



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
U.M.A.E. "HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

*COMPARACION RADIOLOGICA ANTES Y A 1 AÑO DEL
TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL*

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. ALAN ESTRADA CARDONA

ASESORES DE TESIS:

Dra. Eunice Solís Vallejo
Jefe del Servicio de Reumatología Pediátrica
Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e Investigación en Salud

MÉXICO, D.F

2006.





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.



**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
U. M. A. E. GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA", MEXICO, D. F.
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

Autor:

Dr. Estrada Cardona Alan

TEL: 53-69-19-21

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Médico Residente de 4º año de la Especialidad de Pediatría Medica

Asesores:

Dra. Solís Vallejo Eunice Jefe del Servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

Dr. Matamoros Tapia José Luis Director de Educación e Investigación en Salud de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

Dra. Céspedes Cruz Adriana Ivonne Reumatóloga Peditra adscrita al Servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

Dr. Ramírez Pérez Jorge Médico Radiólogo adscrito al Servicio de Radiología de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

Dr. Vivar Mundo José Alberto Médico Radiólogo adscrito al Servicio de Radiología de la UMF 94

***COMPARACION RADIOLOGICA ANTES Y A 1 AÑO DEL TRATAMIENTO
CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
JUVENIL***

30 p.p.

2006

INDICE

Resumen.....	4
Planteamiento del problema.....	6
Antecedentes: marco teórico.....	7
Pregunta de investigación.....	9
Objetivo.....	10
Justificación.....	11
Material y métodos.....	12
Diseño metodológico.....	14
Variables.....	15
Factibilidad y aspectos éticos.....	19
Resultados.....	21
Análisis de resultados.....	28
Discusión.....	29
Conclusión.....	30
Cronograma.....	31
Anexo 1.....	32
Anexo 2.....	33
Anexo 3.....	34
Bibliografía.....	35

COMPARACION RADIOLOGICA ANTES Y A 1 AÑO DEL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL (ARJ)

Planteamiento del problema: Efecto del Infliximab sobre la evolución radiológica de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) a un año de tratamiento.

Objetivo: Investigar los cambios radiológicos (progresión radiológica) en pacientes portadores de Artritis Reumatoide Juvenil posterior a 1 año de tratamiento con Infliximab.

Tipo de estudio: Observacional, retrolectivo, longitudinal (antes y después) y descriptivo.

Material y métodos: Se tomará una cohorte retrospectiva a través de la revisión de expedientes clínicos en la Unidad Medica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza de pacientes con diagnóstico de ARJ realizado en base a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR), todos ellos refractarios a terapia convencional tratados posteriormente de forma alternativa con Infliximab a 3 mg/kg cada 2 meses durante un periodo de 1 año entre Abril del 2004 a Mayo del 2005 y que a su vez cuenten con expediente radiológico antes y después del tratamiento, evaluados por dos médicos radiólogos de forma independiente, comparativa y ciega. La evaluación se efectuará en base a la “Valoración de Sharp Modificada” (SHS).

Análisis Estadístico: Los resultados de las evaluaciones radiológicas se analizarán a través por frecuencias, con media y mediana.

Recursos: Expedientes clínicos, expedientes radiológicos, hoja de recolección de datos, 2 médicos radiólogos, 2 médicos reumatólogos pediatras, 1 residente de 4º año de Pediatría Médica, un asesor metodológico.

Factibilidad: La factibilidad se basa en el numero de pacientes que ingresan al servicio de Reumatología referidos por Hospitales Generales de Zona y/o unidades de Medicina Familiar con aproximadamente 20 casos nuevos anualmente la distribución en su forma de presentación corresponde el 65% poliarticular, 20% oligoarticular y 15% sistémica, de estas el 10% es resistente a medicamentos modificadores de la enfermedad por lo que son candidatos a terapia con agentes biológicos. Existen en el servicio 130 niños registrados con el diagnóstico de Artritis Reumatoide Juvenil de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología; hasta el momento 37 han presentado resistencia a los fármacos modificadores de la enfermedad por un lapso mayor a 6 meses, por lo que se inició tratamiento con agentes biológicos de los cuales 11 fueron tratados con *Infliximab*.

En cuanto los aspectos éticos para la realización de este estudio debido a su carácter retrospectivo y su sustrato metodológico basado en la revisión radiológica no se considera necesario la presencia de consentimiento informado ya que este tipo de estudios son necesarios para evaluar la progresión radiológica de la enfermedad, sin embargo, se guardará la confidencialidad médica correspondiente.

Resultados: La edad promedio fue 10.8 años, evolución de la enfermedad 4.8, el cuestionario CHAQ inicial mostró puntaje inicial de 2.73, final 1.15, las articulaciones afectadas fue de 166 y al final de 46. De acuerdo con la medición SHS de los pacientes que recibieron inicialmente terapia biológica existe mejoría en la evolución en cuanto a espacios articulares y erosiones en la evaluación de manos, con diferencia significativa, así como al momento de la evaluación independiente por manos y pies.

Conclusión: Existe mejoría en la evaluación radiológica de espacios articulares y erosiones en las radiografías de manos de nuestra población con diferencia significativa, pero es necesario estudiar una población mas grande y por mas tiempo para evitar errores Tipo II.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Efecto del Infliximab sobre la evolución radiológica de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide Juvenil antes y a 1 año posteriores al tratamiento.

COMPARACION RADIOLOGICA ANTES Y A 1 AÑO DEL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

La Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) es la enfermedad reumática crónica más común en la infancia responsable de discapacidad a corto y largo plazo. Su incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica es de 1-22 por 100,000 habitantes y su prevalencia es de 8-150 (1). El diagnóstico clínico se realiza en niños menores de 16 años de edad con artritis, por lo menos de 6 semanas de duración y excluyendo otras causas (1).

Existe una gran variedad de sistemas de clasificación con fines epidemiológicos y terapéuticos; sin embargo ninguna de éstas es perfecta; dentro de las más utilizadas se encuentra la propuesta por el Colegio Americano de Reumatología (1997), que de acuerdo al número de articulaciones afectadas y el espectro las clasifica en:

- *Oligoarticular (25%)*: Afección de 4 o menos articulaciones (2)
- *Poliarticular (65%)*: Artritis que afecta a 5 o más articulaciones. Esta a su vez se subdivide en 2 grupos: aquella sin Factor Reumatoide (60-70% de ésta) y la que sí lo tiene (25-30%) (2). La presencia o ausencia del factor reumatoide se ha asociado a ciertas características clínicas y al pronóstico (1,2).
- *Sistémica (10%)*: Este tipo de ARJ no tiene predilección en cuanto a edad o género y predominan las manifestaciones extra articulares, como *el eritema asalmonado, fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y serositis* (1,2).

La terapéutica más aceptada se basa en fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) tales como: *metotrexate, azatioprina, micofenolato y ciclosporina A*. El metotrexate es uno de los medicamentos de elección en la experiencia mundial por su eficacia en estudios clínicos controlados (3), sin embargo existen pacientes en aparente remisión clínica que persisten con progresión radiológica (20%) (3), a éstos se les incluye en combinación de fármacos o la terapia con agentes biológicos (4,5). El conocimiento de los mecanismos inmunopatogénicos de esta enfermedad ha permitido el desarrollo de agentes biológicos destinados a modular las citocinas inflamatorias, disminuir las células promotoras de inflamación y modificar los marcadores de superficie celular. En la ARJ, los bloqueadores de TNF alfa, disminuyen las células inflamatorias dentro de la articulación afectada y restauran la función de los linfocitos T (6).

Existen 3 bloqueadores de TNF alfa disponibles para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) conocidos como terapia biológica, son *Etanercept, Infliximab, Adalimumab*. (7).

El Infliximab fué el primer fármaco que se utilizó para inhibir específicamente la actividad del TNF alfa (8), consiste en un anticuerpo monoclonal quimérico (humano y murino) que neutraliza la actividad biológica del TNF, se fija en las áreas de alta afinidad y en los receptores transmembrana e inhibe su unión a éstos. No afecta al TNF beta.

En pacientes con artritis reumatoide (AR) reduce la infiltración de células inflamatorias en las articulaciones y la expresión de las moléculas de adhesión (selectina E, ICAM I, VCAM

I, la quimioatracción de IL8, y la proteína quimiotáctica monocítica [MPC -1) así como la actividad de las metaloproteinasas que degradan los tejidos.

Después del tratamiento con infliximab los pacientes muestran niveles mas bajos de IL6 y proteína C en el plasma (9). Inicialmente fue aprobado para el uso de la enfermedad de Crohn y posteriormente para la AR. (7). Estudios con infliximab en adultos con AR, han mostrado su seguridad y eficacia (10). El proyecto ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy), un ensayo multicentrico aleatorio doble ciego, que evaluó la combinación de infliximab con metotrexate contra metotrexate sólo, mostró mayor eficacia y seguridad (10) así como disminución en la progresión radiológica después de 1 año de tratamiento (11). Reportes de casos y estudios abiertos con infliximab en ARJ, demostraron resultados favorables en la mayoría de los pacientes, excepto aquellos con comienzo sistémico de la enfermedad (12, 13,14).

El conocimiento de la afección articular por la enfermedad ha inquietado acerca de su progresión buscando con ello el método mas fidedigno y objetivo para la evaluación radiológica, éste se acepta como el Standard de Oro ya que sirve para estimar el daño articular, además, es la base para confirmar el diagnóstico, monitorizar los cambios progresivos y la actividad de la enfermedad, así como evaluar la respuesta al tratamiento, seleccionar a los pacientes para manejo quirúrgico, e identificar complicaciones de la enfermedad(15, 16). Desde su utilización en AR se han establecido diversas formas de evaluación, las erosiones y la disminución del espacio articular son las características más importantes del daño visibles en las placas radiográficas (15, 16). Desde las primeras descripciones publicadas en 1963 en el Atlas de Imágenes Radiológicas ha preocupado la realización de un método sencillo capaz de estimar el daño articular. Existen varios métodos de evaluación para observar los cambios de las articulaciones afectadas, la más utilizada es la de *van der Heidje/Sharp* (17,18). Este método es más sensible y sugiere que la curva de progresión radiológica no es lineal (20).

En 1971 Sharp propuso un método para valorar las erosiones y la disminución del espacio articular en las radiografías de manos de pacientes con AR, la primera descripción incluyó 27 áreas para evaluar erosiones y espacios articulares de todos los huesos. En 1985 se reevaluó este método por van der Heidje y se incluyó a las articulaciones mas afectadas como pies y manos, que a diferencia de la descripción original solo incluía las manos. Con esta metodología se evalúan 17 áreas de erosión y 18 espacios articulares en cada mano; la puntuación máxima por articulación para erosiones es 5 y para espacio articular 4. Se excluyen por su difícil apreciación radiológica (15,21) los cambios ubicados en la articulación radio-cubital, cúbito-triquetrum y la primera articulación interfalángica.

Las ventajas de este método son la valoración separada de erosiones y espacio articular, haciéndola más objetiva, una de las desventajas es el tiempo que consume (16, 21) por tal motivo es la que se utiliza hasta el momento actual para ver la progresión radiológica y conocer la eficacia de los tratamientos en la AR

No hay datos en la literatura mexicana del uso de este método en población con ARJ y respuesta a la terapia con infliximab, por lo que nos vimos en la necesidad de estudiar una cohorte con estudios radiológicos antes y después del tratamiento para ver su utilidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la evolución radiológica posterior a 1 año de tratamiento con *Infliximab* en pacientes portadores de Artritis Reumatoide Juvenil?

OBJETIVO

Investigar los cambios radiológicos en pacientes portadores de Artritis Reumatoide Juvenil antes y posterior a 1 año de tratamiento con Infliximab.

JUSTIFICACION

La Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) es la enfermedad reumática crónica más común en la infancia responsable de discapacidad a corto y largo plazo a nivel mundial, se desconoce su prevalencia real en México pero se sabe que es la primera causa de atención en la Consulta Externa del Servicio de Reumatología Pediátrica de nuestro Hospital.

Considerando la respuesta al tratamiento convencional y que algunos pacientes no responden (20%) es necesario evaluar una terapia alternativa, segura y eficaz como es el uso de agentes biológicos. Desde la introducción de tratamientos más efectivos la evaluación radiológica ha sido la forma más importante para conocer la progresión de la enfermedad, ya que las radiografías son capaces de documentar este daño se consideran el Standard de Oro para documentar lesiones articulares. Ante la existencia de pocos estudios acerca de su impacto sobre el daño a la estructura articular, particularmente en niños, decidimos hacer este estudio para evaluar la respuesta a través de los cambios radiológicos en las lesiones articulares como son erosiones y la disminución del espacio articular en radiografías de manos y pies.

Contamos con una cohorte de niños tratados con Infliximab (Remicade) de forma continua durante 1 año y necesitamos conocer la utilidad en la evaluación radiológica para determinar el daño articular y así conocer la respuesta o no a este tipo de tratamiento.

Es importante valorar la respuesta al uso de terapias biológicas en nuestro medio, donde carecemos de información acerca del impacto de estos fármacos sobre la progresión radiológica y por tanto del daño articular

MATERIAL Y METODOS

- a) Expedientes clínicos.
- b) Expedientes radiológicos (antes y a un año de tratamiento). Manos y pies en proyección PA.
- c) Valoración radiológica por 2 radiólogos en forma independiente y cegados en relación a los datos clínicos, según el método de Sharp modificado por Van der Heijde.

Se tomará la cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de ARJ realizado en base a los criterios del CAR, de la Consulta Externa de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico La Raza, para revisar los expedientes clínicos de los enfermos refractarios a tratamiento convencional y tratados de forma alternativa con Infliximab a dosis de 3mg/kg/dosis en la semana 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas de forma ininterrumpida durante un periodo de 1 año y que a su vez cuenten con expediente radiológico antes del inicio de la terapia y a un año de tratamiento.

El expediente radiológico debe contener radiografías simples, digitales, en proyección PA de manos y de pies, se identificarán con un número de clave que sólo conocerá el investigador principal y se enviarán para su evaluación a 2 médicos radiólogos de manera ciega, esto es, sin el conocimiento de los datos de cada paciente ni de si corresponden al inicio o al año de tratamiento.

Las radiografías de manos y pies se evaluarán de acuerdo al método de Sharp modificado por Van der Heijde. De acuerdo con esta técnica de graduación del daño anatómico, se valorarán tanto la disminución de los espacios articulares como la presencia de erosiones y se obtiene una calificación numérica.

En el caso de la disminución de los espacios articulares, ésta se valorará en 15 articulaciones o áreas específicas en cada mano y en 6 de cada pie. En el caso de erosiones, éstas se valorarán en 16 articulaciones de cada mano y en 6 áreas de cada pie (Anexo 1 y 2).

El puntaje para describir la severidad de las erosiones va de 0-3 dependiendo de la extensión de la superficie articular afectada. El puntaje total de cada articulación es el resultado de la suma del puntaje de cada erosión, siendo de 5 para cada articulación de las manos o 10 para cada articulación de los pies.

Las erosiones de las manos se calificarán de acuerdo al número de cuadrantes afectados, con puntaje de:

0 normal,

1- si la erosión es discreta pero definitiva,

2- si ésta es de mayor tamaño,

3- se alcanza si una erosión es grande o bien rebasa o se extiende más allá de una línea imaginaria que divide la superficie articular en 2 partes iguales y,

4 en el caso de haber una destrucción importante o colapso de las superficies articulares.

La disminución de espacios articulares de las manos se califica del 0-4:

0- normal

1- dudoso o focal

2- generalizado con >50% del espacio articular conservado; o con <50% del espacio articular conservado o subluxación.

3- generalizado con <50% del espacio articular original izquierdo o subluxación.

4 un espacio articular no visible, anquilosis ósea o luxación completa.

El término “dudoso” de la calificación 1 no será empleado si el médico que califica los estudios radiográficos no está seguro acerca de la calificación; será utilizado cuando se sospeche una disminución real del espacio articular, pero no es de una magnitud suficiente que alcance una calificación de 2.

En los pies, las articulaciones seleccionadas son las 5 metatarsofalángicas y en la interfalángica del 1er dedo de cada pie. Las erosiones en los pies se califican con una escala de 0-10, 5 para cada lado de la articulación ej. 5 puntos para la cabeza metatarsiana y 5 para la base de la falange.

El puntaje total es el resultado de la suma de ambas evaluaciones de radiografías de manos y pies; con una puntuación máxima de todas las erosiones de ambas manos de 160 y de ambos pies de 120, el máximo puntaje con respecto al espacio articular en manos es 120 y ambos pies 48.

Si las radiografías se interpretan secuencialmente en el tiempo se pueden realizar correcciones por problemas técnicos entre una y otra radiografía, si se acredita una erosión o disminución del espacio articular, la calificación de la misma debe de mantenerse o por lo menos no disminuir a través del estudio (una vez que se dictamina la presencia de erosión siempre será erosión).

DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO

- A) Por el control de maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- B) Por la captación de la información: Retrolectivo.
- C) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal (antes y después)
- D) Por la presencia de un grupo control: Descriptivo.

GRUPO DE ESTUDIO

Se tomará una cohorte para revisar los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de ARJ de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología, todos ellos refractarios a tratamiento convencional y que hayan sido tratados de forma alternativa con Infliximab a dosis estándar de manera continua cada 2 meses durante un periodo de 1 año y que a su vez cuenten con expediente radiológico antes y después del tratamiento; durante el periodo comprendido de Abril del 2004 a Mayo del 2005.

CRITERIOS DE INCLUSION

Expedientes clínicos y radiológicos de pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil con presentación poliarticular en base a los criterios del Colegio Americano de Reumatología con resistencia a más de 2 medicamentos modificadores de la enfermedad que hayan recibido terapia biológica con Infliximab cada 2 meses sin interrupción en un lapso no menor de 1 año y quienes cuenten con expediente radiológico al menos 3 meses antes y dentro de los 3 meses después de 1 año de tratamiento.

VARIABLES

INDEPENDIENTE

-INFLIXIMAB:

***DEFINICION CONCEPTUAL:**

El Infiximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el TNF alfa, está compuesto por las regiones humanas y murina, también es el primer fármaco que inhibe específicamente la actividad del TNF alfa (15).

***DEFINICION OPERACIONAL:**

Infiximab a dosis de 3mg/kg/dosis en la semana 0, 2, 6 (como dosis de impregnación) y posteriormente cada 8 semanas de forma continua durante un periodo de 1 año

TIPO: Variable nominal dicotómica:

INDICADOR: Si o No

DEPENDIENTE:

-CAMBIOS RADIOLOGICOS:

***DEFINICION CONCEPTUAL:**

Son los cambios óseos capaces de ser observados a través de las radiografías, como los son erosiones marginales, disminución del espacio articular, subluxacion, anquilosis y luxaciones.

-Erosión: Áreas de osteopenia locales con subsecuente pérdida de la continuidad de la placa de hueso subcondral, inicialmente observadas a nivel de los márgenes articulares en zonas desprotegidas de cartílago articular, éstas tienden a estar simétricamente distribuidas en la misma articulación.

-Disminución del espacio articular: Por destrucción del cartílago articular se observa disminución concomitante del espacio articular.

-Subluxación: Pérdida de relación de las caras articulares de los huesos que forman una articulación de forma parcial es decir incongruencia que generalmente se gradúa en 1 a 4 según sea 25, 50, 75 o 100%.

-Luxación: Desplazamiento completo de las caras articulares de los huesos que forman una articulación (incongruencia total).

***DEFINICION OPERACIONAL:**

Para fines de este estudio se tomará a la clasificación de Sharp que es la evaluación más exacta para examinar las articulaciones afectadas por la ARJ, incluye las articulaciones de manos y pies, esta forma evalúa 17 áreas de erosión y 18 espacios articulares en cada mano. Con este método la puntuación máxima por articulación para erosión es 5 y para espacio articular 4, como ya fue referido en material y métodos.

El puntaje total es el resultado de la suma de ambas evaluaciones radiográficas de manos y pies con un máximo de todas las erosiones de ambas manos de 160 y de ambos pies de 120, el máximo puntaje con respecto al espacio articular en manos de 120 y ambos pies 48 (17).

Si las radiografías se interpretan secuencialmente en el tiempo se pueden realizar correcciones por problemas técnicos entre una y otra radiografía, si se acredita una erosión o disminución del espacio articular, la calificación de la misma debe de mantenerse o por lo menos no disminuir a través del estudio (una vez que se dictamina la presencia de erosión siempre será erosión).

TIPO: Numérica Discreta.

Escala de Medición: Erosiones: manos 0-160 pies 0-120

Disminución del espacio articular: manos 0-120 pies 0-48

VARIABLES GENERALES

-EDAD:

***DEFINICION CONCEPTUAL:**

Edad, medida de duración del vivir, lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o periodo que se estima de la existencia de una persona.

***DEFINICION OPERACIONAL:**

Edad cronológica medida en años.

TIPO: Numérica discreta.

Escala de Medición: 0-16 años.

-GENERO:

***DEFINICION CONCEPTUAL:**

Diferencia física y de conducta que distingue a los organismos individuales, según las funciones que realizan en los procesos de reproducción.

***DEFINICION OPERACIONAL:**

Hombre: individuo identificado fenotípicamente con rasgos característicos del sexo gonadal masculino.

Mujer: individuo identificado fenotípicamente con rasgos característicos del sexo femenino.

TIPO: Variable nominal dicotómica.

INDICADOR: Hombre o Mujer.

-TIEMPO DE EVOLUCION:

***DEFINICION CONCEPTUAL:**

Periodo durante el cual tiene lugar una acción o acontecimiento, o dimensión que representa una sucesión de dichas acciones o acontecimientos.

***DEFINICION OPERACIONAL:**

Tiempo transcurrido desde el inicio de manifestaciones clínicas de la enfermedad hasta el momento de empezar el tratamiento con agente biológico.

TIPO: Numérica discreta.

Escala de Medición: años.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se efectuará estadística descriptiva para las variables generales del estudio, la evaluación radiológica inicial y final se analizará mediante prueba t pareada toda vez que se manejará el puntaje numérico de acuerdo a Sharp, y la correlación entre la valoración de dos radiólogos acerca de las mismas radiografías, se efectuará mediante la correlación de Pearson. Se tomará como significativo un valor de p igual o menor a 0.05.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

La factibilidad se basa en el numero de pacientes que ingresan al servicio de Reumatología referidos por Hospitales generales de Zona y/o unidades de Medicina Familiar con diagnostico de Artritis Reumatoide Juvenil, aproximadamente 20 casos nuevos por año, con una distribución en su presentación como 65% poliarticular, 20% oligoarticular y 15% sistémica, de estas el 10% se comporta con resistencia a medicamentos moduladores de la enfermedad y por la evolución clínica se catalogan como candidatos a manejo con agentes biológicos.

Existen en el servicio 130 niños registrados con el diagnostico de Artritis Reumatoide Juvenil de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología; hasta el momento 37 han presentado resistencia a los medicamentos modificadores de la enfermedad por un lapso mayor a 6 meses de tratamiento, por lo que se inicio manejo con agentes biológicos de los cuales 11 recibieron *Infliximab*.

En cuanto los aspectos éticos para la realización de este estudio debido a su carácter retrospectivo y su base metodológica basada en la revisión radiológica no se considera necesario la presencia de consentimiento informado ya que este tipo de estudios son necesarios para valorar la evolución de la enfermedad de base; todos los expedientes se revisarán con estrecha confidencialidad de los datos obtenidos y de encontrar algo de relevancia extrema se pondrá en contacto con el paciente mediante vía telefónica; apegado a las normas de la Declaración de Helsinki, Finlandia de 1964 y revisada en forma posterior por la Asamblea Medica Mundial de Tokio, Japón en 1975 ; en Venecia, Italia en 1983; Hong Kong en 1989 y en XLVIII Asamblea de Summerset West, Sudáfrica en 1996, De igual forma se apega al reglamento de Ley General de Salud y a los reglamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social en materia de investigación en salud.

RECURSOS HUMANOS

1. Dra. Eunice Solís Vallejo. Medico Reumatólogo Pediatra. UMAE La Raza.
2. Dra. Adriana Ivonne Céspedes Cruz. Medico Reumatólogo Pediatra. UMAE La Raza.
3. Dr. José Alberto Vivar Mundo. Medico Radiólogo. UMF 94.
4. Dr. Jorge Ramírez Pérez. Médico Radiólogo UMAE La Raza.
5. Dr. Alan Estrada Cardona. Medico residente de 4º año de la Especialidad de Pediatría Medica. UMAE La Raza.
6. Dr. José Luís Matamoros Tapia. Asesor Metodológico

RECURSOS FISICOS

1. Expedientes clínicos.
2. Expedientes Radiológicos.
3. Lápiz 2 y 2.5
4. Hoja de recolección de datos.
5. Borrador (para lápiz).
6. Negatoscopio.

RESULTADOS

Trece pacientes recibieron agente biológico del tipo de *Infliximab*, excluimos 2 por tener diagnóstico final y definitivo de Espondilitis Anquilosante Juvenil. Once cumplieron los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología para ARJ.

La pequeña población de estudio recibió esta terapia por no haber respondido a otros fármacos, 6 pacientes no completaron tratamiento de un año por eventos adversos y los 5 restantes forman nuestro grupo de estudio.

Los pacientes tuvieron edad promedio de 10.8 años (9-12 años), cuya evolución de la enfermedad fue de 4.8 años en promedio (2-5 años), Tabla 1. Los tratamientos previos con otros fármacos fueron Metrotexate y AINES del tipo de la indometacina sin respuesta clínica favorable. El cuestionario para medir capacidad física como es el CHAQ, en la evaluación inicial mostró un promedio de 2.13 puntos y posterior al tratamiento fue de 1.15. Otro parámetro que nos sirve para ver evolución clínica de la enfermedad es la VSG que se midió en cada consulta en nuestra población, mostrando un promedio inicial de 28mm/hr y final de 27.8mm/hr. (NS). Solo uno de los pacientes tuvo Factor Reumatoide Positivo. Referente a la cuenta articular que incluyó las articulaciones dolorosas, sensibles y con limitación, que fueron evaluadas previo al tratamiento con Infliximab mostró un promedio de 166 y la cuenta final posterior al tratamiento por un año fue de 46.

TABLA 1
CARACTERISTICAS DE PACIENTES QUE COMPLETARON TRATAMIENTO CON
INFLIXIMAB POR UN AÑO

CARACTERISTICAS	VALOR
Edad promedio (años)	10.8 (9-12)
Femenino	4(80%)
Masculino	1(20%)
Inicio de la enfermedad (años)	3.4 (2-5)
Duración de la enfermedad (años)	4.8 (3-6)
Factor reumatoide positivo	1(20%)
VSG inicial (Prom)	27.9 (14-43)

En cuanto a la evaluación por los 2 radiólogos, se revisaron un total de 52 radiografías, en las dos mediciones antes y después de un año de tratamiento, los resultados obtenidos se presentan en la tabla 2 sin haber correlación entre las valoraciones (Correlación de Pearson 0.056 $p= 0.929$, NS) No se efectuó estudio de valoración intraobservador. El análisis estadístico de las variables estudiadas por ambos radiólogos se muestra en la tabla 3.

TABLA 2
CUENTAS RADIOLOGICAS DE PACIENTES QUE COMPLETARON TRATAMIENTO CON
INFLIXIMAB POR UN AÑO

PACIENTE	MANOS	INICIAL	PIES	INICIAL	MANOS	FINAL	PIES	FINAL
	ESP.ART.	EROSI	ESP.ART.	EROSI	ESP.ART.	EROSI	ESP.ART.	EROSI
RADIOLOGO								
1								
1	68	82	22	22	52	62	12	12
2	48	62	20	30	37	46	20	25
3	54	42	32	36	28	36	37	22
4	65	73	20	40	36	25	18	36
5	58	72	2	2	42	50	22	16
RADIOLOGO								
2								
1	83	107	29	34	72	94	29	26
2	50	56	24	35	42	44	22	28
3	72	83	20	30	63	70	36	40
4	27	30	24	42	34	22	20	40
5	81	102	10	4	62	66	22	14

ESP.ART. = ESPACIO ARTICULAR; EROSI = EROSIONES

TABLA 3
ANALISIS RADIOLOGICO DE PACIENTES QUE COMPLETARON TRATAMIENTO CON
INFLIXIMAB POR UN AÑO

		Diferencias Pareadas					t	Sig. (2-colas)
		Media	Desviación Estándar.	Media Error Estándar	95% Intervalo de Confianza de Diferencias			
					Inferior	Superior		
INICIAL VS FINAL								
Par 1	MANOS ESPACIO ARTICULAR	13,80000	10,11929	3,20000	6,56110	21,03890	4,313	,002
Par 2	MANOS EROSIONES -	19,40000	13,15886	4,16120	9,98672	28,81328	4,662	,001
Par 3	PIES ESPACIOS -	-3,50000	9,58297	3,03040	- 10,3552 4	3,35524	-1,155	,278
Par 4	PIES EROSIONES	1,60000	9,57079	3,02655	-5,24653	8,44653	,529	,610

Al estimar el estado comparativo de nuestros pacientes al inicio y al final del estudio encontramos basados en la calificación de Sharp, un puntaje promedio de afectación de espacios articulares en manos de 60 de un total posible de 120 puntos; en cuanto a las erosiones en manos encontramos un promedio de 70 de 160 puntos posibles al inicio del estudio; mientras que al final del mismo la afectación de espacios descendió a 51 de 120 y las erosiones a 60 de 160.

En relación a la afectación de los pies, la evaluación de los espacios mostró un puntaje de 21 de 48 posibles y las erosiones fueron de 23 de 120 posibles al inicio del estudio. Al final del trabajo la puntuación en relación a los espacios fue de 23 de 48 posibles y las erosiones se cuantificaron en 25 de 120 posibles. En ambos casos hubo mayor afectación posterior a infliximab

TABLA 4
SCORE SHARP INICIAL

No PACIENTE	*SHS INICIAL	*SHS FINAL
1	301	359
2	325	264
3	379	332
4	331	231
5	331	294

*SHS = SCORE SHARP

DISCUSION

La Artritis Reumatoide Juvenil es una enfermedad que produce incapacidad si no se diagnostica y da tratamiento de forma temprana, conocemos que aproximadamente el 20% no responden a FARMES por lo que es necesario usar otros agentes como son los biológicos (*Infliximab, Etanercept, Adalimumab*). En esta población se utilizó *Infliximab* y el Standard de Oro propuesto para valorar respuesta al tratamiento es la regresión radiológica a través del *Score de Sharp* (SHS) en radiografías simples de pies y manos, que mide erosiones y alteraciones del espacio articular. En nuestros pacientes la evolución de la enfermedad tenía más de 3 años sin respuesta favorable a Metotrexate, Ciclosporina A, Cloroquina y/o Azatriopina y por datos clínicos y con respecto a la cuenta articular encontramos que con la terapia biológica utilizada, hubo mejoría en la afección articular y el cuestionario CHAQ, no así en la VSG.

Las erosiones evaluadas por 2 radiólogos en las placas de manos mostraron cambios significativos que apoyan la utilidad de esta terapia, no obstante, la alta significancia observada podría estar en relación a preponderancia de error tipo II por el tamaño de la muestra estudiada. Nos llama la atención el comportamiento en cuanto a las lesiones en pies que no correlacionaron con lo encontrado en las manos, situación difícil de concebir a menos que en la población pediátrica la afectación del miembro superior sea más intensa que la de los inferiores. Otra explicación sería el haber utilizado como instrumento la evaluación de Sharp que se basa en erosiones y disminución de espacios, situación más frecuente en la población adulta y en nuestro caso no se contemplan otros grados de afectación como son en cartílagos de crecimiento.

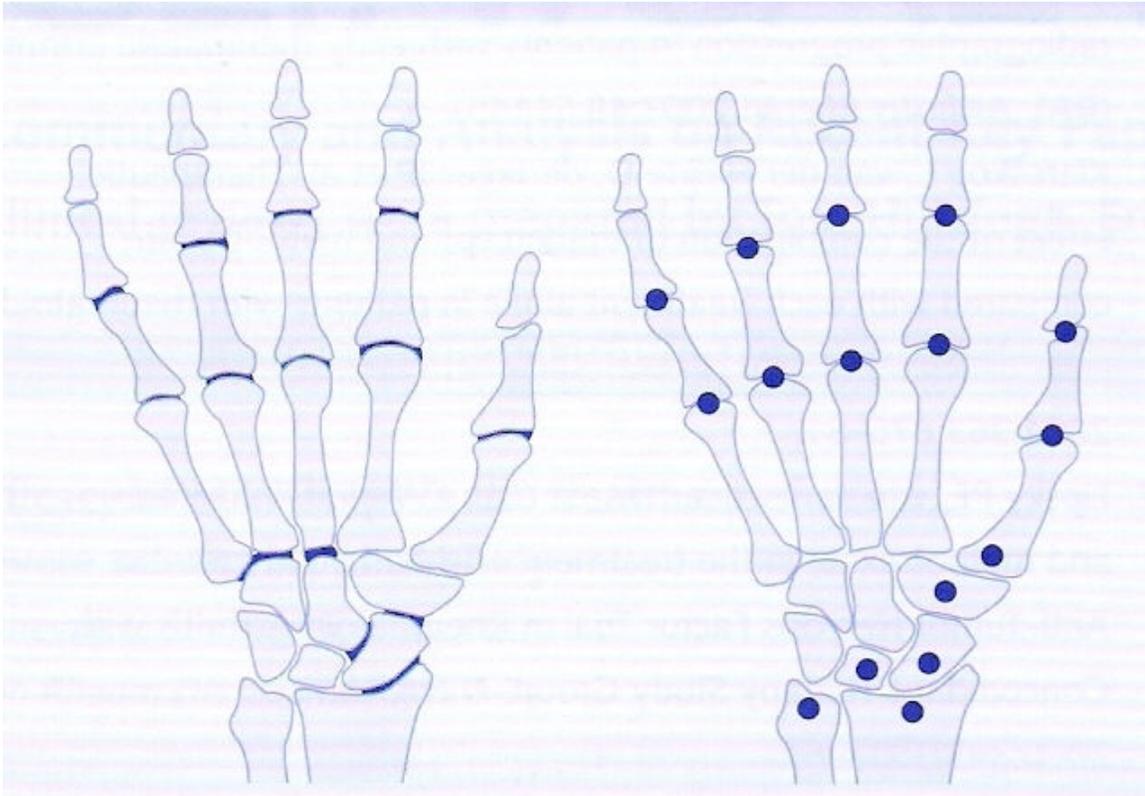
Consideramos que este trabajo piloto y con muestra muy pequeña nos permite introducirnos al estudio de los agentes biológicos en población pediátrica y nos obliga a extender el número de observaciones toda vez que los comunicados benéficos de este tipo de terapias en la infancia son cada vez mayores y se requiere de un control y cuidado muy cercanos para definir en su justo valor la utilidad de estos medicamentos, los cuales por su costo no están muy al alcance de los países económicamente débiles.

CONCLUSIONES

- 1.- Existe mejoría aparente en la evolución clínica de los pacientes pediátricos portadores de ARJ tratados con infliximab.
- 2.- La evaluación radiológica de este tipo de pacientes requiere de radiólogos altamente capacitados en dicha valoración, ya que la concordancia de los puntajes emitidos por dos radiólogos considerados “expertos” no fue satisfactoria a pesar de lo pequeño de la muestra.
- 3.- Existe mejoría en la evolución radiológica de espacios articulares y erosiones en las manos de nuestros pacientes, con diferencia altamente significativa, probablemente por influencia de error tipo II por lo escaso de la muestra.
- 4.- Se hace necesario estudiar a una población más grande de pacientes y quizá por más tiempo para conocer el valor real de este tratamiento en población pediátrica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2006	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre
Planteamiento del problema	X							
Realización de protocolo		X	X	X	X	X		
Elección de pacientes		X						
Revisión de expedientes radiológicos						X		
Evaluación radiológica							X	
Análisis de resultados							X	
Evaluación final del trabajo							X	
Terminación del proyecto								X



DISMINUCION DEL ESPACIO ARTICULAR

EROSIONES

EVALUACION DE SHARP/TOTAL

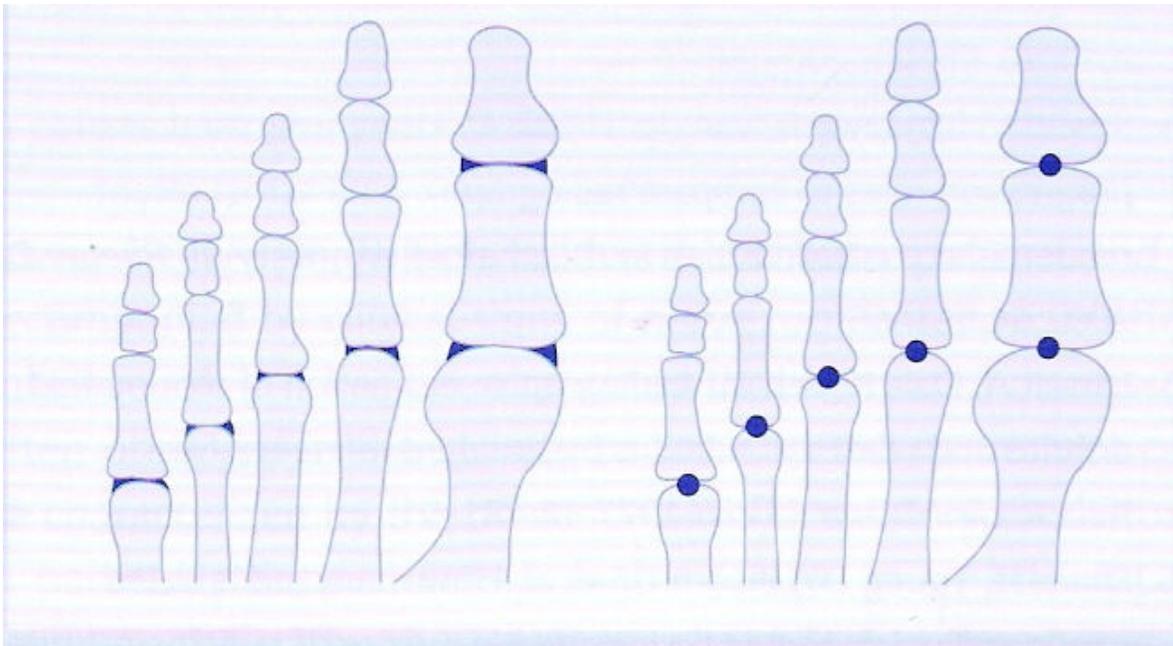
ESPACIO ARTICULAR	EROSION
-------------------	---------

- 0= Normal
- 1= Focal
- 2= Generalizado >50%
- 3= Subluxación
- 4= Anquilosis

- 0= Normal
- 1= Discreta
- 2= Menor de línea media
- 3= Sobrepasa línea media
- 4= Parcialmente colapsado
- 5= Totalmente colapsado

DISMINUCION DEL ESPACIO ARTICULAR

EROSIONES



EVALUACION DE SHARP/ TOTAL

ESPACIO ARTICULAR	EROSION
-------------------	---------

- 0= Normal
- 1= Focal
- 2= Generalizado >50%
- 3= Subluxación
- 4= Anquilosis

- 0= Normal
- 1= Discreta
- 2= Menor de línea media
- 3= Sobrepasa línea media
- 4= Parcialmente colapsado
- 5= Totalmente colapsado

ANEXO 3
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
REUMATOLOGIA PEDIATRICA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DR. GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA.

NOMBRE: _____

AFILIACION: _____

DOMICILIO: _____

TELEFONO: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

FECHA DE DIAGNOSTICO: _____

NUMERO DE ARTICULACIONES AFECTADAS: _____

ARTICULACIONES AFECTADAS: _____

TRATAMIENTOS PREVIOS: _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB: _____

PUNTAJE RADIOLOGICO INICAL DE SHARP: _____

PUNTAJE RADIOLOGICO FINAL DE SHARP 1 AÑO DESPUES DEL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB: _____

BIBLIOGRAFIA

1. Jennifer E. Weiss, Norman T. Llowite, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005. 52:413-442
2. Kathleen E. Sullivan. Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005. 52:335-357
3. A. Reif, B. Shaham, et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatol.* 1995. 13:113-118.
4. Nora G. Singer, Lisabeth V. Scalzi. Remittive Agents in Pediatric Rheumatology. *Curr Opin Rheumatol* 2004. 16:571-576
5. D.M.F.M. Vander Heijde. Overview of Radiologic efficacy of new treatments. *Rheum Dis Clin N Am* 2004. 30:285-293
6. Peter Chira, Christy I. Sandborg. Novel Therapies in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Opin Pediatr* 2003. 15:579-585
7. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of Etanercept for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis According to the Onset Type. *Arthritis Rheum* 2003. 48:1093-1101
8. William P. Arend, Cem Gabay. Cytokines in Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 2004. 30:41-67
9. St Clair EW. Infliximab Treatment for Rheumatic Disease and Radiological Efficacy. *Ann Rheum Dis* 2002. 61 (suppl 2):67-69
10. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The Relationship of Serum of Infliximab Concentrations to Clinical Improvement in Rheumatoid Arthritis: Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002. 46:1451-1459
11. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy study Group. *N Engl J Med* 2000. 343:1594-1602
12. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or Etanercept in the Treatment of Children with Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003. 62:245-247
13. Billiau AD, Cormillie F, Wouters C. Infliximab for Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis: experience in 3 children. *J Rheumatol* 2002. 29:1111-1114
14. Masatlioglu S, Gogus F, Cervirgen D, et al. Infliximab in the Treatment of Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002.46 (suppl) S481
15. Désirée van der Heijde and Annelies Boonen. Importance of radiographic assessment in RA in clinical practice. *J Rheumatol* 2005. 3: 13-16
16. Marion A.J. van Rossum, Maarten Boers, et al. Development of standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism.*2005.52:2865-2872
17. Mark A. Quinn, MB Ch B, MRCP, et al. The evidence for early intervention. *Rheum Dis Clin N Am* 2005. 31: 575-589

18. Miguel Cuchacovich, Marie Couret, Pascale Peray et al. Precision of the Larsen y the Sharp Methods of assessing radiologic change in patient's whit rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1992. 35: 736-739
19. John T. Sharp MD. Measurement of structural abnormalities in arthritis using radiographic images. *Radiol Clin Am*. 2004. 42: 109-119
20. Désirée van der Heijde. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999. 26: 743-745
21. Isenberg D; Renton, et al. *Imagin in Rheumatology*. Oxford University. 1a edit. 2003:248-274 pp.