



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

**"COMPORTAMIENTO DE UNA DEFINICION PRELIMINAR
DE MEJORIA EN ARTRITIS JUVENIL"**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA

QUE PRESENTA EL DOCTOR

FERNANDA TORRESEPTIEN PEÑALVA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. AARON PACHECO RIOS

CO.AUTOR:

DR. RAUL GUTIERREZ SUAREZ

MEXICO D.F. 1999



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.

COMPORTAMIENTO DE UNA DEFINICION PRELIMINAR DE MEJORIA EN
ARTRITIS JUVENIL

Tesis para obtener el título de Pediatría presenta
FERNANDA TORRESEPTIEN PEÑALVA

Director de Tesis:
DR. AARON PACHECO RIOS

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

México, D. F. 1999

DEDICO ESTA TESIS A MI ESPOSO
POR EL APOYO Y AMOR QUE ME BRINDO

A TODA MI FAMILIA Y EN ESPECIAL,
A MI ABUELITA,
QUE SIEMPRE DEMOSTRO CARÍÑO Y PACIENCIA

A TODOS LOS NIÑOS
CON ENFERMEDAD DE ARTRITIS REUMATOIDE
QUE ME ENSEÑARON TANTO

AL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
POR PERMITIRME SER PARTE DE SU FAMILIA

EN FORMA MUY ESPECIAL AL DR. AVILA Y AL
DR PACHECO POR AYUDARME
A REALIZAR MI TRABAJO

A LA CLINICA DE ENFERMEDADES
INMUNOLOGICAS QUE ME APOYARON
EN LA REALIZACIÓN DEL TRABAJO

ASESORES

DR. ROMEO S. RODRIGUEZ

Director General del Hospital Infantil de México y Jefe del departamento
de Reumatología
Pediátrica

DRA. ROCIO MALDONADO

Médico adscrito al servicio de Reumatología Pediátrica

DR, RAUL GUTIERREZ

Residente de la subespecialidad de Reumatología Pediátrica.

INDICE	PAGINA
ANTECEDENTES	1
DEFINICION DE MEJORIA EN ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL	5
JUSTIFICACION	9
HIPOTESIS	10
PROCEDIMIENTOS	15
CAPATACION DE INFORMACION	16
ANALISIS ESTADISTICO	16
RESULTADOS	25
DISCUSION	30
CONCLUSION	36
BIBLIOGRAFIA	38
ANEXOS	42

ANTECEDENTES

Artritis idiopática juvenil

La artritis reumatoide juvenil (ARJ), la artritis crónica juvenil (ACJ) o la artritis idiopática juvenil (AIJ) son tres entidades clínicas que agrupan a un grupo heterogéneo de artropatías caracterizadas por inflamación en al menos una articulación. Estas entidades difieren en su forma de presentación y en el tiempo que se requiere de inflamación articular para realizar el diagnóstico. Inflamación articular, se define según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), como la presencia de edema o por lo menos dos de los siguientes signos en una o más articulaciones: limitación del grado de movimiento, hipersensibilidad o dolor a la movilidad e incremento en la temperatura local.¹⁻⁵

Particularmente, la AIJ engloba a un grupo de 7 artropatías crónicas, en menores de 16 años de edad, donde el paciente cursa con inflamación en al menos una articulación durante 6 semanas, sin tenerse un diagnóstico establecido. El paciente podrá ser clasificado al completar los criterios clínicos de cualquiera de estas siete enfermedades hasta haber completado 6 meses de evolución.⁶ (Anexo: Tabla 1).

La AIJ es la enfermedad reumatológica más frecuente en niños y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia.⁷ En Estados Unidos de América, es la tercer causa de discapacidad física, lo que representa hasta el 15% de los 2 millones de adolescentes que tienen cierto grado de discapacidad secundaria a una enfermedad de tipo crónico.⁸

Su incidencia y prevalencia muestran una amplia variación, relacionada principalmente a la diversidad de los criterios de diagnóstico y clasificación de los pacientes.³⁻⁸ En estudios poblacionales donde se han seguido los criterios de la Liga Europea en contra del Reumatismo (EULAR), la tasa de incidencia varía de 11 a 18 niños por 100,000 y la tasa de prevalencia difiere de 64-84 por 100,000 niños menores de 16 años.⁷ Según los criterios del ACR, la prevalencia es de 57 a 113 niños por cada 100,000 niños menores de 16 años.^{7,8} En México, no existen estudios en población abierta por lo que se ignora cuál es la incidencia y

prevalencia de esta enfermedad, sin embargo, los datos provenientes de clínicas especializadas indican la posibilidad de existencia de cada una de las formas clínicas descritas como AIJ en nuestro país.

La enfermedad inicia entre el año y los tres años de edad, más frecuentemente en el sexo femenino, aunque esta edad de presentación y predisposición puede cambiar según el subtipo de afección articular.^{3,9} La presentación clínica puede variar dado lo heterogéneo de las enfermedades que se manifiestan como AIJ. Estas diferencias se ejemplifican en la tabla 2 (Anexo).^{1-5,9} Los principales subtipos de esta entidad son:

Sistémica: Se presenta con un patrón característico de fiebre: cotidiana, intermitente, vespertina, con picos de hasta 40°C, que se acompañan generalmente de un exantema eritematoso, evanescente y transitorio. Es común la presencia de linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afección a serosas. La artritis generalmente se presenta de manera concomitante con estas alteraciones sistémicas; sin embargo, algunos pacientes la pueden desarrollar semanas, meses o años después del inicio de las mismas. En general, estas manifestaciones son benignas y tienen un curso autolimitado. Durante el evento agudo existen una serie de alteraciones hematológicas, principalmente: anemia microcítica hipocrómica, leucocitosis, trombocitosis y elevación de reactantes de fase aguda. La presencia de factor reumatoide es rara.^{1-5,9}

Poliarticular: Se caracteriza por inflamación de más de 5 articulaciones por más de 6 meses. Existen dos formas dependiendo de la presencia de factor reumatoide. Los pacientes con este factor, generalmente del sexo femenino, inician los primeros síntomas por arriba de los 8 años, con artritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con alto riesgo a desarrollar erosiones óseas, nódulos y un pobre pronóstico funcional, frecuentemente en relación a antígenos de histocompatibilidad HLA-DR4 (+).^{1-5,9}

Oligoarticular: Caracterizada por inflamación persistente de menos de 4 articulaciones. Hasta un 40% de estos pacientes después de los 6 meses pueden continuar con inflamación de más articulaciones lo que se conoce como patrón oligoarticular extendido.⁶ Esta forma se divide en dos dependiendo de la edad de

presentación. En la forma temprana que inicia entre el año y los 5 años de edad, generalmente con anticuerpos antinucleares positivos, existe un riesgo de hasta el 80% para el desarrollo de uveítis.^{1-5,9}

Artritis psoriática: Se manifiesta en menores de 16 años con el desarrollo de artritis y psoriasis, aunque ésta última puede aparecer hasta años después del problema articular. Generalmente de presentación oligoarticular, de pequeñas articulaciones. Puede presentarse uveítis asintomática aunque con menor frecuencia que las formas oligoarticulares.^{1-5,9}

Entesitis relacionada a artritis: Inicia generalmente en niños mayores de 8 años, de curso oligoarticular y asimétrico, frecuentemente se afectan articulaciones de miembros pélvicos: rodilla, tobillo y tarso medio. Posteriormente, el curso poliarticular es la regla. La artritis es acompañada por inflamación en los sitios de inflamación de vainas tendinosas (entesitis) frecuentemente en Aquileo y fascia plantar. La entesitis relacionada a artritis (ERA) es la forma más predecible de reconocer el inicio de espondilitis anquilosante juvenil, ya que hasta el 90% de los niños con esta entidad presentan ERA en las primeras etapas de la enfermedad.⁵ Para el ACR esta entidad se clasifica en el grupo de las espondiloartropatías: enfermedades relacionadas a HLA-B27, que pueden tener como factor desencadenante infecciones genito-urinarias o enterales y que cursan con espondilitis, sacro-ilitis y artritis, principalmente de miembros pélvicos, así como con una amplia variedad de manifestaciones extra-articulares. Este grupo de enfermedades incluyen aquellas formas clínicas indiferenciadas caracterizadas por afección aislada a articulaciones y entesis (síndrome de entesopatía relacionado a artropatía (SEA)) y aquellas formas mejor definidas que muestran cambios erosivos estructurales y manifestaciones extra-articulares diversas, dentro de las que se encuentran la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter o las artropatías relacionadas a enfermedad inflamatoria intestinal.^{5,10}

En general, el 70 al 90% de los pacientes con AIJ tienen un buen pronóstico sin alteración en la clase funcional, aunque esto depende mucho de la serie publicada, el tiempo de seguimiento de los pacientes y las características de los mismos.^{1-5,9-12}

La forma poliarticular seropositiva tiene un mal pronóstico, con una enfermedad erosiva importante, manifestaciones extra-articulares prominentes y mala respuesta terapéutica. En las formas oligoarticulares, con anticuerpos antinucleares positivos, el pronóstico de la artropatía es bueno y el ocular es malo. La forma sistémica poliarticular tiene un mal pronóstico para la función articular al igual que las formas de entesitis relacionada a artritis con HLA-B27 (+), que desarrollan posteriormente espondilitis anquilosante juvenil. (ANEXO: *Tabla 2A*)^{1-5,11} En términos generales para todos los grupos la mortalidad varía entre el 0.2 y el 1.1%, principalmente por infecciones secundarias al estado de inmunocompromiso secundario a la enfermedad o el tratamiento o más raramente por complicaciones secundarias a amiloidosis renal.^{1-5,11}

Instrumentos de medición de salud en artritis juvenil

La AIJ sigue un proceso continuo de alteraciones que terminan en la discapacidad del paciente (Figura 1). Este espectro representa el curso de esta enfermedad y el proceso que lleva a un niño de sentirse enfermo a sentirse discapacitado.^{11,12} Las alteraciones comienzan a nivel celular, en la membrana sinovial, de un individuo predispuesto genéticamente, en donde se ha iniciado una respuesta inflamatoria. Si no se recupera la homeostasia perdida, se inicia un deterioro en donde la persistencia de la inflamación provoca daño en diferentes aparatos y sistemas: erosión ósea, subluxaciones, anquilosis, contracturas musculares, tenosinovitis, anemia microcítica hipocrómica, desnutrición, alteraciones en el crecimiento, entre otras. El progreso de la enfermedad lleva a incapacidad o limitación funcional para el desarrollo de ciertas actividades de tipo motor. En este punto, la limitación en la función está centrada en el niño. Sin embargo, cuando la restricción para la realización de las actividades repercuten en el mundo que lo rodea, por ejemplo, por demandas sociales, se llega al último nivel en este continuo: la discapacidad. Estos dos últimos niveles interfieren con la calidad de vida del individuo. (Figura 1)¹¹⁻¹³

La medición del pronóstico en esta enfermedad se ha centrado en la medición del estado de actividad de la misma, la capacidad funcional del niño y más recientemente en su calidad de vida, por lo que se han desarrollado un gran

número de instrumentos que intentan de manera práctica medir todos estos aspectos.¹³⁻¹⁵ (Anexo: Tabla 3)

El cuestionario de evaluación de salud en la infancia (CHAQ),²⁰ es uno de estos instrumentos que se centra principalmente en la medición de la capacidad funcional y que ha demostrado ser de fácil uso en la clínica, sobre todo para el seguimiento a largo plazo de pacientes. Con excelentes propiedades de reproducibilidad y sensibilidad al cambio, este instrumento puede ser aplicado a diferentes edades y ha sido validado para su aplicación en más de 5 diferentes idiomas.²¹⁻²⁵ (Anexo: Tabla 3)

El resto de instrumentos miden en mayor o menor grado la capacidad funcional del paciente y solo dos de ellos: el cuestionario de calidad de vida en artritis juvenil (JAQQ) y el perfil de salud en artritis crónica (CAHP) evalúan de manera global el proceso de discapacidad o la calidad de vida del niño con artritis.

En general, todos estos instrumentos, difieren en su aplicabilidad a diferentes grupos etarios, en la facilidad de uso, en su habilidad discriminativa para detectar diferencias en la función física en los pacientes y sobre todo, en las propiedades o características que todo instrumento de tipo evaluativo debe de tener: validez, reproducibilidad y sensibilidad al cambio.¹⁶⁻³² (Anexo: Tabla 3)

Definición preliminar de mejoría en artritis juvenil

La diversidad de métodos de evaluación de la actividad inflamatoria, la capacidad funcional y el estado de salud de la artritis juvenil ha impedido la medición de eventos de interés de manera uniforme. En especial, la evaluación de la eficacia del tratamiento en la literatura y aún en la práctica clínica ha sido hecha de varias formas, lo que con frecuencia impide la generalización de los resultados.

Con el propósito de establecer un sistema para hacer más objetiva la evaluación de los pacientes, incrementar la eficiencia de los estudios clínicos, facilitar el desarrollo de futuros meta-análisis y ser de utilidad para el médico en la evaluación de los pacientes en la clínica diaria, se desarrolló en el año de 1997 una definición de mejoría en artritis juvenil por un comité de expertos en reumatología pediátrica.³³

Este instrumento se elaboró con base en un puntaje elaborado con aquellas variables clínicas que se determinarían como las más importantes en la evaluación de mejoría en este tipo de pacientes.³³ Para la realización de esta definición, se siguió un marco metodológico complejo dividido en 2 etapas (Figura 2):

- I) Obtención de variables preliminares para evaluar mejoría:
 - 1) Evaluación global médica de la actividad de la enfermedad.
 - 2) Evaluación global de la enfermedad por el paciente / padres.
 - 3) Habilidad funcional.
 - 4) Número de articulaciones con artritis activa.
 - 5) Número de articulaciones con limitación de la movilidad.
 - 6) Velocidad de eritro-sedimentación.
- II) Comparación de las definiciones creadas con la combinación de las variables con el juicio clínico como estándar de oro.

La definición que demostró mejores propiedades para evaluar todos los subgrupos de afección articular y con la que se pretende estandarizar la conducta y el reporte de estudios clínicos dice que: *Tres de cualquiera de las 6 variables en mejoría mayor o igual a 30% y empeoramiento en no más de 1 variable en más de un 30%.* (sensibilidad 100%, especificidad 85%).³³

La habilidad discriminativa de esta definición para evaluar mejoría en comparación con otras definiciones ha sido medida de manera retrospectiva en estudios clínicos controlados acerca de la eficacia terapéutica de: D-penicilamina, hidroxicloroquina, sales de oro y metotrexate versus placebo en los que al aplicar los criterios de la definición se encontró diferencias significativas entre metotrexate (10mgs / m²sc / semana) y placebo.³⁶

La definición ha demostrado un adecuado desempeño identificando de manera retrospectiva hasta dos terceras partes de los pacientes tratados con MTX (10mgs / m²sc / semana) en un estudio abierto, multicéntrico, no controlado con una población de 111 niños con ACJ. En dicho estudio se demostró que la evaluación global de los padres es una de las variables más sensibles para evaluar mejoría, a diferencia de la capacidad funcional evaluada con el cuestionario de evaluación de salud en la infancia (CHAQ). Además, en el caso

de articulaciones con artritis activa y articulaciones con limitación a la movilidad se demostró colinearidad.³⁷

La sensibilidad al cambio de las variables de la definición fue evaluada retrospectivamente en un estudio abierto no controlado de eficacia con MTX en 132 niños con ACJ. La evaluación global médica de la actividad de la enfermedad y la evaluación de la enfermedad por los padres demostraron una sensibilidad al cambio adecuada a los 6 meses de evaluación. Las variables clínicas de inflamación articular así como los niveles de proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación demostraron sensibilidad intermedia. Las medidas de capacidad funcional evaluadas por el CHAQ, el reporte de evaluación funcional en artritis juvenil (JAFAR) y el índice modificado de Lee, demostraron pobre sensibilidad al cambio. El número de articulaciones con artritis activa y con limitación a la movilidad demostraron moderada sensibilidad al cambio y redundancia.³⁸

JUSTIFICACION

La medición del estado de salud en niños con AIJ ha provocado el desarrollo de múltiples instrumentos que intentan medir la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional del paciente o la función psicosocial. Sin embargo, el desarrollo de todos estos instrumentos, en conjunto con la emisión de juicios clínicos subjetivos, sujetos a variaciones inter-observador, continúan dando interpretaciones múltiples o ambiguas del estado de salud en niños con AIJ y un consenso nulo acerca de qué cambios y qué mediciones significarán mejoría o un fracaso terapéutico en un paciente dado.

Se necesitan entonces, de variables sensibles y específicas para la medición de la respuesta clínica a las maniobras terapéuticas y con esto, crear un criterio unificado de mejoría, el cuál sea de utilidad en el desarrollo de ensayos clínicos, meta-análisis y sobre todo en la evaluación de la respuesta del paciente en la consulta diaria. La definición preliminar de mejoría fue construida con estos propósitos.

El comportamiento de esta definición, como instrumento de tipo evaluativo se ha explorado parcialmente. Con su creación, se demostró validez aparente, de contenido y de criterio. Sin embargo, solo de manera retrospectiva se ha demostrado su habilidad discriminativa en la evaluación de mejoría en relación a una intervención terapéutica y la sensibilidad al cambio de sus variables.

Este ensayo clínico, ha sido diseñado para valorar de manera prospectiva el comportamiento de esta definición como un instrumento de tipo evaluativo en los pacientes que son revisados en la consulta diaria independientemente del tratamiento que reciban. El conocimiento de estas características, podrá sentar bases para su correcta aplicación en la revisión de los pacientes vistos de manera subsecuente o limitar su uso para aquellos estudios clínicos en relación a una modificación terapéutica.

HIPOTESIS

La definición preliminar de mejoría en artritis juvenil es un instrumento que podrá ser utilizado para evaluar al paciente en la consulta diaria, ya que sus variables podrán demostrar validez, consistencia y sensibilidad al cambio.

OBJETIVOS

- I. Específico: Implementar la definición preliminar de mejoría en artritis juvenil como instrumento evaluativo en la consulta diaria.
- II. General: Explorar la validez, consistencia y sensibilidad al cambio de las variables de la definición preliminar de mejoría al ser aplicada de manera subsecuente en nuestra población.

METODOS

1.- Diseño

Estudio observacional longitudinal

2, Población de estudio

Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos con diagnóstico establecido de Artritis Reumatoide Juvenil, con diagnóstico clínico basado en los criterios de la ARA (American Rheumatological Association). Que acudieron al servicio de:

Clínica de Reumatología Pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

3.- Criterios de inclusión

- a) haber completado criterios de la ARA (Anexo tabla 1)

4.-Criterios de exclusión

- a) paciente de primera vez (incidente)
- b) Haber presentado complicaciones extra-articulares de la enfermedad o cualquier otra enfermedad concomitante al diagnóstico de Artritis Reumatoide Juvenil: Infecciones agudas, enfermedades neurológicas, gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, genitourinarias.
- c) Cualquier otra condición clínica o no clínica que en opinión del investigador hubiera interferido con los resultados del estudio.

5.-Criterios de eliminación

- a) Todo paciente que no haya completado las evaluaciones.
- b) Todo paciente que se haya negado a participar con las evaluaciones.

6.-Variables

1.- Variables incluidas en la definición preliminar de mejoría en artritis juvenil: Estas variables fueron evaluadas por el investigador de manera ciega y concomitante al juicio del Reumatólogo Pediatra tratante, en las cuatro diferentes evaluaciones que comprendió el estudio.

a) Evaluación global médica de la actividad de la enfermedad: Se midió con una escala visual análoga (EVA), formada por una línea recta de 100mm de largo en cuyos extremos se encontraban las palabras "inactiva" y "muy activa". Se consideró cambio de mejoría o empeoramiento a una variación entre observaciones de 30%, tal como lo indican los criterios de la definición.³³ (ANEXO. Hoja de recolección de datos)

b) Evaluación global del bienestar general por los padres: Medida con EVA, utilizando una línea recta de 100mm de largo, en cuyo inicio se

encuentra la palabra "muy bien" y al final de la misma la palabra "muy mal". Se consideró como cambio de mejoría o empeoramiento a una variación entre observaciones del 30%, tal como lo indica la definición.³³ Esta EVA fue contestada por los padres (el mismo) en todos los casos. (ANEXO: Hoja de recolección de datos).

- c) Capacidad funcional (CF): Se evaluó con la versión validada al español del Cuestionario de Salud en la infancia (CHAQ).²¹ Este instrumento comprende dos índices principales: discapacidad y dolor. El índice de discapacidad evalúa la función en ocho áreas o dominios motores: vestido y arreglo personal, levantarse, comer, caminar, higiene, funciones de alcance, prensión y otras actividades. De dos a cinco preguntas tienen cada área o dominio para un total de 30 reactivos los cuáles se califican en una escala de 4 puntos (Sin dificultad (0), con algo de dificultad (1), con mucha dificultad (2), incapaz de realizarlo (3)). Si la respuesta es irrelevante o el desarrollo psicomotriz del niño no le permite realizar la actividad se coloca el término de no aplicable. La pregunta con el mayor puntaje le da la calificación a cada área o dominio. Si se llegan a utilizar aparatos especiales o se necesita de ayuda para la realización de una actividad, la calificación mínima de esa área o dominio será de 2. La calificación media de las 8 áreas motoras es la calificación final del índice. El índice de dolor es calificado con una EVA de 100mm en cuyos extremos aparecen las palabras "sin dolor / dolor muy intenso". Además el instrumento contempla una EVA de 100 mm que mide la capacidad del paciente para realizar actividades de tipo motor, en cuyos extremos aparecen las palabras: "se desenvuelve muy bien / se desenvuelve muy mal". Este instrumento fue contestado por los padres del niño (el mismo) en todos los casos. Se consideró como cambio de mejoría o empeoramiento una variación entre observaciones del 35%, tal como lo indica la definición.³³ (ANEXO: Hoja de recolección de datos).

- d) Número de articulaciones con artritis activa: Definida según el criterio del ACR como: edema o la presencia de 2 o más de los siguientes datos: limitación de la función, incremento en calor local, dolor a la movilización.¹⁻⁵ Se consideró como cambio de mejoría o empeoramiento una variación entre observaciones del 30%, tal como lo indica la definición³³ (ANEXO: Hoja de recolección de datos).
- e) Número de articulaciones con limitación a la movilidad: Cualquier articulación con pérdida mayor a 5° en sus diferentes arcos de movimiento.⁵ Se consideró como cambio de mejoría o empeoramiento una variación entre observaciones del 30%, tal como lo indica la definición.³³ (ANEXO: Hoja de recolección de datos).
- f) Niveles de proteína C reactiva: Determinación cuantitativa de proteína C reactiva que se realizó en lugar de la velocidad de eritrosedimentación que incluye la definición como marcador sérico de inflamación, ya que no se tiene aún un consenso general que no permita el uso de otro marcador diferente,³⁴ además de que los niveles de proteína C reactiva han demostrado tener buena sensibilidad en estudios clínicos.³⁵ Se consideró como cambio de mejoría o empeoramiento una variación entre observaciones del 30%, tal como lo indica la definición.³³ (ANEXO: Hoja de recolección de datos).
2. Variables no incluidas en la definición preliminar de mejoría en artritis juvenil:
- a) Juicio clínico del Reumatólogo tratante: Evaluación concomitante y ciega a la que realizó el investigador con las variables de la definición en las 4 evaluaciones que comprende el estudio. Este juicio clínico, utilizado como constructo, fue capturado en una EVA de 100mm con título: estado de actividad de la enfermedad, en cuyos extremos aparecen las palabras: "activa" e "inactiva". Se consideró como cambio de mejoría o empeoramiento una variación del 30% entre observaciones para ser consistentes con el criterio de la definición. (ANEXO: Hoja de recolección de datos).

- b) Evaluación de bienestar general por el Reumatólogo tratante (EBM): Evaluación concomitante y ciega a la que realizó el investigador con las variables de la definición en las 4 evaluaciones que comprende el estudio. Esta evaluación general de bienestar fue capturada en una EVA de 100mm con título estado de actividad de la enfermedad, en cuyos extremos aparecen las palabras: "Muy bien" y "Muy mal". Se consideró como cambio de mejoramiento o empeoramiento una variación del 30% entre observaciones para ser consistentes con el criterio de la definición. (ANEXO: Hoja de recolección de datos).

VII. Definiciones operativas

Complicaciones extra-articulares: Se entiende por complicaciones extra-articulares todas aquellas condiciones clínicas que queden incluidas dentro de:

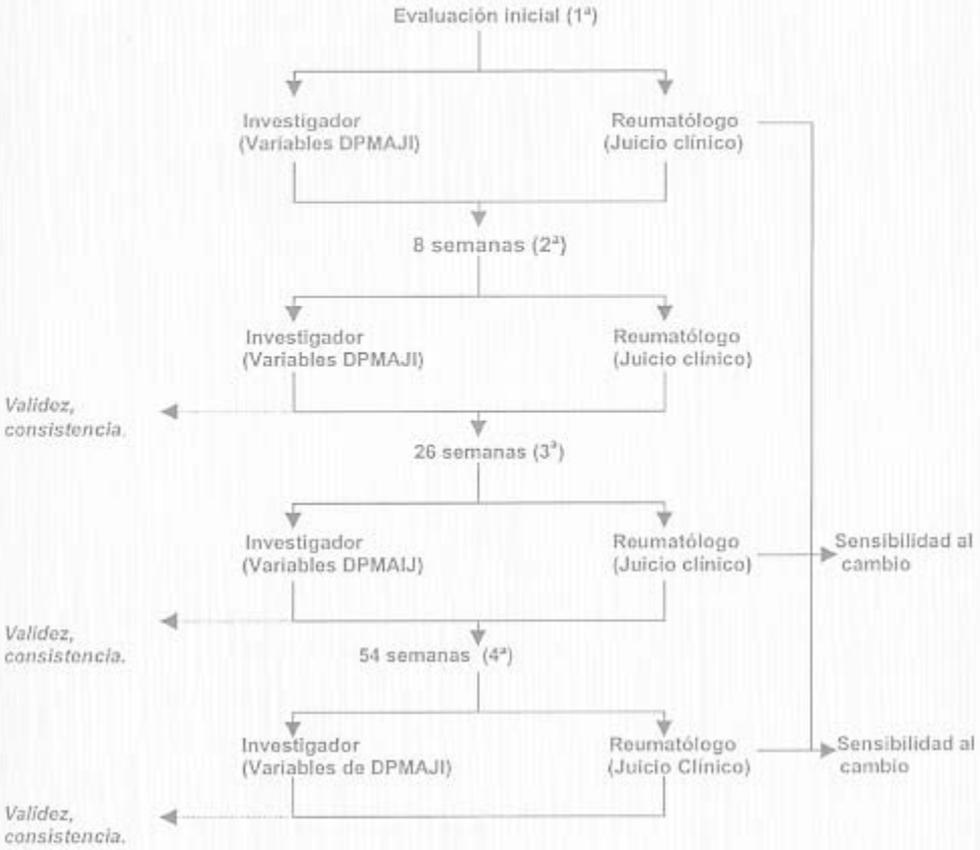
1. Cambios en piel:
 - a) Exantema de forma sistémica de AIJ.
 - b) Lesiones hiperpigmentadas.
 - c) Placas de psoriasis de cualquier tipo.
2. Linfedema
3. Vasculitis (fiebre, neuropatía periférica, úlceras cutáneas, fenómeno de Raynaud).
4. Involucro cardíaco: pericarditis, miocarditis, endocarditis.
5. Enfermedad pulmonar.
6. Linfadenopatías o esplenomegalia
7. Hepatomegalia
8. Alteraciones gastrointestinales: incluyendo gastritis medicamentosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de Sjogren.
9. Enfermedad neurológica
10. Alteraciones renales: Hematuria o proteinuria.
11. Alteraciones oculares: uveítis anterior o posterior, escleritis, episcleritis y querato-conjuntivitis sica.

No se toman como complicaciones extra-articulares:

1. Anormalidades en el crecimiento local o generalizado
2. Desnutrición
3. Nódulos reumatoides
4. Alteraciones ungueales
5. Entesitis.

VIII. Procedimiento

Todos los pacientes incluidos fueron evaluados de manera ciega y concomitante, por el investigador y el Reumatólogo tratante. El primero evaluó las variables descritas de la definición y el segundo solo dio su juicio clínico de la actividad de la enfermedad y su juicio acerca del bienestar en general del paciente en las EVA descritas. Las evaluaciones se realizaron en 4 ocasiones en los siguientes periodos: evaluación inicial (1ª), evaluación a las 8 semanas (2ª), evaluación a las 26 semanas (6 meses) (3ª) y evaluación a las 54 semanas (1 año) (4ª). Estas evaluaciones fueron realizadas independientemente del tipo de enfermedad según ILAR, el grado de actividad de la misma y el tipo de tratamiento que toma el paciente. Cada una de estas evaluaciones fueron realizadas por el mismo investigador y por el mismo Reumatólogo para evitar variabilidad interobservador. La captura de datos se realizó en una hoja especial prediseñada (ANEXO: Hoja de recolección de datos). En la evaluación inicial se recabaron algunos datos demográficos y variables de curso clínico. Los cambios observados en las variables y en el estado del paciente según el criterio de la definición serán utilizados para evaluar la validez y consistencia del instrumento. Los cambios en las variables entre pacientes que mejoraron y aquellos que no lo hicieron de la evaluación basal a la semana 26 y 54 servirán para medir la sensibilidad al cambio de las mismas. (Ver Análisis Estadístico). Se ejemplifica el procedimiento con el siguiente flujograma.



IX. Análisis estadístico

I. Estadística descriptiva

Se presentan las variables con sus medidas de tendencia central y de dispersión.

Se describen los juicios obtenidos para evaluar la validez cualitativa del instrumento en términos de validez aparente y de contenido.

II. Estadística inferencial.

Se evaluaron diferencias entre medianas de cada una de las variables a lo largo de las cuatro evaluaciones por medio de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon al no tener una distribución normal las variables.

Para evaluar el comportamiento de la definición y sus características de validez, consistencia y sensibilidad al cambio, se le conceptualizó como un instrumento de medición que contiene 6 variables algunas de las cuáles tienen ciertas características, áreas o dominios (CHAQ o el número de articulaciones con artritis activa), las cuales a su vez pueden estar dadas por una serie de reactivos. La combinación de estas variables según los criterios propios de la definición da una aproximación dicotómica del estado del paciente: si mejoro o no en base a la evaluación previa. (ANEXO: Figura 3).

a) Validez: Definida como la capacidad del instrumento de medir para lo que fue diseñado. Se evaluó la validez de constructo del instrumento de dos maneras:

1. Se utilizó como "constructo" el juicio clínico del Reumatólogo tratante capturado en una EVA de 100mm, en donde se consideró como cambio de mejoría o empeoramiento variaciones del 30% entre observaciones para ser consistentes según criterios de la definición.

Este constructo se comparó con la calificación de cada paciente obtenida a través de la definición, en cada una de las 4 observaciones, en tablas de contingencia para obtener:

Definición preliminar de mejoría (mejoría)	Juicio Clínico (Mejoría)	
	Si	No
Si	A	B
No	C	D

- a) Sensibilidad: Habilidad de la definición para identificar a un paciente con mejoría que ha sido clasificado con mejoría por el juicio clínico. $(a/a+c)$
- b) Especificidad: Habilidad de la definición para identificar a un paciente sin mejoría que ha sido clasificado sin mejoría por el juicio clínico. $(d/b+d)$
- c) Valor predictivo positivo: La probabilidad de que realmente el paciente haya mejorado con resultados de la definición como de mejoría. $a/a+b$
- d) Valor predictivo negativo: La probabilidad de que el paciente no haya mejorado cuando se tiene un resultado de la definición como de no mejoría. $(d/c+d)$
- e) Probabilidad diagnóstico (+): Número de veces que se encontró la definición con mejoría en los individuos que mejoraron. $(sens / (1-Spec))$.
- f) Probabilidad diagnóstico (-): Número de veces que se encontró la definición sin mejoría en los individuos que mejoraron. $((1-sens) / Spec)$
- g) Probabilidad pre-prueba: $(a+c) / (a+b+c+d)$
- h) Falsos positivos: Número de pacientes identificados falsamente con mejoría por la definición sobre todos los pacientes clasificados con mejoría por el juicio clínico por 100.
- i) Falsos negativos: Número de pacientes identificados falsamente como que no mejoraron por la definición sobre todos los pacientes clasificados sin mejoría por el juicio clínico por 100

De cada una de las evaluaciones se obtuvo su curva ROC y se determinó el área bajo la curva. Estas determinaciones de diagnóstico se realizaron para el grupo completo de niños y como un subanálisis para cada subtipo de ACR e ILAR.

2. Se evaluó la validez clínica discriminante del instrumento definida como la capacidad de este para encontrar diferencias entre los diferentes subgrupos de ILAR evaluados. Esto se realizó al comparar las diferencias entre las medianas de cada una de las variables entre los 5 subgrupos de ILAR analizados en los 4 diferentes momentos de medición por medio de una prueba de Kruskal-Wallis por no reunir todas las variables las condiciones de normalidad y homoscedasticidad requeridas para una ANOVA.

b) Consistencia: Definida como la capacidad del instrumento de dar los mismos resultados cuando se evalúa en repetidas ocasiones en sujetos estables. Se midió consistencia externa e interna del instrumento.

Consistencia externa:

Cálculos directos:

Se obtuvieron los porcentajes de concordancia para las variables dicotómicas entre el investigador y el reumatólogo tratante acerca de la actividad de la enfermedad en las 4 observaciones.³⁹

$$\% \text{ de concordancia} = \frac{a+b}{n} (100)$$

Cálculos indirectos:

Se obtuvieron los coeficientes de concordancia entre el investigador y el reumatólogo tratante acerca de la actividad de la enfermedad en las 4 observaciones por medio de la prueba de Kappa y se evaluaron sus resultados según los lineamientos de Landis y Koch.^{39, 40}

Se evaluó linealidad entre variables con matrices de correlación según Pearson para variables cuantitativas y de Spearman para variables dicotómicas. Con esta prueba, se correlacionó cada variable dicotomizada (mejoró / no mejoró) con el resultado final de la definición.

2. Consistencia interna:

Se evaluó la homogeneidad interna de las variables de la definición con la prueba de Cronbach. Esta prueba, evalúa la capacidad de que una medida tomada con una escala de múltiples reactivos refleje verdaderamente la dimensión de lo que se quiere medir. Este análisis ayuda en el diseño y evaluación de las escalas de suma, esto es escalas o instrumentos realizados con múltiples evaluaciones individuales (diferentes reactivos, medidas diferentes o diferentes instrumentos de medición).⁴¹

Esta prueba establece que si no existe una respuesta verdadera y solo errores en los reactivos de un instrumento, entonces la suma de varianzas será la misma que la varianza de cada reactivo en forma individual, entonces el coeficiente alfa de la prueba será igual a cero. Por el contrario si todos los reactivos son consistentes con lo que se quiere medir y dan valores verdaderos la suma de las varianzas será menor que la varianza de cada reactivo y entonces el coeficiente se acercará a la unidad. Valores por arriba de 0.8 son considerados como de una prueba consistente. La fórmula que se utilizó fue:⁴¹

$$\text{Coeficiente alpha} = (k/(k-1)) * [1 - (s^2_i)/s^2_{\text{sum}}]$$

Donde: s_i^{**2} =varianza de k reactivos individuales.

s_{sum}^{**2} = varianza total (suma de varianzas de todos los reactivos)

c) Sensibilidad al cambio

La sensibilidad al cambio, esto es, la capacidad de un instrumento o de sus variables de medir la diferencia mínima clínicamente significativa a lo largo del tiempo, se evaluó con:^{36 42}

Coefficientes RT: Basados de manera general en el cambio medio, se conocen como coeficientes de sensibilidad al cambio-tratamiento. De manera general se definen como:

$$RT = \frac{\Delta_{pre-post}}{\sigma_{pre-post}}$$

Donde: $\Delta_{pre-post}$ es el cambio medio en el puntaje basado en puntajes individuales antes y después del tratamiento ("donde tratamiento se puede también interpretar de manera genérica y puede incluir solamente el paso del tiempo") y σ es la desviación estándar de ese cambio.

Se utilizaron dos tipos de coeficientes RT:

- a. Respuesta media estandarizada (RME): Definida como el cambio medio en el puntaje basal-visita subsecuente, entre la desviación estándar de ese cambio.⁴²
- b. El tamaño del efecto (TE): Definido por el cambio medio en el puntaje basal-visita subsecuente dividido entre la desviación estándar del puntaje de la evaluación basal.⁴²

Como las variables no se distribuyeron de manera normal se utilizó la mediana y $\frac{3}{4}$ del rango intercuartilico de las variables.

Coefficientes RR. Denominados como coeficientes de sensibilidad al cambio-retrospectivos. Se utilizan para medir sensibilidad al cambio cuando no existe intervención terapéutica midiendo de esta manera solo el cambio del paciente en el tiempo. Estos coeficientes no incluyen a todos los individuos sino que solo evalúan a aquellos que mejoraron.⁴²

$$RR = \frac{\Delta_{\text{mejoraron}}}{\sigma_{\text{sin cambios}}}$$

Para evaluar las variables que realmente mejoraron en un año y estimar los cambios en la mejoría en los pacientes debidos exclusivamente a cambios en las variables que se modifican en el tiempo se propuso un modelo de regresión lineal de triples diferencias en donde los coeficientes de variación dependen de las variaciones temporales de las variables, mientras que las variables que se mantienen constantes salen del modelo de diferencias. El modelo se planteó de la siguiente manera:

$$Z_{it} = \alpha + \beta (X_{it}) + \gamma (Y_{it}) + \varepsilon_{it} \quad (1)$$

Donde: Z = Juicio clínico del Reumatólogo tratante sobre el paciente *i*-ésimo en el momento *t*.

X = Variables que componen la DPMAIJ que varían en el tiempo

Y = Variables que componen la DPMAIJ que

permanecen constantes en el tiempo.

ε = Término de error en el periodo t para el individuo i-ésimo

t = Periodo de tiempo

i = Individuo i-ésimo

De la misma forma el juicio clínico del médico para el periodo t + 1 sería:

$$Z_{t+1i} = \alpha + \beta (X_{t+1i}) + \gamma (Y_{t+1i}) + \varepsilon_{t+1i} \quad (2)$$

Sustrayendo la ecuación (1) de la (2) resulta:

$$\Delta Z = Z_{t+1i} - Z_{ti} = \beta (X_{t+1i} - X_{ti}) + (\varepsilon_{t+1i} - \varepsilon_{ti}) = \beta (\Delta X + \Delta \varepsilon_i) \quad (3)$$

Esta tercera ecuación representa el modelo de diferencias, que en términos clínicos representa el estado de mejoría del paciente "i" evaluado, correspondiendo a los cambios de las variables que se modifican en el tiempo. Por el contrario, las variables "Y" que no se modifican en el tiempo, para el paciente i-ésimo pierden significancia en el modelo y desaparecen de él. Esta ecuación solo representa la primera diferencia pero dado que en el estudio se cuenta con cuatro mediciones en el tiempo es posible transformar la ecuación (3) en un modelo de diferencias en diferencias en diferencias o modelo de terceras diferencias. En este modelo de regresión lineal de efectos fijos, los coeficientes aparecen condicionados a los cambios que sufren las variables en el tiempo y hacen referencia al cambio o mejoría de dicha variable.

X. Aspectos éticos

En relación a la declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud en materia de Investigación, de la Secretaría de Salud (1987), el presente estudio se considera "sin riesgo" por tratarse solo de un cuestionario y una evaluación clínica adicional a la que habitualmente recibe con su médico tratante. Sin embargo, a

cada uno de ellos y a sus padres, se les entrega una carta de consentimiento informado, en donde se les explica de todas las consecuencias de su participación en el estudio de manera oral y escrita simultáneamente y se le da la posibilidad de preguntar cualquier duda y de discutir con los miembros de su familia o cualquier persona que ellos deseen acerca de su ingreso al protocolo. La hoja es firmada y fechada por los padres del niño y por el investigador responsable. (Ver anexo: Carta de consentimiento informado).

RESULTADOS

Se incluyeron 66 pacientes consecutivos de la consulta externa de la Clínica de Reumatología del Hospital Shriners y la Clínica de Reumatología Pediátrica del Hospital General de México, de los cuales se excluyeron dos (3%) por infección y 13 (19.6%) fueron eliminados por no completar las visitas programadas.

La evaluación incluye 50 pacientes que completaron las 4 evaluaciones a lo largo de un año de seguimiento. Veintiocho (56%) fueron niños y 21 (44%) niñas, cuya edad promedio fue de 11.48 ± 3.3 años y una duración promedio de 5.3 ± 2.7 años de enfermedad. La distribución de los pacientes según criterios de ILAR⁶ mostró un ligero predominio de las formas poliarticulares y de entesitis relacionada con artritis. (Anexo: Tabla 1R).

Las seis variables en las 4 evaluaciones siguen una distribución no normal con valores extremos, rangos muy amplios y sesgo positivo al ser los valores mínimos más frecuentes. La media y la mediana de las evaluaciones realizadas por el médico y los padres acerca de la enfermedad en escalas visuales, demuestran que los pacientes no presentan un grado importante de actividad de la enfermedad y que los padres así lo interpretan. Los puntajes del CHAQ no demostraron limitaciones importantes a la función, inclusive en el periodo de un año. Sin embargo, la media en el número de articulaciones con limitación a la movilidad la consideramos importante en las 4 evaluaciones. La distribución del número de articulaciones con artritis activa presenta sesgo positivo, siendo pocas las articulaciones inflamadas en la evaluación basal y en el seguimiento. (Anexo: Tabla 1R y 2R).

Se encontraron diferencias significativas a un año de seguimiento en las medianas de algunas de las variables (Anexo: Tabla 2R).

Validez

a) Cualitativa

Con respecto a la validez cualitativa o sensibilidad del instrumento consideramos que cumple con un propósito en términos de función, justificación y aplicabilidad clínica. Su construcción, obedece a la carencia de una medida

estandarizada de mejoría con lo que se pretende hacer más objetiva la evaluación de los pacientes, incrementar la eficiencia de estudios clínicos y facilitar el desarrollo de meta-análisis. Sus funciones incluyen: la descripción de un estado y cambio clínico, la guía terapéutica y la estimación de pronóstico en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Su formato es comprensible: simple y transparente, con solo seis variables que tienen connotación biológica con el fenómeno a medir.

Es replicable por la claridad de sus instrucciones y direcciones operativas.

Sus escalas son adecuadas y su resultado final dicotómico es comprensible y discrimina mejoría en diferentes pacientes o en diferentes estados del mismo paciente.

La validez aparente del instrumento, en términos de intercambio interpersonal de información (médico-paciente) y colaboración del paciente es adecuada y se limita a los objetivos del instrumento. En relación a este tipo de validez: algunas de las variables, particularmente la capacidad funcional y las escalas visuales análogas de evaluación tanto del médico como de los padres se centran en evidencia básica de las consecuencias de la enfermedad. Existe coherencia biológica de los componentes del instrumento con el fenómeno a medir así que, independientemente de que está compuesta por múltiples variables, su interpretación clínica es adecuada, por lo que puede ser utilizado en ensayos terapéuticos y considerarse en la práctica clínica diaria.

En relación a la validez de contenido del instrumento, consideramos que no existen omisiones importantes o inclusiones inapropiadas dentro de las 6 variables incluidas en la definición. La elección de éstas por mecanismos de juicio por consenso las ponderó de manera satisfactoria.

Sin embargo, la cuantificación del cambio en el tiempo de las variables a partir de una diferencia (delta " Δ ") en términos porcentuales no es adecuada y compromete la validez de contenido del instrumento, ya que puede llevar a clasificar inadecuadamente a los pacientes como con o sin mejoría. Con una misma delta en el cambio de una variable, se observan muy diferentes porcentajes de cambio que son inversamente proporcionales con el valor basal de

la misma. Así, una delta de 3 puede significar porcentajes de cambio del 33% cuando el valor basal de la variable es de 10 o solo un 3.3% cuando el valor inicial es de 90. Esto implica que con la misma diferencia entre evaluaciones, el paciente con un valor mínimo inicial mejora (o empeora) mientras que aquellos con valores mayores, se mantienen sin cambio. Estas variaciones en el porcentaje de cambio las observamos para las variables cuasi-dimensionales y numéricas de la definición. Este punto, independientemente de que se cumplan los otros preceptos de la sensibilidad del instrumento, incluyendo su facilidad de uso, resulta en una mala calidad de los datos a analizar.

b) Cuantitativa

Se evaluó la validez de constructo al no existir un criterio que funcione como "estándar de oro" y evaluar así la validez de criterio. (Anexo: Tabla 3R). Se obtuvo el área bajo la curva de cada una de las evaluaciones con los valores de diagnóstico obtenidos. (Anexo: Figura 1R y Tabla 4R).

La evaluación de la validez clínica discriminante de la definición, a través de la prueba de Kruskal-Wallis, no demostró diferencias estadísticas de las variables entre los diferentes subgrupos de ILAR en la evaluación basal y final.

Consistencia

a) Consistencia externa

La consistencia externa de las observaciones interobservador: la evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad y el juicio clínico del reumatólogo tratante, demostró de regular a buena concordancia entre observaciones según criterios de Landis y Koch ($\kappa = 0.38-0.49$; $p < 0.01$). Como medición indirecta de consistencia externa, los coeficientes de correlación de Pearson demostraron correlaciones estadísticamente significativas entre estas dos mediciones durante las 4 evaluaciones del estudio ($r = 0.68-0.87$; $p < 0.0001$).

b) Consistencia interna

Se demostraron correlaciones adecuadas entre los dominios que componen el CHAQ y de estos con la calificación final del mismo. Las escalas visuales incluidas en él correlacionaron entre sí.

Se encontró redundancia entre las características: edema, dolor a la movilidad y aumento de temperatura local, que definen inflamación articular, en las 4 evaluaciones. Estas correlaciones y las de los dominios del CHAQ fueron mayores en las visitas subsecuentes.

Se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) de cada una de las variables dicotomizadas con la calificación final de la definición, al igual que entre las mismas variables en cada una de las cuatro evaluaciones. La evaluación global del médico correlacionó de manera adecuada con el resto de variables de la definición y las escalas visuales del reumatólogo tratante. La evaluación de los padres correlacionó con las escalas visuales del CHAQ de dolor y bienestar contestadas ambas por los padres y además con las escalas de juicio clínico de ambos investigadores. La capacidad funcional del paciente, medida a través del CHAQ, correlacionó con el número de articulaciones con limitación a la movilidad y con la escala de bienestar del paciente evaluada por el reumatólogo tratante. También correlacionó con sus propias escalas visuales de dolor y capacidad motora. El número de articulaciones con artritis activa correlacionó con las escalas visuales de ambos investigadores y con la escala de bienestar del reumatólogo tratante. Se encontró redundancia entre esta variable y los niveles de proteína C reactiva en las dos últimas evaluaciones. No se encontró multicolinealidad entre el número de articulaciones con artritis activa y el número de articulaciones con limitación a la movilidad. (Anexo: Tabla 5 a 8R)

Sensibilidad al cambio

Se obtuvieron diferentes valores para cada variable con los 2 coeficientes evaluados. Para los coeficientes RT la capacidad funcional medida a través del CHAQ es un instrumento sensible al cambio en la evaluación a los 6 meses y al año. Los niveles de proteína C reactiva fueron también sensibles en la evaluación al año. Además de estas variables, solo las evaluaciones del médico y los padres acerca de la enfermedad demostraron sensibilidad al cambio moderada a las 26 semanas, mientras que a las 54 semanas solo esta última variable lo demostró. En comparación los coeficientes RR mostraron que las escalas visuales de evaluación del médico y de los padres, el juicio clínico del reumatólogo tratante y

la escala de dolor del CHAQ al igual que el número de articulaciones con limitación a la movilidad y los niveles de proteína C reactiva son variables con adecuada sensibilidad al cambio. El número de articulaciones con artritis activa no mostró capacidad para detectar cambio con coeficientes RR y RT en ninguna de las evaluaciones. (Anexo: Tabla 9R)

El modelo de regresión lineal de triples diferencias demostró que a las 26 semanas solo las escalas visuales análogas de medición de la enfermedad para los padres y el médico y el número de articulaciones con limitación a la movilidad presentaban cambios significativos ($p < 0.04$) y explicaban el 65% de la mejoría en los pacientes. A las 54 semanas, los niveles de proteína C reactiva alcanzan significancia estadística para que junto con las otras tres variables expliquen la mejoría del paciente hasta en el 66% (Anexo: Tabla 10R).

Al comparar estas variables que demostraron haberse modificado en el tiempo, a través de este modelo de regresión lineal, con los resultados de sensibilidad al cambio obtenidos para cada variable, por medio de coeficientes RT o RR, se encontró que las mismas variables que demostraron ser sensibles al cambio a las 26 y 54 semanas con los coeficientes RR, fueron estadísticamente significativas en el modelo de regresión lineal. (Anexo: Tabla 11R).

DISCUSION

Hace más de tres años que se obtuvo, después de un amplio marco metodológico, una definición preliminar de mejoría en artritis juvenil con 6 variables que definirían el estado de un paciente en base a una intervención terapéutica o su cambio a través del tiempo.³³ Desde entonces, se ha explorado poco a este instrumento, habiéndose establecido de manera retrospectiva en estudios clínicos abiertos con intervención terapéutica: su habilidad discriminativa, en comparación con la de otras definiciones para evaluar mejoría,³⁵ su comportamiento y sensibilidad al cambio de sus variables.^{37,38} Sin embargo, no se ha evaluado de manera prospectiva como se comportan estas variables en el tiempo; y si la definición, como instrumento de tipo evaluativo, tiene las características de validez, consistencia y sensibilidad al cambio en un grupo no seleccionado de pacientes con artritis juvenil, que acuden de manera consecutiva a la consulta.

Toda medición es un atributo que está compuesto por dos características que se inter-relacionan entre sí: validez y consistencia. Se define validez, como la aproximación que se realiza al valor real o verdadero de la característica que se quiere medir, esto es, que el instrumento mida lo que debe de medir. La consistencia, que se centra más con la variabilidad de la medición, se define como la obtención de resultados similares en forma repetida por uno o varios observadores. Existen instrumentos poco validos, pero que son consistentes con su medición. Sin embargo, todo instrumento sin consistencia por definición no tiene validez.¹⁶

La sensibilidad al cambio se define como la capacidad del instrumento de medir cambios mínimos clínicamente significativos a través del tiempo y es otra característica o atributo de todo instrumento de tipo evaluativo, aquellos instrumentos que miden cambios de manera longitudinal en el tiempo.¹⁶

De esta manera, el comportamiento de un instrumento de tipo evaluativo incluye la descripción de como estas características o atributos se expresan durante la evaluación de una población en un periodo de tiempo determinado.^{16, 37, 40}

La definición preliminar de mejoría se conceptualiza como un instrumento evaluativo, que contiene 6 variables y que la combinación de 3 de ellas en un porcentaje determinado de mejoría y no más de una de ellas con empeoramiento en el mismo porcentaje da una respuesta dicotómica acerca del estado del paciente: si mejoró o no. Algunas de estas variables se construyen a través de ciertas escalas o dominios, las cuales a su vez están dadas por una serie de preguntas o reactivos. (ANEXO: Tabla 8A).

La naturaleza prospectiva del presente análisis limita la presencia de errores sistemáticos, principalmente sesgos de tipo observacional o por falta de información, que se encuentran en otros estudios que han evaluado de manera retrospectiva las variables de la definición. Por el otro lado, se reconocen las limitaciones del presente estudio abierto y no controlado, en donde se incluyeron pacientes no seleccionados que se presentaron en la consulta de manera consecutiva independientemente de sus características clínico-terapéuticas.

El grado global con el que las mediciones de una muestra o población representan fidedignamente los fenómenos de interés está en función de dos tipos de error: los errores de muestreo y los errores de medición. Particularmente en este estudio, los errores de muestreo están limitados ya que la población diana es adecuada para evaluar el comportamiento de la definición, la población accesible representa suficientemente a la población diana y la población estudiada es suficientemente representativa de la población accesible, analizándose a una población heterogénea de pacientes con artritis idiopática juvenil que incluye 5 subgrupos de la enfermedad que comparten en términos generales edad de presentación, evolución de la enfermedad, características clínicas de presentación y clase funcional.

Sin embargo, la posibilidad de errores de medición ya sean sistemáticos o aleatorios pueden limitar la aproximación de las observaciones de este estudio y con esto describir de manera inadecuada las características de la definición como instrumento evaluativo: la validez y consistencia, propiedades influenciadas de manera inversamente proporcional por estos errores.

La exactitud de un instrumento o el grado en el que una o más de sus variables miden lo que deben de medir, es directamente proporcional a su validez. Esta propiedad, se ve influenciada de manera inversa por la presencia de errores sistemáticos: por falta de estandarización de los métodos de medición, adiestramiento y acreditación de los investigadores o refinamiento de los instrumentos de medición.⁴³⁻⁴⁵ El marco metodológico realizado en el presente estudio, limita este tipo de errores. Sin embargo, la presencia de sesgos sistemáticos caracterizados por la tendencia a sobre-estimar los efectos clínico-terapéuticos por parte del investigador o del grupo de individuos bajo estudio está presente. De igual manera, solo podemos tener una aproximación de la validez cuantitativa del instrumento por las limitaciones ya descritas al ser un estudio abierto y no controlado. Otro factor determinante a considerarse dentro de los resultados del presente estudio son las variaciones aleatorias que se presentan en cualquier muestra, particularmente en aquellas pequeñas, y de donde se pueden obtener resultados inadecuados. La variación de los intervalos de confianza obtenidos de cada prueba diagnóstica indica que el grado de precisión de los resultados no es el adecuado y que la obtención de una muestra mayor de pacientes limitaría estos efectos del azar.

El instrumento tiene validez cualitativa o sensibilidad ya que cumple con un propósito, es comprensible, replicable y tiene escalas adecuadas con validez aparente obtenidas a través de un extenso marco metodológico por técnicas de consenso. Sin embargo, la validez de contenido de sus diferentes variables para la medición del cambio es inadecuada ya que se realiza de manera porcentual, lo que hace a esta medición susceptible de errores cuando se presentan valores mínimos en su evaluación basal. De esta manera, los pacientes puedan ser catalogados erróneamente como con mejoría o empeoramiento sin haber presentado cambio en la variable y resultar "con o sin mejoría" por los criterios de la definición.

La medición del cambio entre evaluaciones en escalas absolutas y no porcentuales eliminaría estas posibilidades de error en la medición y clasificación inadecuada de los pacientes e incrementaría el poder de las observaciones

Deberán de definirse en otros estudios los "puntos de corte" en cifras absolutas a través de los cuales los pacientes pudieran ser clasificados como con mejoría o no para cada variable de la definición.

Al evaluar en todos los pacientes la validez cuantitativa de la definición se concluyó que es un instrumento con buena especificidad. Sin embargo las probabilidades post-prueba son bajas y el área bajo la curva, definida como la probabilidad de identificar correctamente los pacientes que mejoraron de aquellos que no, a través del análisis de curvas ROC, demostró una pobre capacidad de discriminación. Sin embargo, al dividir a la población según criterios del ACR en un subanálisis, la especificidad y probabilidades post-prueba mejoran así como las áreas bajo la curva, aunque no se demuestran diferencias significativas con el azar para discriminar mejoría entre los pacientes. Al dividir a la población según criterios de ILAR, clasificación que divide en grupos más homogéneos a la población estudiada, estos valores de diagnóstico mejoran sustancialmente, aumentando la probabilidad pre-prueba de la enfermedad (prevalencia) y con esto de manera directamente proporcional la especificidad y el valor predictivo positivo de la misma.⁴³⁻⁴⁵

Estos resultados nos dan una aproximación de la validez del instrumento, más en términos de eficiencia y no de exactitud por todas las limitaciones descritas en cuanto a la naturaleza del estudio.⁴³⁻⁴⁵

Son tres las principales fuentes de inconsistencia o variabilidad de las mediciones del presente estudio: la variabilidad de "entrada" o por la entidad, que no se puede modificar ya que la condición clínica de un mismo paciente puede variar a lo largo del tiempo. Sobre los otros dos tipos de variabilidad o inconsistencia de las mediciones del presente estudio: la variabilidad del método o del procedimiento y la variabilidad del observador, descrita como importante en diferentes estudios,^{34, 35} se incidió a través del marco metodológico expuesto, para la obtención adecuada de resultados. En este sentido, la estandarización de los métodos de medición, con definiciones operativas e instrucciones adecuadas para el llenado de los cuestionarios y las escalas visuales análogas, el adiestramiento y acreditación de los observadores, el cegamiento y seguimiento

de las observaciones, la medición de las variables con los mismos instrumentos y por el mismo observador; mantienen la precisión o consistencia de las mediciones, disminuyen la variabilidad y ayudan en la obtención de datos de calidad científica.^{40,46}

El instrumento demostró tener consistencia externa a través de la evaluación de las escalas visuales de evaluación del médico y del reumatólogo tratante, en donde se demostraron coeficientes de concordancia adecuados y coeficientes de correlación también altos, que aunque son mediciones indirectas sujetas a sesgos sistemáticos, por la metodología del estudio, los consideramos limitados.

Al evaluar la consistencia interna del instrumento, se encontraron correlaciones adecuadas entre los dominios del CHAQ, entre las variables de la definición y entre estas mismas dicotomizadas (mejoró / no mejoró) con el resultado final también dicotómico de la definición dada por sus criterios. Se demostró redundancia entre 3 de las 4 características que evalúan artritis activa según los criterios del ACR. Para definir esta variable, el número de articulaciones con dolor a la palpación parece ser la mejor característica clínica. No se encontró multicolinealidad entre el número de articulaciones con artritis activa y el número de articulaciones con limitación a la movilidad, a diferencia de lo encontrado en otros estudios.³⁷

La homogeneidad interna del CHAQ y de las variables de la definición fue buena, independientemente que en la definición las variables midan características diferentes.

Un gran número de métodos para evaluar sensibilidad al cambio han sido desarrollados en base a una intervención terapéutica. Los coeficientes de correlación intraclase o inclusive las curvas ROC⁴⁷ han sido propuestas para la medición de sensibilidad al cambio, pero por los sesgos y el azar ya contemplados previamente en la validez del instrumento decidimos no incluir su análisis en el presente estudio. La evaluación de la diferencia entre medias por prueba pareada de t o su componente no paramétrico (prueba de rangos con signo de Wilcoxon), tienen el inconveniente de estar relacionados con el tamaño

muestral,⁴² por lo que no se utilizaron en el presente estudio para la medición del cambio. La evaluación de éste cambio, incluyó la comparación de coeficientes utilizados principalmente en estudios de intervención terapéutica (coeficientes RT) con aquellos diseñados para medir cambio sin realizarse modificación alguna en el tratamiento (coeficientes RR) y con un modelo de regresión lineal que evaluaría las variables que realmente se modifican en el tiempo dando significancia a la mejoría del paciente.

Los coeficientes RT y RR obtenidos, demostraron amplias variaciones y resultados antagónicos. A diferencia de lo reportado en literatura,³⁸ las variables de evaluación de los padres y del médico acerca de la enfermedad demostraron moderada sensibilidad al cambio a las 26 semanas medida con los coeficientes RT (TE y RME). La capacidad funcional medida por el CHAQ fue una variable muy sensible al cambio, a las 26 y 54 semanas, cuando en estudios previos había demostrado una pobre sensibilidad.³⁸ Dentro de las variables laboratoriales los niveles de PCR demostraron de moderada a buena sensibilidad al cambio en estos mismos periodos en el estudio.

Los resultados inadecuados de los coeficientes RT, van en relación a una razón expresada en el numerador, como cambio porcentual resultado del tratamiento y en el denominador, la variación individual en la respuesta al mismo. Por el contrario, los coeficientes RR están basados en la razón de las diferencias solo de los sujetos que mejoraron en el numerador y las variaciones de aquellos que permanecieron sin cambio en el denominador. El resultado, al evaluar a una cohorte como la del presente estudio sin intervención terapéutica, es el de una mejor aproximación a las variables que realmente se modificaron en la evaluación a los 6 meses y al año. Conforme a la literatura ³⁸ las variables de evaluación de los padres y del médico acerca de la enfermedad tuvieron una adecuada sensibilidad al cambio a las 26 y 54 semanas así como el número de articulaciones con limitación a la movilidad y los niveles de PCR. El modelo de regresión lineal corroboró estos resultados demostrando como significativas a las 4 variables descritas como de mejor sensibilidad al cambio por los coeficientes

RR llegando a explicar hasta un 66% de la mejoría de los pacientes en las evaluaciones a las 26 y 54 semanas.

CONCLUSIONES

La definición preliminar de mejoría en artritis juvenil en este modelo prospectivo, abierto, no controlado de evaluación subsecuente demostró: una sensibilidad o validez cualitativa limitada por la medición del cambio de sus variables en forma porcentual, lo que puede clasificar incorrectamente a las diferentes variables como de mejoría o empeoramiento, cambiarse la "etiqueta final" que recibe un paciente después de ser evaluado y finalmente modificarse la acción terapéutica, todo esto en perjuicio del paciente.

Se deberán de establecer puntos de corte en cifras absolutas para la cuantificación del cambio en las variables, para que en estudios controlados se evalué la sensibilidad o validez cualitativa de la definición al comparar la medición porcentual del cambio de las mismas con la medición en cifras absolutas.

La evaluación de la validez cuantitativa demostró eficiencia más no exactitud debido a que las mismas características del estudio: el espectro diferente de la enfermedad en los pacientes estudiados, el tamaño muestral y la presencia de sesgos sistemáticos, limitan la medición de la misma. En este sentido, la formación de grupos más homogéneos, al dividirse a la población según criterios de ILAR, demostró mejores propiedades diagnósticas para el instrumento.

El instrumento demostró ser preciso al tener consistencia externa, en las 4 evaluaciones realizadas en el estudio, evidenciada por una baja variabilidad interobservador. También demostró consistencia interna, al encontrarse correlaciones adecuadas entre los dominios que componen algunas de sus variables, entre las variables que componen la definición, así como de estas variables con la calificación dicotómica que emite su criterio. La homogeneidad interna de los dominios que componen a algunas de sus variables (CHAQ) es adecuada. La homogeneidad de la definición como instrumento es regular, independientemente de los diferentes aspectos que miden sus variables.

La sensibilidad al cambio de sus variables fue medida de una mejor manera con los coeficientes de sensibilidad al cambio-retrospectivos al no existir intervención terapéutica directa en la población evaluada. El modelo de regresión lineal de triples diferencias corroboró los resultados de la medición de la sensibilidad por coeficientes RR.

No se encontró redundancia entre variables, más sin embargo la evaluación de las variables verdaderamente sensibles al cambio con el modelo de regresión lineal propuesto pone en duda la necesidad de utilizar la capacidad funcional y el número de articulaciones con artritis activa como variables de la definición, ya que no demostraron diferencias significativas en los pacientes evaluados en esta cohorte.

La ausencia de cambio en estas variables nos hace pensar que con nuestra intervención terapéutica estamos teniendo efecto sobre la apreciación de los padres acerca de la enfermedad, probablemente sobre el dolor de los pacientes, la disminución en las alteraciones serológicas secundarias a inflamación o el número de articulaciones con limitación a la movilidad, sin tener una repercusión importante sobre la capacidad funcional general del paciente o el número de articulaciones con artritis activa que se presentan durante los periodos de exacerbación de la enfermedad durante un año de seguimiento. Estudios prospectivos con diferentes intervenciones terapéuticas evaluarán de una mejor manera el efecto real que tenemos sobre las variables de la definición.

En el presente estudio, la definición preliminar demostró sensibilidad limitada, eficiencia, consistencia y sensibilidad al cambio de sus variables. Deberán de realizarse otros estudios que cuantifiquen el cambio de las variables en cifras absolutas, antes de que este instrumento sea utilizado en la evaluación diaria de los pacientes con artritis juvenil y pudiera ser propuesto a todo personal de salud involucrado con el cuidado y atención de este tipo de pacientes, para la evaluación del pronóstico de manera secundaria a una intervención terapéutica o al cambio en el estado del paciente dado solo por el tiempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fink C.W. Proposal for the development of classification criteria for Idiopathic Arthritides of Childhood. *J Rheumatol* 1995; 22 (8): 1566-1568.
2. Cassidy J.T. Petty R.E. Juvenile Rheumatoid Arthritis. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Third Edition. W.B.Saunders Company. 1995. Pags: 133-223.
3. Lovell D.J. Kippel JH. Pediatric Rheumatic Diseases: Juvenile Rheumatoid Arthritis. En *Primer on the Rheumatic Diseases*. Oficial Publication of the Arthritis Foundation. 1997. 11 Edition. : 393-398.
4. Jacobs J.C. Juvenile Rheumatoid Arthritis. En *Pediatric Rheumatology for the Practitioner*. Second Edition. Springer-Verlag. 1993. Pags: 231-359.
5. Schaller J.G. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Ped in Rev* 1997. 18 (10): 337-349.
6. Petty R.E. Southwood T.R. Revision of the proposed classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25 (10): 1991-1994.
7. Andersson GB. Epidemiology of rheumatic diseases. *Curr Op Rheumatol* 1996, 8: 449-454.
8. Murray K. J. Passo M.H. Functional measures in children with rheumatic diseases. *Ped Clin North Am* 1995: 1127-1154.
9. Miller L.M. Clinical aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheumatol* 1997; 9: 423-427.
10. Burgos-Vargas R. Pacheco. T.C. Juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23 (3): 569-594
11. Graham B.T. Lovell D.J. Outcome in pediatric rheumatic diseases. *Curr Op Rheumatol* 1997; 9: 434-439.
12. Van der Net. J. Parkken B.J. Correlates of disablement in polyarticular juvenile chronic arthritis- a cross sectional study. *Br J Rheumatol* 1996: 35: 91-100.
13. Baidam E.M. Holt P.J.L. The association between physical function and psychological problems in children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:470-477.
14. Lovell D.J. Newer functional outcome measurements in juvenile rheumatoid arthritis: a progress report. *J Rheumatol* 1992; 19 (suppl 33): 28-31.

15. Duffy C.M. Watanabe K.N. Health assessment in the rheumatic diseases of childhood. *Curr Op Rheumatol*. 1997. 9: 440-447.
16. Guyatt G.H. Kirshner B. Measuring health status: what are the necessary measurement properties. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(12):1341-1345
17. Coulton C.J. Zborowsky E. Assessment of the reliability and validity of the arthritis impact measurement scales for children with juvenile chronic arthritis. *Arthritis and Rheum* 1987. 30: 819-824.
18. Lovell D.J. Howe S. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1989, 32: 1390-1395.
19. Howe S. Levinson J. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis: the juvenile arthritis functional assessment report for children and their parents. *Arthritis and Rheum* 1991; 34: 873-880.
20. Singh G. Athreya B. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1994; 12: 1761-1769.
21. Goycochea R. Burgos-Vargas R. Validation of a spanish version of the childhood health assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1997;(11): 2242-2245.
22. Len C. Cross-cultural reliability of the childhood health assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1994; 21: 2349- 2352.
23. Andersson G. Measurement of functional status in juvenile chronic arthritis: evaluation of a swedish version of the childhood health assessment questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 569-576.
24. Fantini F. Validation of the Italian version of the Stanford Childhood Health Assessment Questionnaire for measuring functional status in children with chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 785-79.
25. Flato. B. Sorskaar D. Measuring disability in early juvenile rheumatoid arthritis: evaluation of a Norwegian version of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1998; 25: 1851-1858.
26. Wright V. Law M. Development of a self-report functional status index for Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 536-544.
27. Wright V. Longo-Kimber J. The juvenile arthritis functional status index (JASI):

- a validation study. *J Rheumatol* 1996; 23 (6): 1066-1077.
28. Duffy C.M. Arsenault L. The juvenile arthritis quality of life questionnaire development of a new responsive index for juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathides. *J Rheumatol* 1997; 24(4): 738-745.
29. Duffy C.M. Arsenault L. Validity and sensitivity to change of the juvenile arthritis quality of life questionnaire. *Arthritis and Rheum* 1993; 36 (suppl): S 144.
30. Duffy C.M. Arsenault L. Relative sensitivity to change of the juvenile arthritis quality of life questionnaire following a new treatment. *Arthritis and Rheum* 1994; 37 (Suppl): S196.
31. Duffy C.M. Arsenault L. Relative sensitivity to change of the juvenile arthritis quality of life on sequential follow-up. *Arthritis and Rheum* 1995; 38 (Suppl): S178.
32. Tucker LB. De Nardo B.A. The childhood arthritis health profile: validity and reliability of the condition specific scales. *Arthritis and Rheum* 1995; 38: S183.
33. Giannini E.H. Ruperto N. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis and Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
34. Guzmán J. Burgos-Vargas R. Reliability of the articular examination in children with juvenile rheumatoid arthritis: Interobserver agreement and sources of disagreement. *J Rheumatol* 1995; 22: 2331-2336.
35. Giannini EH. Lovell DJ. Inter-physician reliability estimates for conventional disease activity measures in Juvenil Rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1994; 37: S 328.
36. Moroldo B. M. Giannini E.H. Estimates of the discriminant ability of definitions of improvement for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 986-9.
37. Ruperto N. Ravelli A. Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1998; 57 (1): 38-41.
38. Ruperto N. Ravelli A. Responsiveness of outcome measures in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1999; 38: 176-180. 39.
39. Landis R. Koch G. The measurement of observer agreement for categorical

- data. *Biometrics*. 1977; 33: 159-174.
40. Fajardo GA. Garduño EJ. Consistencia y validez de una medición en la investigación clínica pediátrica. Definición, evaluación y su interpretación. *Bol Méd Hos Inf Méx* 1991; 48 (5): 367-381.
41. Statsoft. *Reliability/item analysis. Electronic textbook on-line of statsoft: www.statsoft.com. 2000.*
42. Norman G.F. Stratford P. Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: The lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (8): 869-879.
43. Feinstein A.R. The theory and evaluation of sensibility. En *Clinimetrics*. Yale University Press. New Haven and London. 1987. Pags: 141-166.
44. McDowell I. Newell C. The theoretical and technical foundations of health measurement. En *Measuring Health: A Guide to rating scales and Questionnaires*. Oxford University Press. 1987. Pags: 12-31.
45. Jenkinson C. McGee H. Requirements of measure. En *Health status measurement. A brief but critical introduction*. Radcliffe Medical Press. 1998. Pags: 13-25.
46. Feinstein A.R. The evaluation of consistency. En *Clinimetrics*. Yale University Press. New Haven and London. 1987. Pags: 167-189.
47. Deyo A.R. Centor R.M. Assessing the responsiveness of functional scales to clinical change: an analogy to diagnostic test performance. *J Chron Dis* 1986; 39 (11): 897-906.

TABLA 1

CLASIFICACION DE ARJ SEGÚN LOS
CRITERIOS DE ARA

- 1.- Edad de inicio en menores de 16 años
- 2.- Artritis (flogosis o la presencia de 2 o más de los siguientes datos: Limitación de la función, incremento en calor local, dolor a la movilización).
- 3.- Duración de la inflamación articular de 6 semanas
- 4.- Definición del tipo clínico de afección articular por más de 6 meses de evolución.
 - a) Artritis sistémica: Con patrón de fiebre característico.
 - b) Oligoarticular: menos de 5 articulaciones
 - c) Poliarticular: 5 o más articulaciones.
- 5.- Exclusión de otras formas de artritis.

TABLA 1. PRESENTACION CLINICA DE ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

CARACTERISTICAS CLINICAS	POLIARTICULAR	OLIGOARTICULAR	SISTEMICA
1. Frecuencia	40%	50%	10%
2. No. articulaciones afectadas	>5	<4	Variable
3. Edad	1-3a	1-2a	Escolares
4. Sexo H/M	1:3	1:5	
5. Articulaciones afectadas	Grandes, pueden afectarse pequeñas	Grandes, monoarticulares 50%	Grandes, pequeñas
6. Involucro sistémico	Moderado	No presenta	Severo
a) Fiebre	30%	-	100%
b) Exantema	2%	-	95%-
c) Hepatoesplenomegalia	10%	-	85%
d) Linfadenopatía	5%	-	70%
e) Uveítis	5%	20%	1%
f) Pericarditis	1%	-	30%
g) Pleuritis	1%	-	20%
h) Dolor abdominal	1%	-	10%
i) Nódulos reumatoideos	10%	-	5%
7. Seropositividad			
a) FR*	10%	Raro	Raro
b) ANA**	40-50%	75-80%	10%
8. Pronóstico***	Malo a moderado	Generalmente bueno	Moderado a malo

*Factor Reumatoide

**Anticuerpos antinucleares

***Ver apartado.

CLASIFICACION DE AIJ SEGUN LA ILAR, 1997¹

1. Artritis sistémica

Definición: Artritis con o precedida de fiebre diaria de por lo menos 2 semanas de duración , con documentación cotidiana de por lo menos tres días acompañada de uno o más de los siguientes signos:

1. Exantema eritematoso evanescente no fijo.
2. Linfadenopatía generalizada
3. Hepatomegalia o esplenomegalia
4. Serositis

Exclusión:

1. Ausencia de criterios de la definición.

2. Oligoartritis

Definición: Artritis que afecta 1 a 4 articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad. Se reconocen 2 subcategorías:

1. Oligoartritis persistente: Afección de no más de 4 articulaciones a través del curso de la enfermedad.
2. Oligoartritis extensa: Afección de más de 5 articulaciones después de los 6 meses de la enfermedad.

Exclusión:

1. Historia familiar de psoriasis confirmada por un dermatólogo en familiares de primer o segundo grado.
 2. Historia familiar consistente con enfermedades médicamente confirmadas relacionadas con HLA-B27 en por lo menos un familiar de primer o segundo grado
 3. Positividad para factor reumatoide
 4. Masculino con inicio de inflamación articular después de los 8 años de edad con positividad para HLA-B27.
 5. Presencia de artritis sistémica
-

3. Poliartritis seronegativa

Definición: Artritis que afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad con pruebas para factor reumatoide negativo.

Exclusión:

1. Factor reumatoide positivo
2. Presencia de artritis sistémica

4. Poliartritis seropositiva

Definición: Artritis que afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad asociada con factor reumatoide positivo en por lo menos 2 ocasiones con tres meses de diferencia.

Exclusión:

1. Ausencia de positividad de factor reumatoide en 2 ocasiones por lo menos con 3 meses de diferencia.
2. Presencia de artritis sistémica

5. Artritis psoriática

Definición: La presencia de artritis o psoriasis o solamente artritis con 2 o más de los siguientes signos:

1. Dactilitis.
2. Anormalidades ungueales (onicolisis)
3. Historia familiar de psoriasis confirmada por un dermatólogo en por lo menos un familiar de primer grado.

Exclusión:

1. Factor reumatoide positivo
 2. Presencia de artritis sistémica
-

6. Entesitis relacionada a artritis

Definición: Entesitis relacionada a artritis o artritis o entesitis con por lo menos dos de los siguientes signos:

1. Hipersensibilidad en articulaciones sacroiliacas y/o dolor vertebral de tipo inflamatorio.
2. Presencia de antígenos HLA-B27
3. Historia familiar en por lo menos un familiar de primer o segundo grado médicamente confirmada de una enfermedad positiva para HLA-B27.
4. Uveítis anterior relacionada con dolor, enrojecimiento y fotofobia.
5. Masculino con inicio de artritis después de los 8 años de edad.

Exclusión:

1. Psoriasis confirmada por dermatólogo al menos en familias de primer y segundo grado
2. Presencia de artritis sistémica

7. Otras artritis

Definición: Niños con artritis de causa desconocida que persista por lo menos durante 6 semanas y que:

1. No complete los criterios para ninguna categoría
2. Llene los criterios para más de una categoría

Exclusión:

Pacientes que completan los criterios de otras categorías

TABLA 2

PRESENTACION CLINICA DE LA ARJ SEGUN ACR ^{5,6}			
	Poliarticular	Pauciarticular	Sistémica
I. Frecuencia	40%	50%	10%
II. No. Articulaciones afectadas	>5	<4	Variable
III. Edad	1-3 años	1-2 años	Escolares
IV. Sexo (F/M)	3:1	5:1	1:1
V. Inicio de inflamación articular	Insidioso Afección simétrica		Manifestaciones sistémicas preceden a las artritis por tiempo variable
VI. Articulaciones afectadas	<u>Grandes:</u> Rodillas, muñecas, codos, tobillos. <u>Pequeñas:</u> MCF, IF, cervicales, temporomandibular	<u>Grandes:</u> Rodillas, tobillos, codos* <u>Pequeñas:</u> De manera aislada **	
VII. Involucro sistémico:	Moderado	No presente	Severo
1. Fiebre	30%	-	100%
2. Exantema	2%	-	95%
3. Hepatoesplenomegalia	10%	-	85%
4. Linfadenopatía	5%	-	70%
5. Uveítis crónica	5%	20%	1%
6. Pericarditis	5%	-	53%
7. Pleuritis	1%	-	20%
8. Dolor abdominal	1%	-	10%
9. Nódulos reumatoides	10%	-	5%
VIII. Seropositividad:			
1. Factor Reumatoide	10%***	Raro	Raro
2. Anticuerpos antinucleares	40-50%	75-85%****	10%
IX. Pronóstico:	Reservado-Malo***** Reservado-Moderadamente bueno	Bueno *****	Moderado-malo

* Más frecuentemente oligoarticular

** Forma pauciarticular de pequeñas articulaciones se observa frecuentemente en artritis psoriática

*** Aumenta con la edad y en relación a HLADR4 (+). Indica mal pronóstico.

**** En relación a uveítis

***** En relación a seropositividad (FR+)

*****A excepción del desarrollo de uveítis.



FIGURA 1: El proceso de discapacidad en AIJ: Espectro de alteraciones progresivas por las que todo niño con esta enfermedad atraviesa. Del inicio de la enfermedad (patología) y el desarrollo del deterioro (complicaciones), que se encuentran únicamente a nivel orgánico, se llega a alteraciones que involucran el nivel personal y social del niño y que interfieren con su calidad de vida.¹²

TABLA 3

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE CAPACIDAD FUNCIONAL EN AIJ						
	CHAIMS	CHAQ	JAFAR	JASI	JAQQ	CAHP
Facilidad de uso	+/-	+++	+++	+	++	+
Aplicación a diferentes edades	-	+++	+	+	+++	++
Medición de función física	+	++	++	+++	+++	+++
Medición de calidad de vida	-	-	-	-	++	++
Habilidad discriminativa	+	++	++	++	++	++
Sensibilidad	+/-	+++	+++	+++	?	++
Validez	+/-	+++	+++	+++	+++	++
Reproducibilidad	-	+	+	?	+++	?
Ampliamente probado	-	++	++	-	-	-
Disponible en diferentes idiomas	-	+++	+	-	+	-

CHAIMS: Escala de Medición de Impacto en Artritis de la infancia

CHAQ: Cuestionario de evaluación de salud en la infancia

JAFAR: Reporte de evaluación funcional en artritis juvenil

JASI: Índice de autoreporte en artritis juvenil

JAQQ: Cuestionario de calidad de vida en artritis juvenil

CAHP: Perfil de salud en artritis crónica

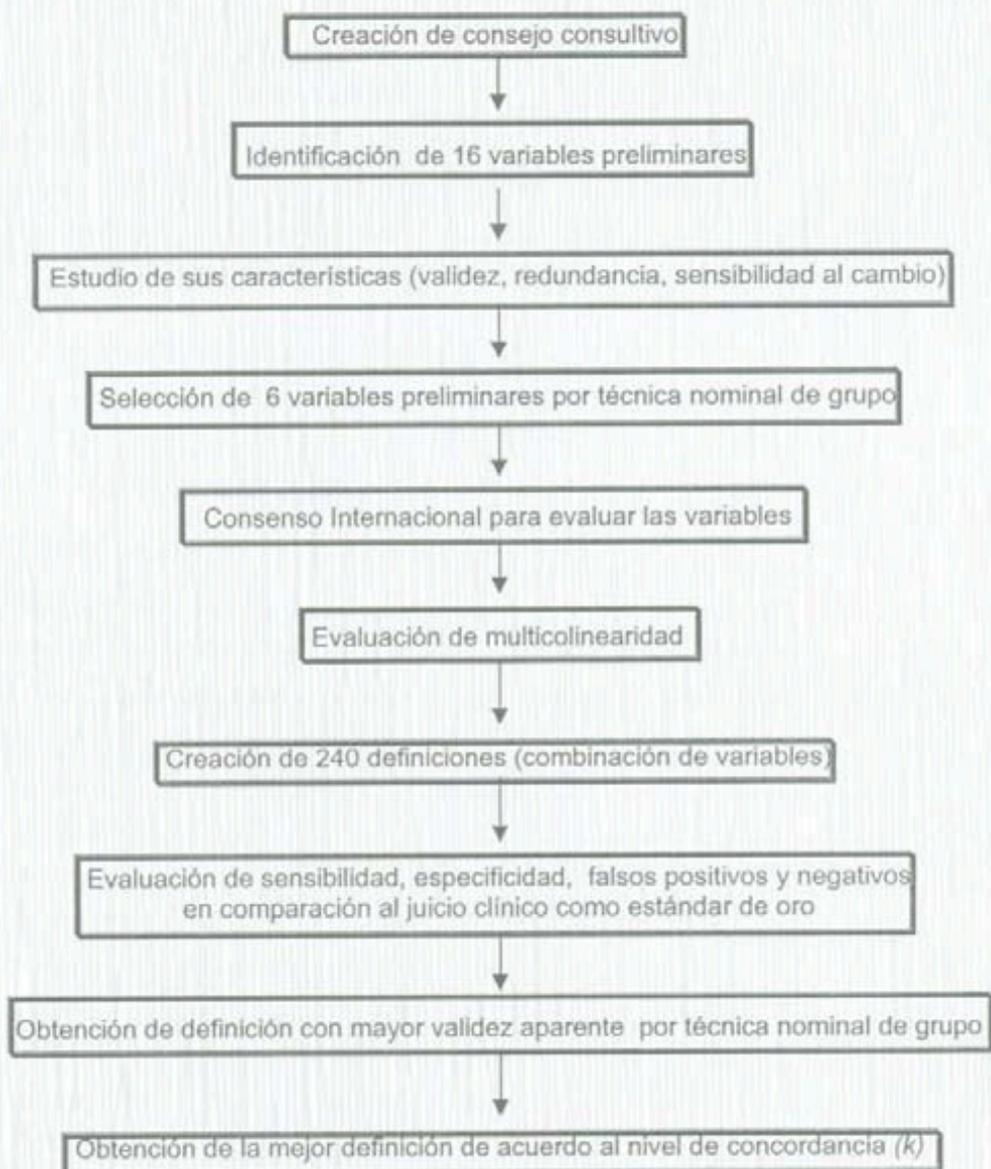


FIGURA 2: Marco metodológico para la construcción de la definición preliminar de mejoría.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. DATOS GENERALES DEL PACIENTE

No.en cohorte: _____

1. NOMBRE: _____ 2. REGISTRO: _____
3. HOSPITAL: _____ 4. FECHA DE NACIMIENTO: _____ 5. EDAD: _____ 6 SEXO: _____
7. ORIGEN: _____ 8. DIRECCION: _____
9. ENTIDAD: _____ 10. TELEFONO: _____ 11. CP: _____ 12. FECHA DE CAPTURA: _____

II. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL PACIENTE

1. Antecedentes de importancia para la enfermedad:

2. Antropometría: Peso: _____ Talla: _____ P/T: _____ T/E: _____ P/E: _____

III. CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

1. Fecha de inicio de síntomas: _____ 2. Fecha del diagnóstico: _____

3. Tiempo de evolución inicio / diagnóstico: _____ 4. Fecha del inicio de tratamiento: _____

5. Tiempo de evolución inicio/ tratamiento: _____ 6. Tiempo de evolución hasta la fecha: _____

7. Tx. Pre-diagnóstico (especifique la dosis / tiempo):

a) AINES: _____

b) Esteroides: _____

c) Metotrexate: _____

d) Otros: _____

8. Tratamiento al diagnóstico (especifique la dosis / tiempo):

a) AINES: _____

b) Esteroides: _____

c) Metotrexate: _____

d) Otros: _____

9. Tratamiento actual (especifique la dosis / tiempo):

a) AINES: _____

b) Esteroides: _____

c) Metotrexate: _____

d) Otros: _____

10. Ultima clase funcional del ACR: 1 2 3 4

IV. TIPO DE ENFERMEDAD

SISTÉMICA

1. Edad de inicio: _____
2. Patrón de afectación articular durante el inicio de la enfermedad (primeros 6 meses):
Oligoarticular Poliarticular Artritis posterior a 6 meses del inicio de la enfermedad sistémica
3. Patrón de afectación articular durante el curso de la enfermedad (después de 6 meses):
Oligoarticular Poliarticular No artritis después a 6 meses del inicio de la enfermedad sistémica
4. Datos de enfermedad sistémica después de 6 meses de enfermedad:
Sí Cuáles: _____
No
5. Factor reumatoide: Positivo Negativo
6. Niveles de proteína C reactiva: _____

OLIGOARTICULAR

1. Subcategoría:
A. Oligoartritis persistente B. Oligoartritis extensa
2. Edad de inicio: _____
3. Patrón de artritis a los 6 meses de enfermedad:
Grandes articulaciones Pequeñas articulaciones Involucro específico: _____
Extremidades predominantemente: MT's MP's Sin predominio en MT's/MP's
Artritis simétrica: Sí No
4. Uveítis anterior: Sí No Agudo Crónico
5. Anticuerpos antinucleares: Sí No

POLIARTICULAR SERONEGATIVA

1. Edad de inicio de artritis: _____
2. Artritis simétrica: Sí No
3. Anticuerpos antinucleares: Sí No
4. Uveítis anterior: Sí No Agudo Crónico

POLIARTICULAR SEROPOSITIVA

1. Edad de inicio de artritis: _____
2. Artritis simétrica: Sí No
3. Anticuerpos antinucleares: Sí No

ARTRITIS PSORIÁTICA

1. Edad de inicio de artritis o psoriasis: _____
2. Patrón de artritis a los 6 meses de enfermedad:
Grandes articulaciones Pequeñas articulaciones
Extremidades predominantemente: MT's MP's Sin predominio en MT's/MP's
Vertebral Sacroiliacas Glenohumeral Cadera Esternoclavicular
Artritis simétrica: Sí No
3. Curso de la enfermedad: Oligoarticular Poliarticular
4. Anticuerpos antinucleares: Sí No
5. Uveítis anterior: Sí No Agudo Crónico

ENTESITIS RELACIONADA A ARTRITIS

1. Edad de inicio de artritis o entesitis: _____
2. Patrón de artritis a los 6 meses de enfermedad:
Grandes articulaciones Pequeñas articulaciones
Extremidades predominantemente: MT's MP's Sin predominio en MT's/MP's
Vertebral Sacroiliacas Glenohumeral Cadera
3. Artritis simétrica: Sí No
4. Curso de la enfermedad: Oligoarticular Poliarticular
5. Presencia de enfermedad inflamatoria intestinal: Sí No

OTRAS ARTRITIS

1. No cumple criterios de ninguna categoría
2. Completa criterios de más de 1 categoría

CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD EN LA INFANCIA (CHAG)

Estamos interesados en saber cómo afecta la enfermedad del niño su capacidad para la función en la vida diaria. De las siguientes preguntas, escoja la respuesta que describa mejor las actividades de su niño, **DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA**. Si por su edad, el niño no realiza ciertas actividades, "marque no aplicable". Por favor añada todos los comentarios que desee al final.

	Sin NINGUNA DIFICULTAD	Con POCA DIFICULTAD	Con MUCHA DIFICULTAD	INCAPAZ de realizar	NO APLICABLE
VESTIRSE Y ASEARSE :					
Es su niño capaz de....?					
Vestirse incluso amarrar agujetas y abrochar botones					
Lavarse el pelo					
Quitarse los calcetines					
Cortarse las uñas					
LEVANTARSE:					
Es su niño capaz de....?					
Levantarse de una silla baja o del piso					
Acostarse o levantarse de una cama o cuna					
COMER:					
Es su niño capaz de....?					
Cortar un trozo de carne					
Llevarse una taza o vaso a la boca					
Abrir una caja de cereal nueva					
CAMINAR:					
Es su niño capaz de....?					
Caminar en una superficie plana					
Subir cinco escalones					
HIGIENE PERSONAL :					
Es su niño capaz de....?					
Bañarse y secarse todo el cuerpo					
Tomar un baño de tina o regadera					
Sentarse y levantarse del excusado o bacinica					
Llavarse los dientes					
Peinarse y cepillarse el cabello					
DESTREZA:					
Es su niño capaz de....?					
Alcanzar y levantar un objeto pesado, como la mochila sobre su cabeza					
Agacharse para tomar una prenda del piso					
Ponerse un sueter o mudo					
Mover el cuello sobre el hombro para ver hacia atrás					

Sin NINGUNA DIFICULTAD	Con POCA DIFICULTAD	Con MUCHA DIFICULTAD	INCAPAZ de realizar	NO APLICABLE
------------------------	---------------------	----------------------	---------------------	--------------

PRENSION:

Es su niña capaz de.....?

Escribir o garabatear con una pluma o un lápiz				
Abrir puertas de automóvil				
Destapar frascos que han sido previamente abiertos				
Abrir o cerrar las llaves del agua				
Abrir o cerrar una puerta moviendo la perilla				

ACTIVIDADES:

Es su niño capaz de.....?

Hacer mandados y compras				
Subir y bajar de un camión o microbus				
Manejar una bicicleta o triciclo				
Hacer quehaceres del hogar				
Correr y jugar				

Por favor marque cualquier ayuda o recurso que su hijo use generalmente para cualquiera de las siguientes actividades:

- a) Bastón b) Silla de ruedas g) Silla adaptada j) Utensilios para alcanzar objetos
- b) Andadera e) Recursos para vestirse (ganchos para jalar correa, calzador de zapatos etc) h) Levantarse del excusado k) Utensilios en el baño
- c) Muletas f) Adaptadores de lápices o utensilios especiales i) Baño en la bañera

l) Otros _____

Por favor marque cualquier categoría para la cuál en general su niño necesita ayuda de otras personas debido a su enfermedad:

- a) Vestido y arreglo personal b) Levantarse c) Comer d) Higiene
- e) Alcanzar objetos f) Abrir y cerrar cosas g) Mandados y quehaceres

COMENTARIOS:

¿Cuánto dolor piensa usted que su niño ha tenido a causa de la enfermedad DURANTE LA SEMANA PASADA? Marque con una cruz (X) sobre la línea de abajo.

0
SIN DOLOR

100
DOLOR MUY INTENSO

¿Valore como se desenvuelve en la vida diaria Marque con una cruz (X) sobre la línea de abajo.

0
SE DESENVUELVE MUY BIEN

100
SE DESENVUELVE MUY MAL

Tomado de: Singh G. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1994; 1761-1769

EVALUACION GLOBAL MEDICA DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.

Marque con una cruz la actividad que usted considera que tiene la enfermedad del paciente en esta consulta.



EVALUACION GLOBAL DEL PACIENTE O DE LOS PADRES

Nos interesa conocer en que medida la enfermedad de su hijo/a interfiere con las actividades de la vida diaria. Tómeme en cuenta un día entero en el transcurso de la semana anterior. Coloque por favor una marca en la línea debajo de este párrafo para indicar COMO USTED CREE QUE SE ENCUENTRA SU HIJO/A



PROTEINA C REACTIVA: _____ FECHA: _____

JUICIO CLINICO DEL MEDICO

Nombre: _____ Registro: _____

ESTADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD



ESTADO DE BIENESTAR DEL PACIENTE



Hoja de consentimiento informado

Por medio de la presente hoja, nos permitimos invitarlo a participar en forma conjunta con su hijo, dentro de un estudio que tiene el propósito de medir en él, la capacidad que tiene para realizar actividades, el número de articulaciones que tenga inflamadas o no pueda mover, así como ciertos marcadores en su sangre que nos hablen de inflamación, de manera secundaria a su enfermedad. Esto último se realiza tomando una pequeña muestra de sangre (2mls) con equipo desechable.

No existe ningún riesgo para usted y su hijo, mientras que el beneficio es alto, ya que de esta manera podemos medir de una mejor manera que tan activa se encuentra la enfermedad de su hijo y que tanto ha mejorado o lo ha dejado de hacer. La revisión de su hijo se realizará en los días en que habitualmente tiene cita, así que no se tendrán días extras de asistencia en el hospital, por lo que los únicos inconvenientes son: el responder algunas preguntas que se les realicen y la toma, por cada visita, de una muestra de sangre (4 tomas en total).

Su participación es absolutamente voluntaria y usted puede interrumpirla en cualquier momento, sin que se tenga algún inconveniente o perjuicio en su futuro tratamiento o en la calidad de la atención que usted recibe.

Los datos obtenidos en el presente estudio son absolutamente confidenciales y solo serán transmitidos en su momento a las autoridades sanitarias correspondientes.

Nombre del niño: _____

Nombre del papá o responsable legal: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Nombre del investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Testigo: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Testigo: _____

Firma: _____

Fecha: _____

NUMERO DE ARTICULACIONES CON DOLOR, INFLAMACIÓN O LIMITACIÓN DE LA MOVILIDAD.

ARTICULACION	DERECHO					IZQUIERDO					ARTICULACION	DERECHO					IZQUIERDO									
	DP	E	DM	LF	T	DP	E	DM	LF	T		DP	E	DM	LF	T	DP	E	DM	LF	T					
Muñeca											Intertarsal															
MCF1											Subtalar															
2											MTF1															
3											2															
4											3															
5											4															
IFP1											5															
2											IFD1															
3											2															
4											3															
5											4															
IFD1											5															
2											TM															
3											CC															
4											H															
5											C															
											CF															
											R															
											T															
											SI															

DEFINICION PRELIMINAR DE MEJORIA EN ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

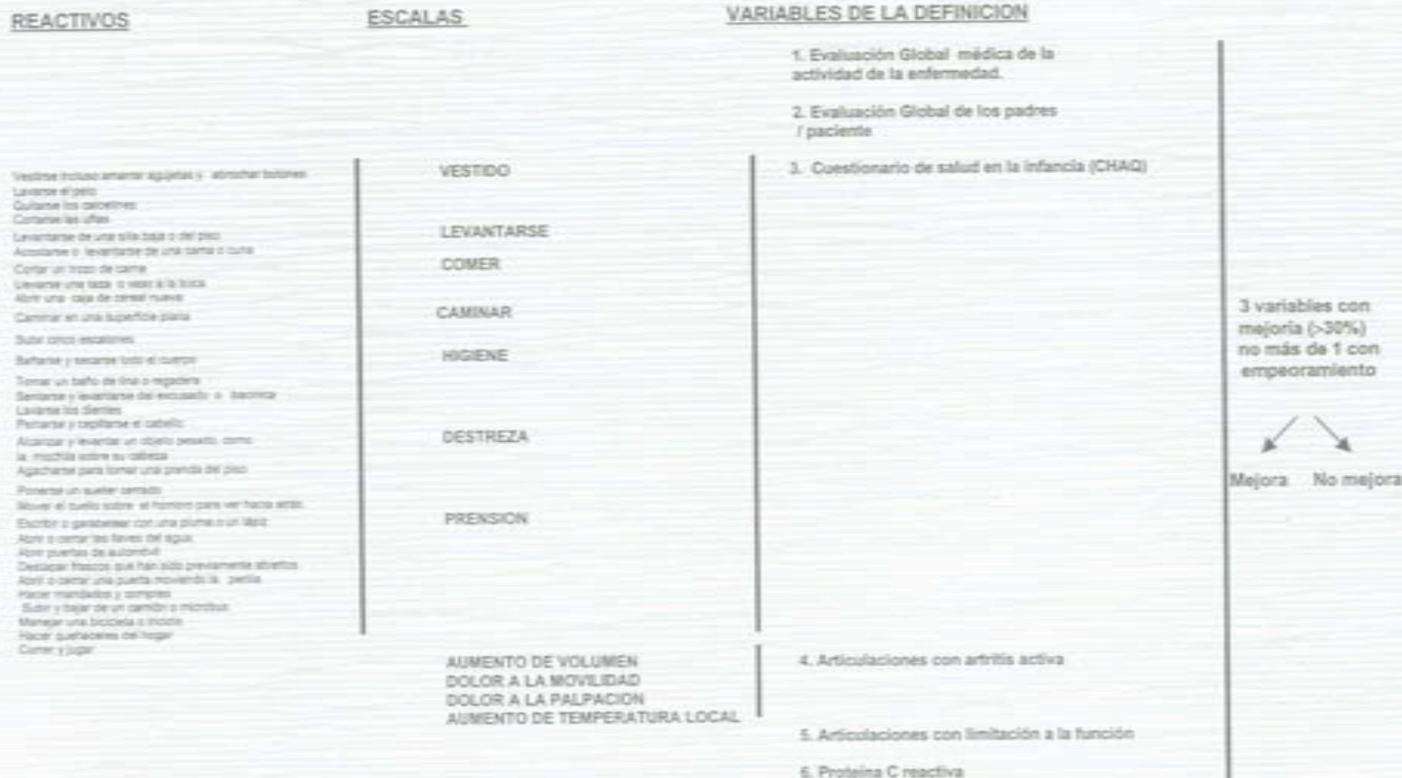


Figura 3: La definición preliminar de mejoría como instrumento evaluativo. Se muestran los reactivos y escalas que componen algunas de las variables de la definición, las cuáles según sus criterios dan una aproximación dicotómica acerca del estado del paciente.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION
TABLA 1R

Edad (años) (X ; DS)	11.48 ± 3.3
Edad de inicio (años) (X ; DE)	6.48 ± 3.3
Duración de la enfermedad (meses) (X ; DE)	64.0 ± 32.6
Proporción Hombres / Mujeres	1.2:1
Tipo (ILAR)	
1. Sistémica	10
2. Oligoarticular	
a) Persistente	8
b) Extendida	1
3. Poliarticular seropositiva	9
4. Poliarticular seronegativa	9
5. Artritis psoriática	0
6. Entesitis relacionada a artritis	13
7. Otras	0
Total	50
Tratamiento	
No	6
AINES	17
AINES + Sulfasalazina	7
AINES + MTX	10
AINES + Esteroides	3
AINES + MTX + Esteroides	7
Clase Funcional	
Clase I.	36
Clase II	5
Clase III.	0
Clase IV.	9

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSION DE LAS VARIABLES
 TABLA 2R

Variables de la definición	Media		Desviación estándar		Mediana		Intervalo		p*
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	
Evaluación Global Médica de la actividad de la enfermedad	25.5	22.5	23.5	16.7	20	18	93	69	0.64
Evaluación Global de los padres de la enfermedad	31.9	23.7	24.7	18.3	30	20	97	88	0.01
Capacidad Funcional (CHAQ)	1.1	0.9	0.9	0.8	1	0.7	3	3	0.001
Número de articulaciones con artritis activa	3	0.8	6.8	2.9	0	0	36	20	0.001
Número de articulaciones con limitación a la movilidad	15.6	14.8	15.8	15.7	10	8	46	44	0.42
Proteína C Reactiva	4.6	1.4	7.81	4.2	1.2	0.6	32	30	<0.0001

* Prueba de Rangos con signo de Wilcoxon

Basal: Semana 0

Final: Semana 54

VALIDEZ POR CONSTRUCTO
PROPIEDADES DE DIAGNOSTICO DE LA DEFINICION VS JUICIO CLINICO
TABLA 3R

	Sensibilidad		Especificidad		Valor predictivo positivo		Valor predictivo negativo		Probabilidad diagnóstico (+)		Probabilidad diagnóstico (-)		Probabilidad pre-prueba	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	n	IC 95%	n	IC 95%	%	IC 95%
Evaluación de la semana 0 a la 8	58	36-80	77	63-92	61	39-84	75	60-90	2.5	1.2-5.4	0.54	0.3-5.4	38	25-51
Evaluación de la semana 8 a la 26	25%	8-42	88	81-100	66	45-100	56	41-71	2.0	0.7-13.9	0.85	0.6-1.0	48	35-63
Evaluación de la semana 26 a la 54	33%	4-41	95	89-100	50	1-99	91	83-99	7.33	1.2-42.8	0.70	0.4-1.2	12	3-21
Evaluación de la semana 0 a la 54	39%	19-59	74	58-91	56	32-81	59	42-75	1.51	0.6-3.4	0.82	0.5-1.2	46	32-60

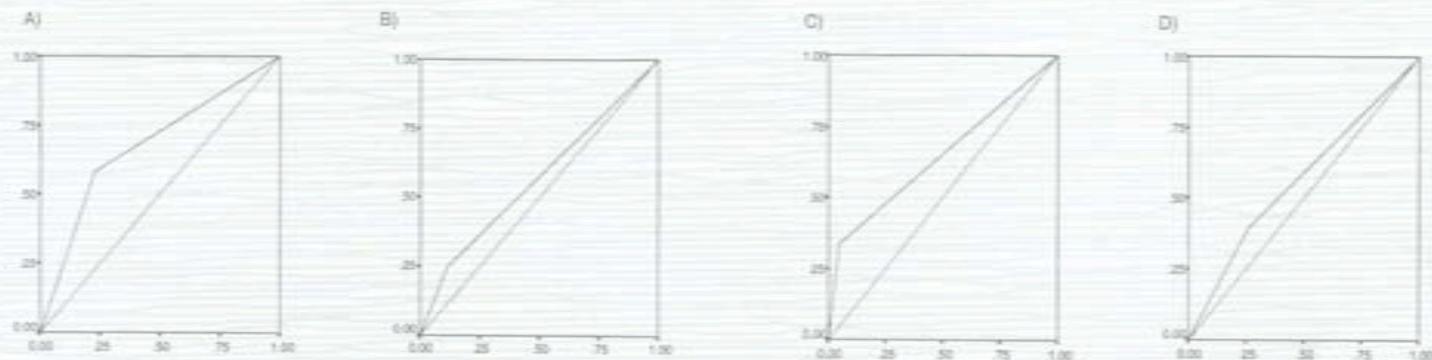


FIGURA 1R: Probabilidad de la definición de identificar correctamente a los niños que mejoraron de aquellos que no lo hicieron a través de curvas ROC en los 4 tiempos del estudio: A) Evaluación basal a las 8 semanas. B) Evaluación de las 8 a las 26 semanas. C) Evaluación de las 26 a las 54 semanas. D) Evaluación de la semana basal a las 54 semanas.

AREA BAJO LA CURVA DE LAS 4 EVALUACIONES REALIZADAS
TABLA 4R

Población total	Area bajo la curva	Error estándar	p	Intervalo de Confianza 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Evaluación de la semana 0 a la 8	0.677	0.081	0.03	0.51	0.83
Evaluación de la semana 8 a 26	0.567	0.082	0.41	0.40	0.72
Evaluación de la semana 26 a 54	0.644	0.138	0.25	0.37	0.91
Evaluación de la semana 0 a 54	0.566	0.082	0.42	0.40	0.72

CORRELACION ENTRE VARIABLES
EVALUACION BASAL
TABLA 5R

Variables (Semana 0)		r	p	IC95%
EGME	JCM	0.74	<0.0001	0.58-0.84
EGME	EBM	0.57	<0.0001	0.35-0.73
EGPE	EVA Dolor (CHAQ)	0.72	<0.0001	0.55-0.83
EGPE	EVA Motricidad (CHAQ)	0.58	<0.0001	0.36-0.74
EGPE	JCM	0.57	<0.0001	0.34-0.73
CHAQ	EVA Motricidad (CHAQ)	0.58	<0.0001	0.36-0.74
CHAQ	NALM	0.64	<0.0001	0.44-0.78
CHAQ	EBM	0.59	<0.0001	0.39-0.74
EVA Dolor (CHAQ)	JCM	0.51	<0.0001	0.28-0.69
EVA Dolor (CHAQ)	EGME	0.54	<0.0001	0.31-0.71
EVA Motricidad (CHAQ)	NAAA	0.53	<0.0001	0.30-0.70

EGME: Evaluación global médica de la actividad de la enfermedad

EGPE: Evaluación global de los padres

CHAQ: Cuestionario de evaluación de salud en artritis juvenil

NAAA: Número de articulaciones con artritis activa

NALM: Número de articulaciones con limitación a la movilidad

NPCR: Niveles de proteína C reactiva

EVA: Escala visual análoga

JCM: Juicio clínico del reumatólogo tratante

EBM: Evaluación de bienestar por el reumatólogo tratante

CORRELACION ENTRE VARIABLES
EVALUACION BASAL
TABLA 6R

Variables (Semana 8)		r	p	IC95%
EGME	NPCR	0.58	<0.0001	0.58-0.84
EGME	CHAQ	0.53	<0.0001	0.35-0.73
EGME	EVA Motricidad (CHAQ)	0.57	<0.0001	0.55-0.83
EGME	NAAA	0.66	<0.0001	0.36-0.74
EGME	NALM	0.56	<0.0001	0.34-0.73
EGME	JCM	0.68	<0.0001	0.36-0.74
EGPE	EVA Dolor (CHAQ)	0.76	<0.0001	0.44-0.78
EGPE	EVA Motricidad (CHAQ)	0.57	<0.0001	0.39-0.74
NPCR	NAAA	0.65	<0.0001	0.28-0.69
NPCR	JCM	0.58	<0.0001	0.31-0.71
CHAQ	NALM	0.70	<0.0001	0.30-0.70
CHAQ	EBM	0.62	<0.0001	0.41-0.76
EVA Dolor (CHAQ)	EVA Motricidad(CHAQ)	0.55	<0.0001	0.32-0.72
EVA Motricidad (CHAQ)	NAAA	0.56	<0.0001	0.33-0.72
NAAA	JCM	0.61	<0.0001	0.40-0.76

EGME: Evaluación global médica de la actividad de la enfermedad

EGPE: Evaluación global de los padres

CHAQ: Cuestionario de evaluación de salud en artritis juvenil

NAAA: Número de articulaciones con artritis activa

NALM: Número de articulaciones con limitación a la movilidad

NPCR: Niveles de proteína C reactiva

EVA: Escala visual análoga

JCM: Juicio clínico del reumatólogo tratante

EBM: Evaluación de bienestar por el reumatólogo tratante

CORRELACION ENTRE VARIABLES
EVALUACION BASAL
TABLA 7R

Variables (Semana 26)		r	p	IC95%
EGME	EGPE	0.58	<0.0001	0.37-0.74
EGME	NPCR	0.64	<0.0001	0.44-0.78
EGME	CHAQ	0.52	<0.0001	0.28-0.69
EGME	EVA Dolor (CHAQ)	0.60	<0.0001	0.39-0.75
EGME	EVA Motricidad (CHAQ)	0.61	<0.0001	0.40-0.76
EGME	NAAA	0.69	<0.0001	0.52-0.81
EGME	JCM	0.87	<0.0001	0.79-0.92
EGME	EBM	0.71	<0.0001	0.53-0.82
EGPE	EVA Dolor (CHAQ)	0.62	<0.0001	0.41-0.76
EGPE	EVA Motricidad (CHAQ)	0.62	<0.0001	0.41-0.76
EGPE	JCM	0.57	<0.0001	0.35-0.73
NPCR	NAAA	0.87	<0.0001	0.79-0.92
NPCR	JCM	0.70	<0.0001	0.53-0.82
NPCR	EBM	0.53	<0.0001	0.29-0.70
CHAQ	EVA Dolor (CHAQ)	0.52	<0.0001	0.28-0.70
CHAQ	NALM	0.66	<0.0001	0.47-0.79
CHAQ	EBM	0.70	<0.0001	0.52-0.82
EVA Dolor (CHAQ)	EVA Motricidad (CHAQ)	0.64	<0.0001	0.44-0.78
EVA Dolor (CHAQ)	JCM	0.57	<0.0001	0.35-0.73
EVA Dolor (CHAQ)	EBM	0.53	<0.0001	0.29-0.70
EVA Motricidad (CHAQ)	NAAA	0.56	<0.0001	0.34-0.73
EVA Motricidad (CHAQ)	JCM	0.64	<0.0001	0.43-0.77
EVA Motricidad (CHAQ)	EBM	0.53	<0.0001	0.29-0.70
NAAA	JCM	0.74	<0.0001	0.58-0.84
NAAA	EBM	0.53	<0.0001	0.30-0.71
JCM	EBM	0.68	<0.0001	0.49-0.80

CORRELACION ENTRE VARIABLES
EVALUACION BASAL
TABLA 8R

Variables (Semana 54)		r	p	IC95%
EGME	EGPE	0.62	<0.0001	0.41-0.76
EGME	NPCR	0.53	<0.0001	0.30-0.70
EGME	NAAA	0.55	<0.0001	0.32-0.71
EGME	JCM	0.81	<0.0001	0.69-0.89
EGME	EBM	0.64	<0.0001	0.44-0.78
EGPE	NPCR	0.56	<0.0001	0.33-0.72
EGPE	EVA Dolor (CHAQ)	0.51	<0.0001	0.27-0.69
EGPE	NAAA	0.58	<0.0001	0.36-0.73
EGPE	JCM	0.65	<0.0001	0.46-0.78
NPCR	EVA Dolor (CHAQ)	0.53	<0.0001	0.29-0.70
NPCR	NAAA	0.98	<0.0001	0.97-0.99
NPCR	JCM	0.65	<0.0001	0.45-0.78
NPCR	EBM	0.58	<0.0001	0.36-0.74
CHAQ	EVA Dolor (CHAQ)	0.66	<0.0001	0.47-0.79
CHAQ	EVA Motricidad(CHAQ)	0.61	<0.0001	0.40-0.76
CHAQ	NALM	0.65	<0.0001	0.45-0.78
CHAQ	JCM	0.52	<0.0001	0.29-0.70
CHAQ	EBM	0.65	<0.0001	0.45-0.78
EVA Dolor (CHAQ)	EVA Motricidad(CHAQ)	0.74	<0.0001	0.59-0.85
EVA Dolor (CHAQ)	NAAA	0.53	<0.0001	0.29-0.70
EVA Dolor (CHAQ)	EBM	0.62	<0.0001	0.42-0.77
EVA Motricidad(CHAQ)	JCM	0.55	<0.0001	0.33-0.72
EVA Motricidad(CHAQ)	EBM	0.62	<0.0001	0.41-0.76
NAAA	JCM	0.69	<0.0001	0.51-0.81
NAAA	EBM	0.60	<0.0001	0.39-0.75
JCM	EBM	0.69	<0.0001	0.52-0.81

SENSIBILIDAD AL CAMBIO
TABLA 9R

Variables de la definición (n=50)	Mediana basal	Evaluación a las 26 semanas				Evaluación a las 54 semanas			
		Cambio en mediana	RME	TE	RR	Cambio en mediana	RME	TE	RR
Evaluación Global Médica de la actividad de la enfermedad (EVA).	20	-4	0.30	0.57	1.15	-0.5	0.03	0.03	1.46
Evaluación Global de la enfermedad por los padres (EVA)	30	-8	0.50	0.47	1.12	-5	0.33	0.31	1.41
Capacidad Funcional (CHAQ)	1	-0.10	1	2	0	-0.11	0.5	1.12	0.89
Número de articulaciones artritis activa	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Número de articulaciones con limitación a la movilidad	10	0	0	0	2.5	0	0	0	3.0
Niveles de Proteína C reactiva (mg/dl)	1.2	-0.6	0.50	0.75	0.51	-0.6	1.00	0.50	3.3
EVA Bienestar (CHAQ)	30	-6	0.60	0	0.80	-7	0.50	0.77	0
EVA Dolor (CHAQ)	33.5	-4	0.08	0.05	2	-3.5	0.09	0.07	2.18
Juicio clínico del Reumatólogo tratante (EVA)	20	-4	0.10	0.14	2.6	-3	0.09	0.07	4.4
Evaluación de bienestar general por el Reumatólogo tratante (EVA)	23	-2	0.11	0.40	1.18	-2	0.25	0.11	0.62

* RME: Respuesta media estandarizada; TE: Tamaño del efecto; RR: Coeficientes de respuesta-retrospectiva

PRUEBA DE REGRESION LINEAL (MODELO DE EFECTOS FIJOS)
TABLA 10R

	Evaluación de la semana 0 a la 26				Evaluación de la semana 0 a la 54			
	Coefficiente	p*	IC 95%		Coefficiente	p*	IC 95%	
Evaluación global médica de actividad de la enfermedad	0.71	0.00	0.57	0.85	0.65	0.00	0.52	0.77
Evaluación Global de la enfermedad por los padres	0.14	0.03	0.01	0.27	0.14	0.01	0.03	0.25
Niveles de Proteína C reactiva	0.44	0.10	-0.09	0.98	0.51	0.03	0.03	1.00
Articulaciones con artritis activa	0.15	0.48	-0.51	0.84	0.30	0.33	-0.31	0.92
Articulaciones con limitación a la movilidad	-0.32	0.01	-0.59	-0.05	-0.21	0.04	-0.43	-0.00
Capacidad Funcional (CHAQ)	2.2	0.30	-2.0	6.6	2.0	0.24	-1.43	5.62

* Modelo de regresión lineal de triples diferencias

COMPARACION DE SENSIBILIDAD AL CAMBIO POR COEFICIENTES RT, RR Y EL MODELO DE EFECTOS FIJOS
 TABLA 11R

Medidas de pronóstico	Evaluación 26 semanas			Evaluación 54 semanas				
	Coeficientes RT		RR	p*	Coeficientes RT		RR	p*
	RME	TE			RME	TE		
Evaluación global médica de la actividad (EVA)	0.30	0.57	1.15	0.00	0.03	0.03	1.46	0.00
Evaluación de bienestar por los padres (EVA)	0.50	0.47	1.12	0.03	0.33	0.31	1.41	0.01
CHAQ	1	2	0	0.30	0.5	1.12	0.89	0.24
Articulaciones con artritis activa	0	0	0	0.48	0	0	0	0.33
Articulaciones con limitación a la movilidad	0	0	2.5	0.01	0	0	3.0	0.04
Proteína C reactiva (mg/dl)	0.50	0.75	0.51	0.10	1.00	0.50	3.3	0.03

p*: Modelo de regresión lineal de triples diferencias. RME: Respuesta media estandarizada; TE: Tamano del efecto; RR: Coeficientes de respuesta-retrospectiva; RT: Coeficientes de respuesta.tratamiento