



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina

TESIS DE POSGRADO

TÍTULO

Características hemodinámicas y rigidez arterial en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, comparadas con niños sin Artritis Idiopática Juvenil

M.C. Esp. Jorge Enrique Rubio Silveira

Pediatra

Tesista

En opción a la especialidad en medicina: Reumatología Pediátrica

M.C. Esp. Carmen Araceli Arellano Valdez

Pediatra - Reumatóloga Pediatra

Director de Tesis

D. en C. José Alberto Tlacuilo Parra

Internista - Reumatólogo

Asesor Metodológico

Guadalajara, Jalisco, Febrero de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A Jesús y a María: Por ser ellos el apoyo que nunca falla y por estar conmigo todos los días de mi vida. Gracias por ser mi máxima aspiración y mi inspiración.

A mi esposa: Por permitirme compartir mi vida con ella, soportarme con todos mis defectos, ayudarme en el caminar diario de esta difícil profesión, sostenerme en los momentos de inestabilidad y ser mi mayor motivación para ser mejor.

A mi hija: Por cambiarme la vida, ayudarme a sacar siempre lo mejor de mi, por no dejar que nunca me rinda y por enseñarme tanto en tan poco tiempo.

A mis familiares: Especialmente a mi mamá y mi hermano, por esforzarse en darme todo lo necesario para poder concluir con esta etapa de mi vida y por ser comprensivos e incondicionales. A mi tío Luis H. Silveira Torre, maestro de la Reumatología mexicana, por ser un ejemplo de lo que debe ser un reumatólogo.

A mis maestros: A todos los que a lo largo de más de 13 años han contribuído en mi formación médica y pediátrica, pero especialmente a la Dra. Arellano, la Dra. Méndez, la Dra. Carvajal y el Dr. Tlacuilo, por guiarme en el camino de la Reumatología Pediátrica, impulsarme a ser mejor y prepararme para mi futuro.

A mis pacientes: Porque los niños con enfermedades reumáticas son un ejemplo de fortaleza, perseverancia y alegría en la adversidad y cada día nos dan una lección de vida.

Al H. Sínodo: Con todo respeto.

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Jorge Enrique Rubio Silveira

Médico Pediatra y Residente de Reumatología Pediátrica.

UMAЕ/HP/CMNO del IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Departamento de Medicina Interna Pediátrica.

Domicilio: Belisario Domínguez, 735. Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. CP: 44340.

Teléfono celular: (999) 297 44 48.

Correo electrónico: jrubios87@gmail.com

Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez

Médico pediatra y Reumatóloga Pediatra.

UMAЕ/HP/CMNO del IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Departamento de Medicina Interna Pediátrica.

Domicilio: Belisario Domínguez, 735. Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. CP: 44340.

Teléfono celular: (331) 410 20 76.

Correo electrónico: araceliarellanov@gmail.com.mx

Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

Médico Internista y Reumatólogo.

UMAЕ/HP/CMNO del IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

División de Investigación en Salud.

Domicilio: Belisario Domínguez, 735. Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. CP: 44340.

Teléfono: (333) 668 30 30 ext. 32699.

Correo electrónico: jose.tlacuilo@imss.gob.mx

Dr. Fernando Gróver Páez:

Médico Internista.

Domicilio: Belisario Domínguez, 735. Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. CP: 44340.

Correo electrónico: fgroverp@hotmail.com

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
AUTORIZACIÓN
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

2018 – 1302-047

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

DR. JORGE ENRIQUE RUBIO SILVEIRA

**“CARACTERÍSTICAS HEMODINÁMICAS Y RIGIDEZ ARTERIAL
EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL,
COMPARADAS CON NIÑOS SIN ARTRITIS IDIOPÁTICA
JUVENIL”**

DIRECTOR DE TESIS

DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VAIDY

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE I FÓN

Guadalajara, Jalisco, México, 11 de febrero de 2019

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
JUSTIFICACIÓN	32
OBJETIVOS	34
HIPÓTESIS	35
MATERIAL Y MÉTODOS	36
ANÁLISIS DE DATOS	44
ASPECTOS ÉTICOS	44
DIFUSIÓN	45
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	60

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAP: American Academy of Pediatrics.
ACR: American College of Rheumatology
AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos.
AIJ: Artritis Idiopática Juvenil.
AR: Artritis Reumatoide.
ARe: Artritis reactiva.
ARE: Artritis Relacionada a Entesitis.
CAC: Calcificación de la Arteria Coronaria.
CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire.
CT: Colesterol total.
DC: Distensibilidad de la carótida.
DM: Diabetes Mellitus.
DMF: Dilatación Mediada por Flujo.
ECG: Electrocardiograma.
ECV: Enfermedad Cardiovascular.
EVA: Escala Visual Análoga.
EVC: Evento Vascular Cerebral.
FARME: Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad.
FR: Factor Reumatoide.
GIMc: Grosor de la Íntima Media de la carótida.
HAS: Hipertensión Arterial Sistémica.
HDL: Lipoproteínas de alta densidad.
IAM: Infarto Agudo al Miocardio.
IL-1 β : Interleucina-1 beta.
IL-6: Interleucina-6.
ILAR: International League of Associations for Rheumatology.
IMC: Índice de Masa Corporal.
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.
IxA: Índice de Aumentación.
IxMVI: Índice de Masa del Ventrículo Izquierdo.
JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score.
JAMAR: Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad.
OA: Osteoartritis.
PCC: Péptido-cíclico citrulinados.
PCR: Proteína C Reactiva.
RCV: Riesgo Cardiovascular.
RLGS-IS: Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
SM: Síndrome Metabólico.
TA: Tensión Arterial.
TASC: Tensión Arterial Sistólica Central

TG: Triglicéridos.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral-alfa.

UMAE/HP/CMNO: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

VOP: Velocidad de Onda de Pulso.

VOPcf: Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral.

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

RESUMEN

Características hemodinámicas y rigidez arterial en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, comparadas con niños sin Artritis Idiopática Juvenil

Introducción:

La Artritis Idiopática Juvenil es la enfermedad reumática crónica más común en niños y una de las principales causas de discapacidad. Se considera un factor de riesgo cardiovascular no tradicional. Existen diversos métodos para la evaluación cardiovascular en niños, siendo los más importantes: la medición del Grosor de la Íntima-Media de la carótida y la determinación de la rigidez arterial mediante la distensibilidad de la carótida, Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral y el índice de aumentación.

Material y métodos:

Estudio transversal, analítico, en pacientes de 5 a 16 años con AIJ y un grupo control conformado por niños sin AIJ. Tamaño de muestra no probabilístico, por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes seleccionables.

Mediciones clínicas y de laboratorio: somatometría, glucosa, creatinina, perfil de lípidos, actividad de la enfermedad mediante el JADAS-27. Mediciones hemodinámicas: Grosor de la íntima-media carotídea, distensibilidad carotídea, Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral e Índice de Aumentación.

Análisis en base a medidas de tendencia central y dispersión. Análisis bivariado: T de Student o U de Mann-Whitney. Variables cualitativas: Chi² o prueba exacta de Fisher. Análisis multivariado: ANOVA. Coeficientes de correlación: Pearson o Spearman. Valor significativo: $p < 0.05$. Aprobado por los Comités Locales de Investigación y Ética en Investigación.

Resultados:

63 pacientes con AIJ y 41 controles. Edad: 11.5 ± 2.8 vs 10.7 ± 3.2 años ($p = 0.17$). Femeninos: 70% vs 54%, respectivamente. Ambos grupos similares ($p > 0.05$) en cuanto al estado nutricional, perfil de lípidos, sedentarismo, tabaquismo y antecedentes heredo-familiares. Tiempo de evolución de la enfermedad: 4 ± 3 años. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los parámetros hemodinámicos evaluados, tampoco al hacer un análisis considerando el índice de actividad de la enfermedad. En cuanto al tiempo de evolución, se encontraron diferencias en el GIMc comparando los niños con 0-4 años de evolución contra los niños de más de 4 años de evolución y éstos últimos con los controles [0.41 ± 0.62 mm vs 0.44 ± 0.50 mm ($p = 0.02$) y 0.44 ± 0.50 mm vs 0.40 ± 0.70 mm ($p = 0.01$), respectivamente]. Igualmente se encontró mayor VOPcf en los pacientes de 0-4 años de evolución que en los de más de 4 años ($p = 0.01$).

Conclusión:

La cronicidad de la enfermedad de más de 4 años le confiere mayor riesgo cardiovascular al individuo, especialmente en los pacientes con enfermedad persistentemente activa. Se requieren estudios longitudinales a largo plazo.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL, CONCEPTOS GENERALES:

Introducción:

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de artritis inflamatorias crónicas que inician antes de los 16 años de edad,^{1,2} que duran más de 6 semanas de evolución, sin causa aparente,^{1,3} además de tener potencial de persistir en la edad adulta.⁴ Puede presentarse como una inflamación sistémica, como artritis aislada o en asociación con otros trastornos inflamatorios de órganos específicos como psoriasis, uveítis, afección pulmonar, entre otros.⁵ El diagnóstico de AIJ es de exclusión entre todas las causas de artritis crónica en la infancia.¹

Epidemiología:

Es la enfermedad reumática crónica más común en niños y adolescentes y una de las principales causas de discapacidad a corto y largo plazo, con una incidencia de 1 en 10,000 y una prevalencia del 0.1%.^{1,2} En el mundo Occidental, se reportan incidencias de entre 16-150 en 100,000.^{1,5} La prevalencia e incidencia de los distintos subtipos de AIJ varía dependiendo del área geográfica.¹

Clasificación:

Se reconocen distintos fenotipos, siendo la clasificación utilizada actualmente la de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR)⁶, la cual incluye los siguientes subtipos:

1. Sistémica: Artritis de cualquier número de articulaciones y fiebre de al menos 2 semanas de duración que sea cotidiana (diaria) por al menos 3 días y que se acompañe de al menos uno de los siguientes: exantema evanescente; linfadenopatía generalizada; hepatomegalia o esplenomegalia; serositis.
2. Oligoartritis: Cuando se encuentran afectadas 4 o menos articulaciones.

- Persistente: Cuando después de 6 meses de evolución continúan siendo afectadas 4 o menos articulaciones.
 - Extendida: Cuando después de 6 meses de evolución, se afectan más de 4 articulaciones.
3. Poliartritis con factor reumatoide positivo: Cuando se afectan en los primeros 6 meses de la enfermedad más de 4 articulaciones y se encuentran 2 determinaciones positivas de factor reumatoide (FR) separadas por al menos 3 meses.
 4. Poliartritis con factor reumatoide negativo: Cuando se afectan en los primeros 6 meses de la enfermedad más de 4 articulaciones con ausencia de FR positivo en al menos 2 ocasiones separadas por al menos 3 meses.
 5. Artritis Relacionada a Entesitis (ARE): Artritis y entesitis, o artritis o entesitis y 2 o más de los siguientes: Articulación sacroiliaca dolorosa y/o dolor lumbosacro inflamatorio; presencia de HLA-B27; historia familiar de enfermedad asociada al HLA-B27 (espondilitis anquilosante, ARE, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva, uveítis anterior aguda) en un familiar de primer grado; uveítis anterior aguda sintomática; inicio de la artritis en un masculino después de los 6 años de edad.
 6. Artritis psoriásica: Artritis más psoriasis, o artritis y al menos 2 de los siguientes: dactilitis; puntillero en las uñas u onicolisis; historia familiar de psoriasis en un familiar de primer grado.
 7. Artritis indiferenciada: Cuando se cumplen criterios para 2 o más categorías o cuando no se cumplen criterios para ninguna categoría.

Como puede apreciarse, se trata de una enfermedad heterogénea con distintos fenotipos clínicos y diferentes grados de inflamación, existiendo desde formas autolimitadas que comprometen pocas articulaciones hasta formas poliarticulares erosivas y la AIJ sistémica como la de mayor afección orgánica.⁵ Los distintos subtipos de la enfermedad tienen

diferente progresión y pronóstico, siendo las de mejor pronóstico la oligoarticular y la sistémica monocíclica y las de peor pronóstico las poliarticulares.⁴

Fisiopatología:

Como ya se mencionó, se trata de una enfermedad multifactorial autoinmune caracterizada por inflamación crónica de las articulaciones, en la que está implicado principalmente un desbalance que favorece la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente la Interleucina-1 β (IL-1 β), la Interleucina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) que contribuyen a la perpetuación de la respuesta inflamatoria.⁷

Seguimiento de la enfermedad:

Los pacientes requieren de un seguimiento estrecho de la actividad de la enfermedad, para lo cual existen diferentes instrumentos clínicos que han sido diseñados para este propósito. Entre las principales herramientas, se encuentran la Escala Visual Análoga (EVA) del bienestar general y de la intensidad del dolor, cuestionarios para la evaluación de la habilidad funcional y la calidad de vida relacionada a la salud como lo es el Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Los instrumentos más nuevos que han sido diseñados para este propósito, son el Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) y el Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS). Este último, es un índice de actividad de la enfermedad que se calcula considerando cuatro mediciones individuales: valoración global de la enfermedad por parte del médico, valoración global del bienestar del niño por parte del paciente o sus padres, conteo de articulaciones con artritis activa (valorada en 71, 27, o 10 articulaciones dependiendo de la versión), y la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), la cual puede ser remplazada por la Proteína C Reactiva (PCR) sin alterar la efectividad del instrumento.^{1,8}

Tratamiento y pronóstico:

Con los medicamentos modernos, se puede alcanzar la remisión de la enfermedad en un número importante de pacientes. Sin embargo, se estima que al menos de un tercio a la

mitad de los adultos con AIJ continúan con enfermedad activa, especialmente aquellos de las variedades poliarticulares.^{2,4} Otros reportes indican que hasta el 78% de los pacientes continuarán con enfermedad activa en la edad adulta,⁵ aunque con los avances en el tratamiento en las últimas dos décadas, se espera que solamente algunos pocos pacientes presenten alteración funcional durante la infancia o en la edad adulta temprana.⁹ Para alcanzar la remisión de la enfermedad y mejorar el pronóstico, es necesario un diagnóstico temprano y en muchas ocasiones un tratamiento agresivo así como la comprensión de los detonantes ambientales y la predisposición genética.¹⁰ Lo ideal es alcanzar la remisión clínica en un tiempo de 3 a 6 meses.¹¹

El tratamiento requiere de un equipo multidisciplinario conformado por el reumatólogo pediátra, el oftalmólogo, el cirujano ortopeda, enfermeras especialistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y psicólogos.¹

El tratamiento no farmacológico es importante y debe incluir participación en actividades grupales, realización de actividades deportivas como natación y ciclismo, psicoterapia y terapia ocupacional. Se debe considerar el manejo quirúrgico para contracturas articulares irreversibles.¹

El tratamiento farmacológico se encuentra basado en las guías de tratamiento de la AIJ del American College of Rheumatology (ACR) de 2011¹² y actualizadas en 2013 para la variedad sistémica¹³, para información detallada se remite al lector a dichas guías. De manera general, el tratamiento se encuentra basado en medicación con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) principalmente el Naproxeno, Ibuprofeno e Indometacina; inyecciones de esteroides intra-articulares (Hexacetónido de Triamcinolona), particularmente en las variedades oligoarticulares; Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) sintéticos como lo son los esteroides (variedad sistémica o enfermedad poliarticular agresiva refractaria), el Metotrexato, la Leflunomida o la Sulfasalazina (en ARE); por último, se encuentran los FARME biológicos, entre los

cuales se puede encontrar los fármacos anti-TNF (Etanercept, Adalimumab), anti-CTLA4 (Abatacept), anti-IL-6 (Tocilizumab), anti-IL-1 (Anakinra, Canakinumab), en este grupo de fármacos, existen varios más que se encuentran en fase de estudio y aprobación en población pediátrica.^{1,12,13}

COMPLICACIONES EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL:

Se debe reconocer que la AIJ puede presentar manifestaciones extra-articulares dependiendo del subtipo, la gravedad y el tiempo de evolución, entre las cuales se encuentran las alteraciones generales del crecimiento (talla baja); las alteraciones localizadas del crecimiento (asimetría de las extremidades); alteraciones cutáneas y de tejidos blandos como exantemas, nódulos reumatoides cutáneos, linfedema asimétrico; enfermedad ocular como uveítis y querato-conjuntivitis seca, vasculitis secundarias, afección pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial) secundaria a la propia enfermedad y a los FARME; entre otras.¹⁴

En los últimos años se le ha dado mayor relevancia a otro grupo importante de complicaciones, el cual se encuentra conformado por las relacionadas al sistema cardiovascular.¹⁰ Debido a la supervivencia incrementada de los pacientes con enfermedades crónicas, se presentan mayores complicaciones y desafíos en la edad adulta, pudiendo ser más frecuentes las manifestaciones cardiovasculares como causa de morbilidad y mortalidad en este grupo etario.¹⁵

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV):

Generalidades:

La presencia de la AIJ puede tener implicaciones a largo plazo a nivel cardiovascular, por lo que, como ya se comentó, en los últimos años ha incrementado el interés por la presencia

de la ECV en estos pacientes.² Se encuentra bien documentado el mayor riesgo de Enfermedad de las Arterias Coronarias, Enfermedad Cerebro Vascular y Enfermedad Arterial Periférica.¹⁶ Los adultos con Artritis Reumatoide (AR) tienen 50% mayor mortalidad por ECV y desarrollo más temprana de la misma que la población sana independientemente de los factores de riesgo tradicionales, sin embargo los datos de riesgo para ECV en niños con AIJ son inconclusos debido a la falta de estudios.^{2,4,16} Mientras que en AR la principal causa de mortalidad es la ECV; en niños, esta como causa de mortalidad es menor.⁷ En este grupo etario también se ha relacionado con incremento de la morbilidad y mortalidad aunque de manera menos contundente.³ constituyendo la ECV la segunda causa de mortalidad en pacientes con AIJ en algunas series de casos.¹⁰

En los pacientes con AIJ, se ha reportado riesgo moderado de ECV, pudiéndose afectar cualquier estructura cardíaca.⁴ Documentándose el compromiso pericárdico, endocárdico o miocárdico como entidades presentes en pacientes con AIJ, siendo la más común la pericarditis hasta en un 30-36%, la cual es casi siempre leve y con pocos o ningún síntoma y que puede tener regresión espontánea, el porcentaje de pacientes que presenta manifestaciones clínicas evidentes es del 7%.¹⁰ Aunque la endocarditis y la miocarditis son raras, cuando se presentan pueden ser mortales. La afección endocárdica, puede ocasionar regurgitación mitral o aórtica hasta en el 24% de los pacientes, algunos casos requiriendo incluso corrección quirúrgica, mientras que la afección miocárdica se presenta entre el 1.2-10% de los pacientes y puede condicionar falla cardíaca.¹⁰ Otras alteraciones bien descritas en estos pacientes son la fibrosis miocárdica y pericárdica, alteraciones del ritmo, enfermedad de las arterias coronarias, lesiones valvulares, hipertensión pulmonar y falla cardíaca.¹⁰ Las alteraciones de la conducción eléctrica, son igualmente una causa significativa de morbilidad y mortalidad en esta población. La dispersión del segmento QT (intervalo QT máximo menos el intervalo QT mínimo en un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones simultáneo) es un dato temprano de arritmias ventriculares y un marcador de morbilidad y mortalidad cardiovascular y por lo tanto puede ser un marcador temprano útil.¹⁰ La dispersión de la onda P se utiliza como determinante de arritmias

supraventriculares y ayuda a predecir la fibrilación auricular (la duración de la onda P mínima menos la de la onda P máxima en un ECG de 12 derivaciones estándar).¹⁰ Las alteraciones del ritmo no han sido encontradas unánimemente en pacientes con AIJ.¹⁰

Alteraciones funcionales y aterosclerosis:

Existen distintos datos tempranos sugestivos de ECV, entre los cuales se encuentran los siguientes: valores más elevados de tensión arterial (TA) sistólica y diastólica, fracciones de eyección disminuidas incluso en rangos muy insignificantes pero que pueden ser sugestivos de miocarditis subyacente, dilatación sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, hipertensión arterial, disfunción endotelial, alteraciones de la función vascular e incremento de la velocidad del flujo al final de la diástole. Lo anterior presenta variabilidad de acuerdo al subtipo y a la duración de la enfermedad.^{2,4,10} A pesar de que rara vez la población pediátrica desarrolla ECV como tal, en estudios *post mortem*, se han encontrado depósitos lipídicos microscópicos, reacción inflamatoria y placas fibrosas en niños sin ECV aparente, indicando que la aterosclerosis inicia en etapas tempranas de la vida.⁵

La aterosclerosis se considera una alteración inflamatoria del endotelio que inicia en la infancia, y que habitualmente el grado de compromiso vascular es menor y con una progresión lenta,^{10,15,17} aunque si no es controlada contribuye al desarrollo de ECV⁴ y es una causa específica de riesgo con incremento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con AR y AIJ.^{10,15} Se le atribuyen 777,548 muertes al año con costos muy elevados.¹⁸ La Academia Americana de Pediatría (AAP) coloca a los pacientes con AIJ en el grupo de riesgo moderado para el desarrollo de aterosclerosis¹⁹ y recomienda el monitoreo habitual del perfil de lípidos en esta población.¹⁸ La función endotelial alterada es el marcador más temprano de aterosclerosis subclínica.¹⁷

Fisiopatología de la ECV en AIJ:

Los mecanismos inflamatorios en la AIJ que están implicados en el desarrollo de la ECV incluyen infiltrados de linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, monocitos, células dendríticas y células plasmáticas. Los linfocitos T-CD4 promueven respuestas inflamatorias y neovascularización. También se han encontrado niveles incrementados de moléculas proinflamatorias de adhesión con activación endotelial.^{2,3,18,19} En la AIJ, principalmente de la variedad sistémica, los niveles incrementados de IL-1, IL-6 y otras citocinas proinflamatorias, juegan un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis de manera independiente a otros factores de riesgo conocidos para ECV.^{3,17,18} Dichas citocinas proinflamatorias, inducen la expresión de ICAM-1 y la síntesis de PCR^{10,17,19} y pueden alterar la función de cualquier órgano o tejido como lo son el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hígado y el endotelio vascular propiciando cambios proaterogénicos que incluyen la disfunción endotelial, resistencia a la insulina y dislipidemia; siendo muy importantes, la presencia de estrés oxidativo, además de la activación de la cascada de la coagulación, lo cual promueve un estado procoagulante añadido a la lesión endotelial inicial mencionada previamente.^{16,20} El papel de la leptina en el desarrollo de aterosclerosis en pacientes con AIJ es controversial y objeto de estudios nuevos.¹⁵

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV) EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL:

Factores de riesgo no tradicionales:

Se ha encontrado riesgo incrementado de ECV debido a la presencia de inflamación sistémica y crónica (ya explicada en párrafos anteriores), lo que incrementa el riesgo de aterosclerosis y se considera un factor de riesgo no tradicional para el desarrollo de la misma.^{2,10,16} Otro factor de riesgo no tradicional presente en estos pacientes, es la utilización de los distintos fármacos; en este sentido, los AINE y los esteroides sistémicos se han relacionado con mayor incidencia de ECV a diferencia de los FARME sintéticos y biológicos como los anti-TNF que se han relacionado con disminución de la ECV.^{3,5}

Factores de riesgo tradicionales:

Los factores tradicionales relacionados a riesgo cardiovascular no siempre se encuentran presentes en población pediátrica pero son factores que pueden contribuir a ECV incluso en esta población y agregarse a los factores no tradicionales y así incrementar aún más el riesgo de desarrollo de ECV. La predisposición genética a ECV tiene implicación clínica.⁵ Estos factores de riesgo considerados tradicionales son más frecuentes en los pacientes con patologías crónicas incluida la AIJ.^{10,15} El tabaquismo se ha reportado en algunas poblaciones pediátricas (adolescentes) hasta en el 15.4%.^{2,5} Se ha descrito mayor prevalencia de niveles altos de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), especialmente en los pacientes con AIJ sistémica con altos índices de actividad y en pacientes con FR positivo y anticuerpos anti Péptido-Cíclico Citrulinados (anti-PCC), sin embargo los estudios no han sido unánimes en cuanto a estos hallazgos.^{2,5,15,18} Es bien conocido que el riesgo de desarrollar aterosclerosis incrementa progresivamente con el incremento de las LDL y de los TG y que por el contrario, disminuye con el incremento de las HDL,^{7,15} las LDL infiltran directamente las paredes de los vasos y son retenidas en la íntima media por componentes de la matriz, lo cual propicia varias modificaciones locales incluyendo la oxidación, que de manera secundaria disminuye los niveles de las HDL, lo que perpetúa la patogénesis de la aterosclerosis.²⁰ No hay estudios suficientes que muestren la relación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes con AIJ y la ECV, así como la asociación de Diabetes Mellitus (DM) y AIJ con la ECV en niños,² aunque se ha encontrado mayor prevalencia de sedentarismo y obesidad en esta población, lo anterior secundario al malestar general por la inflamación, la artritis, el impacto psicológico, entre otros.¹⁵ El ejercicio físico moderado ayuda a disminuir la ECV, sin embargo los niños con AIJ realizan menos ejercicio que los sanos.^{2,5}

Se ha documentado una relación directa entre dislipidemia (específicamente niveles altos de CT y de LDL y niveles bajos de HDL) y AR por mecanismos complejos secundarios al proceso inflamatorio crónico que ocasiona activación del sistema reticuloendotelial,

sedentarismo, enfermedades gastrointestinales y hepáticas, malnutrición y por la utilización de fármacos. Dicha asociación también se ha reportado en AIJ.^{9,21} La presencia de dislipidemia en AIJ es preocupante, ya que los depósitos de lípidos en la pared arterial son el elemento fundamental de la aterosclerosis (ver antes).⁹ Hayes y Patwardhan encontraron un riesgo similar de dislipidemia entre pacientes pediátricos con artritis y pacientes adultos con artritis.²² Esta asociación se encuentra principalmente en actividad elevada de la enfermedad y la mayor duración de la enfermedad.⁷

Existe evidencia considerable que sugiere que las HDL pueden ser un factor protector contra la aterosclerosis mediante efectos benéficos en los mecanismos inflamatorios y oxidativos. Sin embargo, se ha sugerido que en estados inflamatorios crónicos, su factor protector puede ser menor debido a alteraciones en el transporte del colesterol, las propiedades antioxidantes y la migración de las células endoteliales. Aunque se ha visto disminución de los niveles de HDL en niños con AIJ, no se ha estudiado profundamente la funcionalidad del mismo en estos pacientes.²³

Considerando específicamente el sedentarismo como factor de riesgo tradicional para ECV. Se ha documentado un menor nivel de actividad física en niños con AIJ que en población sana y por lo tanto, mayor incidencia de sobrepeso, obesidad e hipertensión en la infancia, adolescencia y en edades más avanzadas.¹¹ Las principales causas por la inactividad física son el temor de los padres y los pacientes, dolor y fatiga por actividad de la enfermedad.²⁴ Se ha visto que la actividad física en los pacientes con AIJ es segura y que no debe ser prohibida aunque existan datos de enfermedad activa ya que el ejercicio no exacerba la artritis.¹¹

La obesidad incrementa significativamente el riesgo a 10 años de ECV ya que este es un estado inflamatorio crónico con producción de adipocinas, el Síndrome Metabólico (SM) como tal no ha sido ampliamente estudiado.¹⁹

Se debe considerar que cada factor de riesgo presente refuerza a los otros.⁵ Existen en general pocos estudios que evalúen la incidencia de ECV en pacientes con AIJ, casi todos ellos sin intervenciones realizadas sin seguimientos a largo plazo, aunque el único estudio con seguimiento a largo plazo y que consideró los factores de riesgo tradicionales tuvo resultados no concluyentes sobre el impacto de la AIJ en el desarrollo de ECV.⁵

Breve mención de algunos estudios previos realizados sobre los factores de RCV en pacientes con AIJ:

Mani P, *et al*; estudiaron de manera comparativa y longitudinal dicha funcionalidad en una cohorte de 29 pacientes adolescentes y adultos jóvenes con AIJ, encontrando niveles más bajos de HDL en los pacientes con AIJ y diferencias estadísticamente significativas en la funcionalidad con menor actividad antioxidante de las HDL. Igualmente, midieron el grosor de la íntima media de la carótida (GIMc), sin lograr encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.²³ Así mismo, Shen CC, *et al*; realizaron un estudio longitudinal prospectivo y comparativo para evaluar los índices aterogénicos y los niveles séricos de lípidos y su asociación con los parámetros clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad en 58 niños con AIJ, así como los efectos del tratamiento. Documentándose a los 18 meses de iniciado el tratamiento, un incremento en los niveles de las HDL y del CT, pero más importante la mejoría de la relación LDL/HDL y de la relación CT/HDL, así como disminución de la PCR ultrasensible en valores estadísticamente significativos, los demás lípidos sin cambios en los pacientes que presentaban enfermedad inactiva. Lo anterior no se encontró en el grupo de pacientes que persistían con enfermedad activa.²¹

Bohr AH, *et al*; evaluaron transversalmente los niveles de las fracciones de colesterol en sangre en 210 niños con AIJ. Ningún paciente presentó alteración de los lípidos, pero encontraron correlación negativa entre las HDL y el marcador inflamatorio MRP8/14, sin haber correlación con la PCR, el JADAS-27, el tratamiento, el subtipo de AIJ o la duración de la enfermedad. El 30% de los pacientes tenían sobrepeso y el 7.6% tenían obesidad. El

17% de los pacientes eran prehipertensos y no mostraron correlación con el perfil de lípidos. Se aclara que la mayoría de los pacientes tenían actividad baja de la enfermedad y no se dividieron a las AIJ por subtipo para el análisis de dichos resultados.⁹

Un estudio de 82 niños en Amsterdam, Holanda, encontró que solamente el 4% de los pacientes con AIJ realizaban al menos 1 hora de actividad física por día a comparación del 16% del grupo control, concluyendo que los niños con AIJ fueron más sedentarios, la actividad física fue menor en los pacientes con mayor actividad de la enfermedad al igual que en invierno y fue mayor en verano.¹¹ Igualmente en Dinamarca, se evaluó la actividad física específicamente en niños con AIJ con actividad moderada a grave, llegando a conclusiones similares, con menor actividad física en el grupo de AIJ frente al grupo control, es interesante recalcar que no encontraron diferencias significativas entre mayor o menor actividad física comparando a los pacientes con AIJ con enfermedad inactiva contra enfermedad activa, tampoco se encontraron diferencias entre los subtipos de AIJ y los patrones de actividad física.¹¹

Jednacz, evaluó el RCV de acuerdo al IMC y al porcentaje de grasa corporal en 30 niños con AIJ, encontrando menor IMC y mayores niveles de IL-6, sin diferencias en el perfil de lípidos, los valores de PCR y del GIMc en los pacientes con AIJ comparados con el grupo control, aunque sí se encontraron mayores niveles de PCR en pacientes con enfermedad activa, sin encontrar diferencias entre la variedad oligoarticular contra la poliarticular.¹⁹ En otro estudio, Glowinska-Olszewska B, *et al*; investigaron la relación entre obesidad y los factores de RCV tradicionales en 58 pacientes con AIJ, encontrando obesidad en 22% de los pacientes, con mayores niveles de TNF- α , menor Dilatación Mediada por Flujo (DMF) y mayor GIMc e Índice de Masa del Ventrículo Izquierdo (IxMVI) en pacientes obesos comparados con los no obesos, sin encontrar diferencias en los niveles de adiponectina ni entre los otros factores de RCV tradicionales.²⁵

MÉTODOS DE MEDICIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL:

La evaluación de la ECV subclínica mediante métodos objetivos, no invasivos y validados, ocupa un lugar importante de la evaluación integral de la población con RCV incrementado.⁴ Es difícil evaluar el riesgo de ECV en los pacientes con AIJ debido a que se trata de una enfermedad muy heterogénea, con muchas diferencias en el espectro clínico entre los diferentes subtipos. Por lo tanto, se debe considerar que la inflamación sistémica puede no estar presente entre los diferentes subtipos y que la ECV significativa puede presentarse solamente en aquellos con inflamación persistente, además de que la ECV puede manifestarse hasta la edad adulta y no durante la infancia o adolescencia como ya se comentó,² aunque a pesar de esto, en la mayoría de los pacientes existe evidencia de inflamación crónica y por lo tanto riesgo de aterosclerosis, con diferentes perfiles de riesgo dependiendo del subtipo.¹⁵ La interacción entre los factores de riesgo tradicionales para la ECV, la exposición a medicamentos y la inflamación crónica predisponen a aterosclerosis temprana en este grupo de pacientes, la cual se ha podido documentar hasta en un 30% de dicha población en estudios *post mortem*, siendo probablemente la de mayor riesgo la AIJ sistémica, pero aún existen pocos estudios al respecto.^{3,15} Se ha publicado en diversos estudios la correlación entre el incremento en GIM carotídea con la cronicidad de la inflamación, aunque específicamente en AIJ no ha sido abordada extensamente.²⁶

La evaluación de la enfermedad arterial subclínica ha recibido mayor atención en los últimos años y se han diseñado diferentes métodos para realizar dicha evaluación,²⁷ se pueden encontrar estas alteraciones mucho tiempo antes de las manifestaciones cardíacas bien establecidas y es importante detectarlas para iniciar un tratamiento preventivo.¹⁰ El incremento del grosor arterial es considerado como la principal causa de la elevación de la presión sistólica y se ha encontrado como un predictor de riesgo de ECV, específicamente enfermedad coronaria e infartos y mortalidad, de manera que la reducción de dicho grosor, se correlaciona con disminución de la incidencia de ECV.^{27,15} La

medición del GIMc o GIM de la aorta, la DMF de la arteria braquial y la Velocidad de Onda de Pulso (VOP), se han validado como mediciones no invasivas y eficaces para estimar el RCV temprano y proveen información de las propiedades mecánicas del árbol arterial, encontrándose las tres validadas para dicho propósito y siendo la última la más sencilla de realizar.^{2,3,5,15,27} Como ya se comentó, la lesión endotelial es un evento inicial importante en el desarrollo de la aterosclerosis y por lo tanto la medición de la función endotelial sirve como marcador de dicho proceso patológico, específicamente con las técnicas no invasivas de ultrasonido vascular de la arteria braquial en condiciones de DMF después de hiperemia reactiva (vasodilatación endotelio-dependiente) y en respuesta al trinitrato de glicerol (vasodilatación endotelio-independiente).¹⁵ Otras pruebas no invasivas utilizadas para medición del RCV en AIJ son la Calcificación de la Arteria Coronaria (CAC), el IxMVI, el Índice de Aumentación (IxA), la distensibilidad arterial, el péptido natriurético plasmático y la troponina T.⁵

MARCADORES SUBCLÍNICOS DE DAÑO A ÓRGANO BLANCO:

Grosor de la Íntima-Media de la carótida:

Décadas de alteraciones silentes en la pared arterial preceden los eventos cardiovasculares, las cuales reflejan enfermedad aterosclerótica avanzada. La medición del GIMc por radiofrecuencia es una técnica no invasiva que se ha convertido en uno de los mejores métodos para la detección de estadios tempranos de enfermedad aterosclerótica, además de ser de aplicación rápida, disponible, altamente reproducible y con mejor resolución que otras técnicas similares (Ejemplo, técnica B-Mode). Se ha demostrado que el incremento en el GIMc está correlacionado con el aumento de la masa ventricular izquierda y con el riesgo de detectar pacientes con estenosis de arterias coronarias con oclusión >70%.²⁸⁻³⁰

El engrosamiento de la íntima-media es considerado factor de riesgo independiente debido a que comparte mecanismos en común tanto para el inicio como para la

progresión de la enfermedad cardiovascular, y se considera representativo del riesgo cardiovascular global y de enfermedad coronaria.³¹

La pared arterial normal está compuesta por dos interfaces acústicas; la transición entre la sangre y la íntima, y la transición entre la media y la adventicia. La distancia entre esas dos interfaces acústicas es la definición de GIMc. La señal promedio proveniente del transductor se convierte en mediciones del software del sistema de ecocardiografía. El cálculo de GIMc es una evaluación del promedio temporal de las señales de radiofrecuencia recibidas en el ciclo cardiaco, obteniendo un valor promedio con los ciclos cardiacos subsecuentes para mejorar la precisión.^{30,32}

El incremento del GIMc está asociado con HAS, DM, tabaquismo, obesidad y dislipidemia. El principal objetivo de utilizar esta técnica es la detección subclínica de enfermedad vascular en las fases más tempranas en pacientes con factores de riesgo, pero también es útil para monitoreo de su progresión en pacientes con factores de riesgo no controlados y de eficacia terapéutica.³³

RIGIDEZ ARTERIAL:

Velocidad de Onda de Pulso:

La VOP es la velocidad con la que la sangre se propaga en la aorta y las grandes arterias consideradas como de capacitancia. El método no invasivo para medirla, que cuenta con mayor validación y aceptación es la Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral (VOPcf). Se determina la velocidad a la que viaja la onda generada con cada sístole cardiaca, tomando en cuenta el retardo (Δt , tiempo de tránsito) de esta entre la arteria carótida y la femoral. Generalmente se toma en cuenta la distancia recorrida por la onda como la distancia superficial entre los dos sitios de medición. La VOPcf se calcula con la siguiente fórmula: $D(\text{metros})/(\Delta t(\text{segundos}))$.³⁴

La VOP depende de la rigidez arterial en el sitio de medición. Está determinada por la elasticidad de la pared arterial (E), geometría (grosor: h, radio: r) y densidad de la sangre

(p)b. En general son varios los métodos para obtener una medición adecuada y ésta depende del equipo que se utilice; los más comunes incluyen la medición de la distancia entre el hueco supraesternal y el sitio de medición carotídea restando el resultado a la distancia medida entre el sitio de medición carotídeo y el de medición femoral o la medición exclusiva de la distancia entre el sitio de medición carotídeo y femoral o entre el hueco supraesternal y el sitio de medición carotídea, en ocasiones multiplicando los resultados por un factor de corrección. Para obtener un resultado adecuado, además de la correcta medición de la distancia entre los puntos de medición, es importante tener un buen control de calidad de la forma de la onda de pulso utilizada para la medición, en especial porque la forma de la onda de pulso varía con la posición del transductor y con la presión aplicada a la arteria medida. Por último, se requiere estabilidad en la presión y posición del transductor por al menos 10-15 segundos. El sujeto debe mantenerse en posición supina por 10-15 minutos previo a la medición para alcanzar la condición basal fisiológica del paciente. La presión arterial debe tomarse de forma adecuada en cuestión de minutos de la toma de la VOP. Esto es importante ya que la VOP depende de la presión de distensión en el árbol arterial (presión sistólica o media) y por lo mismo la VOP es dependiente de la presión arterial al momento de la toma.³⁴

La VOP puede ser medida por varios dispositivos, los que utilizan la tonometría, que son Complior System®, SphygmoCor System® y Pulse Pen®, éste último analiza la onda de pulso arterial a nivel carotídeo y femoral y las relaciona con un electrocardiograma simultáneo. Mide la diferencia de tiempo entre el QRS con la onda de pulso carotídea y femoral. Si no se dispone de equipos automatizados se puede calcular la VOP utilizando un doppler vascular acoplado a un trazo electrocardiográfico en cualquier equipo de ultrasonido y hacer las mediciones en forma similar a lo realizado con el Pulse Pen.

De los marcadores de enfermedad arterial, la rigidez arterial ha demostrado ser útil para valorar riesgo cardiovascular. De los diferentes métodos que evalúan la rigidez arterial, la VOPcf se considera como el estándar de oro, debido a su fácil determinación y reproducibilidad y alta confiabilidad, además de tener evidencia que la asocia con la enfermedad cardiovascular en forma independiente de los factores riesgo tradicionales.

La VOP también se calcula por el método oscilométrico y algoritmos matemáticos, que no utilizan tonometría, siendo los más utilizados los dispositivos japoneses (Omron VP 1000) y el BP Lab de manufactura soviética.³⁴

En el proyecto EDIVA se determinaron la relación entre las mediciones de VOPcf y RCV a largo plazo en la población general. Se incluyeron a 2,200 portugueses con edad de 46.33 ± 13.76 años, se clasificaron como aumento de la VOP a aquellos con valores arriba de la percentil 95. Se dio seguimiento para eventos cardiovasculares (EVC, IAM, angina inestable, enfermedad arterial periférica, revascularización o insuficiencia renal). La VOPcf fue mayor en los individuos con eventos cardiovasculares ($11.6 \pm .13$ vs 10.01 ± 2.01 m/s, respectivamente, $P=0.001$). Después de ajustarlo para otros factores de riesgo encontró un RR para evento cardiovascular de 4.8 (95% IC, 2.4-9.9, $P<0.001$) en los sujetos con VOPcf elevada.³⁵

Breve mención de algunos estudios previos realizados sobre métodos de medición de la enfermedad arterial:

La evidencia científica ha sido controversial en este sentido.

Ungprasert P, *et al*; realizaron un meta-análisis investigando la asociación entre AIJ y ECV con 2 artículos de cohortes, retrospectivos, con 3,105 pacientes con AIJ y 5 cohortes en total, encontrando mayor riesgo de ECV en pacientes con AIJ, con valores estadísticamente significativos. Siendo los factores de riesgo a tener en cuenta el estado inflamatorio crónico y la utilización crónica de AINE.¹⁶

Ilisson J, *et al*; evaluaron el GIMc y los parámetros de elasticidad arterial en 39 pacientes con AIJ al momento del diagnóstico y su correlación con el subtipo de la AIJ, encontrando diferencias significativas en las HDL más bajas, GIMc más alto en el grupo de pacientes con AIJ sin dividirlos de acuerdo al subtipo de AIJ aunque la mayoría eran pacientes con enfermedad oligoarticular y ninguno de los pacientes tenía FR positivo, concluyendo que incluso al diagnóstico inicial existen cambios compatibles con aterosclerosis.⁴

Por su parte, Sozeri B, *et al*; documentaron aumento estadísticamente significativo en la VOPcf y del IxA, así como valores más altos de LDL, VLDL, IMC, TG y más bajos de HDL aunque sin significancia estadística específicamente en niños con AIJ sistémica, mayormente en enfermedad activa.³

Recientemente, Picarelli MM, *et al*; evaluaron a 24 pacientes con AIJ poliarticular con FR positivo y con FR negativo y con AIJ oligoarticular persistente y extendida, hallando la VOP incrementada en pacientes con AIJ.²⁷

En un estudio muy completo, Ahmad HS, *et al*; evaluaron comparativamente la presencia de aterosclerosis subclínica y falla cardíaca subclínica en 50 pacientes con AIJ sin manifestaciones de ECV y los factores de riesgo asociados. Midieron el IMC, la VSG, la PCR, la IL-6, el TNF- α , la DMF de la arteria braquial y el GIMc. Encontraron valores más elevados de TA sistólica y diastólica, así como valores más elevados de PCR, IL-6 y TNF- α , al igual que mayor DMF y GIMc con fracción de eyección disminuida en los pacientes con AIJ. Concluyéndose falla cardíaca subclínica, principalmente en pacientes con enfermedad activa y específicamente de la variedad de AIJ sistémica.¹⁷

Abbas SF, *et al*; evaluaron comparativamente el compromiso cardíaco en 23 pacientes con AIJ utilizando Doppler de color. Encontraron mayores niveles de TA sistólica y en cuanto a los hallazgos ecocardiográficos, no se encontraron alteraciones en el grupo control y en los pacientes con AIJ, 5 presentaron pericarditis leve, 1 presentó afección de la válvula aórtica y 4 presentaron afección de la válvula mitral. La VOP fue mayor en los pacientes con AIJ, al igual que mayor incremento en la dimensión sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, hipertrofia leve del ventrículo izquierdo, así como disminución de la velocidad del tejido miocárdico y de las válvulas cardíacas, todo lo anterior relacionado a mayor actividad de la enfermedad.³⁶

Por último, en un estudio interesante, Pathwardhan A, *et al*; compararon de manera retrospectiva la prevalencia de dislipidemia entre AR y osteoartritis (OA), entre AIJ y artritis reactiva (ARe) y entre la artritis del adulto y la pediátrica en pacientes con peso normal. Se incluyeron 82 pacientes adultos y 32 pediátricos. Se encontró mayor prevalencia de dislipidemia, específicamente alteraciones de las LDL y del CT en los pacientes con AR vs OA y en los pacientes con AIJ vs ARe, no encontrando diferencias significativas en el resto del perfil de lípidos. Se encontró mayor alteración de los TG y de las HDL en los pacientes femeninos que en los masculinos. Así como mayor alteración de la relación CT/HDL, LDL, TG, VLDL en pacientes pediátricos no obesos que en adultos no obesos, aunque el tiempo de ayuno fue menor en niños (8 horas) que en adultos (12 horas). No encontraron significancia estadística en los pacientes FR y anti-PCC positivos contra los negativos. Los pacientes que reciben terapia biológica, tienen menor alteración de CT y VLDL.¹⁸

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ECV EN AIJ:

El diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano con FARME sintéticos y biológicos es crucial para prevenir el daño cardiovascular a largo plazo y lograr un buen desenlace funcional y físico.¹⁰ Igualmente se ha documentado mejoría de los índices aterogénicos con FARME sintéticos y biológicos y las alteraciones en el perfil de lípidos.²¹ Mucha bibliografía sugiere que el tratamiento debe instaurarse de manera temprana y ser agresivo para poder prevenir los factores adversos de la AIJ, principalmente la ECV.⁹ En cuanto a los FARME sintéticos, el Metotrexato, la Hidroxicloroquina y el Micofenolato de Mofetilo se han relacionado con disminución de la aterosclerosis, por el contrario, la Azatioprina se ha relacionado con incremento del riesgo de la misma.^{15,18} Específicamente hablando de los FARME biológicos anti-TNF, se ha correlacionado su utilización con incremento de los niveles de HDL y disminución del índice aterogénico,^{7,15} lo cual ha sido más estudiado en el empleo de Etanercept, que ha demostrado en pacientes adultos la

disminución del GIMc y disminución de los reactantes de fase aguda y de las citocinas proinflamatorias.²⁰ Es probable que los biológicos anti-linfocitos B tengan igualmente efecto benéfico en la regresión de la aterosclerosis en pacientes con enfermedades reumáticas, mientras que el papel de otros biológicos aún se encuentra en estudio.¹⁵ El beneficio de la medicación hipolipemiente en esta población es controversial.¹⁵ Entre las medidas terapéuticas no farmacológicas, es muy importante la promoción de la actividad física regular y de ser posible adherirse a programas de ejercicio o deportes formales y en los pacientes que esto no sea posible, deben realizar ejercicios adaptados a sus condiciones, incrementando la intensidad de acuerdo a su tolerancia.^{15,24} Otra medida no farmacológica de importancia es una nutrición adecuada con una dieta balanceada.¹⁵ En los pacientes con hábito tabáquico, este debe ser suprimido.¹⁵

Algunos pacientes son candidatos a tener un seguimiento estricto y regular con un cardiólogo pediatra¹⁰ y recibir un monitoreo estrecho de la modificación de factores de RCV para disminuir la morbilidad y mortalidad por esta causa.²³ Siendo la vigilancia estrecha de la TA y la glucosa sérica uno de los parámetros a vigilar estrictamente, especialmente en los pacientes con TA limítrofe en rangos superiores, en aquellos que reciban tratamiento esteroideo, en los que tengan sobrepeso u obesidad y en los que existan antecedentes de DM tipo 2 en la familia.¹⁵ El perfil de lípidos debe ser medido al inicio de la enfermedad con mediciones seriadas posteriormente de acuerdo a las condiciones globales del paciente.¹⁵

Breve mención de algunos estudios previos realizados sobre el seguimiento y el tratamiento de niños con AIJ y ECV:

Hablando del seguimiento a corto plazo, Breda L, *et al*; estudiaron prospectivamente la presencia de cambios ateroscleróticos tempranos en relación a la inflamación y el estado oxidante-antioxidante en 38 niños pre-púberes con AIJ para establecer el beneficio potencial después de un año de tratamiento. Encontraron con significancia estadística valores mayores de CT, TG y LDL en pacientes con AIJ, niveles más elevados de TA y mayor

GIMc, encontrando disminución significativa de todos estos parámetros después de 12 meses de tratamiento y finalmente mayor mejoría en los pacientes que requirieron tratamiento con Etanercept específicamente, los cuales en un principio fueron los pacientes con enfermedad más agresiva.²⁶

Por otro lado, De Sanctis S, *et al*; evaluaron el efecto del Etanercept en el perfil de lípidos y los marcadores de estrés oxidativo después de un año de tratamiento en 30 pacientes con AIJ. Encontrando reducción significativa del JADAS-27, disminución de los reactantes de fase aguda, mejoría del perfil de lípidos y disminución de los marcadores de estrés oxidativo y de las citocinas proinflamatorias posterior a tratamiento con Etanercept, siendo esto evidente a los 6 meses de tratamiento y más claro a los 12 meses de tratamiento.²⁰

En cuanto al seguimiento a largo plazo y a la respuesta de los factores de RCV al tratamiento médico. Yeh KW, *et al*; estudiaron longitudinalmente durante 6 años la relación entre los niveles séricos de lípidos y el índice aterogénico así como su asociación con los parámetros clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ. Encontraron que la AIJ activa se relaciona con factores proaterogénicos y dislipidemia, pero con disminución de los leucocitos, plaquetas, PCR, TG y la relación TG/HDL, CT y LDL e incremento de la hemoglobina y las HDL estadísticamente significativos después de 12 meses de tratamiento con Etanercept. Sin embargo, la muestra de este estudio fue pequeña.⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Idiopática Juvenil es la enfermedad reumática crónica más común en la infancia, de etiología no bien dilucidada y que ocasiona gran morbilidad y alteración de la calidad de vida de los niños y adolescentes.

Esta patología se presenta en todo el mundo y por lo tanto, existen múltiples Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad, tanto sintéticos como biológicos, así como guías y recomendaciones para su tratamiento adecuado. Sin embargo en la práctica clínica existe, en muchas ocasiones, discrepancia entre el esquema de tratamiento utilizado y las recomendaciones internacionales e incluso discrepancia entre los tratamientos otorgados por los diferentes facultativos. Debido a la elevada repercusión que esta patología tiene en la calidad de vida y en la morbilidad de los pacientes que la padecen, los médicos de los distintos niveles de atención, pero particularmente los concernientes al área de la Reumatología, deben estar bien capacitados sobre el diagnóstico y tratamiento de esta entidad patológica así como de sus complicaciones a corto y largo plazo, lo cual no siempre es así.

Es bien conocido que una de las complicaciones propias de la enfermedad más importantes y con mayor repercusión en la mortalidad, son las que implican el sistema cardiovascular. En adultos, estas complicaciones han sido extensamente estudiadas y prácticamente siempre son consideradas en la práctica clínica diaria. Lo anterior, no es el caso en los servicios de salud pediátricos, en donde hay mucha menor cantidad de estudios al respecto y en donde no siempre se tienen en cuenta en la práctica clínica diaria, ya que las complicaciones más peligrosas no alcanzan su desenlace en esta etapa sino que se presentan en la edad adulta. Dichas complicaciones potencialmente mortales, pueden ser prevenidas si se diagnostican y tratan de manera oportuna durante la edad pediátrica.

No existen a nuestro conocimiento, hasta el momento estudios que valoren las alteraciones cardiovasculares tempranas en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en nuestro país. Tomando en cuenta las características especiales de nuestra población, debido al mestizaje mexicano, a la cultura alimentaria, el sedentarismo, así como la alta prevalencia de obesidad infantil y del adulto en nuestro medio. De lo anterior, surge la importancia y la trascendencia de realizar un estudio bien diseñado y que tenga un valor significativo en aras de conocer el estado de riesgo cardiovascular en nuestra población, específicamente la medición del Grosor de la Íntima-media de la carótida y del perfil de lípidos de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil y de esta manera poder crear acciones preventivas y terapéuticas en esta población con enfermedades crónico degenerativas de etiología reumática.

Existen en nuestro hospital al momento actual 98 pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de diferentes edades y con distinto tiempo de evolución, de los cuales la mayoría se encuentran en manejo con FARME sintéticos y algunos otros con tratamiento combinado con FARME sintéticos y biológicos. Sin embargo, no conocemos cuál es la prevalencia de dichas alteraciones que incrementan el riesgo cardiovascular.

Por todo lo mencionado, surge la siguiente pregunta:

¿Existe diferencia en las características hemodinámicas y rigidez arterial entre los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, comparadas con niños sin Artritis Idiopática Juvenil?

JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con AIJ constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo, algunas series reportándose hasta en un tercio de los pacientes, especialmente si la variedad de la Artritis Idiopática Juvenil es agresiva, si el tiempo de evolución de su enfermedad es mayor o si el control es malo; estas complicaciones, de no ser detectadas y tratadas de manera temprana, pueden repercutir en la calidad de vida, funcionalidad y mortalidad de los pacientes en etapas tempranas e intermedias de la vida adulta.

La realización del presente estudio es muy importante porque servirá de base para conocer la epidemiología de estas alteraciones en nuestro medio, así como para el tratamiento especializado y oportuno y por lo tanto prevención de complicaciones más graves a mediano y largo plazo en esta población pediátrica.

En nuestro país, no contamos con estudios sobre este tema que nos orienten acerca de la frecuencia del mismo y las diferencias que podrían existir con respecto a otras poblaciones estudiadas en los últimos años, ya que se espera que la incidencia y gravedad pudieran variar por factores como el mestizaje mexicano, los malos hábitos alimenticios y la vida sedentaria de la mayoría de la población pediátrica de nuestro medio. Por lo tanto, tampoco se cuenta con guías o algoritmos de diagnóstico y tratamiento de este tipo de complicaciones, los cuales de existir, serían de gran utilidad para la práctica clínica en nuestro país.

Al término del estudio, se pretende conocer la salud cardiovascular mediante la realización de las principales mediciones hemodinámicas para estimación de riesgo cardiovascular y la presencia de los factores de riesgo tradicional en los pacientes de nuestra unidad, y por lo tanto, cuáles de ellos tienen mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares en la edad adulta. Se espera con lo previo, prevenir

dichas complicaciones y mejorar su calidad de vida a largo plazo, mejorando la calidad de atención médica otorgada por el hospital.

El presente estudio es totalmente realizable ya que requiere únicamente de estudios de laboratorio ordinarios que se efectúan de manera rutinaria en el hospital, además de los estudios hemodinámicos, los cuales son métodos no invasivo de fácil y rápida realización.

Los datos encontrados se difundirán en el Congreso Mexicano de Reumatología y se publicarán en una revista internacional de la especialidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar las características hemodinámicas y rigidez arterial entre pacientes con Artritis Idiopática Juvenil y niños sin Artritis Idiopática Juvenil.

Objetivos específicos

- Comparar el Grosor de la Íntima-Media de la carótida entre pacientes con AIJ y niños sin AIJ.
- Comparar la distensibilidad de la arteria carótida entre pacientes con AIJ y niños sin AIJ.
- Comparar la presencia de placa ateromatosa en la arteria carótida entre pacientes con AIJ y niños sin AIJ.
- Comparar la Velocidad de la Onda de Pulso carótido-femoral entre los pacientes con AIJ y niños sin AIJ.
- Comparar el Índice de Aumentación y la presión de pulso entre los pacientes con AIJ y niños sin AIJ.

Objetivos secundarios

- Comparar las concentraciones de lípidos entre grupos.
- Comparar las concentraciones de glucosa de ayuno entre grupos.
- Comparar las cifras de presión arterial entre grupos.
- Comparar parámetros antropométricos entre grupos.
- Comparar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales entre grupos.
- Establecer si existe asociación entre las mediciones hemodinámicas y los distintos factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con AIJ.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

Las características hemodinámicas y rigidez arterial en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil son diferentes, al compararlos con niños sin AIJ.

Hipótesis alterna:

Las características hemodinámicas y rigidez arterial en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil son iguales, al compararlos con niños sin AIJ.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio transversal analítico.

Tiempo y Lugar:

El estudio se realizó en un periodo de tiempo de 6 meses, comprendido de agosto de 2018 a enero de 2019 en pacientes con AIJ de acuerdo a la clasificación ILAR de 1997.⁵ Se incluyeron pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (UMAE/HP/CMNO) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara, Jalisco, México.

Definición del universo:

El universo lo conformaron todos los pacientes con AIJ mayores de 6 años de edad que acuden a la consulta externa de la UMAE/HP/CMNO, además del grupo control conformado por pacientes de base hospitalaria sin diagnóstico de AIJ ni de otras patologías inflamatorias crónicas.

Selección de la población:

Se evaluó a todos los pacientes que aceptaron ser incluidos y que cumplieran con los criterios de inclusión, con edad de 5 a 16 años con diagnóstico de AIJ en cualquiera de sus variedades (62 pacientes) que acuden a la consulta externa de la unidad con el diagnóstico ya comentado, sin distinción de género. El rango de edad se seleccionó debido al transductor del equipo con el que se realizaron las mediciones, el cual no es útil para otorgar una medición fidedigna en niños menores de 5 años de edad.

Definición de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS
Artritis Idiopática Juvenil	Grupo heterogéneo de artritis inflamatorias crónicas que inician antes de los 16 años de edad ² y que duran más de 6 semanas de evolución, sin causa aparente. ³	Grupo heterogéneo de artritis inflamatorias crónicas que inician antes de los 16 años de edad ² y que duran más de 6 semanas de evolución, sin causa aparente. ³	Independiente	Cualitativa nominal	Sistémica. Oligoarticular (persistente y extendida). Poliarticular (FR positivo y FR negativo). Artritis relacionada a Entesitis. Psoriásica. Indiferenciada.
Índice de Masa Corporal	Medida que asocia el peso de una persona con su talla o estatura. ¹⁰	Medida que asocia el peso de una persona con su talla o estatura. ¹⁰	Independiente	Cuantitativa discreta	Bajo peso (P<5). Peso normal (P5-85). Sobrepeso (P85-95). Obesidad (P>95).
Obesidad central	Cuando la grasa abdominal es igual o superior a 130 cm. ³	Perímetro de la cintura por arriba de la percentila 95 para la edad y sexo.	Independiente	Cualitativa nominal	Sí. No.
Enfermedad cardiovascular manifiesta	Conjunto de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos. ¹⁰	Infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral. ¹⁰	Independiente	Cualitativa nominal	Sí. No.
Dislipidemia	Alteración de los niveles de lípidos en la sangre. ¹⁰	Alteración de los niveles de lípidos en la sangre. ¹⁰	Independiente	Cuantitativa continua	TG>150. CT>200. HDL<50 (mujeres).

					HDL<40 (hombres). LDL>100.
Hiperglucemia	Niveles elevados de glucosa en sangre.	Niveles de glucosa >100 mg/dL en sangre.	Independiente	Cuantitativa continua	Valor en mg/dL.
Hipertensión Arterial Sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por incremento continuo de las cifras de presión sanguínea por encima de los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	Cifras de tensión arterial por arriba de la percentila 95 para la edad y el sexo.	Independiente	Cualitativa nominal	Sí. No.
Grosor de la Íntima-Media	Espesor de la sumatoria de las capas íntima y media de la pared arterial. ³⁷	Promedio del espesor de la sumatoria de las capas íntima y media de la pared arterial en 3 determinaciones diferentes a cada lado. ³⁷	Dependiente	Cualitativa nominal	Normal. Incrementada.
Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral	Velocidad a la que viaja el impulso parietal de la arteria carótida a la femoral, generado por el volumen sanguíneo expulsado por el corazón durante la sístole. ³⁴	Velocidad que tarda en transitar la onda de pulso entre dos territorios arteriales, carótida/femoral, expresado en metros por segundo (m/s). ³⁴	Dependiente	Cuantitativa continua	>10 m/s. < 10 m/s.
Distensión	Medición del diámetro de la arteria carótida. ³⁷	Medición del diámetro de la arteria carótida. ³⁷	Dependiente	Cualitativa nominal	Normal. Incrementada.
Distensibilidad	Capacidad máxima de distensión del diámetro de la arteria carótida (elasticidad). ³⁷	Capacidad máxima de distensión del diámetro de la arteria carótida (elasticidad). ³⁷	Dependiente	Cualitativa nominal	Normal. Incrementada.
Placa ateromatosa	Presencia de depósitos de tejido lipídico e inflamatorio en la pared de una arteria. ⁵	Presencia de depósitos de tejido lipídico e inflamatorio en la pared de una arteria detectado por técnicas de imagen. ⁵	Dependiente	Cualitativa nominal	Sí. No.
Actividad de la Enfermedad	Grado de actividad de la enfermedad de base. ⁸	Grado de descontrol de la enfermedad de base, de	Independiente	Cuantitativa discreta	Inactivo. Actividad leve.

		acuerdo al JADAS-27. ⁸			Actividad moderada. Actividad alta.
Tratamiento médico	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es el alivio o la curación de las enfermedades o síntomas.	Conjunto de medios farmacológicos utilizados para el control de la AIJ.	Independiente	Cualitativa nominal	AINE. FARME sintéticos. FARME biológicos.
Sedentarismo	Modo de vida de las personas que no realizan ejercicio físico. ¹⁰	Realización de menos de 1 hora diaria de actividad física. ¹⁰	Independiente	Cualitativa nominal	Sí. No.
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Consumo de tabaco en cualquiera que sea su cantidad.	Independiente	Cualitativa nominal	Sí. No.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual.	Tiempo en días, meses y años que una persona ha vivido desde que nació, hasta el momento del estudio, registrado en la ficha de identificación. En este caso se clasificará de acuerdo a etapas de la vida.	Independiente	Cuantitativa continua	Escolar (6 años -12 años). Adolescente (12 años - 17 años).
Sexo	Caracteres sexuales que distinguen a un hombre de una mujer.	Caracterización física para distinguir a un hombre y una mujer registrado en el expediente clínico.	Independiente	Cualitativa nominal	Femenino. Masculino.

Cálculo del tamaño de muestra:

La muestra fue no probabilística, por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes de 5 a 16 años con AIJ en cualquiera de sus subtipos tratados en la unidad (92 pacientes).

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes con diagnóstico de AIJ en cualquiera de sus variedades.
- 2.- Pacientes de base hospitalaria (hospitalización o consulta externa) que no tengan AIJ ni otras patologías inflamatorias crónicas, genéticas o hiperlaxitud articular.
- 3.- Que reciban su tratamiento exclusivamente en la UMAE/HP/CMNO del IMSS.
- 4.- Que tengan de 5 a 16 años de edad.
- 5.- De uno u otro género.

Criterios de no inclusión:

- 1.- Que lleve tratamiento en otra unidad médica.
- 2.- Quienes fueran menores de 5 años de edad.
- 3.- Pacientes con otros tipos de artritis, enfermedades reumáticas u otras enfermedades inflamatorias crónicas, genéticas o hiperlaxitud articular.
- 4.- Que los datos en el expediente clínico no permitan obtener la información sobre tratamientos previos recibidos u otras patologías concomitantes.
- 5.- Que hayan abandonado el tratamiento.
- 6.- Que no hayan aceptado ingresar al estudio.

Lugar donde se realizó el proyecto:

Se realizó de manera prospectiva con pacientes registrados hasta la fecha del inicio del estudio en el HP/UMAE/CMNO perteneciente al IMSS, el cual es un hospital de tercer nivel, con un área de influencia del Occidente y Norte del país, principalmente los estados de Jalisco, Michoacán, Nayarit, Sinaloa, Colima, Sonora, Baja California y Baja California Sur.

Métodos y procedimientos:

Se dividió a los pacientes en 2 grupos. El primer grupo constó de los pacientes de 5 años de edad o mayores, con AIJ en cualquiera de sus subtipos, y un grupo control, el cual estuvo conformado con pacientes de base hospitalaria que no cursen con AIJ y que tampoco tengan otras patologías inflamatorias crónicas, genéticas o hiperlaxitud articular. El grupo control fue pareado por edad y género (± 1 año).

A los pacientes de los dos grupos se les interrogó sobre los niveles de actividad física, hábitos tabáquicos y se les realizó las siguientes mediciones:

Clínicas: Frecuencia cardíaca, TA con medición braquial con un mango que abarca dos tercios de la longitud del brazo, posterior a 10 minutos de reposo, se midió en 3 ocasiones y se calculó el promedio de las mismas, somatometría completa con IMC (kg/m^2), medición de la cintura y relación cintura/cadera y se percentiló de acuerdo a su edad.

De laboratorio: Se tomaron 10 ml de sangre mediante punción en vena periférica (antecubital) para medición de glucosa, creatinina, perfil de lípidos completo (CT, TG, HDL, LDL, VLDL), VSG, PCR, medidos mediante técnicas automatizadas, convencionales. Para los cuales se les solicitó un ayuno de 12 horas. Se utilizó la fórmula de Friedwald para las LDL: $\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TG}/5$.

Estudios hemodinámicos no invasivos:

Grosor de la Íntima-Media de la carótida: Realizado por un experto en el área (siempre el mismo), el cual no conocía el diagnóstico del niño a evaluar, las mediciones se realizaron posterior a un reposo en decúbito supino durante 10 minutos, con la cabeza extendida y girada levemente al lado contrario de la arteria evaluada y durante la medición se les solicitó a los pacientes que no hablen, se ejecutó siempre por las mañanas. Las medidas se realizaron en la arteria carótida común después de la evaluación de una sección longitudinal de 10 mm a 1 cm de distancia de la bifurcación. Las mediciones se realizaron en la pared distal en las proyecciones posterior, anterior y lateral. La puntuación de desviación estándar para la GIMc para cada sujeto se calculó utilizando la normativa de valores de acuerdo a la altura de Jourdan *et al*, en ambas carótidas. El promedio del GIMc

se dio en mm y se obtuvo de 3 mediciones tomadas 1 cm antes de la bifurcación de la carótida común de ambos lados.²⁹ Se les solicitó no consumir fármacos vasoactivos o cafeína 12 horas antes de la evaluación. El equipo que se utilizó fue el ecógrafo Imagic Maestro (Kontron medical). Transductor lineal.

Eco-doppler vascular: El método para medir el GIMc fue por radiofrecuencia utilizando el software incluido en el equipo Esaote® MyLabOne. La medición se hizo en la pared posterior a 1 cm del bulbo carotideo, considerando la medición válida cuando la desviación estándar, de las mediciones sea menor a 10 μ m. El eco-doppler vascular se realizó por el mismo operador.

Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral: también fue medida por un experto en el área, quien fue el único operador para la tonometría por aplanamiento, se dio un reposo previo del paciente de 10 minutos, se le indicó no consumir cafeína durante 12 horas previas a la medición, así como no fumar ningún cigarrillo 12 horas previas al estudio y se les indicó desayunar ligero. La medición de la VOP se llevó a cabo mediante el sistema tonométrico PulsePen® (Diatecne, Milán, Italia), se realizó con el paciente en decúbito supino, se indicó al paciente no hablar y moverse lo menos posible durante el estudio. Se inició el estudio con el análisis de la onda de pulso a nivel de la arteria carótida por 15 segundos. El índice de operador debía ser mayor al 70% para considerar que era un análisis aceptable, de lo contrario se realizó nuevamente el procedimiento. Posteriormente se midió a nivel de la arteria femoral, igualmente por 15 segundos y considerando el mismo porcentaje de índice de operador para que el estudio fuera aceptable. Se midió la distancia entre: a) sitio de registro carotidea a femoral, b) sitio de medición carotidea a horquilla esternal y c) de la horquilla esternal al sitio de registro femoral, para calcular la distancia vascular entre los sitios de medición y la velocidad de la onda de pulso. Se midió la presión periférica con el aparato oscilométrico automático digital OMRON® HEM 907XL (Tokio, Japan), utilizando el brazalete adecuado dependiendo de la circunferencia braquial de cada paciente, para aquellos con una circunferencia de entre 22-32 cm se utilizó el brazalete mediano para adulto, y de entre 32-42 cm se utilizó el brazalete grande. Se tomó

en cuenta la presión media y la presión diastólica, las cuales se introdujeron en el software para el cálculo de la VOP. Se realizaron dos mediciones de la velocidad de onda de pulso, se tomó la media de las dos mediciones como valor definitivo, si la diferencia entre ambas mediciones era mayor a 0.5 m/s se realizó una tercera medición y se tomó la mediana de las tres mediciones.

Medición de la actividad de la enfermedad: Se midió mediante el JADAS-27 (anexo 1) realizado por un reumatólogo pediatra experimentado. Cada puntuación fue calculada utilizando cuatro mediciones de la actividad de la enfermedad: 1. Número de articulaciones con enfermedad activa (27 articulaciones), 2. La evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico mediante una Escala Visual Análoga en donde 0 indica ninguna actividad y 10 indica la actividad máxima, 3. La evaluación global del bienestar medida por el paciente en una Escala Visual Análoga de 10 cm en donde 0 es bienestar máximo y 10 es malestar máximo, 4. VSG normalizada (VSG mm/hr-20/10, en donde valores <20 equivalen a 0 y valores >120 equivalen a 120). La puntuación total varía de 0-57, considerándose enfermedad inactiva: ≤ 1 , baja actividad: 1.1-3.8, moderada actividad: 3.9-8.5 y alta actividad: >8.5.⁸

Como variables intervinientes o potenciadores de los resultados obtenidos, se tomaron en cuenta en el análisis final, la utilización de AINE y corticoesteroides (posibles hiperlipemiantes), la utilización de antimaláricos y FARME anti-TNF (posibles incrementadores de las HDL), la actividad de la enfermedad al momento de la evaluación, así como la presencia de otros factores de RCV tradicionales presentes en ambos grupos.

Se recopilaron todos los datos obtenidos en la tabla diseñada para dicho propósito (anexo 2).

ANÁLISIS DE DATOS

La descripción de los datos se presenta como medidas de tendencia central (media y mediana), así como medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartilar), según la distribución de los datos. Para el análisis bivariado de las variables continuas se empleó la prueba de T de Student para una curva de distribución normal o simétrica o bien U de Mann-Whitney para una curva de distribución anormal o asimétrica, mientras que para las variables cualitativas se empleó la prueba de Chi² o exacta de Fisher, según corresponda. Para el análisis bivariado se empleó ANOVA o prueba de Kruskal Wallis. Se realizaron coeficientes de correlación de Pearson o Spearman. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS. 23.0. Se consideró como significativo un valor de *p* menor a 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo es un estudio transversal analítico, que no requirió de intervención farmacológica o realización de estudios invasivos mayores que puedan modificar o agravar el curso de la enfermedad o tener complicaciones graves en los pacientes, entre las posibles complicaciones menores secundaria a la punción venosa se encuentran: sangrado, hematomas, dolor e infección en el sitio de punción. El estudio no generó gastos para los pacientes.

En este estudio no se puso en riesgo la salud ni la vida de los pacientes y el beneficio que se puede obtener es mayor ya que no hay información en el país sobre este tema y se conoció el estado integral de salud de los pacientes incluyendo al grupo control, en donde pueden existir otros factores que predispongan a Enfermedad Cardiovascular. El estudio se clasificó en categoría II (riesgo mínimo) de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGS-IS). Previo al inicio del estudio, se solicitó la aprobación del presente protocolo por parte de los Comités Locales de Investigación y Ética en Investigación de la UMAE/HP/CMNO (CLIS 1302).

Asimismo, se mantuvo la confidencialidad y anonimato de los participantes, ya que los nombres fueron codificados: Se siguió al pie de la letra lo referente en el RLGS-IS y la Declaración de Helsinki y sus respectivas enmiendas.

Se solicitó el asentimiento verbal de los menores y posteriormente la aprobación de los padres o tutores legales de los pacientes mediante la firma de la carta de consentimiento bajo información (anexo 3), en la que se detalló el objetivo de la investigación y los procedimientos que se les realizarían a los pacientes. Igualmente se solicitó el asentimiento de los mismos pacientes.

DIFUSIÓN

Posterior a la interpretación de los resultados se les explicó a los familiares de los pacientes con AIJ y a los de los controles los datos encontrados para beneficio de sus pacientes, así como las principales medidas de prevención y las posibles complicaciones de su patología. Se realizarán talleres educativos para los pacientes con AIJ y obesidad. Se dejará registro en el hospital de los datos encontrados. Se les proporcionará a las autoridades de salud y a los médicos adscritos y residentes los resultados obtenidos y se realizarán sesiones clínicas con el fin de difundir los resultados. Se presentarán los resultados en el Congreso Mexicano de Reumatología. Se publicará el presente estudio en una revista internacional de la especialidad.

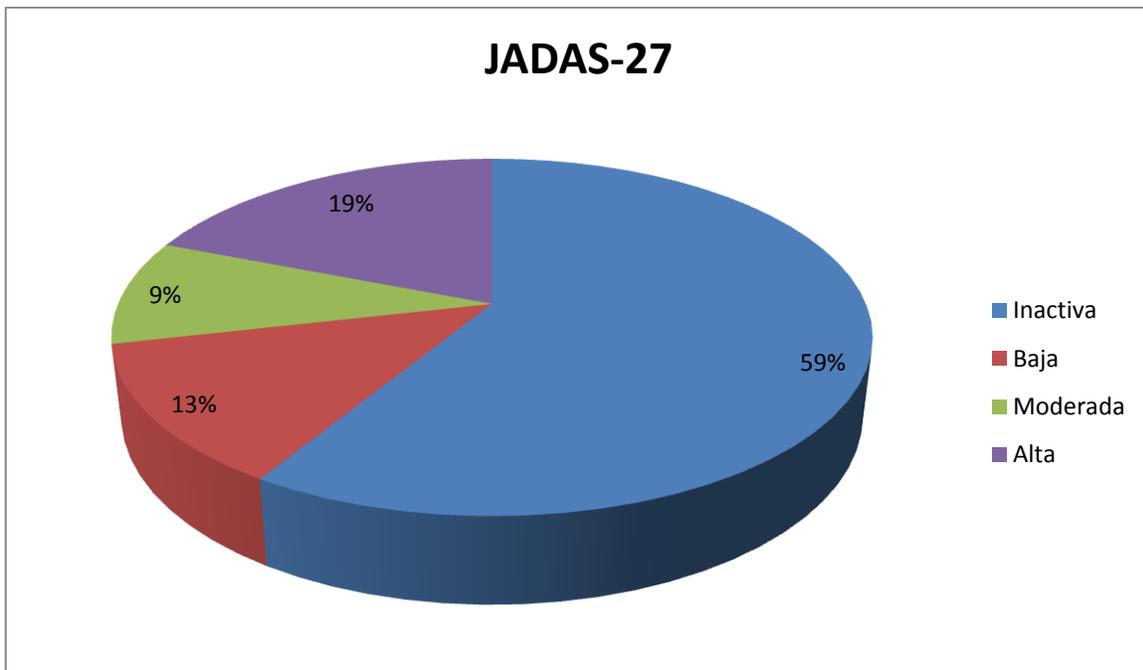
RESULTADOS

El universo del presente estudio estuvo conformado por 92 individuos seleccionables, de los cuales se excluyeron 29 pacientes; 23 por no aceptar ingresar al estudio, 3 por Tuberculosis latente, 1 por Síndrome de Sjögren secundario, 1 por sospecha de Amiloidosis secundaria y 1 por recibir tratamiento conjunto en otro sitio. En el análisis final, se incluyeron 63 niños con AIJ y 41 niños sin AIJ. La edad promedio fue de 11.5 ± 2.8 vs. 10.7 ± 3.2 años ($p = 0.17$), sin diferencia de género 70% femeninos vs. 54% ($p = 0.09$). Tampoco se presentó diferencia estadística en cuanto a los antecedentes heredo-familiares de ECV, sedentarismo, tabaquismo y estado nutricional. Los subtipos de AIJ más frecuentes fueron las variedades poliarticulares, seguidas de las oligoarticulares. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio. En las gráficas 1 y 2 se observan el índice de actividad de la enfermedad y el tratamiento utilizado en los pacientes con AIJ, respectivamente. En los pacientes del grupo control, el 90% se encontraban sin medicamentos y solamente 3 (8%) habían recibido AINE y 1 (2%) Paracetamol.

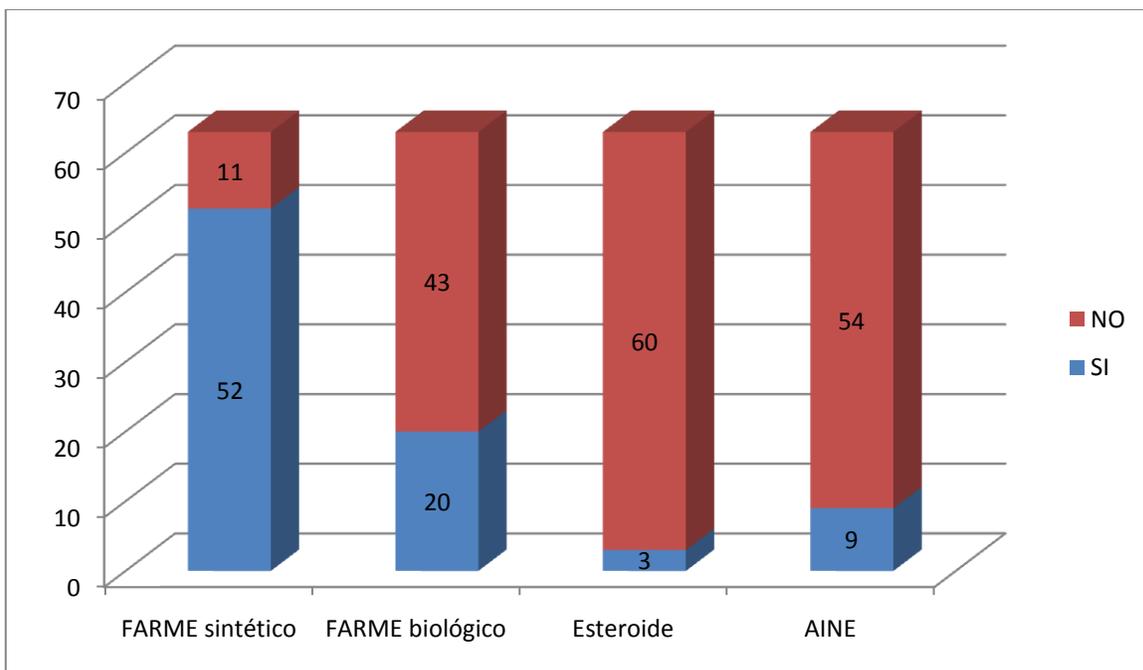
TABLA 1: DATOS DEMOGRÁFICOS			
CARACTERÍSTICA	PACIENTES CON AIJ n = 63	PACIENTES SIN AIJ n = 41	VALOR DE <i>p</i>
Edad (años)	11.5 ± 2.8	10.7 ± 3.2	0.17*
Sexo femenino N(%)	44 (70)	22 (54)	0.09*
Tiempo de evolución AIJ (años)	4 ± 3	---	---
AHF de ECV N(%)	36 (57)	23 (56)	0.91*
Sedentarismo N(%)	40 (64)	22 (54)	0.31*
Tabaquismo N(%)	0 (0)	0 (0)	1.0*
ESTADO NUTRICIONAL (IMC)			
Sobrepeso/Obesidad N(%)	18 (28)	11 (27)	0.77*
Peso normal N(%)	38 (61)	27 (66)	
Peso bajo N(%)	7 (11)	3 (7)	
SUBTIPO DE AIJ			
Artritis Relacionada a Entesitis N(%)		9 (14)	---
Oligoarticular persistente N(%)		9 (14)	---
Oligoarticular extendida N(%)		3 (5)	---
Poliarticular FR- N(%)		18 (29)	---
Poliarticular FR+ N(%)		18 (29)	---
Sistémica N(%)		6 (9)	---
Psoriásica N(%)		0 (0)	---
Indeterminada N(%)		0 (0)	---

*Prueba estadística: U de Mann-Whitney.

*Prueba estadística: Chi².



Gráfica 1. Índice de actividad medido mediante el JADAS-27.



Gráfica 2. Tratamiento utilizado en los pacientes con AIJ.

Los principales parámetros hemodinámicos evaluados fueron similares en ambos grupos, debido a ciertas circunstancias del paciente o del equipo en determinado momento no se pudieron realizar todas las pruebas hemodinámicas en todos los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 2). Al comparar los principales parámetros hemodinámicos en los pacientes con enfermedad inactiva contra los pacientes con enfermedad activa y éstos contra los pacientes sanos, tampoco se lograron diferencias estadísticamente significativas, aunque sí una tendencia a menor distensibilidad carotídea y mayor VOPcf (mayor rigidez arterial) en los pacientes con enfermedad activa comparados con el grupo control [0.63 ± 0.17 mm vs 0.66 ± 0.15 mm ($p = 0.94$) y 6.12 ± 2.88 m/s vs 5.42 ± 0.75 m/s ($p = 0.33$), respectivamente]. Tomando en cuenta el tiempo de evolución, se dividió a los pacientes en un grupo con 1 a 4 años de evolución, otro con más de 4 años de evolución y el grupo control; se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el GIMc: <4 años vs >4 años [0.41 ± 0.06 mm vs 0.44 ± 0.05 mm ($p = 0.02$)] y >4 años vs controles [0.44 ± 0.05 mm vs 0.40 ± 0.07 mm ($p = 0.01$)]; sin embargo, también se encontró menor distensibilidad carotídea y mayor VOPcf (mayor rigidez arterial) en los pacientes con 0 a 4 años de evolución de la enfermedad comparados con los de más de 4 años de evolución y con el grupo control [0.61 ± 0.16 mm vs 0.67 ± 0.15 mm vs 0.66 ± 0.01 mm y 6.22 ± 2.51 m/s vs 5.20 ± 0.76 m/s vs 5.42 ± 0.75 m/s, respectivamente], con significancia estadística únicamente la comparación entre la VOPcf de los pacientes de menos de 4 años de evolución con los de más de 4 años de evolución ($p = 0.01$). Con respecto a la medición de otras variables hemodinámicas como lo son la frecuencia cardíaca, la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica, la tensión arterial media, la presión de pulso y la presión de pulso central, tampoco se presentaron diferencias estadísticamente significativas (todas con valor de $p > 0.05$).

TABLA 2: MEDICIONES HEMODINÁMICAS			
MEDICIÓN	PACIENTES CON AIJ	PACIENTES SIN AIJ	VALOR DE p^{\dagger}
GIMc (mm)*	0.42 ± 0.05	0.40 ± 0.07	0.11
Distensibilidad carotídea (mm)**	0.64 ± 0.16	0.66 ± 0.15	0.78
VOPcf (m/s)***	5.77 ± 2	5.42 ± 0.75	0.66
IxA (%)	69 ± 15	69 ± 12	0.64
TASC (mmHg)	87 ± 10	89 ± 7	0.23

TASC: tensión arterial sistólica central

* Medido en 62 enfermos y 41 sanos.

**Medido en 48 enfermos y 32 sanos.

***Medido en 57 enfermos y 38 sanos.

[†]Prueba estadística: U de Mann-Whitney.

En cuanto al perfil de lípidos, el promedio para el colesterol, triglicéridos y los diferentes tipos de colesterol fueron normales para ambos grupos; se presentó tendencia hacia más hipertrigliceridemia en el grupo de pacientes con AIJ, aunque sin diferencia estadísticamente significativa y por el contrario, tendencia a mayor hipercolesterolemia en el grupo control, igualmente sin significancia estadística; el grupo de pacientes sanos presentó niveles más elevados de colesterol LDL con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3). Otras variables de laboratorio como la hemoglobina, las plaquetas, los leucocitos, los neutrófilos, la glucosa y la creatinina también fueron similares con valor de $p > 0.05$; los linfocitos se encontraron discretamente más bajos en los niños con AIJ [2 252 ± 683 vs 2 522 ± 651 ($p = 0.02$)]. Los reactantes de fase aguda medidos (VSG y PCR) tampoco lograron diferencia estadísticamente significativa [16 ± 11 vs 13 ± 8 ($p = 0.34$) y 4.14 ± 16.11 vs 0.97 ± 1.28 ($p = 0.36$), respectivamente].

TABLA 3: PERFIL DE LÍPIDOS			
CARACTERÍSTICA	PACIENTES CON AIJ n = 58	PACIENTES SIN AIJ n = 40	VALOR DE p^{\dagger}
Triglicéridos	94 ± 56	85 ± 36	0.22
Colesterol total	141 ± 27	152 ± 26	0.06
Colesterol HDL	45 ± 12	47 ± 10	0.36
Colesterol LDL	77 ± 21	87 ± 22	0.01
Colesterol VLDL	18 ± 11	17 ± 7	0.52

[†]Prueba estadística: U de Mann-Whitney.

DISCUSIÓN

Los resultados de los distintos estudios realizados evaluando el impacto de los factores de RCV no tradicionales en los pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas han sido controversiales, aún más en los pacientes con AIJ en la que el estado inflamatorio propio de la enfermedad es menor que en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

En nuestro estudio, ambos grupos son estadísticamente similares considerando los datos demográficos y los factores de RCV tradicionales a excepción del colesterol LDL, el cual fue más elevado en el grupo control aunque sin encontrarse en rango de hipercolesterolemia; consideramos que los resultados obtenidos son confiables. Lo anterior llama la atención, ya que se ha descrito por algunos autores (Mani P, *et al*) la presencia de colesterol y triglicéridos más elevados y colesterol HDL más bajo en los pacientes con AIJ.²³ Un factor que puede influir en nuestros resultados es que dichos hallazgos se han reportado más en pacientes con enfermedad activa (Shen CC, *et al*) y el 59% de nuestros pacientes con AIJ se encontraban con enfermedad inactiva de acuerdo al JADAS-27.²¹ Igualmente, es importante señalar que no realizamos pruebas de funcionalidad del colesterol HDL ni de marcadores inflamatorios, hallazgos que concuerdan con lo encontrado por Bohr AH, *et al*⁹, quienes tampoco encontraron diferencias en el perfil de lípidos correlacionándolo con el JADAS-27 pero sí con el marcador inflamatorio MRP8/14.

Comparando de manera general ambos grupos, no pudimos encontrar diferencias en ninguno de los parámetros hemodinámicos evaluados pero sí una tendencia a mayor rigidez arterial expresada por menor distensibilidad carotídea y mayor VOPcf cuando se comparó a los pacientes con enfermedad activa contra el grupo control, dichos parámetros, quizá pudieran alcanzar significancia estadística si incrementáramos el tamaño de muestra de ambos grupos. Es interesante que el parámetro anatómico (GIMc) no muestra diferencias, siendo que éste es el que se espera se altere de primera instancia;

sin embargo, lo anterior se pudiera explicar debido a que los factores de RCV tradicionales se encontraban presentes en un porcentaje importante de ambos grupos (un tercio con sobrepeso/obesidad y más de la mitad con antecedentes heredo-familiares y sedentarismo en ambos grupos), éstos factores tradicionales pueden conferirle alteraciones a los parámetros hemodinámicos medidos ya que de los pacientes con AIJ, 47% presentaban un GIMc alterado y 32% limítrofe; y del grupo control, 34% lo tenían alterado y 24% limítrofe; lo anterior, de acuerdo a las percentilas internacionales validadas pero no se cuentan con percentilas normales para nuestra población mestizo-mexicana, las cuales pudieran ser diferentes por la carga genética y el estilo de vida de la población. Ilison, *et al*, encontró mayor GIMc en los pacientes con AIJ incluso al momento del diagnóstico.⁴ Nuestros hallazgos fueron similares a los de Sozeri B, *et al*, quienes encontraron mayor VOPcf e IxA en pacientes con AIJ activa pero sin significancia estadística.³ Otro estudio con una muestra más pequeña que la nuestra (Picarelli MM, *et al*) sí logró diferencias significativas en la medición de la VOPcf siendo mayor en los pacientes con AIJ²⁷, hallazgos similares a los reportados por Abbas SF, *et al*³⁶, el cual igualmente fue un estudio con muestra pequeña. Por su parte, Ahmad HS, *et al*, reportaron mayor DMF y GIMc con falla cardiaca subclínica en pacientes con enfermedad activa; sin embargo, nosotros no realizamos ecocardiograma ni pruebas de función cardiaca a los pacientes.¹⁷

Lo interesante de nuestros resultados radica en el análisis realizado de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad y no únicamente a su índice de actividad. En éste sentido, logramos encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar el GIMc de los pacientes con enfermedad de 0-4 años de evolución con los de más de 4 años de evolución y éstos últimos con el grupo control, lo cual nos hace pensar que quizá en el análisis general no se encuentran diferencias debido al promedio del tiempo de evolución de nuestra población que es de 4 años y que cuando la enfermedad tiene más de 4 años de evolución es cuando incrementa el RCV y por lo tanto empiezan a existir alteraciones

en los métodos de medición disponibles actualmente. Es de llamar la atención que considerando los parámetros fisiológicos de rigidez arterial, se presentó tendencia a menor distensibilidad en los pacientes con menos de 0-4 años de evolución de la enfermedad que en los de más de 4 años, así como mayor VOPcf en ese mismo grupo; éstos hallazgos quizá puedan deberse al estado de actividad de la enfermedad, al tratamiento utilizado, al tiempo de remisión de la enfermedad o a otros factores no evaluados. Ésta área no ha sido investigada a profundidad y constituye un importante reto para los investigadores para realizar estudios principalmente longitudinales a largo plazo para confirmar éstos hallazgos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del presente estudio, son el tamaño de muestra, el cual es pequeño, así como la presencia de poca población en algunos subtipos de AIJ como la Sistémica que es la que mayor inflamación genera y que por lo tanto, no se pueden realizar análisis estadísticos comparando los diferentes subtipos. Los grupos comparativos no son completamente homogéneos. La alta presencia de factores de RCV tradicionales. La naturaleza transversal del estudio. Finalmente la no realización de marcadores bioquímicos de inflamación como lo son las citocinas proinflamatorias u otros biomarcadores.

CONCLUSIONES

- Los factores de RCV tradicionales tienen mayor impacto que los no tradicionales en la alteración de las mediciones hemodinámicas no invasivas disponibles actualmente.
- La inflamación generada por la enfermedad activa tiene impacto en la salud cardiovascular.
- La cronicidad de la enfermedad le confiere mayor RCV al individuo, especialmente cuando tiene más de 4 años de evolución, primordialmente en los pacientes con enfermedad persistentemente activa.
- Se requieren más estudios, principalmente multicéntricos, con tamaño de muestra mayor y estudios longitudinales a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Daví S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther* 2016; 3: 187-207.
2. Coulson EJ, Ng WF, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2013; 52: 1163-1171.
3. Sozeri B, Atikan BY, Ozdemir K, Mir S. Assessment of vascular function in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1699-1703.
4. Ilisson J, Zagura M, Zilmer K, Salum E, Heilman K, Piir A, *et al.* Increased carotid artery intima-media thickness and myeloperoxidase level in children with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 1-7.
5. Bohr AH, Fuhlbrigge RC, Pedersen FK, De Ferranti SD, Müller K. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventing measures. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 1-5.
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis, second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
7. Yeh KW, Lee CM, Chang CJ, Lin YJ, Huang JL. Lipid profiles alter from pro-atherogenic into less atherogenic and proinflammatory in juvenile idiopathic arthritis patients responding to anti TNF- α treatment. *Plos One* 2014; 9: e90757.
8. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, *et al.* Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 658-666.
9. Bohr AH, Pedersen FK, Nielsen CH, Müller KG. Lipoprotein cholesterol fractions are related to markers of inflammation in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross sectional study. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 1-5.

10. Koca B, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapcopur O. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2017; 37: 137-142.
11. Bos GJ, Lelieveld OT, Armbrust W, Sauer PJ, Geertzen JH, Dijkstra PU. Physical activity in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 1-8.
12. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, *et al.* 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465-482.
13. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowit NT, Kimura Y, *et al.* 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2499-2512.
14. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier 2016; 7 ed: 188-204.
15. Barsalou J, Bradley TJ, Silverman ED. Cardiovascular risk in pediatric-onset rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 1-12.
16. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Risk of cardiovascular disease in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Paediatr Rheum* 2015; 4: 48-52.
17. Ahmad HS, Othman G, Farrag SE, El-Hafez AA, Monir AA. Subclinical heart failure in juvenile idiopathic arthritis: a consequence of chronic inflammation and subclinical atherosclerosis. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2016; 43: 78-83.

18. Patwardhan A, Gardner M, Bachrach B, Bichu P, Hayes TJ. The Juvenile idiopathic arthritis patients run a higher risk for dyslipidemia as compared to adults with arthritis. *Ann Paediatr Rheum* 2014; 3: 116-125.
19. Jednacz E, Rutkouska-Sak L. Assessment of the body composition and parameters of the cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *BioMed Res Int* 2015; 619023: 1-8.
20. De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, Del Torto M, Mohn A, Chiarelli F, Breda L. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 943-948.
21. Shen CC, Yao TC, Yeh KW, Huang JL. Association of disease activity and anti-rheumatic treatment in juvenile idiopathic arthritis with serum lipid profiles: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 590-596.
22. Hayes T, Patwardhan A. A95: The risk of dyslipidemia in pediatric arthritis patients is similar to that of adult patients with arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: S130.
23. Mani P, Uno K, Duong M, Wolski K, Spalding S, Husni ME, Nicholls S. HDL function and subclinical atherosclerosis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016; 6: 34-43.
24. Bohr AH, Nielsen S, Müller K, Pedersen FK, Andersen LB. Reduced physical activity in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis despite satisfactory control of inflammation. *Pediatr Rheumatol* 2015; 13: 1-9.
25. Glowinska-Olszewska B, Bossowski A, Dobrendo E, Hryniewicz A, Konstatinowicz J, Milewski R, *et al.* Subclinical cardiovascular system changes in obese patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; 436702: 1-11.
26. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci A, *et al.* Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 63-71.

27. Picarelli MM, Danzmann LC, Grun LK, Rosa Júnior NT, Lavandovsky P, Costa Rodrigues Guma FT, *et al.* Arterial stiffness by oscillometric device and telomere length in juvenile idiopathic arthritis with no cardiovascular risk factors: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol* 2017; 15: 1-5.
28. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
29. Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, Mess WH, Hoeks AP. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med* 2009; 30: 459-465.
30. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, Agati L, Gesualdo M, Mandolesi S, *et al.* Correlation between coronary artery disease severity, left ventricular mass index and carotid intima media thickness, assessed by radio-frequency. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9: 1-8.
31. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 177-181.
32. Ciccone MM, Balbarini A, Porcelli MT, Santoro D, Cortese F, Scicchitano P, *et al.* Carotid artery intima-media thickness: normal and percentile values in the Italian population (CAMP study). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 650-655.
33. Castellon X, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 573-580.
34. Laurent S, Cockcroft J. Central Aortic blood pressure. *Elsevier* 2008; 1 ed: 13-19, 31-36.

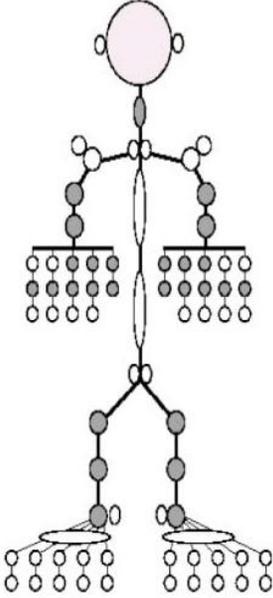
35. Maldonado J, Pereira T, Polonia J, and participants in the EDIVA Project. J. Arterial stiffness predicts cardiovascular outcome in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the EDIVA (Estudo de Distensibilidade Vascular) Project. *Hypertension* 2011; 29: 669-675.
36. Abbas SF, Seliem HA, Elhewala A, Hafez HA. Assessment of cardiac involvement using colour tissue Doppler imaging in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Am Sci* 2016; 12: 8-15.
37. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, *et al.* Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005; 23: 1707-1715.

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCIÓN Y CÁLCULO DEL JADAS-27

Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27)

Nombre: _____

Fecha: _____

ARTICULACIONES ACTIVAS	
EVA PACIENTE	<p align="center">SIN DOLOR EL MÁXIMO DOLOR POSIBLE</p> <p align="center"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </p> <p align="center">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
EVA MEDICO	<p align="center">SIN DOLOR EL MÁXIMO DOLOR POSIBLE</p> <p align="center"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </p> <p align="center">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
VSG	

VSG normalizada: VSG (mm/hr)- 20/10

Resultado _____

ANEXO 2
HOJA DE REGISTRO DE DATOS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

DATOS DEL PACIENTE	
Número de expediente:	
Sexo:	
Edad:	Escolar (6 años -12 años) Adolescente (12 años - 16 años)
Subtipo de AIJ	
Fecha de diagnóstico	
Tratamiento actual	
Tratamientos previos	
Antecedentes heredo-familiares	
Sedentarismo	Si No
Frecuencia Cardiaca	
Tensión arterial	
IMC	
Perímetro de cintura	
Relación cintura/cadera	
QS	Glucosa: Creatinina:
Perfil de lípidos	CT: TG: HDL: LDL: VLDL:
Índices aterogénicos	TG/HDL: TG/LDL:
Grosor de la Íntima Media Distensibilidad carotídea Placa carotídea VOP (carótido femoral)	Derecha: Izquierda: _____ _____ _____ _____
JADAS-27	

ANEXO 3
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

“CARACTERÍSTICAS HEMODINÁMICAS Y RIGIDEZ ARTERIAL EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL, COMPARADAS CON NIÑOS SIN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL”

Número de afiliación: _____

Institución: **UMAE, HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMNO. IMSS**

Nombre del paciente: _____

Este protocolo de investigación ha sido presentado al Comité de Ética del Hospital.

1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

Se me ha invitado para que mi hijo participe en este estudio de investigación titulado: **“Características hemodinámicas y rigidez arterial en pacientes con artritis idiopática juvenil, comparadas con niños sin Artritis Idiopática Juvenil”**. Este estudio se está llevando a cabo para conocer la frecuencia de las alteraciones o engrosamiento en los vasos sanguíneos en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) y en niños que no tengan AIJ.

La AIJ es la enfermedad reumática crónica más común en la infancia, la cual ocasiona disminución de la calidad de vida entre los niños que la padecen, una de las principales causas de esto, la constituyen las alteraciones del corazón y las arterias, las cuales pueden ocasionar muchas complicaciones e incluso la muerte. El propósito de este estudio es conocer las alteraciones en las arterias y en la sangre y que pueden contribuir a la aparición de complicaciones en estos niños.

Comprendo que los instrumentos con los que se evaluarán los parámetros a estudiar han sido plenamente validados.

Antes de aceptar incluir a mi hijo(a) en este estudio, se me proporciona esta forma, la cual se llama carta de consentimiento informado y explica el estudio. Sé que puedo realizar todas las preguntas que sean necesarias para que pueda así decidir si deseo que mi hijo(a) participe o no en este estudio. Entiendo que las pruebas que se realizarán en este estudio son procedimientos rutinarios.

2. EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR

Se me ha explicado a mí y a mi hijo(a) que todas las mediciones, se realizarán por personal calificado con la finalidad de garantizar su seguridad. Se le realizarán las siguientes mediciones clínicas: peso, talla, tamaño de la cintura y cadera con una cinta métrica; toma de la presión arterial mediante técnica no invasiva con mango de esfigmomanómetro (aparato para medir la presión) colocado en el brazo; medición de signos vitales: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura; exploración física de 27 articulaciones del cuerpo. Las siguientes mediciones de laboratorio: toma de muestra de sangre (10 ml) mediante un piquete en la unión del brazo con el antebrazo, lo anterior para determinar el nivel de glucosa, función del riñón y el nivel de lípidos en la sangre. Finalmente, se le realizarán los siguientes estudios de imagen: ultrasonido en el cuello y en las ingles para determinar el estado de las arterias de dichas zonas. Se nos han explicado los posibles riesgos al realizar la toma de muestras de laboratorio, las cuales consisten en el desarrollo de un pequeño moretón que no requiere de alguna medida adicional, dolor en el sitio del piquete, sangrado en cantidad escasa. En cuanto a la realización del ultrasonido, la única molestia que mi hijo(a) pudiera sentir es la presión del aparato en el lugar de obtención de las señales en el cuello y en las ingles. Después de explicarme lo que se le realizará a mi hijo(a), se me permitió preguntar todas las dudas que tuviera, se solicitó la aceptación a mi hijo(a) y se me otorgó a firmar la Carta de Consentimiento Informado.

3. POSIBLES BENEFICIOS DURANTE EL ESTUDIO

Todas las pruebas y cuidados médicos que son parte de este estudio me serán proporcionados **sin ningún costo**. Mi hijo(a) no recibirá ningún beneficio directo o económico con este estudio. El beneficio de la realización de este estudio es para la comunidad ya que servirá para generar conocimiento sobre la importancia de la prevención de complicaciones al corazón en niños con enfermedades crónicas. De igual forma, entiendo que someteré a mi hijo a un proceso de investigación científica, por lo que ningún resultado final puede verse asegurado.

4. CONFIDENCIALIDAD

La información que se obtenga de la participación de mi hijo(a) en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada ya que se le otorgará una clave a cada niño, la cual estará conformada únicamente por sus iniciales y su fecha de nacimiento. Los resultados del estudio, pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada.

5. OFRECIMIENTO PARA RESPONDER PREGUNTAS ACERCA DE ESTE ESTUDIO

En caso de no comprender alguna situación del presente estudio, entiendo que puedo realizar las preguntas que yo considere antes de firmar ésta forma. El grupo de médicos del estudio también estará disponible para contestar cualquier pregunta antes, durante y después del estudio.

Si tengo preguntas acerca de éste estudio o de cómo se está llevando a cabo, me puedo poner en contacto con el Dr. José Alberto Tlacuilo Parra al teléfono 36683000, extensión 31664; con la Dra. Araceli Arellano Valdez al teléfono 36683000, extensión 32621; o con el Dr. Jorge Enrique Rubio Silveira al celular: 9992974448.

6. DERECHO A RETIRARSE DE ESTE ESTUDIO

Es mi decisión que mi hijo(a) forme parte de este estudio. Puedo elegir no participar o retirarme del estudio. Elegir no participar o abandonar el estudio no resultará en alguna multa o pérdida de beneficios médicos ni afectará el tratamiento médico de mi hijo(a) en el futuro.

7. CONSENTIMIENTO

He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado la cuál describe el propósito y naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha brindado una oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Si no participo o si interrumpo mi participación en este estudio, no perderé ningún beneficio ni ninguno de mis derechos legales. Mi participación en este estudio es completamente voluntaria.

Fecha: _____

Nombre del participante _____
Firma del participante (padres o tutor) _____
Domicilio: _____
Teléfonos: _____

Nombre del testigo _____
Firma del testigo _____ Fecha: _____
Domicilio: _____
Relación con el sujeto de investigación: _____

Nombre del testigo _____
Firma del testigo _____ Fecha: _____
Domicilio: _____
Relación con el sujeto de investigación: _____

Nombre del investigador responsable Dra. Araceli Arellano Valdez

Firma del investigador responsable _____

Tesista Dr. Jorge Enrique Rubio Silveira

Firma del tesista _____

En caso de dudas, aclaraciones o alguna inconformidad sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética en investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS: Av. Belisario Domínguez No. 735. Esq. Salvador Quevedo y Zubieta. Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36683000, extensión 31664.

Igualmente puede dirigirse al Comité de Ética e Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México. CP 06720. Teléfono (55) 55 27 69 00, extensión 21230. Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

ANEXO 4
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Ruta crítica de la información:



Cronograma:

FASE	Agosto a diciembre de 2018	Enero de 2019	Febrero de 2019	Febrero de 2019	Febrero a diciembre de 2019
Mediciones clínicas, de laboratorio y de imagen.					
Interpretación de los resultados					
Procesamiento					
Análisis					
Discusión					
Elaboración del informe técnico final					
Presentación del informe técnico final					
Difusión					

ANEXO 5
RECURSOS DE LA INVESTIGACIÓN

Recursos humanos:

NOMBRE	CARGO	FUNCIÓN	TIEMPO DEDICADO
Dr. Jorge Enrique Rubio Silveira. Residente de Reumatología Pediátrica. UMAE/HP/CMNO.	Investigador principal.	Captará a los pacientes, revisará los resultados de las mediciones. Recopilará y analizará los resultados y elaborará el informe final.	10 horas por semana.
Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez. Reumatólogo Pediatra. UMAE/HP/CMNO	Director de Tesis y evaluador clínico de los pacientes.	Supervisará la realización de la investigación en su contenido temático. Realizará la medición del JADAS-27. Asesorará en la creación del reporte final, interpretación de resultados y discusión.	5 horas por semana.
Dr. José Alberto Tlacuilo Parra. Reumatólogo. Jefe de Investigación. UMAE/HP/CMNO.	Investigador Asociado y asesor metodológico.	Asesorará al investigador principal con respecto al diseño y metodología del estudio, así como con el procesamiento de la información y la presentación de los resultados.	5 horas por semana.
Dr. Fernando Grover Páez. Médico Internista.	Investigador Asociado y evaluador de estudios de hemodinamia.	Realizará la medición del GIM de los pacientes con AIJ y los de los grupos controles.	5 horas por semana.

Recursos materiales e infraestructura:

UMAE/HP/CMNO:

- Expediente clínico físico.

Laboratorio:

- Tubos para muestras sanguíneas morados y amarillos
- Reactivos para medición de estudios señalados.

Mediciones hemodinámicas:

- Imagic Maestro (Kontron medical). Transductor lineal.
- Equipo Esaote® MyLab One.
- Sistema tonométrico PulsePen® (Diatecne, Milán, Italia).
- Aparato oscilométrico automático digital OMRON® HEM 907XL (Tokio, Japan).

Otros:

- Una computadora portátil.
- Una calculadora.
- Bolígrafos.
- Hojas en blanco.
- Impresora.
- Luz eléctrica.
- Internet.

Equipo y material	Costo
Uso de computadora, impresora, conexión a internet y luz*	\$ 500.00
Memoria USB*	\$ 100.00
Calculadora*	\$ 30.00
Bolígrafos*	\$ 50.00
Hojas en blanco*	\$ 200.00
Estudios de laboratorio**	\$ 10,000.00
*Gastos cubiertos por el investigador principal.	
**Gastos cubiertos por el hospital.	
El estudio no generará gastos para los pacientes.	

Experiencia del grupo:

Todos los participantes del estudio son expertos en el área clínica (Reumatólogo Pediatra), de gabinete (ecografista con experiencia en mediciones hemodinámicas) y metodológica (investigador asesor metodológico). Todos con más de 15 años de experiencia en cada una de sus áreas.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Investigador principal:

Dr. Jorge Enrique Rubio Silveira.

Médico Pediatra y Residente de Reumatología Pediátrica.

UMAE/HP/CMNO del IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Teléfono celular: (999) 297 44 48

Correo electrónico: jrubios87@gmail.com

DATOS DE LA INSTITUCIÓN SOLICITANTE

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dirección de Enseñanza e Investigación.

Av. Belisario Domínguez No. 735. Esq. Salvador Quevedo y Zubieta. Colonia

Independencia. Guadalajara, Jalisco, México.

Tel. (0152-33)36683000 ext. 31664.

INFRAESTRUCTURA Y APOYO TECNICO

Contamos con las instalaciones del Hospital de Pediatría del CMNO, un hospital de tercer nivel de atención médica y de referencia del occidente y norte del país.

FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

El presente proyecto de investigación fue realizado con el fin de obtener el grado de Médico Especialista en Reumatología Pediátrica, otorgado por el IMSS, avalado por el Área de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

FECHA **Lunes, 04 de junio de 2018.**

DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VALDEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Características hemodinámicas y rigidez arterial en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, comparadas con niños sin Artritis Idiopática Juvenil

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-1302-047

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL