



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ANÁLISIS PRELIMINAR DE
CONGLOMERADOS EN UNA
COHORTE MULTI-CÉNTRICA DE
PACIENTES MESTIZO-MEXICANOS
CON ARTRITIS IDIOPÁTICA
JUVENIL**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:**

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Karla Mendiola Ramírez

TUTOR DE TESIS:

M en C. RAUL GUTIERREZ SUAREZ

CO- TUTORES DE TESIS:

DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



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.

DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

Jefe de Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Reumatología Pediátrica

DR. RAUL GUTIERREZ SUAREZ

Investigador Asociado B. Institutos Nacionales de Salud.
Pabellón 404-B. Reumatología Hospital General de México.
Secretaría de Salud.

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Agradecimientos

- A Dios por darme esta oportunidad en la vida y por mostrarme la luz en los momentos difíciles
- A mi familia: Gerardo, Ma. Luisa, Betina y Regina por enseñarme que "Si una persona es perseverante, aunque sea dura de entendimiento, se hará inteligente; y aunque sea débil se transformará en fuerte"
- Para mis abuelas Beatriz, Lupita y Guillermina de quienes aprendí que "El éxito es dependiente del esfuerzo"
- A mis maestros de sub-especialidad: Dra. Rocío Maldonado y Dr. Enrique Faugier, por compartir sus conocimientos y brindarme su apoyo
- Al Dr. Raúl Gutiérrez Suárez por la confianza y el tiempo dedicado para realizar esta tesis
- A Cristi, por estar pendientes de nosotros en cada momento y por brindarnos una sonrisa en tiempos difíciles.
- A mis compañeras de sub-especialidad: Floricela, Lucy, Sandra y Astrid quienes en los momentos difíciles me recordaron que: "Si puedo evitar que un corazón sufra, no viviré en vano; si puedo aliviar el dolor en una vida, o sanar una herida, no viviré en vano"
- Para Araceli Arellano y Nitzia Camacho por creer en mí, por su motivación y apoyo en cada paso de mi preparación
- A mis amigos Abraham Galicia y Martín Sandoval por recordarme que "La confianza en sí mismo es el primer secreto del éxito"
- Para mis pacientes pediátricos por enseñarme tres cosas: "A ponerme contento sin motivo, a estar siempre ocupado con algo y a saber exigir con todas mis fuerzas lo que deseo"
- Al corazón que da sentido a mi vida y me ha enseñado que "Amar no es mirarse el uno al otro; es mirar juntos en la misma dirección"

Karla

Índice

1. Índice.....	3
2. Título.....	4
3. Antecedentes.....	4
4. Marco Teórico.....	6
5. Diseño del estudio	
• Planteamiento del problema.....	34
• Justificación.....	32
• Objetivos.....	33
• Hipótesis.....	33
• Metodología.....	33
• Análisis estadístico.....	34
• Aspectos éticos.....	37
• Limitaciones del estudio	37
• Relevancia y expectativas.....	38
• Recursos.....	38
6. Resultados	40
7. Discusión.....	43
8. Conclusión.....	46
9. Tablas	47
10. Bibliografía	52

Titulo

ANÁLISIS PRELIMINAR DE CONGLOMERADOS EN UNA COHORTE MULTI-CÉNTRICA DE PACIENTES MESTIZO-MEXICANOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Antecedentes

La artritis juvenil es la enfermedad reumática más común en la infancia; es una enfermedad crónica de tipo inflamatorio, de etiología desconocida que inicia en menores de 16 años de edad con inflamación en las articulaciones de por lo menos 6 semanas de evolución y que puede cursar con afección extra y articular variable; causa de discapacidad importante a corto y largo plazo. Esta variabilidad clínica ha llevado al desarrollo de múltiples clasificaciones tratando de homogeneizar grupos de pacientes con características similares de presentación. ⁽¹⁾

Para el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ^(1,2) la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) puede dividirse en tres subtipos: formas sistémicas, poliarticulares y oligoarticulares; dependiendo del número de articulaciones afectadas o de ciertas manifestaciones extra-articulares en los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad. En esta clasificación, las formas de espondiloartropatías juveniles no están incluidas; sin embargo, sí están presentes en la definición de artritis crónica juvenil dada por la Liga Europea en contra el Reumatismo (EULAR) ⁽³⁾ que incluye a las formas de espondilitis anquilosante juvenil y artritis psoriática; además, de la Artritis Reumatoide Juvenil definida como poliartritis con factor reumatoide positivo.

Con el propósito de homogeneizar los diferentes subtipos que ambas clasificaciones (ACR y EULAR) daban al fenotipo tan heterogéneo de estas enfermedades, la Liga Internacional en contra del Reumatismo (ILAR) ⁽⁴⁻⁶⁾ divide, en su tercera revisión, a la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) en siete subtipos tomando en cuenta antecedentes y curso clínico, así como ciertas características inmuno-serológicas en: oligoartritis persistente y extendida, poliartritis seropositiva y seronegativa, artritis psoriática, entesitis relacionada a artritis y otras formas de artritis, definidas como aquellas formas que no pueden ser incluidas dentro de un subtipo o aquellas que completan criterios de más de dos subtipos.

Sin embargo, se ha demostrado que dentro de los diferentes subtipos que ILAR ha propuesto, se incluyen pacientes con características inmunogenéticas y clínicas similares, que pudieran clasificarse dentro de un subgrupo específico en lugar que en diferentes subtipos como la clasificación de ILAR describe. ⁽⁷⁻¹³⁾ Tal es el caso de pacientes incluidos por ILAR en tres subtipos diferentes como oligoartritis persistente, poliartritis seronegativa y algunos casos de inicio temprano de artritis psoriática y que deberían de ser clasificados en un solo subgrupo ya que comparten una edad de inicio temprano, predisposición de género femenino, una enfermedad articular asimétrica, buen a regular pronóstico articular, uveítis, anticuerpos antinucleares positivos y la asociación con antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II (DRw8) ⁽¹⁴⁾ Igualmente, pacientes clasificados por ILAR como poliartritis seropositiva y oligoartritis extendida y que deberían de formar solo un subgrupo ya que comparten un inicio tardío de presentación, una enfermedad articular simétrica y erosiva que lleva a una pobre capacidad funcional con manifestaciones extra-articulares importantes, factor reumatoide positivo y una asociación con antígenos del CMH clase II (DR4). ⁽¹⁵⁾ Además, la clasificación de ILAR excluye una proporción significativa de pacientes con espondiloartropatías indiferenciadas, artritis reactiva y enteropática ya que no pueden ser clasificados como entesitis relacionada a artritis y que solo pueden ser clasificados dentro del grupo de otras artritis. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Diseño del estudio

Planteamiento del problema

¿Son incluidos pacientes con las mismas características clínico-serológicas dentro de los diferentes subtipos de AIJ propuestos por ILAR?

¿Se podrán demostrar diferentes subgrupos de pacientes con AIJ, a los subtipos propuestos por ILAR, basados en sus características clínico-serológicas?

¿Será necesario desarrollar una nueva clasificación para los pacientes con AIJ, diferente de la propuesta por ILAR, basada en las características clínico-serológicas de los pacientes y que auxilie al médico en el seguimiento clínico, vigilancia de complicaciones y tratamiento?

Marco Teórico

Bajo la denominación de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) se incluye un grupo heterogéneo de artritis idiopáticas, que se inician en la infancia; por lo tanto, el término de AIJ no hace referencia a una sola enfermedad, sino a un grupo de ellas. Estas enfermedades inflamatorias idiopáticas tienen una expresión clínica común que es la artritis, acompañada en mayor o menor medida de un componente sistémico. Estos dos componentes básicos dan lugar a manifestaciones clínicas polimorfas; con afectación de otras estructuras del organismo (piel, úvea, serosas), lo que permite identificar distintas formas de expresión clínica que se han denominado formas clínicas o subgrupos de Artritis Crónica/ Artritis Reumatoide Juvenil y actualmente según la última propuesta de ILAR se les identifica con el nombre de AIJ.⁽¹⁷⁾

Algunas de estas enfermedades cursan con unas manifestaciones clínicas bastante específicas desde los primeros síntomas, lo que les confiere una entidad bien definida desde su presentación, como ocurre con la AIJ sistémica o la AIJ poliarticular FR positivo, ello permite que se identifiquen, diagnostiquen y clasifiquen con facilidad desde su inicio. No ocurre lo mismo con otras artritis idiopáticas, cuyas síntomas, al principio de la enfermedad, pueden ser comunes a más de una forma de artritis que acabará desarrollando un paciente. Esta circunstancia (la inespecificidad de la artritis al inicio de la enfermedad) ha influido notablemente en el hecho de que toda artritis de etiología no conocida en un paciente juvenil se haya catalogado con el nombre de artritis crónica juvenil (ACJ) o artritis reumatoide juvenil (ARJ) y actualmente Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). Se subclasifica a los pacientes en las distintas enfermedades que componen el grupo, a medida que el paciente va presentando ciertas características clínicas y serológicas.⁽¹⁷⁾

Al analizar la evolución del un paciente con AIJ vemos que en la mayoría de los casos, ésta va definiendo como una entidad clínica superponible a determinadas enfermedades reumáticas del adulto. Además de la evidente correspondencia entre la AIJ sistémica y la enfermedad de Still del adulto y entre la AIJ poliarticular con FR positivo y la Artritis Reumatoide del Adulto, se van diferenciando pacientes con artritis psoriásica o con las artritis que integran el grupo de las espondiloartropatías. Sin embargo hay formas que mantienen peculiaridades propias de la infancia y no superponibles con otras enfermedades del adulto, como la AIJ oligoarticular ANA

positivo con una elevada incidencia de uveítis crónica. Por último en otros pacientes, la AIJ persiste sin unas características que le confieran alguna particularidad más definida como ocurre con las AIJ oligoarticular o poliarticular no asociadas a un marcador inmunológico o genético detectado hasta el momento y cuya expresión más próxima en el adulto podría ser la Artritis Reumatoide con FR negativo, por compartir esta peculiaridad de la inespecificidad clínica y serológica.⁽¹⁷⁾

EPIDEMIOLOGIA

La Artritis Idiopática Juvenil no es una enfermedad rara, pero la frecuencia verdadera de su ocurrencia no se sabe. En revisiones históricas 2.7 de 5.2 por ciento de todos los pacientes con artritis idiopática juvenil iniciaron antes de los 15 años de edad. La AIJ se ha descrito en todas las razas y las áreas geográficas aunque su incidencia y predominio varían considerablemente a través del mundo, cual refleja en parte la pertenencia étnica y el ambiente de la población bajo estudio.⁽¹⁷⁾

La susceptibilidad inmunogenética de la artritis reumatoide juvenil es más obvia en niños que tienen un inicio oligoarticular, especialmente en niñas (menores de 6 años de edad) la posibilidad de interacción de disparadores ambientales son claramente evidentes en la AIJ de inicio sistémico, con los estudios que apoyan la variación estacional en la incidencia de la enfermedad.

En un reciente estudio, longitudinal y prospectivo durante un periodo de 1.5 años, realizado en pacientes nórdicos aplicando los criterios de ILAR se encontró una incidencia de 15/100,000 niños menores de 16 años, por año.⁽¹⁸⁾

Cuando se analiza la edad en que comienza la enfermedad, su distribución por sexos y sus formas clínicas; se observa un pico muy marcado de inicio de los síntomas desde el año de vida a los 3 años de edad, constituido principalmente por la forma de inicio oligoarticular y en menor medida por la poliarticular, ambas con un claro predominio en el sexo femenino. En los varones no se detectan picos tan claramente definidos, aunque en algunas series, se encuentra también una prevalencia de edades tempranas, no tan marcada como en el sexo femenino y un repunte hacia los 9 años (que corresponde a la edad de inicio de las espondiloartropatías). En la forma sistémica no hay un predominio de sexo, ni edad de inicio⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. En cuanto al predominio por sexos, en la mayoría de estudio sobre

población caucásica se encuentra una prevalencia en el sexo femenino de 2-3:1 varón. Pueden existir factores genéticos que justifiquen diferencias entre distintos territorios, pero estos factores también podrían ser de índole sociocultural, ya que al igual que otras enfermedades, el sexo femenino podría tener una mayor afección ⁽²⁰⁾

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Aunque las causas de la AIJ todavía no están claras parece que se trata de un rasgo genético complejo que incluye los efectos de múltiples genes relacionados con la inmunidad y la inflamación. Algunos autores han establecido la hipótesis de que la artritis pueda desencadenarse en un individuo genéticamente predispuesto por estrés psicológico, cifras hormonales anormales, traumatismo de una articulación o infección bacteriana o vírica. Varios estudios han implicado a la rubéola y al parvovirus B19 como posibles causas de la AIJ, porque el virus de la rubéola persiste en los linfocitos y establece un foco de infección persistente en la sinovial que causa inflamación crónica. Sin embargo estos datos han sido difíciles de replicar en otros laboratorios. Las proteínas de estrés (Heat shock), bacterianas altamente conservadas pueden ser desencadenantes de la enfermedad. Los resultados de los estudios que han investigado si la lactancia materna disminuye de riesgo de presentar AIJ no son concluyentes. ⁽¹⁷⁾

Algunos alelos HLA de clase I y II se asocian con un riesgo aumentado de AIJ. El antígeno HLA-A2 de clase I se asocia con artritis oligoarticular de inicio precoz en niñas. Los antígenos HLA-DRB1*08 y *11, DQA1*04 y *05 y DQB1*04 de clase II se asocia con AIJ oligoarticular persistente y AIJ oligoarticular ampliada. El HLA-DRB1*08 confiere un riesgo aumentado de poliartritis con factor reumatoide (FR) negativo y el HLA-DRB1*11 confiere un riesgo aumentado de AIJ de inicio sistémico. El HLA-B1*04, que se asocia con artritis relacionada a entesitis y artritis sistémica. Otros genes que confieren riesgo son los genes reguladores de la producción de citocinas. Los datos que emplean técnicas de búsqueda amplia del genoma en familias con pares de hermanos afectados proporcionan más evidencia de que hay múltiples genes que influyen en la susceptibilidad a la AIJ. ⁽¹⁷⁾

Existe evidencia de inmunodisregulación en la AIJ. La activación del consumo de complemento favorecen la inflamación y se encuentran cifras séricas aumentadas

de inmunocomplejos circulantes en la enfermedad activa. Se hallan anticuerpos antinucleares (ANA) aproximadamente en el 40% de los pacientes con AIJ, especialmente en mujeres jóvenes con enfermedad pauciarticular cerca del 5 al 10% de los pacientes con AIJ son FR positivo.⁽¹⁷⁾

CLASIFICACIÓN

Durante tres décadas hemos observado diferentes clasificaciones de la AIJ, que implicaban no sólo una terminología diferente, sino una clasificación de las enfermedades del grupo muy aproximado pero no idéntico, lo que dificulta notablemente la correlación de resultados en los estudios sobre la enfermedad. *Tabla 1.*

PRINCIPALES TIPOS DE INICIO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

De acuerdo a la clasificación de la ILAR, existen 7 tipos de artritis idiopática Juvenil: sistémica, poliarticular con factor reumatoide negativo, poliarticular con factor reumatoide positivo, oligoarticular persistente, oligoarticular extendida, psoriática, artritis relacionada a entesitis y otras.⁽¹⁷⁾

Las artritis que se presentan más a menudo son la artritis sistémica, poliarticular y oligoarticular, cuya frecuencia varía dependiendo del área geográfica. En Estados Unidos la forma más común de presentación es la artritis oligoarticular, seguida de la poliarticular y la sistémica⁽²¹⁾, en tanto que en nuestro medio las formas sistémicas y poliarticular son las más frecuentes, en tanto que la forma oligoarticular es sumamente rara.⁽²²⁾

POLIARTICULAR

Se define a este tipo de artritis como la presencia de inflamación en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Este tipo de artritis se subclasifica de acuerdo a la ILAR en poliartritis con factor reumatoide positivo y factor reumatoide negativo⁽¹⁷⁻²²⁾

En los Estados Unidos ocupa el segundo lugar en presentación de este tipo de artritis, en tanto que en el Hospital Infantil de México, es la forma más común de

presentación de la AIJ poliarticular presentándose en alrededor del 60% de los pacientes afectados por la enfermedad, en los cuales predomina la poliartritis con factor reumatoide negativo que se presenta en un 69% de los pacientes con AIJ poliarticular, en tanto que solo el 31% de los pacientes con este tipo de artritis presentan títulos elevados de factor reumatoide, con predominio en el sexo femenino en relación 3:1, con edad media de presentación de 10.3 años con rango de 3 a 16, de acuerdo a los datos obtenidos de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico del Hospital Infantil de México ^(22,23)

El inicio puede ser insidioso, las manifestaciones clínicas pueden incluir síntomas generales como pérdida de peso, ataque al estado general, pérdida de peso. Al inicio el paciente presenta artralgiyas y posteriormente datos de inflamación como son: incremento de volumen, de la temperatura local y dolor, el cual no es tan intenso como en otras artritis. Rara vez existe eritema a nivel articular. En grados variables, puede ocurrir limitación al movimiento y sinovitis crónica dependiendo del tiempo de evolución. La rigidez de cuello es otra manifestación común, la articulación temporomandibular suele estar afectada y a menudo limita la apertura bucal. Dependiendo del grado de actividad de la enfermedad los hallazgos a la exploración física pueden ser de inflamación o secuelas.

Suele afectar articulaciones grandes y pequeñas: hombros, codos, carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas, caderas, rodillas, tobillos, medio pie, metatarsfalángicas e interfalángicas de los pies. La articulación temporomandibular, el grupo articular del cuello y en ocasiones las articulaciones esternoclaviculares se pueden afectar.

La presencia de factor reumatoide se ha asociado con un mayor índice de erosiones articulares, así como con presencia de nódulos reumatoideos, los cuales son lesiones firmes que aparecen sobre las zonas de presión o vainas tendinosas y son indoloros.

Este subtipo de artritis generalmente se asocia con un pronóstico menos favorable ya que los pacientes llegan a presentar secuelas articulares importantes con limitación al movimiento y deformidades óseas, en las manos se puede desarrollar deformidad en Boutonnière, que consiste en contractura en flexión de las articulaciones interfalángicas proximales e hiperextensión en las interfalángicas distales. Es el tipo

de artritis que precede a la artritis reumatoide del adulto, y generalmente inicia en la adolescencia con evolución a la adultez ⁽¹⁷⁻²³⁾

En la AIJ poliarticular los ANA se pueden encontrar positivos hasta en un 42% de los casos, consistente con lo que reporta la literatura mundial ⁽¹⁷⁻²³⁾

ARTRITIS SISTEMICA

La artritis sistémica ocupa el tercer lugar en frecuencia en los Estados Unidos, en tanto que en nuestro medio, se presenta en un 33% de los pacientes con artritis idiopática juvenil atendidos en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico del Hospital Infantil de México ⁽²³⁾ En este tipo de artritis predomina el factor reumatoide se encuentra positivo en tan solo el 8% y los ANA se presentan en el 20% de los casos. Se presenta en ambos sexos con discreto predominio en el sexo femenino en relación 1.1:1 con una edad de presentación pico entre los 3 y los 5 años ^(22,23) En un gran porcentaje de los pacientes con este tipo de artritis los síntomas sistémicos preceden a la presencia de artritis por intervalos de semanas, meses y en raras ocasiones años.

Los síntomas son:

Fiebre.- elevada, generalmente rebasa los 39°C, es persistente, con patrón bifásico durante el día o bien en picos duraderos que se presentan una vez al día. El patrón cotidiano es altamente sugestivo para el diagnóstico de artritis idiopática juvenil de tipo sistémico. La temperatura puede encontrarse por debajo de lo normal por las mañanas y tiende a elevarse durante la tarde noche. hiperpirexia de 40°C o más es rara, pero grave complicación de este tipo de artritis. La fiebre intermitente es casi invariablemente acompañada de exantema.

Exantema evanescente.- son discretas máculas eritematosas con diámetro variable entre 2 a 5 cm de diámetro, se les ha comparado con el color salmón que, dependiendo del tiempo de evolución, puede ser más eritematoso al inicio de la enfermedad pero jamás es purpúrico. Con mayor frecuencia se presenta en el tronco y en las regiones proximales de las extremidades, aunque también puede aparecer en cara, palmas y plantas.

Las máculas pueden estar rodeadas por un halo pálido y en las lesiones de mayor diámetro puede observarse un centro claro. El exantema tiende a ser evanescente, desaparece al cabo de unas cuantas horas sin dejar residuo, es más duradero en los

niños con enfermedad grave y puede presentarse durante las exacerbaciones de la enfermedad. Se puede observar fenómeno de Koebner y en ocasiones es pruriginoso, sobre todo en niños mayores.

Hepatoesplenomegalia.- Generalmente se trata de un gran incremento en el tamaño del hígado y del bazo, ocurre en la mayoría de los pacientes con este tipo de artritis y suele acompañarse de *linfadenopatía generalizada o serositis*.

Artritis.- que generalmente es poliarticular, puede aparecer de días hasta meses después del inicio de la sintomatología sistémica, en raras ocasiones se presenta después de años. Las características de la artritis son iguales a las que se presentan en la artritis poliarticular.

En estos pacientes, dada la diversidad de los síntomas generales es necesario realizar diagnóstico diferencial con neoplasias malignas, enfermedades infecciosas, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis como poliarteritis nodosa o incluso algunos otros trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico ⁽²⁴⁻²⁵⁾.

OLIGOARTICULAR

Es la artritis que afecta 4 o menos articulaciones, es la forma más común de presentación de la AIJ en los Estados Unidos. En la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico del Hospital Infantil de México, representa solo el 12% del total de los pacientes con AIJ, dentro de los cuales el 80% tiene factor reumatoide negativo y el 5% ANA positivos, este tipo de artritis predomina en mujeres en relación 2:1, con edad promedio al diagnóstico de 7.6 años con rango entre 3 y 14 años ^(22,23). Existen 2 subtipos de este tipo de AIJ: oligoarticular persistente y oligoarticular extendida.

En la artritis oligoarticular persistente nunca hay compromiso de más de 4 articulaciones en tanto que en la artritis oligoarticular extendida se comprometen más de 4 articulaciones durante los primeros 6 meses de haber iniciado la enfermedad. La articulación más comúnmente afectada es la rodilla, seguida por el tobillo.

En este tipo de artritis es común que los pacientes desarrollen Anticuerpos Antinucleares (ANA) y se ha asociado con el desarrollo de uveítis. Los factores de riesgo para desarrollar oligoartritis extendida incluyen artritis en tobillo, muñecas,

artritis simétrica, ANA positivos, velocidad de sedimentación globular muy elevada. El pronóstico de este subtipo es peor. A excepción de la uveítis crónica, las manifestaciones extraarticulares son inusuales.

El diagnóstico diferencial depende de varios factores, incluyendo el tipo de presentación y el patrón de afección articular, la duración de la enfermedad en el momento que el niño es valorado, así como el sexo y la edad. En algunas instancias, la AIJ oligoarticular es un diagnóstico de exclusión. En un niño con monoartritis de reciente inicio, el diagnóstico diferencial debe incluir artritis séptica, trauma y enfermedad hematológica. Si la monoartritis es tardía, estas posibilidades son poco probable ⁽²²⁻²⁶⁾.

ARTRITIS RELACIONADA A ENTESITIS

Se definen como la presencia de Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes:

- 1- Dolor articular sacroiliaco, inflamación o dolor lumbosacro.
- 2- HLA-B27 positivo.
- 3- Familiar de primer grado con enfermedad asociada a HLA-B27 confirmada por el médico.
- 4- Iridociclitis (uveítis anterior) aguda.
- 5- Aparición de la artritis en un niño de ocho años de edad o mayor. La característica más importante de este tipo de artritis es la presencia de entesitis.

Criterios de exclusión: AIJ sistémica, FR positivo, psoriasis o presencia de psoriasis en un familiar de primer grado. En el laboratorio puede encontrarse elevación de los reactantes de fase aguda, y es frecuente el hallazgo del antígeno HLA-B27.

La artritis relacionada a Entesitis se superpone con las espondiloartropatías (Grupo de estudio europeo para espondiloartropatías) *Tabla 2*, la espondilitis anquilosante *Tabla 3* la enfermedad inflamatoria intestinal con artritis y entesitis, y la artritis reactiva. La artritis reactiva generalmente se presenta dos a cuatro semanas después de una infección, siendo más frecuente en niños menores de 10 años de edad y suele durar menos de seis semanas ⁽¹⁷⁾.

ARTRITIS PSORIÁSICA

Se define por la presencia de artritis y psoriasis o artritis y al menos dos de los siguientes: 1- dactilitis, 2- anomalías en uñas (puntilleos en uñas u onicosis), 3- historia de psoriasis en un familiar de primer grado.

La artritis suele ser asimétrica, de grandes y pequeñas articulaciones. Se asocia con iridociclitis asintomática en el 15% de los niños. Muchos niños se manifiestan primero con artritis, siendo clasificados al principio como portadores de AIJ oligoarticular. Los niños con HLAB27 desarrollan la enfermedad similar a la espondilitis anquilosante.

Se puede encontrar ANA positivo hasta en el 50% de los pacientes con artritis psoriásica. Criterios de exclusión: Factor Reumatoide positivo, enfermedades relacionadas a HLAB27 en parientes de primer grado o en el niño, o AIJ sistémica ⁽¹⁷⁾.

OTRAS ARTRITIS NO CLASIFICADAS

Existen artritis que no se ajustan a una categoría, o presentan características de más de una categoría, pudiendo ocurrir hasta en el 10% de los niños con artritis crónica. En estos pacientes, es importante el seguimiento adecuado, a fin de observar nuevas manifestaciones que pudieran re-clasificar a la artritis.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Signos y Síntomas Constitucionales: pueden presentar astenia, adinamia, pérdida de peso, mal estado general y alteraciones del crecimiento y fatiga sobre todo en la forma sistémica. Además el dolor nocturno y la rigidez matutina que en ocasiones puede interrumpir el sueño o bien limitar el inicio de las actividades ⁽²⁷⁾.

Dolor: es limitado a las articulaciones afectadas, es desencadenado por el movimiento tanto pasivo como activo de la articulación, el cual muestra una severidad que puede ir de leve a moderada. En la mayoría de los textos se informa que la forma de expresión del dolor es tanto física como vocal, es decir el dolor puede ser referido por el niño o bien lo puede expresar por gesticulaciones, lo cual dependerá del umbral al dolor de

cada sujeto por lo que el reumatólogo pediatra debe estar atento ante tales manifestaciones a la exploración ⁽²⁸⁾

Características de las articulaciones inflamadas: presentan los signos cardinales de inflamación: dolor, rubor, aumento de volumen, limitación de la movilización y aumento de temperatura. El aumento de volumen en la articulación puede estar dado por varias causas: edema de tejido periarticular, líquido intra-articular o hipertrofia de membrana sinovial. Rigidez y limitación a la movilidad después de periodos de reposo prolongado sobre todo por las mañanas es una manifestación muy común de articulaciones con inflamación crónica ⁽²⁹⁾.

Distribución de las articulaciones afectadas: cualquier articulación puede verse comprometida, sin embargo las grandes articulaciones son con mayor frecuencia afectadas. También pequeñas articulaciones de manos y pies pueden comprometerse principalmente en enfermedad de inicio poliarticular. Sin embargo, podemos encontrar cualquier articulación afectada tal es el caso de la articulación temporo-mandibular, cervical, torácica, columna lumbosacra. Las menos frecuentes pueden ser: esternoclavicular y acromioclavicular. Aproximadamente 60% de los niños con AIJ eventualmente pueden desarrollar afección del esqueleto axial, principalmente a nivel de columna cervical y manifestarse hasta en el 2% como torticollis; lo cual puede llevar incluso a anquilosis de espina cervical y conllevar a serios riesgos ⁽³⁰⁾.

Tenosinovitis: es una manifestación común en los niños con AIJ, no siendo sin embargo valorada con regularidad y no es contemplada como una manifestación aislada. Los sitios más comunes de presentación son las regiones dorsales de manos y pies, región de tendón de tibial posterior, tendón de peroneo alrededor del tobillo. Otra alteración que puede presentarse es el Síndrome de túnel carpal, aunque es poco común en niños con afección de muñecas ⁽³⁰⁾.

Fiebre: Los pacientes con AIJ sobre todo con presentación sistémica presentan fiebre la cual se describe como en espigas con presentación de predominio vespertino con uno o dos picos superiores a 38.5° C durante el día; esta puede estar presente meses previos al desarrollo de la artritis e incluso permanecer hasta tener un control adecuado de la enfermedad. ⁽¹⁷⁾

MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES POR ORGANOS Y SISTEMAS

Piel y tejido celular subcutáneo

1. Nódulos: no son patognomónicos de pacientes con AIJ siendo su presentación de 5% a 10% de niños con artritis crónica y presentación poliarticular. Su localización más común es a nivel de tendón de Aquiles, región occipital y olécrano ⁽¹⁷⁾.

2. Linfaedema: La presencia de linfedema asimétrico ha sido documentado en el tejido subcutáneo de una o más extremidades de niños con artritis. La causa es desconocida aunque se han manejado varias teorías en relación a inflamación a nivel del sitio de presentación. Su presentación puede tener un curso crónico y durar varios años pudiendo ser doloroso a la palpación. ⁽¹⁷⁾.

Vasculitis: es una manifestación grave pero poco frecuente, consiste en inflamación de vasos de pequeño y mediano calibre y suele manifestarse en varios sitios con diferentes presentaciones; y ocurre más comúnmente en niños mayores portadores de poliartritis con factor reumatoide positivo. ⁽¹⁷⁾.

Afección muscular: Podemos documentar atrofia y dolor muscular alrededor de la articulación inflamada, lo cual comúnmente se acompaña de acortamiento de músculos y tendones lo cual resulta en contracturas en flexión. Además puede ocurrir miositis inespecífica por la presencia de fatiga y debilidad muscular asociado ⁽³¹⁾.

Afección cardíaca

1. Pericarditis: es el signo más frecuente de afección cardíaca, se estima que se presenta de un 3% a 9%, lo cual aunado al derrame pericárdico puede preceder a la lesión articular o bien desarrollarse durante su evolución usualmente acompañando a una exacerbación sistémica en cualquiera de sus presentaciones. Por lo regular se presenta en niños mayores con enfermedad sistémica, sin tener relación con edad o severidad de la enfermedad. Se presenta en episodios de 1 a 8 semanas. Como se menciona anteriormente puede acompañarse de derrame, el cual puede ser asintomático aunque en algunos niños se puede manifestar por disnea o dolor precordial que puede irradiarse a cabeza, nuca o espalda. Al examen físico se puede documentar: ruidos cardíacos disminuidos, taquicardia, cardiomegalia y frote pericárdico ⁽¹⁷⁾.

2. Miocarditi: La podemos encontrar mucho menos frecuente que la pericarditis y puede presentarse como cardiomegalia o insuficiencia cardiaca congestiva o bien como enfermedad valvular por endocarditis, pudiéndose afectar tanto válvula aórtica como pulmonar.⁽¹⁷⁾

Afección pleuro-pulmonar: La presencia es rara, sin embargo la fibrosis intersticial difusa se presenta en un número pequeño de niños y puede preceder a la presencia de artritis. Además se ha escrito la presencia de fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y hemosiderosis pulmonar por diferentes autores⁽³²⁾.

Tracto gastrointestinal: es muy poco frecuente siendo reportadas únicamente la suboclusión intestinal y la peritonitis. En niños con un mayor compromiso a este nivel se ha documentado la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca o fibrosis quística las cuales siempre se encuentran asociadas a la presencia de artritis. El síndrome de Sjögren se presenta con poca frecuencia en niños pero ocasionalmente se presenta en pacientes con poliartritis y factor reumatoide positivo⁽¹⁷⁾.

Linfoadenopatía y esplenomegalia: pueden presentarse antes o durante el desarrollo de la enfermedad sobre todo en su presentación sistémica. Por lo regular las adenopatías se presentan de forma simétrica en región cervical anterior, axilar e inguinal. Por otra parte, también pueden documentarse linfoadenopatías mesetéricas que pueden conducir a dolor abdominal y distensión. La esplenomegalia es mayor durante los primeros años de la enfermedad, llegando a tener incluso hiperesplenismo pero en estos casos se asocia a Síndrome de Felty⁽³³⁾.

Enfermedad Hepática: la hepatomegalia se presenta en niños con afección sistémica mostrando tanto cambios histológicos como daño funcional mínimo. Este tipo de afección hepática es más común al inicio y disminuye con el tiempo. Si la hepatomegalia es persistente y progresiva se debe descartar la posibilidad de amiloidosis o toxicidad por fármacos usados para el tratamiento de la artritis⁽³³⁾.

Enfermedad neurológica: se encuentra asociada a involucro del sistema nervioso central y se encuentra relacionada a complicaciones como son: vasculitis, desórdenes metabólicos, toxicidad por salicilatos, fiebre elevada, embolismo y otras enfermedades

sistémicas. Por otra parte, también se han documentado irritabilidad, meningismo y cambios electroencefalográficos no específicos frecuentemente observados en niños con AIJ sistémica⁽³⁴⁾.

Manifestaciones Renales: no forma parte de la evolución natural de un niño con AIJ a excepción de los que desarrollan amiloidosis. Sin embargo, albuminuria transitoria, leucocituria, eritrocituria, hipercalciuria y disminución en la depuración de creatinina puede presentarse hasta en un tercio de los pacientes que tienen un seguimiento. En la mayoría de los casos los cambios anteriores son secundarios a toxicidad por medicamentos, aunque algunos autores consideran pueden ser secundarios a disfunción tubular. Otra patología también reportada es la Necrosis Papilar Renal la cual particularmente ha sido asociada al uso de AINES⁽³⁵⁾.

Afección ocular: es la UVEITIS, aunque muchos autores la consideran más que una manifestación acompañante una complicación de la enfermedad. La afección más severa es la uveitis crónica no granulomatosa, la cual es predominantemente una inflamación crónica, anterior no granulomatosa que afecta el iris y el cuerpo ciliar generando una iridociclitis. El tracto uveal posterior y el coroides son poco frecuente dañados. También se han descrito papilitis, edema macular y degeneración. Menos común se reporta escleritis, epiescleritis y queratoconjuntivitis sicca⁽³⁷⁾.

Síndrome de activación de Macrófagos: Este síndrome es la manifestación más severa que puede presentar un paciente con AIJ, el cual es considerado un linfocitosis hemofagocítica reactiva asociada con importante morbi-mortalidad. Su forma de presentación es principalmente en hombres y fuertemente asociada a presentación sistémica, aunque también se ha reportado en algunos pacientes con manifestación poliarticular. Se manifiesta como un síndrome de coagulación intravascular diseminada asociada a hepatoesplenomegalia, niveles elevados de enzimas hepáticas y pancitopenia en niños con enfermedad sistémica activa. Clínicamente se caracteriza por el rápido desarrollo de fiebre, hepatoesplenomegalia, adenopatías, insuficiencia hepática con encefalopatía, púrpura y sangrado de mucosas. La etiología es desconocida, aunque frecuentemente va precedida por una infección particularmente por virus de la familia herpes, aunque también se ha asociado al uso de algunos medicamentos⁽¹⁷⁾.

DIAGNOSTICO

Exámenes de laboratorio

Aunque los datos de laboratorio pueden apoyar en el diagnóstico de artritis, ningún test ó combinación de estudios pueden confirmar el diagnóstico. Estas son útiles también para controlar la actividad de la enfermedad y monitorizar la toxicidad de la terapia.

Hematológicos: reflejan en general, el grado de actividad inflamatoria. Los niños con actividad articular limitada, rara vez presentan alteraciones hematológicas más que anemia leve. Aquellos con artritis extensa moderada usualmente presentan anemia hipocrómica normocítica. La anemia puede ser moderadamente severa, con una hemoglobina entre 7-10 g/dl, en niños con enfermedad no controlada.

Los niños con AIJ de inicio sistémico frecuentemente desarrollan anemia microcítica severa. La extrema microcitosis de estos pacientes jóvenes indica una marcada afectación en el suministro del hierro hacia la médula ósea, afectando la eritropoyesis a este nivel, lo cual puede ser un mecanismo ⁽³⁸⁾. Aunque la anemia se puede atribuir a enfermedad crónica (hierro sérico bajo, capacidad de unión del hierro total disminuída, adecuados depósitos de hemosiderina) , la deficiencia de hierro puede tener papel en este mecanismo. El transporte de hierro plasmático y el hierro disponible para la eritropoyesis están reducidos en la enfermedad sistémica. La anemia severa puede responder con eritropoyetina recombinante en combinación con hierro intravenoso. Niveles de ferritina sérica se encuentran elevados en niños con artritis activa y se correlaciona estrechamente con la actividad sistémica. La aplasia eritroide han sido reportadas, las crisis hipoplásicas en algunos casos puede representar un síndrome hemofagocítico secundario a una reacción asociada con virus, ó un síndrome de activación de macrófagos. ⁽³⁹⁾.

Puede haber leucocitosis en niños con enfermedad activa entre 30,000 a 50,000 células /mm³, en niños con enfermedad sistémica. También puede haber trombocitosis. Algunos de los investigadores, han encontrado previamente una fuerte correlación entre niveles séricos de IL-6 e involucramiento articular y trombocitosis en AIJ sistémica, sugiriendo que la IL-6 puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad ⁽³⁹⁾.

Reactantes de Fase Aguda: La velocidad de sedimentación globular se utiliza para AIJ, sin embargo no es una medida de confianza para la actividad de la enfermedad al

inicio y durante el seguimiento del paciente con artritis. Ocasionalmente sirve de ayuda para monitorizar la eficacia terapéutica, aunque la VSG no se correlaciona necesariamente con la respuesta articular al tratamiento. Los niveles de proteína C reactiva pueden ser más confiables para monitorizar la respuesta inflamatoria ⁽⁴⁰⁾

Inmunoglobulinas: Incremento en los niveles séricos de inmunoglobulina se han correlacionado con la actividad de la enfermedad y refleja una respuesta de fase aguda. Hipergammaglobulinemia puede estar presente en pacientes enfermos, los valores retornan hacia la normalidad al mejorar el cuadro clínico. En un estudio 37% de 200 niños con AIJ tuvo hipergamaglobulinemia, en más de una clase de inmunoglobulina. En general, una persistente hipergamaglobulinemia fue un hallazgo importante que se presentó con el deterioro clínico y la pobre respuesta terapéutica. Deficiencia selectiva de Ig A ocurrió en 4% de los pacientes, además niveles bajos anormales de Ig A fueron más frecuentes que en los controles normales. No se encontró ninguna relación de las concentraciones de inmunoglobulinas con la edad, el inicio y duración de la enfermedad ⁽¹⁷⁾.

Factor Reumatoide: no son exclusivos de la AIJ, se presentan también en otras enfermedades autoinmunitarias. Los niños que presentan altos títulos de FR representan un subgrupo distinto de un gran número de niños con enfermedad seronegativa y son identificados en grupos separados en las clasificaciones de la EULAR y la ILAR. FR son comunes en niños con edad de inicio tardía y enfermedad poliarticular, y en aquellos que son mayores, presentan nódulos reumatoides subcutáneos, ó erosiones articulares ó tienen una clase funcional pobre. Estos se presentan especialmente en pacientes con HLA-Dw4 (DRB*10401) y Dw14 (DRB*1404) específicamente. Se han reportado estudios en donde se presenta el FR positivo en pacientes con AIJ el cual fue un predictor de erosión articular y signo de mal pronóstico, especialmente en pacientes del sexo femenino y con evolución poliarticular de la enfermedad ⁽⁴¹⁾.

También se han reportado anticuerpos pépticos anti-ciclicos citrulinados en pacientes pediátricos con FR positivo ⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

Anticuerpos Antinucleares: La frecuencia de ANA's es elevada en niñas ó jóvenes al inicio de la enfermedad, especialmente en aquellas con enfermedad oligoarticular y es baja en niños ya mayores con enfermedad de inicio sistémico. La elevación de los

ANA's tienen una alta prevalencia (65-85%) en niños que tienen oligoartritis y uveítis. En un estudio realizado por Kasapcopur O et al de 198 pacientes con AIJ, 36 pacientes presentaron ANA's positivos (18.2%), el 25% de estos pacientes tuvieron AIJ oligoarticular y el índice de ANA's fue positivo significativamente en las pacientes de sexo femenino. La frecuencia de uveítis fue reportada alta en el subgrupo de AIJ oligoarticular, concluyendo que los ANA's pueden ser un factor importante de riesgo para presentar uveítis ⁽⁴³⁾.

Líquido Sinovial: Los principales constituyentes celulares son los neutrófilos polimorfonucleares y células mononucleares incluyendo células dendríticas linfoides. No obstante, los niveles de los leucocitos no siempre se correlacionan con el grado de actividad clínica. Recuentos bajos como de 600 cel/mm³ han sido observados en el líquido de las articulaciones clínicamente involucradas por enfermedad intensamente activa y sintomática. Los niveles de glucosa en el líquido sinovial pueden ser bajos, como en los adultos. El complemento no se encuentra uniformemente bajo ⁽¹⁷⁾.

Complemento: El tercer componente del complemento (C3) se encuentra frecuentemente elevado en el plasma de los niños con datos de actividad, actuando como una proteína de fase aguda. Esto indica que la patogénesis de la artritis en niños puede incluir daño del tejido mediado por el complemento ⁽¹⁷⁾.

DATOS RADIOLOGICOS

Las técnicas de imagen son herramientas importantes para el diagnóstico de artritis y la monitorización en su progresión. Aunque la radiografía simple, continúa siendo la técnica de imagen principal para valorar cambios a nivel articular en pacientes con AIJ, la tomografía computarizada (TAC), ultrasonografía de alta resolución (USG) y resonancia magnética (USG) también pueden ser utilizadas para valorar cambios tempranos a nivel articular.

La radiografía es la mejor investigación inicial en la mayoría de situaciones, la única excepción es la espina lumbosacra y las articulaciones sacroilíacas.

La ultrasonografía es la mejor técnica para identificar fluido intra-articular, particularmente en articulaciones tales como cadera y hombro en donde el líquido es difícil de diagnosticar clínicamente. Estudios de ultrasonido a nivel de muñeca pueden ayudar a identificar efusiones de las articulaciones de tenosinovitis ó ganglio quístico.

El papel de la artrografía en la investigación de artritis en los niños ha sido ampliamente reemplazada por la RMI, pero la artrografía puede ser de ayuda para demostrar quistes poplíteos y cuerpos sueltos. ⁽⁴⁴⁾.

La RNM es potencialmente la técnica de imagen que nos permite entender la patología intra-articular de la manera que otra técnica de imagen no lo hace. Ahora es posible identificar anomalías de tejidos no calcificados antes de que se desarrollen lesiones que pueden resultar en cambios de hueso detectables por la radiografía simple.

En la artritis temprana, la radiografía simple frecuentemente no es específica. Cambios radiográficos tempranos incluyen edema del tejido blando periarticular, ensanchamiento del espacio articular causado por el incremento del líquido intra-articular ó hipertrofia sinovial. Osteoporosis yuxtaarticular y detención de la líneas de crecimiento son anomalías comunes tempranas que pueden observarse en artritis ⁽⁴⁴⁾.

La osteopenia es inicialmente periarticular, la cual se dispersa sobre el tiempo. Reacciones periosteas son comúnmente vistas en las falanges, metacarpos y metatarsianos, pero también pueden ocurrir en los huesos largos. ⁽⁴⁴⁾.

Disminución del espacio articular y erosiones son usualmente hallazgos radiográficos tardíos, así como subluxaciones y anquilosis. Las erosiones generalmente no se observan en las radiografías simples antes de 2 años de tener actividad de la enfermedad, incluso en pacientes con poliartritis. De hecho, en algunos niños con enfermedad articular limitada, las erosiones pueden no ser visibles, incluso después de 1 ó 2 décadas de efusión constante y edema en la articulación. ⁽⁴⁵⁾

En un estudio realizado por Manson T y cols. estudiaron una población de 13 niños con AIJ poliarticular de reciente diagnóstico, en quienes realizaron rayos X de manos y muñecas al inicio, se encontraron datos de edema de tejidos blandos, osteopenia periarticular, disminución del espacio articular y erosiones pericorticales. Ocho meses después evaluaron la progresión o deterioro radiológico de los mismos pacientes, encontrando que 6 de estos 13 pacientes tenían hallazgos de deterioro comparado con las radiografías iniciales: 4 desarrollaron nuevas erosiones, 1 había

incrementado el número de erosiones y 1 desarrolló disminución del espacio articular sin erosiones ⁽⁴⁵⁾.

Van Rossum et al ⁽⁴⁶⁾, describió las características de radiografías simples en 67 pacientes con AIJ oligoarticular, oligoarticular extensa y poliarticular. Se realizaron rayos x a todas las articulaciones que se consideraban estaban afectadas por artritis. 4 años después se reevalúan nuevamente las radiografías, se encontró disminución del espacio articular en 28% y erosiones en 15%. Las articulaciones mayormente afectadas por la disminución del espacio articular y erosiones fueron los de las manos (incluyendo muñecas) y pies.

Las subluxaciones involucran grandes como pequeñas articulaciones. De las grandes articulaciones las más comunes son la muñeca, cadera y hombro. Subluxaciones de la tibiotalar, cadera, hombro, codo y otras articulaciones pueden ocurrir, especialmente en la articulación atlantoaxial. Anquilosis del hueso ocurre tempranamente en niños más que en adultos y es particularmente marcado en las articulaciones del carpo, tarso y espina cervical. La anquilosis puede ser confirmada por TAC.

Se ha observado que la interrupción en el crecimiento de la articulación temporomandibular puede llevar a micrognatia y a anomalías del disco temporomandibular. También existen anomalías en el crecimiento y la maduración, esto puede llevar a un crecimiento óseo acelerado, alterar la maduración y engrandecimiento de las epífisis.

Las secuelas tardías de AIJ son comunes e incluyen deformidad epifisiaria, ángulos de los huesos del carpo anormales y fusión prematura de la placa de crecimiento con braquidactilia, erosiones corticales ⁽⁴⁵⁾.

Cambios radiológicos avanzados han sido relacionados según el tipo de inicio de la enfermedad. Destrucción del cartílago y hueso ha sido marcado en niños con enfermedad poliarticular ó de inicio sistémico y ha sido menos frecuente y usualmente menos severo incluso en aquellos con oligoartritis quienes posteriormente evolucionan a poliartritis ⁽⁴⁵⁾.

La técnica de ultrasonografía es muy sensible en detectar efusiones de las articulaciones, particularmente en las caderas y hombros, en dónde las radiografías simples no son de mucha ayuda. El USG puede ser utilizado para evaluar la vaina del tendón, proliferación sinovial e hipertrofia de la bursa, así como guía de aspiración para procedimientos.

En un estudio realizado en adultos por Wakefield R. et al ⁽⁴⁷⁾, valoró la eficacia del USG para detectar erosiones en pacientes con AR. Encontró 127 erosiones definitivas en 56 de los 100 pacientes estudiados, comparada con detección radiográfica de 32 erosiones en 26 pacientes de los cuales coincidían con las erosiones por USG. En la enfermedad temprana el USG detectó 6.5 veces más erosiones que las detectadas por radiografías simples en 7.5 veces el número de los pacientes. Por lo que se concluyó que el USG es una herramienta fiable para detectar erosiones en pacientes con AR, especialmente en estadio temprano.

Doria et. al ⁽⁴⁷⁾ estudió por USG con medio de contraste, las articulaciones de las rodillas en 22 pacientes con AIJ y 10 articulaciones de rodillas en 5 controles. Ellos evaluaron a los pacientes con enfermedad activa, enfermedad inactiva y sospecha de actividad de la enfermedad. Los pacientes con sospecha de actividad de la enfermedad fueron definidos como pacientes con artritis no activa en el examen clínico, pero con elevación de la VSG. Estos pacientes demostraron un incremento de la intensidad en el punto medio de la sinovia, comparado con pacientes con enfermedad inactiva y pacientes control ambos antes y después de la administración del contraste. Este estudio demostró que el USG puede añadir información a la exploración clínica en la articulación de rodillas en pacientes en los cuales la actividad de la enfermedad no está clara.

La RM es otra herramienta que se utiliza para observar la proliferación sinovial, el líquido articular, quistes poplíteos, hipoplasia o atrofia de meniscos, formación de pannus y erosión del cartílago y hueso. La RNM es la forma adecuada de valorar la severidad de la enfermedad o progresión y juega un papel mayor para el diagnóstico y para una mejor valoración.

La RNM realiza la sinovia y esta puede ser utilizada para la detección temprana de proliferación sinovial, el cual predice cambios destructivos. ⁽⁴⁷⁾

La evaluación de la actividad de la enfermedad es importante para monitorizar la eficacia del tratamiento y para predecir su evolución. Evidencia histopatológica de sinovitis persistente y deterioro radiológico ha sido observado en pacientes en quienes se considera que clínicamente y bioquímicamente se encuentran inactivos. La radiografía puede ser utilizada para cuantificar la destrucción articular y para valorar la respuesta al tratamiento, la ausencia de cambios y carencia de progresión de la enfermedad implica éxito en el tratamiento ⁽⁴⁷⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de AIJ se realiza después de descartar otras causas de artritis, a través de una historia clínica y un examen físico cuidadosos, y el estudio minucioso de imágenes y pruebas de laboratorio.

El diagnóstico diferencial de artritis agudas y crónicas incluye a entidades de causa infecciosa, artritis reactivas, enfermedades inflamatorias sistémicas, neoplasias y traumas.

La uveítis, presente en la AIJ, requiere descartar otras causas, sobre todo infecciosas. La AIJ sistémica debe diferenciarse de otras patologías con fiebre prolongada, exantema, adenopatías y visceromegalias, entre las que se hallan principalmente causas infecciosas, oncológicas y otras autoinmunes

En los casos de oligoartritis, y más aún de monoartritis, debe excluirse fundamentalmente la artritis séptica, debiéndose examinar y cultivar el líquido sinovial, con inicio inmediato de antibióticos en dicho caso. Existen numerosos virus que pueden causar artritis, que en general son poliarticulares, entre los que se hallan parvovirus B19, virus de la hepatitis B, rubéola, varicela, herpes, viruela, y el VIH.

Debe sospecharse malignidad, en caso de dolor óseo y articular sobre todo nocturno, fiebre de bajo grado, velocidad de sedimentación muy acelerada, y citopenias.

Entre las artralgias sin artritis deben descartarse hipermovilidad, dolores crónicos o síndromes dolorosos amplificadas, síndromes de uso excesivo⁽¹⁷⁻²⁶⁾.

COMPLICACIONES

1. Retraso del crecimiento: se debe a persistencia de enfermedad sistémica activa, uso de esteroides, hiporexia y malnutrición asociada a la enfermedad.
2. Amiloidosis: es una complicación de enfermedad inflamatoria e infecciones de curso crónico. Su presencia debe sospecharse en todo paciente con AIJ de evolución prolongada que presenta hepatoesplenomegalia progresiva, proteinuria persistente, diarrea inexplicable o epistaxis recurrente.
3. Osteoporosis: se relaciona con la falta de actividad y el uso de esteroides.
4. Síndrome de activación de macrófagos: es una complicación grave, relacionada con una excesiva activación y proliferación de los linfocitos T y los macrófagos, con la siguiente liberación de citocinas inflamatorias.

TRATAMIENTO

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), es una patología para la cual no existe hasta el momento, ningún fármaco que logre la curación. Afortunadamente ocurre remisión espontánea en muchos niños, y aquellos si remisión espontánea, con la terapia actual, se puede alcanzar el control de la enfermedad. El tratamiento está dirigido, para controlar el dolor, preservar el movimiento, la fuerza muscular y la función. Las complicaciones extraarticulares de la artritis AIJ son: uveitis, serositis, retardo de crecimiento y osteoporosis, que requieren manejo multidisciplinario. La AIJ se caracteriza por una inflamación crónica y recurrente de las articulaciones y dependiendo del tipo de inicio, manifestaciones sistémicas, los niños y la familia deben asumir un tratamiento a largo plazo y vigilancia. El tratamiento farmacológico tradicional de los niños con AIJ comienza con la administración de anti inflamatorios no esteroideos (AINES), con la adición posterior de fármacos modificadores de la enfermedad, y sólo cuando los pacientes son refractarios a éstas medidas, se propone la utilización de la Terapia Biológica, como el etanercept, que promete una mejoría en cuanto a riesgo beneficio, Quattier y cols en un estudio de la eficacia de Eternecept en el tratamiento de niños con AIJ concluyeron que, el tratamiento con dicho fármaco no siempre logra una mejoría sustentable a largo plazo⁽⁴⁸⁾.

DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDEAS

Solamente algunos de los AINES tienen aprobación en los Estados Unidos de Norteamérica, para su uso en niños: Naproxeno, tolmetin e ibuprofeno. La respuesta clínica a los AINES es variable y relativamente impredecible. Un niño puede no responder a una droga o no tener una respuesta inicial favorable y todavía responder a otra droga. En tal caso, se podrá seleccionar algún otro. El **Naproxeno** es efectivo en el manejo de la inflamación articular, en dosis de 15 a 20mg/kg/día. Se deberá administrar en dos dosis, usualmente, es bien tolerado, aunque se puede encontrar ocasionalmente dolor en epigastrio, por lo que se aconseja, administrarlo con los alimentos. El uso continuo de la droga ocasionalmente puede producir pseudoporfiria, en relación a otros AINES. El **Ibuprofeno** es un agente anti inflamatorio suave, usualmente bien tolerado y puede tener un papel en el tratamiento de la enfermedad. La dosis utilizada, es de 40mg/kg/d, dividida en cuatro dosis. **Tolmetin** se utiliza, a una dosis de 25 a 30mg/kg/día dividido en 3 dosis se recomienda administrar con alimentos.

El **Celecoxib y Rofecoxib** de la nueva clase de los inhibidores de Cox-2 han sido introducidos para el tratamiento de artritis en los adultos. Esas drogas tiene, teóricamente, menos efectos adversos a nivel gastrointestinal.⁽⁴⁸⁾

METOTREXATE: es un fármaco modificador de la enfermedad, con una acción antimetabolito, uniéndose a la dihidrofolato reductasa, bloqueando, lo que produce una depleción de los precursores del DNA e inhibición de la síntesis del DNA, considerado como agente de primera línea, la vida media es de 8 a 12 horas, la dosis inicial generalmente es 15-20mg/m²SC/semana. Las ventajas son, la eficacia y la administración por vía oral, aunque en pacientes sin una respuesta adecuado, o que no tienen una adecuada tolerancia a la vía oral, la administración intramuscular ó subcutánea son las de elección. Se considera una prueba terapéutica adecuada, el tratamiento de tres a 6 meses, la toxicidad principal es la mielosupresión, hepatotoxicidad y afección pulmonar. La desnutrición, hepatitis viral, diabetes mellitus, obesidad y el consumo de alcohol incrementan el riesgo, de presentar algún efecto adverso. El ácido fólico a 1mg/día se administra durante el tratamiento, para evitar los efectos adversos, por ser el metotrexate un fármaco que interfiere con el metabolismo del ácido fólico, sin disminuir la eficacia. Los pacientes deben vigilarse

bimensualmente para descartar la presencia de toxicidad, y debe incluir citometría hemática, determinación sérica de enzimas hepáticas y examen general de orina.

El medicamento deberá administrarse una vez por semana, en ayuno, con líquidos claros, una hora antes del desayuno. La preparación inyectable (25mg/ml) puede ser usada en niños. Lahdenne y cols en un estudio evidenció que dosis mayores de Metotrexate (35mg/m²SC/semana) pueden incrementar el riesgo de toxicidad hepática, sin embargo, estos son reversibles a dosis iguales a 30m/m²/sem. Se consideró el realizar biopsia hepática en pacientes que cursen con enzimas hepáticas elevadas persistentemente. El riesgo de hepatotoxicidad a dosis bajas de MTX es mínimo, pero a altas dosis, con asociación de esteroides, puede contribuir a inflamación portal y esteatosis con potencial riesgo de fibrosis.⁽⁸⁹⁾

Se han realizado estudios en relación al uso prolongado de metotrexate después de la remisión de la enfermedad, y se ha observado, que los pacientes con suspensión después de 6 meses, de remisión de la enfermedad, tienen la frecuencia más alta de recaídas, en comparación, con aquéllos a los que se suspendió a los dos años⁽⁴⁸⁾.

HIDROXICLOROQUINA: es un agente útil para el tratamiento de los niños con AIJ. El efecto terapéutico se obtiene generalmente entre los 2 a 3 meses de iniciada la terapia. Si no existe mejoría demostrada del tratamiento antes de los 6 meses debería discontinuarse. No se utiliza como monoterapia. La droga debe administrarse con alimento por que puede producir trastornos gastrointestinales. Un examen oftalmológico comprende un ensayo de la visión color y campo visual, el paciente requiere una evaluación oftalmológica antes de iniciar la terapia y posteriormente cada 6 meses durante el tiempo de uso del medicamento. Generalmente la droga no está recomendada en niños entre 4 y 7 años de edad, porque no tienen la habilidad de discernir los colores adecuadamente para la prueba de reja del campo visual. Aunque la toxicidad es muy rara. Debería discontinuarse ante la primera sospecha de una retinopatía por que los efectos de la droga son acumulativos. La cloroquina es frecuentemente menos usada que la hidroxicloroquina debido a provoca mayor toxicidad ocular, lo cual se observa en los estudios realizados por Stillman el cual documento que 3 de 125 niños con tratamiento con drogas antimalaricas desarrollaron retinopatía progresiva (degeneración macular) esto atribuible a la medicación. Los depósitos de la droga en la cornea son indicación para suspender tratamiento.

Los efectos terapéuticos de hidroxiclороquina no están bien documentados, se requieren estudios controlados y aleatorizados para demostrarlo. ⁽⁴⁹⁾.

SULFASALAZINA: ha sido reportada con una eficacia moderada en algunos niños con AIJ, una ventaja es su rápido inicio como antiinflamatorio. Esta droga no debería ser utilizada en niños que son hipersensibles a las sulfas o salicilatos, porque son hepatotóxicos y nefrotóxicos. Las contraindicaciones específicas son: porfiria o deficiencia de glucosa 6 fosfatos deshidrogenasa. Los efectos colaterales son fiebre, exantema, elevación en suero de enzimas hepáticas y síndrome de activación de macrófagos. Las cuales han sido reportados en niños con enfermedad de comienzo sistémico. Las sulfasalazina utiliza a razón de 500mg/kg/día, en dos dosis. Estas dosis se incrementan cada semana a 50mg/kg/ día (máximo de 2000mg) totales. La monitorización de la toxicidad incluye biometría hemática, niveles séricos de enzimas hepáticas cada 4 semanas inicialmente y luego cada 3 meses, el beneficio aparentemente es entre las 4 a 8 semanas de iniciada la terapia. ⁽⁵⁰⁾.

D-PENICILAMINA: raramente es usada en el tratamiento de niños con AIJ por que la eficiencia del metotrexate es mejor, esto demostrado por investigaciones realizadas que ni la d-penicilamina ni la hidroxiclороquina demostraron ser superiores al placebo. Las indicaciones para el uso de D- penicilamina son las mismas que los compuestos de oro intramuscular. La dosis es de 10mg/kg/día (máxima de 750mg/día), la droga debe administrarse en ayuno, impedir metales pesados en la alimentación, ya que dará un rendimiento inefectivo. La toxicidad puede generar patologías como el síndrome de lupus, dermatitis, trombocitopenia y proteinuria, la toxicidad no es dosis dependiente y puede relacionarse con la presencia de HLA-Dw33 (HLADR3). ⁽⁵⁰⁾.

DROGAS GLUCORTICOIDES: está indicada en el manejo de niños con AIJ una enfermedad sistémica, que comprometa la vida. Neidel y cols, reportan que el uso de Hexacetónido de triamcinolona intrarticular (HTIA) es efectivo en el tratamiento de pacientes con AIJ y coxitis, pudiendo utilizar dosis únicas o repetidas, se recomienda la infiltración cada 4 a 6 semanas. Una complicación del tratamiento con esteroides es, la necrosis de la cabeza femoral ⁽⁹⁰⁾. La terapia sistémica con glucocorticoides en dosis altas limita la duración enfermedad activa, previene las complicaciones extraarticulares y mejora la evolución. Para manifestaciones sistémicas de difícil control, la prednisona se prescribe a una dosis de 1-2mg/kgd, preferentemente en

dosis divididas, tres veces por día. Después de un control satisfactorio de los síntomas sistémicos, la dosis puede gradualmente disminuirse hasta la dosis mínima posible. El uso prolongado de glucocorticoides sistémicos conduce a un síndrome cushing iatrogénico, retraso en el crecimiento, fracturas, cataratas, aumento en la susceptibilidad para infecciones, entre otros. El retardo de crecimiento ocurre comúnmente en niños que reciben tratamiento por mucho tiempo aún a dosis de reemplazo fisiológico (prednisona 3.5mg/m²/día o 0.75 a 0.125mg/kg/día). Este efecto entre otros está relacionado al bloqueo de la secreción de hormona de crecimiento, interferencia con la síntesis de colágeno y retraso en la maduración esquelética. Se ha mostrado, que el deflazacort, tiene menos efectos adversos sobre la mineralización ósea y el retraso del crecimiento, comparado con el resto de glucocorticoides. ⁽⁵⁰⁾.

TERAPIA DE PULSOS DE ESTEROIDES: ofrece una alternativa a una enfermedad persistente, con una respuesta inadecuada al manejo con vía oral. El efecto es inmediato y los efectos adversos son menores, que los reportados con la terapia enteral. La metilprednisolona es la droga de elección a dosis de 10 a 30mg/kg en pulsos. La decisión de cuantos pulsos se administrarán, depende de las condiciones de cada paciente, usualmente se inicia con tres pulsos administrados en días consecutivos, y posteriormente, la frecuencia de la aplicación, variará enormemente, según la gravedad y el órgano afectado. La vigilancia estrecha, durante la administración de los pulsos, es necesaria, debido a la posible alteración del balance de líquidos y electrolitos, la presentación de arritmias cardiacas y poco frecuente muerte súbita. Se han reportado estudios en los que pacientes con AIJ sistémica, con una repuesta inadecuada a la terapia convencional, se trataron con metilprednisolona intravenosa con buenos resultados y sin efectos adversos. ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

GLUCOCORTICOIDES INTRA ARTICULARES: se utiliza principalmente en pacientes con AIJ oligoarticular, quienes tienen artritis de difícil control o con inflamación muy importante. La terapia con esteroides intraarticulares debe ser considerada en niños con AIJ poliarticular con una o varias articulaciones que no han respondido a AINES y las drogas modificadoras de la enfermedad como Metotrexate. La triamcinolona es la droga de elección, a una dosis de 20 a 40mg para grandes articulaciones. En niños pequeños o aquellos en quien la articulación de la cadera o varias articulaciones deben ser inyectadas requieren sedación o anestesia general.

La eficacia y seguridad de la administración de esteroides intraarticulares ha sido comprobada por muchos autores. Casi todos los pacientes experimentan una respuesta benéfica, hasta en el 60%, persistiendo la respuesta hasta por 3 meses en 45 %, y no observándose inflamación en la articulación inyectada por lo menos un año después. El riesgo de atrofia subcutánea en el lugar del sitio de la inyección se puede disminuir, evitando que el medicamento se extravase. Se ha reportado, que la seguridad y eficacia de la triamcinolona en 70 niños con artritis, con excelente respuesta, por más de seis meses. ⁽⁵⁰⁾.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA: para el tratamiento AIJ y otras enfermedades reumáticas han recibido mucha atención pero los ensayos clínicos, aún son inconsistentes. El uso en niños con AIJ, es poco común. ⁽⁵⁰⁾.

TERAPIA BIOLÓGICA

En los últimos años, el conocimiento de algunos conceptos acerca de la fisiopatología de la artritis idiopática juvenil, han permitido conocer varios de los mecanismos involucrados en la inflamación, esto a su vez, ha dado lugar al desarrollo de agentes biológicos específicos, dirigidos contra mecanismos específicos.

La terapia biológica, es actualmente una herramienta muy útil para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, alentadora, sobre todo en los casos de enfermedades persistentes, que no responden a la terapia convencional con agentes modificadores de la enfermedad o inmunosupresores.

En el caso de la artritis idiopática juvenil, los agentes principalmente utilizados son Etanercept e infliximab, la seguridad y el uso a largo plazo se están revisando actualmente. Otros agentes como Anakinra o Adalimumab también disponibles, no se han estudiado tan ampliamente como los previamente mencionados.

Deben hacerse algunas consideraciones importantes, antes de iniciar el tratamiento con agentes biológicos, como, descartar la presencia de tuberculosis, debido a que se han reportado casos de reactivación, el riesgo de inmunosupresión, y la contraindicación para aplicar las vacunas de virus vivos ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El seguimiento de los niños con Artritis Idiopática Juvenil continúa siendo un desafío, por la posible persistencia de la actividad de la enfermedad, hecho con cambios importantes desde este milenio, con la introducción de clasificaciones uniformes a nivel mundial y con terapias con mejores resultados como los FARME y los agentes biológicos.

La AIJ a su libre evolución lleva a limitación funcional importante, con destrucción articular, atrofia muscular, afección ocular en ciertos casos pudiendo llegar a la ceguera, depresión, desnutrición, retraso en el crecimiento y de la pubertad, osteopenia/osteoporosis, afección sistémica, entre otros.

Es importante el diagnóstico precoz de la enfermedad, su tratamiento inmediato y el seguimiento con escalas de medida de mejoría y recaída de la enfermedad, del daño articular, y del daño a sistemas.

Objetivo General

Desarrollar una clasificación diferente a la propuesta por ILAR para los pacientes con AIJ, basada en las características clínico-serológicas de los pacientes que auxilie al Médico General, Médico Pediatra y Reumatólogo Pediatra en el seguimiento clínico, vigilancia de las complicaciones y tratamiento oportuno.

Objetivos Específicos

- Evaluar la inclusión de pacientes con las mismas características clínico-serológicas dentro de los diferentes subtipos de AIJ propuestos por ILAR.
- Demostrar diferentes subgrupos de pacientes con AIJ, a los subtipos propuestos por ILAR, basados en sus características clínico-serológicas.

Justificación

En la actualidad no se tiene una clasificación adecuada de una enfermedad tan heterogénea como la AIJ, esto es debido a las características clínicas durante el inicio y el curso de la enfermedad, la presencia de manifestaciones extra-articulares y otras complicaciones, así como las características serológicas (presencia o ausencia de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares) en un grupo de pacientes con AIJ, para definir de una mejor manera los diferentes subtipos propuestos actualmente por ILAR.

El estudio ofrecerá una forma de cómo clasificar a los pacientes pediátricos con AIJ, que pueda orientar al Médico General, Médico Pediatra y Pediatra Reumatólogo de una manera sencilla en el diagnostico, tratamiento y pronostico de la enfermedad.

Hipótesis

1. Sí son incluidos pacientes con las mismas características clínico-serológicas dentro de los diferentes subtipos de AIJ en la clasificación actual de ILAR.
2. Sí se podrán demostrar diferentes subgrupos de pacientes con AIJ, a los subtipos propuestos por ILAR, basados en diferentes características clínico-serológicas.
3. Es necesario desarrollar una nueva clasificación para los pacientes con AIJ, diferente de la propuesta por ILAR, basada en las características clínico-serológicas de los pacientes y que auxilie al médico en el seguimiento clínico, vigilancia de complicaciones y tratamiento.

Relevancia y expectativas

El estudio es relevante debido a que en la actualidad no se tiene una clasificación adecuada en una enfermedad tan heterogénea como la AIJ. El poder ofrecer una forma de cómo clasificar a los pacientes puede orientar al médico de una mejor manera en el diagnóstico y tratamiento, así como en el pronóstico de la enfermedad. De igual manera, el establecimiento de una cohorte prospectiva y el seguimiento adecuado de estos pacientes puede facilitar el desarrollo de múltiples proyectos de investigación en áreas de clinimetría, desenlace, diagnóstico, terapéutica y pronóstico en esta enfermedad.

Metodología

- **Tipo y diseño de estudio:** Estudio transversal, multi-céntrico, de pacientes prevalentes e incidentes con diagnóstico de AIJ, con dos fases:
 1. Retrospectiva: Evaluación de características clínico-demográficas y laboratoriales al inicio y durante el curso de la enfermedad para pacientes prevalentes.
 2. Prospectiva: Evaluación de características clínico-demográficas y laboratoriales al inicio y durante el curso de la enfermedad para pacientes incidentes y prevalentes con seguimiento a 6 meses a partir de la fecha del diagnóstico (incidentes) o a la inclusión al estudio (prevalentes).
- **Población y tamaño de la muestra:** El estudio se realizará en las clínicas de Reumatología Pediátrica del Hospital General de México, Hospital Shriners para niños A.C., Hospital Infantil de México, Hospital Civil de Guadalajara. Se estableció el tamaño de la muestra según la aproximación de Formann (17) donde se deben de incluir idóneamente 2^k casos (k = Número de variables a considerarse en el análisis de conglomerados). De tal manera que de considerarse de 7 a 8 variables para el análisis de conglomerados la población total deberá de ser aproximadamente de entre 100 pacientes.
- **Criterios de inclusión**
 - 1) Diagnóstico de AIJ según los criterios de ILAR.
 - 2) Edad máxima igual o inferior a 18 años al ingreso a la cohorte.
 - 3) Obtención del consentimiento informado debidamente ejecutado y, por escrito, de los padres u otros representantes legales y/o del paciente de acuerdo con los requisitos del comité de ética local.
- **Criterios de exclusión**
 - 1) Cualquier causa que impida la adecuada recolección de datos y/o el seguimiento del paciente durante el período del estudio.
 - 2) Que el paciente o sus padres no den su consentimiento a participar.

- **Criterios de eliminación**

1) Diagnóstico o sospecha de diagnóstico diferente de AIJ durante el seguimiento del paciente.

- **Variables**

Demográficas: Edad*, género*, edad de presentación*, edad de diagnóstico, edad de inicio de tratamiento, tiempo de presentación a diagnóstico, tiempo de presentación a tratamiento.

Clínicas: Diagnóstico al ingreso y subsecuente según ACR, EULAR, ILAR, afección articular simétrica /asimétrica*, afección en miembros pélvicos / torácicos, afección en grandes/ pequeñas articulaciones, número y localización de articulaciones con inflamación*, número y localización de articulaciones con limitación funcional*, número y localización de articulaciones con dolor, número y localización de entesis axiales y periféricas hipersensibles, complicaciones extra-articulares*, Índice de discapacidad (Cuestionario de salud de la Infancia CHAQ), Clasificación funcional de Steinbrocker, índice radiológico de Sharp modificado.

Laboratorio: Biometría Hemática Completa, velocidad de eritrosedimentación, examen general de orina, proteína C reactiva, Factor reumatoide*, Anticuerpos antinucleares*.

Las variables marcadas (*) serán las que ingresarán al análisis de conglomerados.

- **Definiciones operacionales**

Artritis: Presencia de aumento de volumen en una o más articulaciones con por lo menos dos de los siguientes signos: limitación del grado de movimiento, hipersensibilidad o dolor a la movilidad e incremento en la temperatura local.

Artritis Reumatoide Juvenil: Presencia de al menos una articulación con artritis en menores de 16 años, de por lo menos 6 semanas de evolución. Para establecer el tipo de inicio de la enfermedad: poli-articular (≥ 5 articulaciones), oligo-articular (≤ 4 articulaciones) o sistémica (fiebre y manifestaciones extra-articulares) se requiere de al menos una duración de 6 meses con artritis. La enfermedad debe de ser un diagnóstico de exclusión, según los criterios del ACR ^(1,2).

Artritis Crónica Juvenil: Inflamación articular persistente en menores de 16 años de al menos 3 meses de duración. Para establecer el diagnóstico se requieren de tres meses de evolución desde el inicio de la enfermedad para poder clasificarla en las formas sistémicas (fiebre y manifestaciones extra-articulares), oligoartritis (≤ 4

articulaciones), poliartritis seronegativa (≥ 5 articulaciones con factor reumatoide negativo), artritis reumatoide juvenil (≥ 5 articulaciones con factor reumatoide positivo), artritis psoriática (artritis y psoriasis) y espondilitis anquilosante juvenil. La enfermedad debe de ser un diagnóstico de exclusión, según los criterios de EULAR ⁽³⁾.

Artritis Idiopática Juvenil: Inflamación articular persistente en menores de 16 años de al menos 6 semanas de duración. La enfermedad debe de ser un diagnóstico de exclusión, según los criterios del ILAR ⁽⁴⁻⁶⁾ estableciéndose el subtipo según el curso de la enfermedad en los primeros 6 meses en formas:

1) **Artritis sistémica:** 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: a) Exantema eritematoso evanescente no fijo; b) Linfadenopatía generalizada; c) Hepatomegalia o esplenomegalia; d) Serositis.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; c) Diagnóstico de espondiloartropatía o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda); d) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación.

2) **Oligoartritis:** Artritis que afecta 1 a 4 articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad. Se reconocen 2 subcategorías: a) *Oligoartritis persistente:* Afección de no más de 4 articulaciones a través del curso de la enfermedad; b) *Oligoartritis extensa:* Afección de más de 4 articulaciones después de los 6 meses de la enfermedad.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; c) Diagnóstico de espondiloartropatía o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda); d) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación. e) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

3) **Poliartritis seronegativa:** Artritis que afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad con pruebas para factor reumatoide negativo.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; c) Diagnóstico de espondiloartropatia o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveitis anterior aguda); d) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación. e) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

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

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; c) Diagnóstico de espondiloartropatia o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveitis anterior aguda); d) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

5) Artritis psoriática: La presencia de artritis o psoriasis o solamente artritis con 2 o más de los siguientes signos: a) Dactilitis; b) Anormalidades ungueales (onicolisis); c) Historia familiar de psoriasis en por lo menos un familiar de primer grado.

La enfermedad se excluye si: a) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; b) Diagnóstico de espondiloartropatia o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveitis anterior aguda); c) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación; d) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

6) Entesitis relacionada a artritis: Entesitis relacionada a artritis o artritis o entesitis con por lo menos dos de los siguientes signos: a) Historia o presencia de hipersensibilidad en articulaciones sacroilíacas y/o dolor lumbo-sacro de tipo inflamatorio; b) Presencia de antígenos HLA-B27; c) Inicio de artritis en un masculino mayor de 6 años; d) Uveitis anterior aguda; e) Historia en familiar de primer grado de: espondilitis anquilosante juvenil, entesitis relacionada a artritis, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveitis anterior aguda. *La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación; c) Manifestaciones sistémicas de AIJ.*

Mestizo Mexicano

Definido como un individuo nacido en México que es descendiente de los habitantes originarios autóctonos del país y de españoles u otros caucásicos y/o afro-americanos que vinieron al país en el siglo XVI.

Análisis Estadístico

En el análisis estadístico se utilizarán las técnicas descriptivas e inferenciales necesarias para la descripción del grupo de estudio en cuanto a actividad y extensión de la enfermedad, daño estructural presente y grado de afectación de la función. Se realizará un análisis de conglomerados ⁽⁵¹⁻⁵²⁾ que intenta identificar subgrupos homogéneos de pacientes con AIJ por sus características clínico-serológicas.

Para cuantificar el grado de similitud entre 2 variables entre pacientes, se utilizarán distancias Euclidianas definidas como la raíz cuadrada de la suma de las diferencias cuadráticas entre pacientes con respecto a cada variable clínico-serológica estudiada. Primeramente se determinará el número posible de subgrupos con un análisis jerárquico de conglomerados para posteriormente analizar toda la base con el número obtenido de subgrupos con un análisis de conglomerados de K-medias.

En el análisis jerárquico de conglomerados cada caso es considerado como un subgrupo, por lo que dos casos con características clínico-serológicas similares (con la menor distancia entre ellos) son integrados en un subgrupo y así sucesivamente para cada caso incrementándose el número de casos por subgrupo, creando nuevos subgrupos o combinando subgrupos hasta obtener el número posible de conglomerados ⁽⁵³⁾.

En el análisis de conglomerados de k-medias se desarrollan iteraciones entre grupos basados en la menor distancia Euclidiana de la media del conglomerado. De esta manera, el Algoritmo busca minimizar la varianza dentro del conglomerado y maximizar la variabilidad entre conglomerados alcanzándose entonces la máxima homogeneidad interna dentro de cada conglomerado y la máxima heterogeneidad externa entre los mismos ⁽⁵⁴⁾.

Se evaluará la validez de los conglomerados obtenidos en relación al tamaño del mismo, su significado clínico y su validez de criterio. Este tipo de validez se investigará con asociaciones y correlaciones paramétricas (Pearson) o no paramétricas (Spearman) según el tipo de variable y su distribución entre los diferentes conglomerados obtenidos y diversas variables clínico-demográficas y serológicas obtenidas ⁽⁵⁴⁾.

Resultados

En este análisis preliminar fueron incluidos 115 pacientes de 4 centros del país con servicio de Reumatología Pediátrica. (*Tabla 5*) y solo se analizó la información basal (retrospectiva) con la que llegaron los pacientes (Ver anexo de procedimientos).

Se ingresó una razón muy similar entre géneros con una edad media al ingreso al estudio de 12.5 ± 3.8 años, una edad de presentación de 5.4 ± 3.8 años y un curso de hasta 7.8 ± 4.8 años. Alrededor del 35% de los pacientes incluidos tuvieron factor reumatoide (FR) positivo y solo una quinta parte anticuerpos antinucleares positivos (ANA). Los pacientes ingresaron con un grado de discapacidad moderado a severo con una media del índice de capacidad funcional (CHAQ) de: 1.3 ± 0.3 ; encontrándose funcionalmente hasta el 45% de los pacientes incluidos, según Steinbrocker, en una clase II a IV. (*Tabla 6*).

A diferencia de lo reportado en estudios en poblaciones caucásicas, el subtipo más frecuente de pacientes que ingresó al estudio, según la clasificación de ILAR, fue el poliarticular seropositivo seguido por las formas sistémicas. Por el contrario, ingresaron al estudio pocos casos con formas oligoarticulares persistentes y extendidas. Con una frecuencia moderada se observaron los casos de poliartritis seronegativa y de entesitis relacionada a artritis. No ingresaron casos de artritis psoriática o de artritis indiferenciadas. (*Tabla 7*).

Se realizó análisis jerárquico de conglomerados basados en las siguientes características clínico-serológicas de los pacientes al inicio de la enfermedad: género, localización predominante de afección articular (miembros pélvicos-torácicos o sin localización predominante), tamaño de articulaciones afectadas (grandes-pequeñas o ambas), patrón de afección articular (asimétrico o simétrico), presencia de manifestaciones extra-articulares, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y complicaciones extra-articulares. El análisis se realizó en 113 pacientes de los 115 incluidos ya que sólo estos tenían la información completa de las características clínico-serológicas a estudiarse.

De los 5 subtipos diferentes de pacientes con AIJ según ILAR que fueron incluidos en el estudio, el modelo multivariado del análisis jerárquico de

conglomerados obtuvo cuatro grupos de pacientes con características clínico-serológicas similares al inicio de su enfermedad y estadísticamente diferentes ($p < 0.05$) del resto de los grupos (*Tabla 7*).

El 27% ($n=31$) de los pacientes fueron agrupados por análisis jerárquico de conglomerados en un primer subtipo que clínicamente se presenta por igual en ambos géneros, sin localización predominante de afección articular, con involucro a grandes y pequeñas articulaciones en un patrón asimétrico con manifestaciones extra-articulares prominentes. Tienen ANA y FR negativos. Estos pacientes inician el problema inflamatorio articular a más temprana edad a diferencia de los otros grupos y se presentan en su primer visita con un grado leve a moderado de discapacidad (0.5 ± 0.3) medido por el CHAQ. (Ver *Tabla 4*). Dentro de las manifestaciones extra-articulares al inicio de la enfermedad que presenta este grupo de pacientes se encuentran: fiebre (100%), exantema (90%), adenomegalias (71%), visceromegalias (23%), y anemia normocítica normocrómica (87%). En el presente análisis preliminar, que incluye solo las manifestaciones al inicio de la enfermedad, se encontró en este conglomerado que hasta la tercera parte de los pacientes presenta alteraciones en el crecimiento (39%), sin otra complicación extra-articular reportada. Se identificó en este conglomerado a los pacientes clasificados con formas sistémicas de AIJ según ILAR.

El segundo subtipo, de acuerdo al análisis jerárquico de conglomerados, incluyó al 19% ($n=22$) de los pacientes incluidos. Este subtipo se presenta más frecuentemente en el género femenino a una edad media de presentación de: 5.8 ± 1.8 años. Con afección predominante a miembros pélvicos, grandes articulaciones, en un patrón asimétrico y sin manifestaciones extra-articulares al inicio de la enfermedad; pero sí, durante el inicio, con el desarrollo de uveítis como principal complicación extra-articular en el (9%) de los pacientes. Presentan anticuerpos antinucleares positivos, con factor reumatoide negativo. Se presentan con un grado de discapacidad leve (CHAQ). (*Tabla 8*). Los pacientes con las formas oligoarticulares persistentes y las formas de poliartritis seronegativa fueron incluidos en este conglomerado por el análisis jerárquico realizado.

El tercer subtipo, incluyó un total de 42 pacientes (37%) que iniciaron la enfermedad a una edad media de 12.5 ± 2.4 años; siendo mucho más frecuente en el género femenino. No tiene una localización predominante de afección a nivel articular, afectándose grandes y pequeñas articulaciones en un patrón simétrico y con el

desarrollo de anemia normocítica normocrómica (78%) como principal manifestación extra-articular. Tienen anticuerpos antinucleares negativos, pero el factor reumatoide es positivo. Presentan el grado de discapacidad más importante al inicio de la enfermedad en comparación con los otros grupos, con una media de índice de capacidad funcional (CHAQ) de 1.8 ± 1.3 ; con una limitación funcional según Steinbrocker importante ya que hasta el 21% presentaban en su primer evaluación clase funcional III-IV. Este grupo de pacientes se presentó al inicio de la enfermedad con complicaciones extra-articulares prominentes siendo las más importantes: alteraciones en el crecimiento (40%), alteraciones en el crecimiento local de extremidades (35%), atrofia/hipotrofia muscular (31%) nódulos subcutáneos (12%), osteoporosis (10%) y uveítis (2%).

Los subtipos poliarticulares seropositivos y las formas de oligoartritis extendida según la clasificación de ILAR, son incluidos en el mismo conglomerado por el análisis jerárquico realizado, ya que comparten características demográficas, clínicas y serológicas similares y estadísticamente diferentes de los otros grupos.

El último subtipo encontrado en el análisis incluye pacientes con una edad media de inicio de 8.7 ± 2.8 años; principalmente en varones con afección a grandes articulaciones principalmente a miembros pélvicos en un patrón asimétrico. Presentan manifestaciones extra-articulares al inicio de la enfermedad caracterizadas por entesitis (100%), principalmente a nivel periférico. No tienen anticuerpos antinucleares o factor reumatoide y se presentan con un grado moderado a severo de discapacidad medido por el CHAQ (*Tabla 8*). Las principales complicaciones extra-articulares que presenta este grupo de pacientes al inicio de la enfermedad incluyen: alteraciones en el crecimiento (39%), alteraciones locales en el crecimiento (10%) y uveítis (6%).

Los pacientes con el subtipo de entesitis relacionada a artritis según la clasificación de ILAR, es incluido en este cuarto conglomerado. (*Tabla 8*).

Discusión

La heterogeneidad clínica de las formas de AIJ ha llevado al desarrollo de múltiples clasificaciones que intentan agrupar las diferentes formas de presentación en la artritis juvenil. Existe controversia actualmente, si la última clasificación propuesta incluye pacientes con similares manifestaciones clínicas y serológicas al inicio y curso de la enfermedad en diferentes grupos ⁽⁷⁻¹³⁾.

Se ha encontrado que pacientes del género femenino, que inician a una edad temprana de artritis con un patrón asimétrico de afección con anticuerpos antinucleares positivos y asociación con un antígeno específico del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (Drw8) tienen una alta predisposición al desarrollo de uveítis con un buen pronóstico de la función articular y son clasificados según ILAR en tres grupos diferentes de afección (oligoartritis persistente, poliartritis seronegativa y aquellas formas tempranas de artritis psoriática) ⁽¹⁴⁾. Otras controversias se han encontrado para las formas clasificadas por ILAR como poliarticulares seropositivas y oligoarticulares extendidas ⁽⁷⁾; así como para el grupo de entesitis relacionada a artritis de donde se excluyen algunas formas de espondiloartropatías indiferenciadas ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

El análisis jerárquico de conglomerados realizado en este estudio preliminar, determina un número posible de subgrupos basado en el grado de similitud que las diferentes características clínico-serológicas estudiadas al inicio de la enfermedad tengan. Así, cada caso es considerado como un subgrupo, por lo que dos casos con características clínico-serológicas similares son integrados en un subgrupo y así sucesivamente para cada caso.

El presente análisis encontró 4 subgrupos con características demográficas, clínicas y serológicas similares de los 5 grupos incluidos de AIJ según ILAR. De los dos subtipos de formas oligoarticulares que propone ILAR, para el presente análisis preliminar, las formas persistentes fueron agrupadas con las formas poliarticulares seronegativas por la predisposición de género en la que se presentan, la localización y el patrón de afección, el tamaño de la articulación afectada, las características serológicas (factor reumatoide y anticuerpos antinucleares) así como la presencia de manifestaciones y complicaciones extra-articulares. al inicio de la enfermedad. De

igual manera, se encontró similitud significativa en estas variables entre las formas poliarticulares seropositivas y el subtipo oligoarticular extendido.

Los resultados encontrados sugieren que la clasificación de la AIJ debería de proponerse independientemente del número de articulaciones afectadas (formas poliarticulares / oligoarticulares), como desde hace 30 años se sugiere; ya que al dividir de esta manera a las diferentes formas de artritis, grupos de pacientes con características clínico-serológicas similares quedarán incluidos en diferentes grupos, clasificándose inadecuadamente la enfermedad con las implicaciones de diagnóstico, tratamiento y pronóstico que esto conlleva. Diferentes autores han descrito clínicamente estas diferencias ^(7, 14), que en el presente análisis jerárquico de conglomerados se confirman.

Se tiene que tener en cuenta la naturaleza preliminar del presente análisis en donde se da una primera aproximación estadística para conocer un número probable de grupos en los que se pudiera clasificar la enfermedad. Consideramos que el análisis más robusto de conglomerados de “k-medias”, al alcanzar el tamaño muestral sugerido para alcanzar un poder adecuado, va a dar una confirmación más significativa de las observaciones actuales.

Por el otro lado, independientemente de los objetivos que persigue el presente análisis, se debe de tener muy en cuenta los resultados que arroja la observación de los datos en cuanto a la limitación funcional que presentan los pacientes cuando ingresan al estudio. Estos pacientes, inician enfermedad en promedio en edad escolar y con alrededor de 8 años de duración de enfermedad, ingresan al estudio en la adolescencia temprana con un índice de discapacidad moderado a severo, medido por el CHAQ (1.3 ± 0.3), que sugiere dificultad y limitación para el desarrollo de muchas actividades de la vida diaria. Además, un número significativo de pacientes (24%), llega a tener capacidad funcional limitada, inclusive para sus actividades de cuidado personal (Steinbrocker III-IV).

Además, llama la atención de igual manera en el análisis de las características clínicas con los que se presentan los pacientes del estudio la alta proporción de pacientes con complicaciones extra-articulares principalmente uveítis y alteraciones en

el crecimiento generalizado y local, de lo que se puede inferir que estos pacientes probablemente reciben un diagnóstico y tratamiento tardío e inadecuado.

Estos resultados deben de plantear una re-evaluación en el diagnóstico temprano que se está haciendo en este país en los pacientes con AIJ y sobre todo en el tratamiento médico recibido, ya que se ha demostrado en diferentes estudios ^(60,61) que el inicio temprano de tratamiento, principalmente metotrexate y la adición de medicamentos biológicos después de encontrarse parámetros de pobre respuesta terapéutica en un periodo inclusive de tres meses, predicen una buena respuesta terapéutica y por lo tanto un buen pronóstico a largo plazo y que por el otro lado, el retraso en el tratamiento puede ser un predictor de pobre respuesta terapéutica ⁽⁶²⁾.

En este sentido, en estudios realizados en población Mexicana, se ha demostrado que el tiempo del inicio de los primeros síntomas de la enfermedad al diagnóstico de un paciente con AIJ puede llegar a ser de hasta 5 años ⁽⁶³⁾ y por el otro lado comparaciones de pacientes con AIJ mexicanos con pacientes con el mismo diagnóstico de 3 diferentes regiones (Europa del Este, Europa del Oeste y Latinoamérica) demuestran que los pacientes mexicanos presentan un mayor número de articulaciones con dolor, con artritis activa, con limitación funcional, además de índices de discapacidad (CHAQ) y calidad de vida relacionada a salud (CHQ) que sugieren un deterioro importante ⁽⁶⁴⁾. Con los resultados descritos en el presente estudio y las observaciones de los estudios previos, se debe de incidir en la educación médica para mejorar definitivamente el diagnóstico de pacientes con AIJ así como mejorar la posibilidad de que estos pacientes reciban tratamientos biológicos ante refractariedad temprana de la actividad de enfermedad.

Conclusiones

El presente análisis es el primer estudio de conglomerados realizado en pacientes con AIJ a nivel mundial, con el objetivo principal de dar una aproximación diferente a los problemas de clasificación que impone la heterogeneidad clínica al inicio de la enfermedad de las diferentes formas de la enfermedad.

El presente estudio encontró 4 subgrupos con características demográficas y clínico-serológicas similares de los 5 grupos, según ILAR, incluidos en el presente estudio. Por lo tanto consideramos que el análisis de conglomerados por manifestaciones clínicas iniciales puede ser una herramienta útil en la diferenciación de los diferentes subtipos propuestos por ILAR.

Tabla 1. Clasificaciones de Artritis Crónica en niños

Artritis Reumatoide Juvenil ACR 1977	Artritis Crónica Juvenil EULAR 1978	Artritis Idiopática Juvenil ILAR 2001
Sistémica	Sistémica	Sistémica
Poliarticular	Poliarticular FR negativo	Poliarticular FR negativo
Oligoarticular	Poliarticular FR positivo	Poliarticular FR positivo
	Oligoarticular	Oligoarticular - Persistente - Extendida
	Artritis Psoriasica	Artritis Psoriasica
	Espondilitis Anquilosante Juvenil	Artritis relacionada a entesitis
		Otra artritis

Tabla 2. Criterios de clasificación del Grupo de Estudio Europeo para las Espondiloartropatías

Criterios ESSG
Dolor espinal inflamatorio * O
Sinovitis (asimétrica o predominante de miembros inferiores)
Más uno de los siguientes criterios:
Entesopatía
Sacroileitis
Dolor glúteo alternante
Historia familiar de espondiloartropatía
Enfermedad intestinal inflamatoria
Psoriasis
Uretritis, cervicitis o diarrea, 1 mes antes del inicio de la artritis

* Dolor espinal inflamatorio, se define: como el dolor que empeora con el reposo, frecuentemente con endurecimiento matutino que mejora con la actividad.

Tabla 3. Criterios de New York para Espondilitis Anquilosante

Criterios clínicos
- Limitación de la movilidad lumbar en los 3 planos.
- Historia o presencia de dolor de la columna lumbar.
- Menos de 2.5 cm de expansión pectoral a nivel del 4to espacio intercostal.
Espondilitis anquilosante definida
- Cambios sacroiliacos bilaterales: grado 3 y 4 (moderado - anquilosado), en la radiografía y al menos 1 criterio clínico.
- Cambios sacroiliacos: grado 3 o 4 unilateral o grado 2 (mínimo) bilateral en la radiografía con el criterio 1 o los criterios 2 y 3.
Espondilitis anquilosante probable
- Cambios sacroiliacos bilaterales: grado 3 a 4 (moderado – anquilosado) en la radiografía y sin criterios clínicos.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de las artritis crónicas

Infecciones
- Artritis por tuberculosis
- Artritis por hongos
- Osteomielitis
- Enfermedad de Lyme
- Discitis
Reactivas
- Artritis post-entérica
- Síndrome de Reiter
- Fiebre reumática
- Artritis pot-estreptocócica
Inflamatorias
- Artritis idiopática juvenil
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Sarcoidosis
Sistémicas
- Enfermedad de Kawasaki
- Enfermedad de Behcet
- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatomiositis
- Esclerodermia sistémica
Enfermedades malignas
- Leucemia
- Linfoma
- Neuroblastoma
- Tumores óseos: osteosarcoma, sarcoma de Ewing, osteoma osteoide osteoblastoma
- Rabdomyosarcoma
Trauma
- Accidental
- No accidental

Tabla 5. Centros de referencia de pacientes con AIJ incluidos en el presente análisis

Centro de referencia	No. pacientes (%)
Hospital Infantil de México	38 (33)
Hospital General de México	36 (31)
Hospital Shriners de México	33 (29)
Hospital Civil de Guadalajara	8 (7)

n=115

Tabla 6. Características demográficas, clínicas y serológicas de la población estudiada

Variable demográfica	No (%)	Media ± DE
Edad		12.5 ± 3.8
Edad de inicio		5.4 ± 2.3
Duración de enfermedad		7.8 ± 4.8
Género (M/F)	55/61 (47/53)	
Factor Reumatoide	42 (36)	
Anticuerpos antinucleares	23 (21)	
Índice de discapacidad (CHAQ)		1.3 ± 0.3
Clasificación de Steinbrocker		
I	63 (55)	
II	24(21)	
III	16 (13)	
IV	13 (11)	

n=115

Tabla 7. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según la clasificación de la ILAR

Subtipo según ILAR	No pacientes (%)
Sistémico	31 (27)
Oligoarticular persistente	5 (4)
Oligoarticular extendida	7 (6)
Poliarticular seropositiva	36 (31)
Poliarticular seronegativa	18 (16)
Artritis psoriática	0
Entesitis relacionada a artritis	18 (16)
Otras artritis	0

n= 115

Tabla 8. Características demográficas clínicas y serológicas de 4 conglomerados obtenidos en el presente estudio

Características clínicas	Grupo 1 (n=31)	Grupo 2 (n=22)	Grupo 3 (n=42)	Grupo 4 (n=18)
Edad (años, media \pm SD)	3.1 \pm 1.6	5.8 \pm 1.8	12.5 \pm 2.4	8.7 \pm 2.8
Razón género (H:M)	1:1	1:5	1:4	9:1
Localización predominante	No	Pélvicos	No	Pélvicos
Tamaño de articulaciones	Cualquier	Grandes	Cualquier	Grandes
Patrón de afección articular	Asimétrico	Asimétrico	Simétrico	Asimétrico
Manifestaciones extra-articulares	Si	No	No	Si
Factor reumatoide	(-)	(-)	(+)	(-)
Anticuerpos antinucleares	(-)	(+)	(-)	(-)
CHAQ (media \pm DE)	0.5 \pm 0.3	0.3 \pm 0.1	1.8 \pm 0.3	1.3 \pm 0.8
Clasificación de Steinbrocker				
(n, %)				
I	18 (58)	16 (73)	20 (48)	9 (50)
II	6 (19)	3 (14)	13 (31)	7 (40)
III	4 (8)	2 (9)	5 (12)	1 (5)
IV	3 (25)	1 (4)	4 (9)	1 (5)
Complicaciones extra-articulares	Si	Si	Si	Si

Hoja de recolección de Datos

Identificación: ___/___/___/___ Iniciales ddmmaa (nacimiento)		Fecha de visita: ___/___/___ ddmmaa	Paciente Incidente: ? Paciente Prevalente: ?		
Nombre:					
Apellido Paterno:					
Apellido Materno:					
Sexo: Masculino ? Femenino ?		Fecha de nacimiento: ___/___/___ ddmmaa	Registro Hospitalario:		
Dirección:					
Teléfono:					
Institución: HGM ? Hospital Shriners ? Hospital Infantil de México ? Hospital Civil de Guadalajara ? Otros ? Especificar nombre: _____					
Médico Tratante:					
Fecha de inicio de síntomas: ___/___/___ ddmmaa		Fecha de diagnóstico: ___/___/___ ddmmaa	Fecha de inicio de tratamiento: ___/___/___ ddmmaa		
Tratamiento recibido previo al diagnóstico					
Droga	Dosis	Desde	Hasta	Continua	
				Si	No
				?	?
				?	?
				?	?
				?	?
				?	?
				?	?
				?	?

Clasificación de AIJ según ILAR

CLASIFICACION DE AIJ SEGUN LA LIGA INTERNACIONAL EN CONTRA DEL REUMATISMO ILAR, 2001. REVISIÓN DE EDMONTON.		
1. Artritis sistémica <i>Definición:</i> 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 <i>Exclusión: criterios a,b,c,d</i>		?
2. Oligoartritis <i>Definición:</i> 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 4 articulaciones después de los 6 meses de la enfermedad. <i>Exclusión: criterios a,b,c,d,e</i>		?
3. Poliartitis seronegativa <i>Definición:</i> Artritis que afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad con pruebas para factor reumatoide negativo. <i>Exclusión: criterios a,b,c,d,e</i>		?
4. Poliartitis seropositiva <i>Definición:</i> Artritis que afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad asociada con factor reumatoide positivo, determinado en por lo menos 2 ocasiones con tres meses de diferencia. <i>Exclusión: criterios a,b,c,e</i>		?
5. Artritis psoriática <i>Definición:</i> 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 en por lo menos un familiar de primer grado. <i>Exclusión: criterios b,c,d,e</i>		?
6. Entesitis relacionada a artritis <i>Definición:</i> Entesitis relacionada a artritis o artritis o entesitis con por lo menos dos de los siguientes signos: 1. Historia o presencia de hipersensibilidad en articulaciones sacroilíacas y/o dolor lumbosacro de tipo inflamatorio. 2. Presencia de antígenos HLA-B27 3. Inicio de artritis en un masculino mayor de 6 años 4. Uveítis anterior aguda		?

Crterios de clasificacin de AIJ ACR

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL (ARJ) SEGUN EL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (ACR)	
* Edad de inicio < 16 aros	?
* Artritis (aumento de volumen o derrame articular y la presencia de dos o ms signos y sntomas: limitacin de la movilidad, hipersensibilidad o dolor a la movilidad o aumento de temperatura local)	?
* Duracin > 6 semanas	?
* Tipo de inicio en los primeros seis meses:	
1. Poliarticular	?
2. Oligoarticular	?
3. Sistmico	?
Exclusin de otras formas de artritis	?

Crterios de clasificacin de AIJ EULAR

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ARTRITIS CRONICA JUVENIL (EULAR)	
* Edad al inicio: < 16 aros	?
* Artritis en una o ms articulaciones	?
* Duracin de la enfermedad de 3 meses o ms	?
* Tipo definido por las caractersticas al inicio:	
1. Pauciarticular: = 4 articulaciones, factor reumatoide negativo	?
2. Poliarticular: = 5 articulaciones, factor reumatoide negativo	?
3. Sistmica: Artritis con fiebre caracterstica	?
4. Artritis reumatoide juvenil: = 5 articulaciones, factor reumatoide positivo	?
5. Espondilitis anquilosante juvenil	?
6. Artritis psoriásica juvenil	?
* Exclusin de otras formas de artritis	?

Crterios de clasificacin Espondiloartropatías

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS ESPONDILOARTROPATIAS (ESSG)
1. Dolor dorsolumbar inflamatorio
2. Sinovitis asimétrica o predominante en las extremidades inferiores
Historia familiar positiva
Psoriasis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo a la artritis
Dolor glúteo alternante, derecho e izquierdo
Entesopatía
Sacroiliitis

Manifestaciones Clínicas de AIJ

MANIFESTACIONES CLINICAS			
VISITA INICIAL (EVALUACION RETROSPECTIVA) <input type="checkbox"/>			
VISITA BASAL <input type="checkbox"/>	6m	12m	
VISITA SUB SECUENTE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Si	No	
Afección articular simétrica	?	?	
Afección predominante miembros torácicos	?	?	
Afección predominante miembros pélvicos	?	?	
Afección generalizada en miembros torácicos /pélvicos	?	?	
Afección predominante grandes articulaciones	?	?	
Afección predominante pequeñas articulaciones	?	?	
Sin predominio grandes /pequeñas articulaciones	?	?	
Complicaciones extra-articulares:	?	?	
		Fecha	
* Alteraciones en crecimiento:	?	___/___/___	
* Pubertad retrasada	?	___/___/___	
* Alteraciones locales en crecimiento	?	___/___/___	
* Osteoporosis	?	___/___/___	
* Uveitis	?	___/___/___	
* Nódulos subcutáneos	?	___/___/___	
* Exantema	?	___/___/___	
* Hiperpigmentación en articulaciones afectadas	?	___/___/___	
* Psoriasis	?	___/___/___	
* Linfedema	?	___/___/___	
* Vasculitis	?	___/___/___	
* Atrofia / Hipotrofia muscular	?	___/___/___	
* Miositis	?	___/___/___	
* Pericarditis	?	___/___/___	
* Miocarditis	?	___/___/___	
* Endocarditis	?	___/___/___	
* Enfermedad pleuropulmonar	?	___/___/___	
* Afección gastro-intestinal	?	___/___/___	
* Linfadenopatía	?	___/___/___	
* Esplenomegalia	?	___/___/___	
* Hepatomegalia	?	___/___/___	
* Afección neurológica	?	___/___/___	
* Enfermedad renal	?	___/___/___	
* Afección hematológica	?	___/___/___	
* Sd. Felty	?	___/___/___	
	Si	No	___/___/___
Factor Reumatoide	?	?	___/___/___
	Si	No	___/___/___
Anticuerpos Antinucleares	?	?	___/___/___

Cuenta Articular

lado derecho							lado izquierdo					
dolor		Aumento de volumen		movilidad reducida			dolor		Aumento de volumen		movilidad reducida	
si	no	si	no	si	no		si	no	si	no	si	no
<input type="checkbox"/>	Temporomandibular	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	Esternoclavicular	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	Acromioclavicular	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	Hombro	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	Codo	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	Muñeca	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	MCF 1	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	MCF 2	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	MCF 3	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	MCF 4	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	MCF 5	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFP 1	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFP 2	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFP 3	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFP 4	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFP5	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFD 2	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFD 3	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFD 4	<input type="checkbox"/>										
<input type="checkbox"/>	IFD 5	<input type="checkbox"/>										

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Coxofemoral	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rodilla	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tobillo	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tarso	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Subtalar	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTF 1	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTF 2	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTF 3	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTF 4	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTF 5	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IFP 1	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IFP 2	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IFP 3	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IFP 4	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IFP 5	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Columna cervical	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sacroilíaca	<input type="checkbox"/>					
						Total						
No. De articulaciones con dolor												
No. De articulaciones con aumento de volumen												
No. De articulaciones con movilidad reducida												
No. De articulaciones con artritis activa												

Cuenta de Entesis

Entesis axiales hipersensibles a la presión digital			
	si	No	
Cervical 5			Dorsal 9
Cervical 6			Dorsal 10
Cervical 7			Dorsal 11
Dorsal 1			Dorsal 12
Dorsal 2			Lumbar 1
Dorsal 3			Lumbar 2
Dorsal 4			Lumbar 3
Dorsal 5			Lumbar 4
Dorsal 6			Lumbar 5
Dorsal 7			Cóccix
Dorsal 8			

Entesis periféricas hipersensibles a la presión digital									
	Derecho		Izquierdo			Derecho		Izquierdo	
	si	no	si	no		si	no	si	no
Costoesternal 2					Isquion				
Costoesternal 3					Trocánter mayor				
Costoesternal 4					Tuberosidad tibial				
Costoesternal 5					Aguiles/calcáneo				
Costoesternal 6					Fascia plantar/calcáneo				
Costoesternal 7					Fascia plantar/1to MTT				
Cresta Iliaca Anterior					Fascia plantar/1er MTT				

Entesis hipersensibles	TOTAL
------------------------	--------------

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

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

	Sin ninguna dificultad	Con poca dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de realizar	No aplicable
VESTIRSE Y ASEARSE:					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
Vestirse incluso amarrar agujetas y abrochar botones					
Lavarse el pelo					
Quitarse los calcetines					
Cortarse las uñas					
LEVANTARSE:					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
Levantarse de una silla baja o del piso					
Acostarse o levantarse de una cama o cuna					
COMER:					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
Cortar un trozo de carne					
Llevarse una taza o vaso a la boca					
Abrir una caja de cereal nueva					
CAMINAR:					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
Caminar en una superficie plana					
Subir cinco escalones					
HIGIENE PERSONAL:					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
Bañarse y secarse todo el cuerpo					
Tomar un baño de tina o regadera					
Sentarse y levantarse del excusado o bacinica					
Lavarse los dientes					
Peinarse y cepillarse el cabello					
DESTREZA:					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
Alcanzar y levantar un objeto pesado, como la mochila sobre su cabeza					

	Sin ninguna dificultad	Con poca dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de realizar	No aplicable
PRENSION::					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
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					
ACTIVIDADES:					
<i>Es su niño capaz de...?</i>					
Hacer mandados y compras					
Subir y bajar de un camión o microbús					
Manejar una bicicleta o triciclo					
Hacer quehaceres del hogar					
Correr y jugar					

Marque cualquier categoría para la cual su niño necesite en general ayuda de otras personas debido a su enfermedad

a) vestido y arreglo personal	<input type="checkbox"/>	e) alcanzar objetos	<input type="checkbox"/>
b) levantarse	<input type="checkbox"/>	f) abrir y cerrar cosas	<input type="checkbox"/>
c) comer	<input type="checkbox"/>	g) mandados y quehaceres	<input type="checkbox"/>
d) higiene	<input type="checkbox"/>		

Índice radiológico de Sharp

Mano Izquierdo (Erosiones)							Mano Derecho (Erosiones)						
Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Cubito							Cubito						
Radio							Radio						
Semilunar							Semilunar						
Escafoides							Escafoides						
Trapezio-Trapezoide							Trapezio-Trapezoide						
Base 1 ^o MCPF							Base 1 ^o MCPF						
1 ^o MCPF							1 ^o MCPF						
2 ^o MCPF							2 ^o MCPF						
3 ^o MCPF							3 ^o MCPF						
4 ^o MCPF							4 ^o MCPF						
5 ^o MCPF							5 ^o MCPF						
1 ^o IFP pulgar							1 ^o IFP pulgar						
2 ^o IFP							2 ^o IFP						
3 ^o IFP							3 ^o IFP						
4 ^o IFP							4 ^o IFP						
5 ^o IFP							5 ^o IFP						

Grado= 0	Normal
Grado=1	Erosiones discretas ó en un cuadrante de la art.
Grado= 2	Erosión no sobrepase la línea media imaginaria ó erosiones en 2 cuadrantes de la art.
Grado= 3	Erosión grande extensa sobre una línea media imaginaria. ó en 3 cuadrante de la art.
Grado= 4	Erosión en 4 cuadrantes de la art ó 75% superficie articular.
Grado= 5	Erosión toda superficie articular, cola pso óseo

Índice radiológico de Sharp

Mano Izquierdo (↓ Espacio articular)						Mano Derecho (↓ Espacio articular)					
Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Articulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Radio-escafoides						Radio-escafoides					
TrapezioTrapezoide-Escafoides						TrapezioTrapezoide-Escafoides					
Escafofoides-Hueso Grande						Escafofoides-Hueso Grande					
3 ^o Compartimiento carpometacarpiano						3 ^o Compartimiento carpometacarpiano					
4 ^o Compartimiento carpometacarpiano						4 ^o Compartimiento carpometacarpiano					
5 ^o Compartimiento carpometacarpiano						5 ^o Compartimiento carpometacarpiano					
1 ^o MCPF						1 ^o MCPF					
2 ^o MCPF						2 ^o MCPF					
3 ^o MCPF						3 ^o MCPF					
4 ^o MCPF						4 ^o MCPF					
5 ^o MCPF						5 ^o MCPF					
2 ^o IFP						2 ^o IFP					
3 ^o IFP						3 ^o IFP					
4 ^o IFP						4 ^o IFP					
5 ^o IFP						5 ^o IFP					

Grado= 0	Normal
Grado= 1	Focal o difuso
Grado= 2	Generalizado > 50% EA original
Grado= 3	Generalizado < 50% EA original o subluxacion
Grado= 4	Anquilosis o luxación completa

Bibliografía

1. Brewer E.J. Bass J. Current proposed revision of Juvenile Rheumatoid Arthritis criteria. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 195-199.
2. Cassidy J.T. Levison J.E. A study of classification criteria for a diagnosis of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 274.
3. European League Against Rheumatism (EULAR): Bulletin 4. Nomenclature and classification of arthritis in children. 1977. Basel, National Zeitung AG.
4. Fink C.W. Proposal for the development of classification criteria for Idiopathic Arthritides of Childhood. *J Rheumatol* 1995; 22 (8): 1566-1568.
5. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25 (10): 1991-1994.
6. International League of Association for Rheumatology. Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31 (2): 390-392.
7. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in Juvenile Idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2003; 30 (9): 1900-1903.
8. Krumrey-Langkammerer M, Hafner R. Evaluation of ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2544-7.
9. Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to Durban criteria. *J Rheumatol* 2001; 28: 1083-90.
10. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1069-72.
11. Ramsey SE, Belaria RR, Cabral DA, et al. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1283-6.
12. Merino R, De Inocencio J, García Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol* 2001; 28: 2731-6.
13. Fantini F. Classification of chronic arthritis of childhood (juvenile idiopathic arthritis): Criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria. *J Rheumatol* 2001; 28: 456-8.
14. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (3): 826-832.
15. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29 (5): 869-871.
16. Bernston L, Fasth A, Anderson Gare B, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: A population based incidence study from the Nordic countries. *J Rheumatol* 2001; 28: 2737-43.
17. Formann, A.K. *Die Latent-Class-Analyse: Einführung in die theorie und Anwendung*. Weinheim: Beltz
18. Cassidy J.T. Levison J.E. A study of classification criteria for a diagnosis of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 274.
19. Bernston L, Fasth A, Anderson Gare B, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: A population based incidence study from the Nordic countries. *J Rheumatol* 2001; 28: 2737-43.
20. Merino R., De Inocencio J., and García-Consuegra J.: Evaluation of Revised International League of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis in Spanish Children (Edmonton 2001). *J. Rheumatology* 2005; 32:559-61.
21. Sulaiman M. Al, Mayoue, Sana M. et al: Comparison of clinical and laboratory Variables in Familial versus Sporadic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Rheumatology* 2006; 33:597-600.
22. Weiss EJ, Ilowite TN. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:413-427.
23. Vargas CY: Experiencia en el tratamiento con Metotrexate en niños con artritis idiopática juvenil. Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, 2004
24. Bello BM: características demográficas de la artritis reumatoide juvenil en una población de niños mexicanos. Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, 2002

25. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2392-401
26. Schaller JG. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatr Rev* 1980;2(6):163-74
27. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2708-15
28. Malleson PN, Oen K, Cabral DA: Predictors of pain in children with established juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 51:222-27.
29. Hagglund KJ, Schopp LM, Alberts KR. Predicting pain among children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1995;8:36-42.
30. Ilowite NT, Walco GA: Assessment of pain in patients with juvenile rheumatoid arthritis: relation between pain intensity and degree of joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 1992;51:343-46.
31. Malleson PN, Riding K, Petty R: Stridor due to cricoarytenoid arthritis in pauciarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:952-3.
32. Vostrejs M, Hollister JR: Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis *Am J Dis Child* 1988; 142: 343-45
33. Uziel Y, Cordoba M: Lymphocytic interstitial pneumonia preceding polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 617-19.
34. Toomey K, Hepburn B: Felty syndrome in juvenile arthritis. *J Pediatr* 1985; 16: 254-55.
35. Gururaj AK, Chand RP, Chuauh SP: Cerebral infarction in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Neurol Neurosurg* 1988; 90: 261-63.
36. Gedalia A, Mendez EA, Craver R: Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 153-56.
37. Read RW, Weiss AH, Sherry DD: Episcleritis in childhood. *Ophthalmology* 1998; 106:2377-79.
38. Lahita R, Chiorazzi, Reeves W. *Tratado de Enfermedades Autoinmunitarias*. 1era edic. 2002, p.626-629.
39. Cazzola M, Ponchio I, De Benedetti F, et al: severe anemia associated with active systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Arthritis Rheum* 35: 724-726, 1992.
40. Grom AA, Passo M: Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatrics* 129: 630-632, 1996
41. Vasquez E, Rodriguez M, Arnaiz Carlos, *Temas de Pediatría*. *Medicina Interna*. 1era edic. 2000; 199
42. Adib N., Silman A., Thompson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. Predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1002-7.
43. Kasapçopur, Altun S, Aslan M et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1687-1689
44. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, et al. Uveçitis ant anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatrics* 2004; 41:1035-1039
45. Reed MH, Wilmot DM: The radiology of juvenile rheumatoid arthritis. A review of the English language literature. *J Rheumatol Suppl* 31: 2-22, 1991
46. Mason T, Reed AM, Nelson AM et al Radiographic progression in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 491-493
47. Graham T, Imaging in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 574-578
48. Wakefield R, Gibbon W, Conaghan P, et al, The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2762-2770
49. Quatier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al, Efficacy of Etanercept for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis According to the onset type. *Arthritis and Rheum* 2003; 48(4): 1093-1101.

50. Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H, et al. Hepatotoxicity in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis receiving long term methotrexate, *J. Rheum* 2002; 29(11): 2442 – 44.
51. Neidel J, Boehnke M, Kuster R. The efficacy and safety of intra-articular corticosteroid therapy for coxitis in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1620-28:
52. Everitt, Brian S., Sabine Landau, & Morven Leese. *Cluster analysis*, 4th Edition. London: Edward Arnold Publishers Ltd. 2001.
53. Abonyi, János & Feil, Balázs. *Cluster analysis for data mining and system identification*. Boston and Basel, Switzerland: Birkhäuser Basel. 2007.
54. Kaufman, Leonard & Rousseeuw Peter J. *Finding groups in data: An introduction to cluster analysis* NY: Wiley-Interscience. 2005.
55. Jajuga, Krzysztof; Sokolowski; Andrzej; & Bock, Hans-Hermann. *Classification, clustering and data analysis*. Y: Springer. 2002.
56. Everitt, Brian S., Sabine Landau, & Morven Leese. *Cluster analysis*, 4th Edition. London: Edward Arnold Publishers Ltd. 2001.
57. Abonyi, János & Feil, Balázs. *Cluster analysis for data mining and system identification*. Boston and Basel, Switzerland: Birkhäuser Basel. 2007.
58. Kaufman, Leonard & Rousseeuw Peter J. *Finding groups in data: An introduction to cluster analysis* NY: Wiley-Interscience. 2005.
59. Jajuga, Krzysztof; Sokolowski; Andrzej; & Bock, Hans-Hermann. *Classification, clustering and data analysis*. Y: Springer. 2002.
60. Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 15; 61: 46-51.
61. Bartoli M, Tarò M, Magni-Manzoni S, et al. The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 370
62. Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun 4. [Epub ahead of print]
63. Peláez-Ballestas I, Romero-Mendoza M; Ramos Lira L; et al. Illness trajectories in Juvenile Idiopathic Arthritis and their parents. *Rheumatology* 2006; 45: 1399-1403.
64. Gutiérrez-Suárez R, A. Pistorio, A. C. Cruz, X. Et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology* 2007; 46: 314–320.