



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL
EXPERIENCIA EN EL INP**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
**SUBESPECIALISTA EN ALERGIA EN INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DR. JOSE ALONSO GUTIERREZ HERNANDEZ

TUTOR:

DR. VICTOR MANUEL HERNANDEZ BAUTISTA

CIUDAD DE MÉXICO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

EXPERIENCIA EN EL INP



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA



DR. VÍCTOR MANUEL HERNÁNDEZ BAUTISTA
TUTOR DE TESIS

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

EXPERIENCIA EN EL INP

Índice:

Introducción.....	3
Desarrollo:	
Generalidades de AIJ.....	4
Prevalencia.....	5
Impacto general de la enfermedad.....	5
Impacto en relación a los subtipos de enfermedad.....	6
Artritis de Inicio Febril sistémica.....	6
Oligoarticulares.....	6
Poliarticular FR -.....	7
Poliarticular FR +.....	7
Artritis con entesitis.....	7
Artritis psoriasica.....	7
Evaluación sistémica en AIJ.....	8
Tratamiento.....	10
Experiencia en el INP.....	11
Frecuencia de la enfermedad.....	11
Seguimiento de los pacientes.....	11
Conclusiones.....	12
Anexos.....	13
Bibliografía.....	18

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

EXPERIENCIA EN EL INP

INTRODUCCION:

GENERALIDADES.

Durante la última década se reconoció la importancia de las enfermedades musculoesqueléticas, ya que se estimó que al menos el 30% de los norteamericanos requiere de tratamiento en ésta área, y se estima que los costos directos e indirectos en EEUU para el diagnóstico y atención de todas las personas con enfermedades musculoesqueléticas en los años de 2002 a 2004 fue de \$849 billones de dólares anuales, por lo que se declararon los años 2002 a 2011 como la década de los huesos y las articulaciones. (1)

La pediatría no es la excepción en éste rubro y se considera que la Artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica infantil más común con una incidencia estimada de 1 a 22 por 100,000 menores de 16 años con un probable sub diagnóstico y derivación inadecuada. (2)

La AIJ es una enfermedad inflamatoria articular crónica autoinmune. Se caracteriza por una inflamación articular (artritis) persistente (por lo menos 6 semanas) de causa desconocida que inicia antes de los 16 años después de excluir causas infecciosas, traumáticas, procesos neoplásicos y otros. (3)

En realidad, se trata de un grupo de enfermedades que tienen en común la presencia de artritis crónica dentro de su cuadro de presentación. Se han descrito tres sistemas diferentes para la clasificación de pacientes pediátricos con artritis crónica: la del Colegio Americano de Reumatología (ACR) –la cual la clasifica en oligoarticular, poli articular y sistémica–; Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), que la clasifica en sistémica, poli articular, pauciarticular y artritis psoriásica; Liga Internacional y Asociación de Reumatología (ILAR), que la clasifica en sistémica, poli articular con factor reumatoide positivo y negativo, oligoarticular (persistente o extendida), psoriásica, entesitis relacionada con artritis y el grupo de la artritis indiferenciadas, esta última clasificación es actualmente la más usada. (*ver tabla 1*) (4)

Habrá que tener en consideración las nuevas propuestas de reagrupación de ésta clasificación con fines de sugerencias de manejo y tener en cuenta que, hasta el momento sólo está referida con estos fines y no sustituye la clasificación de ILAR. (5)

PREVALENCIA INTERNACIONAL

La incidencia por subtipos difiere regionalmente, especialmente la artritis sistémica; 20% en Japón, 10% en Europa y USA, la incidencia de artritis poli articular es mayor en Japón y la incidencia de artritis oligoarticular es mayor en Europa y USA. (6)

IMPACTO EN GENERAL DE LA ENFERMEDAD

El impacto que produce depende del subtipo de AIJ de la cual se trate, ya que cada una de las variantes descritas puede tener un comportamiento muy distinto. La evaluación a estos niños implica el reto de considerar tanto la actividad de la enfermedad, su funcionalidad motriz, daño articular establecido y potencial reversibilidad, otros órganos y sistemas afectados (ojos, tubo digestivo, pulmones, renal, etc.) y las repercusiones psicológicas y sociales en su calidad de vida.

En el paciente pediátrico un punto especial a considerar es el crecimiento, el cual se puede ver afectado tanto por la enfermedad como por el tratamiento instalado.

En los niños la actividad de la enfermedad puede afectar el cartílago de crecimiento y por tanto limitar la talla esperada, se ha descrito la afección en la siguiente proporción:

OLIGOARTICULAR	15%
POLIARTICULAR FR+	15%
POLIARTICULAR FR-	32%
DE INICIO FEBRIL SISTEMICA	23%
ASOCIADA A ENTESITIS	15%

Todas afectan la escolaridad, con graves repercusiones psicológicas y sociales. Los matices de los daños dependen de la edad, del grado de resiliencia familiar, factores sociales, culturales y económicos así como las redes de apoyo a la familia.

IMPACTO EN RELACION A LOS SUBTIPOS DE ENFERMEDAD.

En cuanto al pronóstico a mediano y larga plazo, se ha descrito lo siguiente en cada subgrupo:

ARTRITIS DE INICIO FEBRIL SISTEMICA:

Para la variante sistémica, 60-85% logra remisión completa o parcial. 37% desarrolla enfermedad agresiva y destructiva. Los síntomas sistémicos desaparecen en un promedio de 6 años.

Factores de mal pronóstico se considera la edad menor de 6 años al momento del diagnóstico, duración de la enfermedad mayor a 5 años, síntomas sistémicos persistentes (fiebre persistente o tratamiento esteroideo prolongado), trombocitosis (>600,000 plaquetas/ml) en los primeros 6 meses de evolución.

Alteraciones radiográficas con erosiones articulares precoces.(8)

También se consideran de pobre pronóstico la actividad significativa de la enfermedad por más de 6 meses. Dos tercera partes de la mortalidad reportada en pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil está asociada a su complicación con síndrome de activación de macrófago. (5)

OLIGOARTICULAR:

Predominio en niñas, inicio antes de los 6 años, 70-80% ANA +, reactantes de fase aguda normales o levemente aumentados. Marcadores genéticos asociados: DR B1*0801, DR5, DR8, DR11; DQA1; DP2; HLA-A2. El compromiso extra articular más importante para este subgrupo está dado por un mayor riesgo de iridociclitis crónica, reportado en algunas series con una frecuencia del 30%. (8).

Articulaciones más afectadas: Rodilla 80%.

Presentan una forma Mono articular 30-50% de los casos y el 50% evoluciona a forma extendida los 3 a 4 primeros años.

Son predictores para curso extendido el compromiso articular de extremidades superiores y VSG elevada.

El pronóstico está dado por la discapacidad funcional que determinan. (8).

También se han descrito como factores de pobre pronóstico: artritis de la cadera o de la columna cervical, de los tobillos, marcadores inflamatorios con importantes elevaciones o por tiempo prolongado, así como la presencia de daño articular radiográfico (erosión o pérdida del espacio articular). (5)

POLIARTICULARES FR + Compromiso temprano y simétrico de articulaciones pequeñas, como son las interfalángicas y del carpo. Este compromiso es destructivo y temprano, por lo que se ha comparado con la forma de artritis reumatoide de los adultos.

POLIARTICULARES FR NEGATIVO Compromiso temprano y asimétrico de pequeñas y grandes articulaciones tener repercusiones importantes en la talla final de quienes la padecen. Se ha descrito la presencia de nódulos reumatoides; y la asociación con de HLA-DR4. (8).

Los factores de pobre pronóstico para ambos grupos de artritis poli articulares son: artritis en cadera o columna cervical, la serología positiva tanto para factor reumatoide como para anticuerpos contra péptido cíclico citrulinado, así como el daño radiográfico articular demostrado. (5)

ARTRITIS CON ENTESITIS

Factores de mal pronóstico son la presentación poli articular y el compromiso precoz de cadera. La uveítis se describe como recurrente pero no severa. La aortitis (rara) siempre constituye mal pronóstico. (8).

ARTRITIS PSORIÁTICA

Factores de mal pronóstico los constituyen el compromiso poli articular, las alteraciones radiográficas con daño óseo temprano y VSG elevada.

(8).

EVALUACIÓN SISTEMÁTICA EN AIJ

La evaluación sistematizada es imprescindible para hacer el diagnóstico diferencial, cuantificar inflamación articular, nivel de funcionalidad, otros órganos potencialmente afectados y su repercusión en calidad de vida. Permite detectar grados subclínicos de inflamación y en los nuevos esquemas, inclusive cuantificar el impacto en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes.

Como ya se comentó en un principio, la AIJ es un diagnóstico de exclusión en el que se debieron haber tomado en cuenta el haber descartado las causas infecciosas en una forma razonable dependiendo del subtipo de AIJ al que se esté sugiriendo.

El diagnóstico diferencial es muy amplio y el abordaje se debe individualizar de acuerdo al contexto clínico, debiendo interrogar en busca de síntomas tanto autoinmunes como traumáticos, infecciosos y hemato-oncológicos.

En el caso de las artritis mono articulares, haciendo énfasis en abordar causas traumáticas, considerar tanto los antecedentes, como el abordaje radiológico, en el caso de adolescentes, incluso se puede considerar punción diagnóstica articular (recordar la gonorrea como causa de artritis).

Se sugiere considerar para su abordaje la toma de biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina y proteína C reactiva como parámetros de inflamación, en el caso especial de AIJ de inicio febril sistémico, ferritina, Anticuerpos antinucleares (ANA'S) y factor reumatoide. La toma de pruebas de función hepática siempre es útil para reflejar el estado basal y vigilar la tolerancia a medicamentos.

Además de ello habrá que recordar que la artritis también es un dato común a diferentes entidades autoinmunes por lo que se debe abordar todos los órganos y sistemas para identificar no solo las complicaciones esperadas para la enfermedad, sino también considerar la afección sistémica que pueda orientar a otros procesos autoinmunes como es el caso de Lupus Eritematoso sistémico o de procesos auto inflamatorios entre los que esta la fiebre del mediterráneo.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de certeza de AIJ, no debe faltar el examen oftalmológico para descartar uveítis autoinmune sobre agregada, hacer énfasis en el interrogatorio digestivo para no pasar por alto una enfermedad inflamatoria intestinal o efectos adversos del uso de analgésicos anti inflamatorios no esteroideos o esteroides que pueda haber estado usando el paciente.

La evaluación funcional y de calidad de vida debe tomarse en cuenta en esta evaluación. Y de acuerdo a ello considerar la intervención oportuna de los servicios de rehabilitación y/o ortopedia en el caso de requerir apoyos temporales o permanentes por las secuelas de la enfermedad. También deben tenerse a la

brevedad la valoración e integrar a los servicios de rehabilitación. La valoración debería incluir la descripción del número y localización de articulaciones afectadas, idealmente con la cuantificación objetiva de los ángulos de los arcos de movimiento, además de la aplicación de algún instrumento de medición de funcionalidad. Se recomienda realizar valoraciones periódicas de un mínimo de parámetros para poder determinar (con datos objetivos) si se ha conseguido el objetivo terapéutico de inactividad o remisión de la inflamación articular, tanto clínicos, como son los datos clínicos de inflamación como son el calor local, eritema, de idealmente mediante la cuantificación de los arcos de movimiento, rigidez matutina, dolor, así mismo, sugerimos evaluar y registrar las contracturas musculares existentes, ya que estas contribuyen a la pérdida de funcionalidad. Para dar seguimiento a la funcionalidad sugerimos el uso de cuestionarios de funcionalidad como el cuestionario CHAQ que es un instrumento diseñado explícitamente para pacientes con esta patología.

TRATAMIENTO:

En cuanto al tratamiento, hoy en día existen diferentes guías de diagnóstico y tratamiento que incluyen tanto medidas higiénico dietéticas, intervención farmacológica y de rehabilitación. (5,8). Todas coinciden que el diagnóstico y tratamiento temprano, la educación al paciente y la rehabilitación oportuna son esenciales.

Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran el uso de AINES, esteroides intra-articulares, esteroides sistémicos, fármacos modificadores de la enfermedad como son sulfazalacina, cloroquinicos e inmunosupresores, donde metotrexate se postula como fármaco de primera elección. También se han descrito otros inmunosupresores como son azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato y ciclosporina.

Una nueva opción representa el uso de terapias biológicas, la más conocida para los pacientes con artritis son los anti-TNF (infiximab, adalimumab, etarcept), pero también se han usado otras terapias biológicas como son gammaglobulina intravenosa, anti-IL-1 (anakinra), anti-IL6 (tocilizumab), anti-CD20 (rituximab) y anti-CD80 (abatacept) y, como última opción el trasplante de células madre hematopoyéticas. (9)

Con todas estas variantes de enfermedad, tomar en cuenta la intensidad de la afección y todos los tratamientos disponibles no es tarea fácil, (10) y el buscar apoyo para sustentar el tratamiento médico de alto costo y muchas veces catastróficos para muchas de las familias mexicanas, sugerimos apoyarse en una de las herramientas clínicas más importantes como es una Guía de práctica clínica, aprobada en el sistema de salud mexicano, dicha guía se encuentra disponible mediante el sitio del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de la SSA, y que puede consultarse en línea (11)

Si bien, estoy convencido que el ejercicio de la medicina no es una receta de cocina que se pueda copiar y pegar a todos los pacientes, sino el arte de interrogar, explorar e identificar variables a favor o de riesgo, considerarlas y dar un manejo acorde a las condiciones de salud física y emocional, sociales y económicas del paciente teniendo la mejor evidencia de su utilidad y al mismo tiempo actualizada que sólo un profesional de la salud comprometido es capaz, estas guías pueden convertirse en una arma útil para lograr estos objetivos.

EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA:

FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD:

La incidencia y prevalencia de la enfermedad en México es desconocida, en clínica de artritis del Instituto Nacional de Pediatría se diagnostican un promedio de 31 casos al año (*ver tabla 2*) y se cuenta con un total de 131 casos, con predominio en el género femenino con una relación 2:1, y la distribución de los subtipos de la misma es la siguiente:

AIJ oligoarticular	15%,
AIJ poli articular FR negativo	32.5%,
AIJ poli articular FR positivo	15%,
AIJ asociada a entesitis	15%,
AIJ de inicio febril sistémico	22.5% (<i>cuadro 1</i>).

Debemos comentar que el envío a nuestra institución puede ser muy importante, y por sesgos de memoria puede ser que las AIJ oligoarticulares extendidas estén incluidas en el rubro de AIJ poli articular FR negativo.

No se identificaron casos de AIJ psoriásica.

No es frecuente la necesidad de hospitalización de nuestros pacientes, encontrando 3 casos hospitalizados en 2008, 4 en 2009 y 11 en 2010. (7)

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES:

Para dar seguimiento a la funcionalidad sugerimos el uso de cuestionarios de funcionalidad como el cuestionario CHAQ que es un instrumento diseñado explícitamente para pacientes con esta patología y, en el Instituto hemos realizado una evaluación de apoyo social y calidad de vida mediante el cuestionario COOP-Darmouth, del cual encontramos la ventaja de identificar específicamente la esfera (psicológica, social, de redes de apoyo) y que ha permitido una pronta intervención por parte de los servicios de salud mental.

CONCLUSIONES.

El grupo de enfermedades denominadas genéricamente Artritis Idiopática juvenil (AIJ) representa a un grupo heterogéneo de condiciones que tienen en común la presencia de artritis, sin embargo su evolución y su pronóstico pueden ser muy diferentes.

Es importante que los médicos generales y especialistas en pediatría conozcan estas características para que se de una atención oportuna que lleve al paciente a un desenlace favorable con un mínimo de afección tanto general como funcional.

Así mismo consideramos que se trata de una población vulnerable, frecuentemente señalada por sus pares y aislada ya sea por sus características físicas o funcionales, lo que agrava el potencial destructivo de la enfermedad por el daño psicológico a los pacientes y su aislamiento social.

Es importante identificar y fortalecer a estos pacientes psicológicamente y consideramos que la generación de grupos de iguales mejorará el área social de los individuos afectados.

ANEXOS:

TABLA 1.
CLASIFICACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE AIJ SEGÚN LA ILAR
ESTADÍSTICAS REPORTADAS EN E.E.U.U.

TIPO	CARÁCTERÍSTICAS	PROPORCIÓN DE CASOS (%)
Artritis Sistémica	Una o más articulaciones, con o historia de fiebre por lo menos de dos semanas, eritema evanescente, Crecimiento ganglionar, hepato y/o esplenomegalia, serosistis	5-10
Oligoartritis	Afección de 1 a 4 articulaciones durante los primeros 6 meses	40-50
Persistente	Afecta a no más de 4 articulaciones a lo largo de la enfermedad	25-35
Extendida	Afecta a más de 4 articulaciones después de los primeros 6 meses de la enfermedad	15-20
Poliartritis (-)	Artritis afectando a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad	30-40
Factor Reumatoide (-)	Prueba de FR (-)	25-35
Factor Reumatoide (+)	Con dos o más determinaciones de FR (+) durante los 6 primeros meses de la enfermedad	5
Otras	Artritis Psoriásica, Entesitis relacionada a la artritis, Otras (indiferenciadas y sobre posición	5-30

Petty R, Et al. J Rheumatol.2004,31:390-92

TABLA 2.

INCIDENCIA DE AIJ EN EL SERVICIO DE
INMUNOLOGIA, INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA, MEXICO.

AÑO	TOTAL CONSULTA AIJ	CASOS NUEVOS
2005	288	30
2006	294	21
2007	242	11
2008	471	44
2009	470	39
2010	344	40

Fuente: reportes diarios del médico, Departamento de
archivo clínico, INP.

TABLA 3. CRITERIOS PARA DIAGNOSTICO DE SÍNDROME
HEMOFAGOCÍTICO, ESTOCOLMO 2004.

Fiebre

Esplenomegalia

Citopenia periférica en 2 o más líneas:

Hb menor de 10 g/dl

Trombocitopenia menor de 100,000

Neutropenia menor de 1000/micro litro

Hipertrigliceridemia o hipoifibrinogenemia

Triglicéridos mayores de 265 mg/DL

Fibrinógeno menor de 150 mg/dl

Hemofagocitosis Médula ósea

Bazo

Nódulo linfático

Líquido cefalorraquídeo

Actividad de células NK baja o ausente

Ferritina mayor de 500 microgramos /dl

Cd 25 soluble mayor de 2400 U/ml

Asociación de diagnóstico molecular con 5 /8 de los siguientes
criterios.

TABLA 4.
CRITERIOS PROPUESTOS PARA DIAGNÓSTICO DE MAS
COMPLICANDO UNA AIJ DE INICIO FEBRIL SISTÉMICO

Laboratorio Trombocitopenia menor de 262,000/micro litro.
Elevación de AST mayor de 59 U/l
Leucopenia menor de 4,000/micro litro
Hipoifibrinogenemia menor a 250mg/dl

Clínicos

SNC Irritabilidad
Cefalea
Letárgica
Desorientación
Convulsiones
Coma

Hemorragias Equimosis
Purpura
Sangrado en mucosas

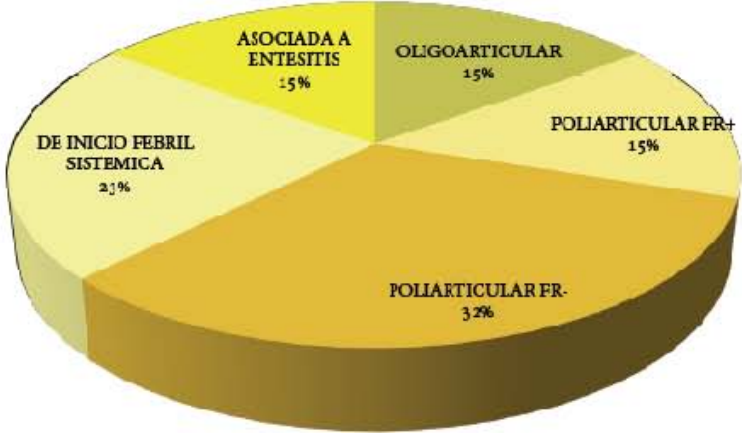
Hepatomegalia Mayor de 3 cm debajo del borde costal

Al menos dos criterios.

Int Arch Allergy Immunol 2010;153:109–120

CUADRO 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS SUETIPOS DE AIJ EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

AIJ



Fuente: reportes diarios del médico, Departamento de archivo clínico, INP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terri M. Laufer. Inflammatory arthritis - an exciting confluence of human and animal research, *Immunological Reviews* 233/2010:5-8
2. Weiss J. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 52(2005): 413-442. Gare BA. Juvenile arthritis-who gets it where and when? A reviews of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:367-374
3. Petty RE, Southwood TR, Manner P, et. al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenil idiopathic arthritis: second revisión, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb; 31 (2): 390-2.
4. Ramsey S, Cabral D. Comparison of criteria for the classification of chilhood arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1283-1286. Foeldvari I. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1069-1072.
5. Beukelman et al, *Arthritis Care & Research*; 2011,63(4):465-482
6. Yokota S, Mori M, Takei T, et. al. Proposal for Juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists, *Mod Rheumatol* ,2007, 17: 353-63
7. Reportes diarios del médico, Departamento de archivo clínico, INP
8. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Artritis Reumatoidea Juvenil / Artritis Idiopática Juvenil. Santiago. MINSAL. 2008.
9. Beukelman et al, *Arthritis Care & Research*; 2011,63(4):465-482/ Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update on pharmacology. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(3):264-76. Wijk Sarah T. A. Roord, Wilco de Jager, Louis Boon, Nico Wulffraat, Anton Martens, Berent Prakken; *BLOOD*;2008, 111(10):5233-5241.
10. Ringold et al. *Arthritis Care & Research*, 2013; 65(10):1551–1563