. *Scand J rheumatol* 14:346-354, 1985
31. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sanstad B: Slow acting antirheumatic drugs in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Evaluated in randomized, parallel 50week clinical trial. *J Rheumatol* 12:533-539, 1985
32. Manners PJ, Ansell BM: Slow acting antirheumatic drugs use in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Pediatrics* 77:99-103, 1986
33. Schairer H, Stueber E: long term follow-up of 235 cases of juvenile rheumatoid arthritis treated with d-penicillamine, in Munthe: penicillamine research in rheumatoid disease. *Oslo Fabricius* 279-281, 1977

34. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, et al: penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment in severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the URSS-USA double blind placebo controlled trial. NEJM 314:1269-1276, 1986

35. Stillman JS: Antimalarials in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis in: Moore TD (ed): Arthritis in childhood. Columbus ross laboratories 1981 pp125-127

36. Csuka ME, Carrera GF, MacCarthy DJ: treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine and hydroxychloroquine (or placebo). A following study. JAMA 255:2315-2319, 1986

37. Porter DR, Hunter JA, Capell HA: A double blind controlled trial of adding hydroxychloroquine or placebo to patients with suboptimal response after 6 months of IM gold. Arthritis Rheum 34:s91, 1991

38. Bunch TW, O'Duffy JD, Tomkings RB, et al: controlled trial of hydroxychloroquine and d-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis a comparative study. Brth J Rheumatol 26:279-284, 1988

39. Luhra HS: Midwest cooperative rheumatic disease study group: Double blind study comparing auranofin and hydroxychloroquine alone and in combination in rheumatoid arthritis. Arthritis rheum 33:s25, 1990

40. Paulus HE: protocol development for combination therapy with disease modifying antirheumatic drugs. Semin Arthrtitis rheum 23(2):suppl 19-251, 1993

41. Graham LD, Myones BL, Rivas chacon RF, Pachman LM: Morbidity associated with long term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. J pediatr 120:468-473, 1992

42. Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, Salomonson KR, Wedwood RJ: Oxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis rheum 32:677-681, 1989

43. Krener JM, Kil LJ: the safety and efficacy of the use of methotrexate in long term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheum* 29(7):822-831, 1986

44. Schnabel A, Gross WL: Low dose methotrexate in rheumatic disease efficacy, side effects. *Semin Arthritis and rheum* 23(5):310-327, 1994