



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

EVALUACIÓN ARTICULAR POR ULTRASONIDO EN PACIENTES CON
ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN REMISIÓN CON TERAPIA BIOLÓGICA EN
EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UNIDAD MÉDICA DE
ALTA ESPECIALIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. KARIME BERENICE HERNÁNDEZ GARCÍA

ASESOR DE TESIS:

DRA ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ
DR. VARGAS CARO ALVARO AUGUSTO

NO REGISTRO R-2020-3503-033

CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2020



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.

**EVALUACIÓN ARTICULAR POR ULTRASONIDO EN PACIENTES CON ARTRITIS
IDIOPÁTICA JUVENIL EN REMISIÓN CON TERAPIA BIOLÓGICA EN EL SERVICIO
DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DRA ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ

PROFESOR TITULAR DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA
JEFE SERVICIO REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESOR/ INVESTIGADOR PRINCIPAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DR VARGAS ALVARO AUGUSTO

MEDICO RADIOLOGO
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DRA KARIME BERENICE HERNÁNDEZ GARCÍA

RESIDENTE DE 2º AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Lunes, 09 de marzo de 2020**

Dra. Adriana Ivonne Céspedes Cruz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación articular por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional "La Raza"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3502-033

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Carreaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Índice

RESUMEN	2
FUNDAMENTO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA INVESTIGACIÓN	10
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVO ESPECÍFICO.....	10
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	11
Tipo estudio.....	11
Lugar	11
Tiempo	11
Grupo de estudio	11
Criterios de inclusión.....	11
Criterios de exclusión.....	11
Criterio de eliminación	11
VARIABLES	11
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
RECURSOS.....	15
Recursos humanos	15
Recursos materiales	15
Recursos financieros.....	15
Factibilidad	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
CONFIDENCIALIDAD	16
CONSENTIMIENTO INFORMADO	17
CRONOGRAMA ACTIVIDADES.....	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	24
LIMITACIONES.....	25
REFERENCIAS	26
ANEXOS.....	29
ANEXO 1. VALORACIÓN ULTRASONOGRÁFICA.....	29
ANEXO 2. HOJA RECOLECCIÓN DATOS.....	30
ANEXO 3. VALORACIÓN GLOBAL MÉDICA.....	30
ANEXO 4. CUENTA ARTICULAR	31
ANEXO 5. CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD EN LA INFANCIA (CHAQ)	32

RESUMEN

Evaluación articular por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más común en niños. El diagnóstico de artritis activa en el contexto de AIJ es mayormente clínica. En ocasiones es difícil valorar si una articulación está verdaderamente inflamada o si el aumento de volumen es debido a otros factores.

Justificación: El ultrasonido ha demostrado ser una herramienta útil, para valorar el involucro articular, la actividad de la enfermedad y determinar la remisión de la enfermedad de tal forma, que la posibilidad de recaída al modificar o suspender la terapia biológica sea menor.

Objetivo General: Evaluar articulaciones por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: estudio descriptivo, prospectivo, observacional, transversal, en la Unidad Médica de Alta Especialidad: CMN La Raza. Se incluyeron pacientes ambos géneros, menores 16 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica. Se les realizó: exploración física con cuenta articular, valoración global médica, CHAQ y US articular.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes, 8 masculinos y 2 femeninos. El subtipo de AIJ más común fue el poliarticular factor reumatoide negativo (40%). La edad media fue de 12 años. En cuanto a la correlación clínica vs hallazgos ultrasonográficos no se encontró correlación significativa.

Conclusiones: El 100% de los pacientes presentaron algún tipo de hallazgo articular por US; el más común reportado en US fue la sinovitis. No se encontró correlación significativamente estadística entre la exploración física y evaluación ultrasonografía.

FUNDAMENTO TEÓRICO

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término que engloba todas las formas de artritis que inician antes de los 16 años, persisten más de 6 semanas y son de causa desconocida.¹

La AIJ es la enfermedad reumática crónica más común en niños y representa una causa importante de incapacidad a corto y largo plazo.²

Se han utilizado diferentes criterios clínicos para identificar los subtipos que podrían corresponder a diferentes enfermedades. La liga internacional de asociaciones para Reumatología (ILAR) ha creado la clasificación más reciente.³

Tabla 1. Clasificación ILAR

Categoría	Definición
Artritis sistémica	1 o más articulaciones afectadas, precedidas por lo menos por 2 semanas de fiebre que se presenten diariamente por lo menos 3 días, con al menos uno de los siguientes: exantema transitorio, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia o serositis.
Oligoartritis	1 a 4 articulaciones afectadas en los primeros 6 meses.
Poliartritis factor reumatoide negativo	5 o más articulaciones afectadas, dentro de los primeros seis meses de inicio, con una prueba factor reumatoide negativo.
Poliartritis factor reumatoide positivo	5 o más articulaciones afectadas dentro de los primeros seis meses de inicio, con dos pruebas de factor reumatoide positivo, separadas por lo menos 3 meses dentro de los primeros seis meses de inicio.
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y dos o más de los siguientes: dactilitis, punteado ungueal u onicolisis, o psoriasis en un familiar de primer grado.
Artritis relacionada a entesitis	Artritis y entesitis o artritis o entesitis con 2 o más de los siguientes: historial o presencia de dolor sacroiliaco y/o de dolor lumbosacro de características inflamatorias o presencia del antígeno HLAB27, artritis de inicio después del 6to año de vida en un varón, uveítis anterior aguda (sintomática), antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilietis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado.
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple criterios de ninguna categoría o los cumple en dos o más de las categorías expuestas.

A pesar de la heterogeneidad, todas las formas de artritis idiopática juvenil se caracterizan por inflamación sinovial crónica, que causa daño severo con alteración en la función física y la calidad de vida.⁴

El diagnóstico de artritis activa en el contexto de AIJ es mayormente clínico. Sin embargo en ocasiones es difícil valorar si una articulación está verdaderamente inflamada, es secundario a un derrame articular o si el aumento de volumen percibido en la articulación es debido a otros factores como; grasa subcutánea, edema de tejidos blandos o paratendonitis.⁵ Cuando existe duda clínica diagnóstica, los rayos X, el ultrasonido o la imagen de resonancia magnética se puede utilizar para mejorar la certeza de un diagnóstico de artritis idiopática juvenil.⁶

El ultrasonido es una modalidad de imagen versátil en pacientes con AIJ. Se considera accesible por ser relativamente barato además de no ser ionizante, permite valorar múltiples articulaciones por sesión y no requiere de sedación.⁷ Algunas de sus desventajas son que es operador dependiente sin embargo si se realiza por personal con experiencia provee una información fidedigna del estado articular.⁸

Hay dos modalidades de ultrasonido rutinario utilizado para la valoración articular; escala de grises (modo B) y ultrasonido Doppler. El Doppler a color es capaz de detectar cambios patológicos en el riego sanguíneo sinovial, el cual refleja la actividad inflamatoria en las articulaciones y tiene valor predictivo en relación a la progresión del daño estructural y su relación con la exacerbación de la enfermedad.⁹

Cuando se realiza evaluación de imagen en la infancia, hay que enfatizar en las características únicas de un esqueleto en crecimiento, las cuales incluyen: variaciones relacionadas con la edad en el grosor del cartílago articular y su osificación incompleta.¹⁰

La afección patológica de la AIJ se centra en la sinovial y por lo tanto la hipertrofia sinovial y la hiperemia son los principales hallazgos. La sinovitis lleva a

proliferación celular y acumulación de tejido inflamatorio (pannus), el cual es típicamente hiperecoico en modo B de imagen.¹¹

Miltra y colaboradores realizaron un estudio donde valoraron los cambios ultrasonográficos en el grosor del cartílago articular en pacientes con AIJ, comparando 27 niños con AIJ y 54 niños sanos, se midió el grosor articular en carpos, rodillas y tobillos. Encontraron una media de grosor articular en pacientes con AIJ de; 1.01, 1.35, 1.05 y 1.95 en el grupo control; 1.95, 2.00, 1.95. Se evidenció que el grosor del cartílago articular en pacientes con AIJ se encontraba significativamente reducido en comparación con la cohorte sana (p 0.01).¹²

El ultrasonido permite valorar la presencia de sinovitis, hiperplasia sinovial, derrame articular, tenosinovitis, entesitis, erosiones óseas y entesopatía.¹³

El grupo de trabajo en ultrasonido de la OMERACT (Outcome measures in Rheumatology), formuló nuevas definiciones de patologías detectadas por ultrasonido en el 2019 las cuales comprenden; Sinovitis; definida como la presencia de hipertrofia sinovial hipoeoica aun sin la presencia de derrame o cualquier grado de señal Doppler. Sinovitis pediátrica; presencia de hipertrofia sinovial hipoeoica o la presencia de derrame sinovial. Entesitis; inserción hipoeoica o engrosamiento de la inserción del tendón cerca del hueso (dentro de 2 mm de la corteza ósea) la cual muestra señal Doppler si esta activa y puede presentar erosiones/entesopatias/calcificaciones como señal de daño estructural. Tenosinovitis; ensanchamiento anormal de la vaina del tendón anecoico y/o hipoeoico, que puede relacionarse tanto con la presencia de líquido anormal tenosinovial como con la hipertrofia. El modo Doppler debe usarse solo si el tendón muestra un ensanchamiento sinovial peritendinoso en el modo B. Erosión ósea; discontinuidad de la superficie ósea (vista en planos perpendiculares) intra y/o extra articular.¹⁴

Los estudios que describen la frecuencia de inflamación articular por ultrasonido en artritis idiopática juvenil, han demostrado que estos cambios son más comunes en rodillas (30%), carpos (20%), tobillo, interfalángicas proximales y metatarsfalángicas (10%).¹⁵

En un estudio realizado por Janow y colaboradores¹⁶ comparó la sensibilidad y la

especificidad de la evaluación clínica contra el ultrasonido articular en pacientes con artritis idiopática juvenil; se incluyeron 19 pacientes, evaluaron rodillas y tobillos con ultrasonido Doppler. Las articulaciones activas a la exploración clínica fue 39.5% y por ultrasonido 51.3%, con una concordancia entre ultrasonido y la evaluación clínica del 75% de los casos, sensibilidad del 64% y especificidad del 86% para la detección de sinovitis por exploración física.

Collado y colaboradores¹⁷ evaluaron la detección de sinovitis por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil clínicamente inactiva con y sin medicamento, incluyeron 34 pacientes de los cuales 23 (67.4%) estaban en remisión con medicamentos y 11 (32.4%) en remisión clínica sin medicamento. En 13 (38 %) pacientes se obtuvo anomalías sinoviales por ultrasonido; 8 (61.5%), se encontraban en remisión con medicamento y 5 (38.5%) en remisión sin medicamento. Los medicamentos que estaban recibiendo: 17 pacientes metotrexate oral, los demás otro fármaco modificador de la enfermedad (sulfazalazina o hidroxicloroquina), no se incluyeron pacientes con terapia biológica.

Rebollo y colaboradores¹⁸, realizaron un estudio de cohorte de 28 pacientes, donde 14 de ellos mostraron alteraciones en la escala de grises y 4 pacientes mostraron alteración con el US Doppler, demostrando que pacientes que cumplen con criterios de remisión continúan mostrando actividad en el ultrasonido articular, lo cual es un dato de inflamación persistente.

El tratamiento de la AIJ ha cambiado dramáticamente desde la introducción de los agentes biológicos en 1999 contra diferentes citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 e IL 6. El objetivo del tratamiento es lograr la remisión de la enfermedad con prevención del daño estructural y funcional.¹⁹

El Colegio Americano de Reumatología junto con la Fundación de Artritis modificó su Guía de tratamiento para artritis idiopática juvenil en el 2019²⁰ clasificando la enfermedad como variedad; no sistémica, poliarteritis, sacroileitis o entesitis. Recomiendan utilizar terapia biológica si después de un periodo de 3 meses bajo

manejo con un fármaco modificador de la enfermedad (metotrexate) el paciente continúa con datos de actividad de la enfermedad moderada o severa. También recomiendan utilizar terapia biológica de primera instancia para pacientes con factores de riesgo (definidos como; positividad a anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados y/o daño articular), con afección de articulaciones de alto riesgo (cervicales, carpos o cadera), si presenta actividad severa de la enfermedad y/o aquellos que sean considerados por el reumatólogo pediatra que estén en riesgo de presentar inmovilidad o daño articular.

El Etanercept es una proteína de fusión humana del receptor TNF alfa p75 y la región Fc de la IgG1 humana que se une al TNF alfa circulante, previniendo su interacción con el receptor de la superficie celular y su respuesta inflamatoria subsecuente.²¹

En 1999 fue el primer agente biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de AIJ poliarticular de moderada a severa en niños mayores de 2 años²² basado en un estudio aleatorizado doble ciego comparando etanercept contra placebo. Al final del estudio etanercept fue efectivo con un ACR 30 en el 80% de los pacientes.²³

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humanizado contra el factor de necrosis tumoral que mejora la calidad de vida, la funcionalidad y también inhibe la progresión radiológica.²⁴ Fue aprobado por la FDA en el 2008 para el tratamiento de AIJ poliarticular en niños a partir de los 4 años de edad, basado en un estudio aleatorizado doble ciego, controlado, de retiro por Lovell-Ruperto y colaboradores que demostró; que el 94% de los pacientes que recibieron metotrexate y adalimumab presentaron una respuesta ACR pedi 30 a la semana 16. Se demostró una reducción en las exacerbaciones de la enfermedad en una fase placebo, doble ciego; con una tasa de recaída del 65% en pacientes con placebo vs 37% con adalimumab más metotrexato a la semana 48.²⁵

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor IL-6 para prevenir la señalización celular. Se aprobó por la FDA en el 2013 para su uso en

pacientes mayores de 2 años con AIJ sistémica persistente. Su eficacia se probó en artritis idiopática juvenil sistémica en un estudio aleatorizado, doble ciego, fase III, incluyeron 56 niños, con enfermedad refractaria a tratamiento convencional, a las 48 semanas obtuvieron una respuesta ACR Pedi 30, 50 y 70 en 51 (91%), 48 (86%) y 38 (68%) de los pacientes respectivamente.²⁶

Se define enfermedad inactiva de acuerdo a los criterios de Wallace como: articulaciones sin presencia de artritis activa. (Se define articulación activa como aumento de volumen, limitación del movimiento, acompañado de dolor al movimiento, sensibilidad o ambos); no fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a artritis idiopática juvenil; velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva dentro de límites normales del laboratorio y si están elevadas que no se atribuible a la artritis idiopática juvenil; la mejor puntuación posible de valoración global médica y la duración de la rigidez matutina menor de 15 minutos. Se deben cumplir todos los criterios.

Se describen dos tipos de remisión clínica: remisión clínica con medicamento. (Debe cumplirse el criterio para enfermedad inactiva por lo menos 6 meses consecutivos mientras el paciente está tomando medicamento) y remisión clínica sin medicamento (debe cumplirse el criterio para enfermedad inactiva por lo menos 12 meses consecutivos mientras el paciente se encuentra sin medicamento).²⁷

Ravelli reportó una frecuencia de remisión en AIJ entre el 35-65%, Adib estimó esta frecuencia entre 33-56%. Wallace et al, demostraron que la remisión clínica puede ser episódica y que solo el 50% de los niños que alcanzan la remisión clínica permanecen en este estado más de 6 meses y el 25% de estos lo alcanza sin medicamento.²⁸

JUSTIFICACIÓN

La AIJ es la enfermedad reumática más común en la infancia. El diagnóstico y tratamiento temprano son esenciales para prevenir el daño articular permanente y las subsecuentes comorbilidades. Actualmente el pronóstico de la AIJ ha cambiado por la gran diversidad de tratamientos para lograr la remisión de la enfermedad. El ultrasonido ha demostrado ser una herramienta útil, accesible no invasiva para valorar y clasificar el involucro articular y la actividad de la enfermedad durante su evolución así como para determinar la remisión de la enfermedad de tal forma, que la posibilidad de recaída al modificar o suspender la terapia biológica sea menor. Por este motivo el Servicio de Reumatología pediátrica decidió realizar una evaluación articular por ultrasonido en pacientes con AIJ en remisión bajo tratamiento con terapia biológica

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis idiopática juvenil idiopática (AIJ) es un término que engloba un grupo de enfermedades caracterizada por inflamación sinovial. Es un diagnóstico de exclusión y es el padecimiento reumatológico más común de la infancia. La enfermedad se caracteriza por periodos de actividad y de remisión clínica.

La detección de sinovitis subclínica es de particular importancia en AIJ, no solo porque la detección oportuna y el tratamiento temprano podrían prevenir comorbilidades a largo plazo, sino también porque los subtipos de la ILAR se clasifican en base al número de articulaciones afectadas dentro de los primeros 6 meses de inicio de la enfermedad.

El ultrasonido ha demostrado ser superior a la exploración física convirtiéndose en una herramienta prometedora en el diagnóstico, pronóstico, y tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil, por lo que se decidió evaluar mediante la

realización de ultrasonido articular a los pacientes que se encuentran en remisión clínica para determinar si presentan datos enfermedad subclínica, lo que permitirá una mejor calidad de vida al paciente evitando comorbilidades.

PREGUNTA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evaluación articular por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “La Raza”?

OBJETIVO GENERAL

Realizar una evaluación articular por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “La Raza”.

OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Evaluar la correlación entre la exploración física y la valoración por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “La Raza”.
2. Determinar la edad y género más frecuente en pacientes con AIJ en remisión.
3. Describir los subtipos de la AIJ que se encuentran en remisión.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo estudio

Descriptivo, prospectivo, observacional, transversal.

Lugar

Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza. Servicio de Reumatología pediátrica.

Tiempo

Marzo a mayo del 2020

Grupo de estudio

Pacientes ambos géneros, menores 16 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica.

Criterios de inclusión

- Pacientes con artritis idiopática juvenil de acuerdo a los criterios de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR).
- Que se encuentren en remisión clínica con terapia biológica.
- Que cuenten con consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con deformidad articular que comprometan la evaluación ultrasonográfica de la articulación.

Criterio de eliminación

- Que el paciente no coopere en la realización del estudio

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha que se mide.	Se obtendrá del expediente.	Cuantitativa Continua	Interrogatorio directo. Años
Sexo	Variable biológica genética que divide a los seres humanos.	Definido por las características fenotípicas del paciente.	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Velocidad de sedimentación	Marcador de inflamación. Mide la distancia de sedimentación de los	Se tomará muestra sanguínea el día de la valoración médica y se	Cuantitativa	Milímetros

globular	glóbulos rojos en 1 hora.	procesara en el laboratorio central de la unidad.	Continua	
Proteína C reactiva	Marcador de inflamación. Producido por el hígado como reactante de fase aguda.	Se tomará muestra sanguínea el día de la valoración médica y se procesara en el laboratorio central de la unidad.	Cuantitativa Continua	mg/L
Valoración global medica	Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico. Se utiliza rá una escala visual analógica (EVA) que consiste en una línea horizontal de 10 cm en cuyos extremos figuran el valor cero y 10.	Se realizara el día de la valoración médica.	Cuantitativa Discreta	0-10 cm.
Terapia biológica	Agentes biológicos dirigidos a bloquear el sitio de acción de las citoquinas consideradas blanco en el mecanismo inflamatorio. Adalimumab, etanercept, tocilizumab.	Se tomará del expediente clínico el tipo de medicamento biológico	Cualitativa Politómica Nominal	Adalimumab Etanercept Tocilizumab
Evaluación Ultrasonográfica	Cambios patológicos ultrasonográficos que reflejan actividad inflamatoria en las articulaciones Erosión ósea. Discontinuidad intrarticular de la superficie del hueso que es visible en 2 planos perpendiculares. Sinovitis Hipertrofia sinovial hipoecoica o la presencia de derrame sinovial. Entesitis Inserción hipoecoica o engrosamiento de la inserción del tendón cerca del hueso Tenosinovitis ensanchamiento anormal de la vaina del tendón anecoico y/o hipoecoico, Doppler poder. Evalúa el estado de la perfusión sinovial. Refleja actividad inflamatoria. Líquido sinovial. Material intraarticular anormal, hipoecoico o anecoico pero en ocasiones podría ser iso o hiperecoico) que es desplazable y compresible, pero no exhibe señal Doppler.	Se determinarán al momento de realizar US articular.	Cualitativa Nominal	Erosión ósea: Si- No Sinovitis: Si-No Ausente o presente Ausente o presente Normal o aumentado SI o No
Remisión	Existen dos tipos de remisión. Con medicamento: enfermedad inactiva por seis meses con medicamento. Sin medicamento: Enfermedad inactiva, durante 12 meses sin medicamento.	Se obtendrá del historial clínico.	Cualitativa Dicotómica	Con o sin

<p>Artritis Idiopática Juvenil</p>	<p>Término que engloba todas las formas de artritis que inician antes de los 16 años, persiste más de 6 semanas y son de causa desconocida. Según la EULAR; 7 tipos.</p>	<p>Se obtendrá del expediente.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Subtipo: Sistémica, oligoarticular, poliarticular factor reumatoide positivo, oligoarticular factor reumatoide negativo, psoriásica, relacionada entesitis e indiferenciada.</p>
<p>Cuenta articular</p>	<p>Articulaciones que se evaluarán clínicamente.</p>	<p>Se realizará exploración articular el día la valoración médica, se registrarán hallazgos en hoja de recolección de datos. Se registran en número, se evaluarán 39 articulaciones.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Limitación Dolor Derrame</p>
<p>CHAQ Childhood Health Assessment Questionnaire</p>	<p>Cuestionario empleado para valorar la capacidad funcional; que comprende dos Índices: Discapacidad e Incomodidad. El Índice de Discapacidad evalúa la función en ocho áreas distribuidas en un total de 30 elementos: (1) vestirse y aseo, (2) surgimiento, (3) comer, (4) caminar, (5) higiene, (6) alcance, (7) agarre, y (8) actividades.</p>	<p>Se realizará la versión en español. Sus resultados se expresan en una escala que oscila entre 0 (ninguna limitación) y 3 (muy dependiente, precisa ayuda para realizar la mayoría de sus actividades)</p>	<p>Cualitativa Ordinaria</p>	<p>0-3</p>

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. El estudio se realizó en el servicio de reumatología pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, con el registro y aprobación del protocolo por el Comité local de investigación científica.
2. Se incluyeron a todos los pacientes menores de 16 años, con artritis idiopática juvenil de acuerdo a la International League of Associations for Rheumatology (ILAR), que cumplieron con la definición de remisión clínica con medicamento o sin medicamento con terapia biológica (adalimumab, etanercept, tocilizumab) durante los últimos 5 años (desde el 2014).
3. A estos pacientes; se les invitó a formar parte del estudio, se le entregó a su familiar responsable una carta de consentimiento informado así como una carta de asentimiento al menor.
4. Al aceptar su inclusión al estudio, se les realizó: exploración física con cuenta articular, se determinó PCR y VSG con una toma de muestra sanguínea, valoración global médica, CHAQ y posteriormente US articular.
5. Se obtuvo de cada paciente los siguientes datos demográficos del expediente: edad, sexo, subtipo de artritis idiopática juvenil, edad al inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, edad al inicio de la terapia biológica, medicamentos y dosis, fecha de remisión con medicamento y sin medicamento.
6. Valoración ultrasonográfica: Se llevó a cabo por médico radiólogo, con once años de experiencia en ultrasonido articular, con certificación agregada del sistema musculoesquelético.
7. Equipo de ultrasonido: Toshiba, modelo ISTYLE, Xario X6, transductor lineal multifrecuencia D8A 14MHz, escala de grises y Doppler poder. Las imágenes se recuperarán del Sistema Hospitalario en Red WebDagRX 4.2.0.0. en imágenes y reporte.

8. Se evaluaron las siguientes articulaciones de manera unilateral: carpo, segunda y tercera metacarpofalángicas, segunda y tercera interfalángicas proximales, rodilla y tobillo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo (media, mediana y %) para variables cuantitativas continuas. Se utilizaron pruebas no paramétricas prueba de Mann-Whitney para la asociación de variables cualitativas ordinales y para variables nominales se utilizó chi cuadrada.

RECURSOS

Recursos humanos

Formó parte el personal de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza; médicos reumatólogos pediatras y médico radiólogo para evaluar el estado clínico del paciente y la realización de ultrasonido articular, respectivamente así como personal de laboratorio para procesamiento de las muestras sanguíneas.

Recursos materiales

Se contó con material suficiente de papelería para recolección de datos y tubos para muestras sanguíneas.

Recursos financieros

No requirió de apoyo financiero.

Factibilidad

Fue un estudio factible, ya que la AIJ es de los padecimientos más frecuentes en pacientes de Reumatología Pediátrica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no violó ninguno de los principios básicos de la investigación científica en seres humanos, establecidos en la Asamblea Médica mundial de la declaración de Helsinki en Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29

asamblea médica mundial de Tokio, Japón octubre de 1975: 35va asamblea mundial de Venecia, Italia en Octubre de 1983 y 41va asamblea médica mundial de Hong Kong en septiembre de 1989 ni en la última revisión de la 48va asamblea de Somerset West, Sudáfrica, octubre de 1996 y la 52va asamblea general de Edimburgo, Escocia; octubre 2000.

La investigación se apegó a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud publicada DOF 27-01-2017 y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Esta investigación no trasgredió, el principio del respeto a las personas de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica, ya que se apegó a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos, en materia de investigación para la salud (título quinto) y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

El protocolo se ajustó a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación de Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo de investigación se clasificó como categoría II riesgo mínimo debido a que se realizó estudio de ultrasonido y toma de muestra de sangre.

CONFIDENCIALIDAD

Se utilizaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil y se realizó ultrasonido articular, valoración médica y toma de una muestra sanguínea; para poder hacer uso de la información obtenida, se pidió la autorización al padre o tutor del menor y al paciente. Se garantizó la confidencialidad del paciente en caso de realizar publicaciones de dicho estudio, la información estuvo accesible únicamente a personal autorizado en base a la Organización Internacional de Estandarización (ISO) en la norma ISO/IEC 27002.

CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	“Evaluación articular por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza”
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Azcapotzalco, Ciudad de México, Marzo 2020
Número de registro:	En trámite
Justificación y objetivo del estudio:	La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más común en los niños. El diagnóstico y tratamiento pronto son necesarios para disminuir el daño permanente en las articulaciones. Actualmente se emplean medicamentos que actúan directamente con las sustancias que dañan la articulación como son el etanercept, adalimumab, tocilizumab. El estudiar la articulación a través del ultrasonido nos ayuda a detectar aquellos que aún se encuentran con inflamación, aunque el paciente no tenga molestias. Por este motivo en el Servicio de Reumatología pediátrica ha decidido realizar un ultrasonido articular en pacientes con AIJ que no presentan molestias
Procedimientos:	Ultrasonido articular, exploración de articulaciones y cuestionario de las actividades que hace diario: duración 30 minutos. Toma de muestra de sangre, en una ocasión. No es necesario hacer ningún cambio en sus actividades diarias, suspender medicamentos, ayunar ni otra modificación a su estilo de vida.
Posibles riesgos y molestias:	Incomodidad al realizar ultrasonido articular, dolor al tomar muestra sanguínea (estudio Categoría II, riesgo mínimo)
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ver si presenta inflamación en las articulaciones a pesar de encontrarse sin molestias, lo que ayudará a realizar cambio en el tratamiento o a estar seguros de que no hay inflamación en las articulaciones.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al término del estudio se le informará al padre o tutor el resultado de la evaluación, en caso de presentar inflamación articular se informará al médico tratante para que valore reajuste del medicamento.
Participación o retiro:	Su participación es voluntaria, usted es libre de retirarse del estudio en el momento en el que ustedes decidan. El aceptar o no participar no afecta la atención médica que está recibiendo, esta será la misma.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos obtenidos solo serán conocidos por ustedes y el personal médico. Se integrará al expediente clínico la valoración ultrasonográfica, En caso de realizar alguna publicación en revista médica no se mostrarán los datos personales del paciente. Se le entregará a usted una copia de este consentimiento.
En caso de colección de material biológico (si aplica): SI APLICA	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Sí, hay medicamentos disponibles.
Beneficios al término del estudio:	Corroborar que la enfermedad este controlada o inactiva. Contribuir en avances de investigación.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Adriana Ivonne Céspedes Cruz Tel 57245900 ext 23510 Correo: ivonneadri@yahoo.com.mx
Investigador asociado:	Dr. Álvaro Augusto Vargas Tel 57245900 ext 23510 mdvaro33@outlook.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com y/o al Comité de Ética en Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad(UMAE) del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza: Avenida Jacarandas sin número, Colonia La Raza. Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Investigación en Salud, teléfono: (55) 57 24 59 00 extensión 24428	
_____ Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal Testigo 1	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de asentimiento en menores de edad

(8 a 17 años)

Nombre del estudio: "Evaluación articular por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza"

Número de registro institucional: En tramite

Objetivo del estudio y procedimientos: Revisar las articulaciones a través del ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil que no presenten molestias en su cuerpo a nivel de sus articulaciones ni de laboratorio del Servicio de Reumatología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional "La Raza".

Hola, mi nombre es Adriana Céspedes y Karime Hernández, ambas trabajamos en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio para evaluar tus articulaciones y ver si realmente te encuentras sin inflamación en tus articulaciones, para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en: la realización de un ultrasonido articular el cual explora tus articulaciones con una máquina como la que se usa para ver los bebés en las mamá embarazadas; lo cual no te provocará dolor, solo se realizará en una ocasión en 15 minutos, no tienes que suspender tus medicamentos, dejar de comer o modificar tu estilo de vida antes del estudio, con este ultrasonido se ven los cambios que han tenido tus articulaciones por la enfermedad, también se realizara una revisión de tus articulaciones para ver si están inflamadas o no; si tienes dolor y/o limitación para moverlas. Contestarás con la ayuda de tus papas unas preguntas en relación a las actividades que debes hacer todos los días y por último te tomaremos una muestra de sangre, lo cual podría provocarte una molestia mínima, todo este proceso dura 30 minutos y solo se realizará una vez. Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que, si en un momento ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema. Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que realizan el estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una **(x)** en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar, déjalo en blanco.

Si quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento: _____

Fecha: _____

Clave: 2810-009-014

CRONOGRAMA ACTIVIDADES

ACTIVIDAD		04 2019	05 2019	06- 12 2019	01- 2020	02- 2020	03-05 2020	06- 2020	07- 2020
Revisión bibliográfica	P	X	X						
	R	X	X						
Elaboración del protocolo de investigación	P			X					
	R			X					
Revisión por el comité y reestructuración	P				X	X			
	R				X	X			
Realización US y valoración medica	P						X		
	R						X		
Análisis datos	P							X	
	R							X	
Entrega proyecto	P								X
	R								X

P: Programado R: Realizado

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes, de los cuales 8 (80%) fueron masculinos y 2 femeninos. El subtipo de AIJ más común fue el poliarticular factor reumatoide negativo (40%), seguido de la variedad sistémica (30%). La edad media al estudio fue de 12 años, edad media al diagnóstico de la enfermedad 7.7 años. Tabla 1 En cuanto a la exploración física el 80% (8) presento alteraciones, 21 articulaciones limitadas y 30 con pannus; por ultrasonido articular el 100% presento alguna alteración siendo el hallazgo más común la sinovitis en el 90% de los pacientes. Tabla 2 El carpo fue la articulación más afectada (60%).

Tabla 1 características demográficas y generales de los pacientes

	Min- Max (media)
Pacientes	
Femeninos	2
Masculinos	8
Edad al estudio (años)	8- 15 (12)
Edad diagnóstico	4- 13 (7.7)
Subtipo AIJ	
Poliarticular FR negativo	40%
Sistémica	30%
Artritis relacionada a entestitis	20%
Poliarticular FR positivo	10%
Tiempo de inicio terapia biológica (meses)	6- 27 (12.8)
Tiempo uso terapia biológica (años)	1.7- 4.5 (1.5)
VSG	1-17 (8.5)
PCR	0-5 (1.6)

Tabla 2. Hallazgos ultrasonográficos más frecuentes

Hallazgo	%
Sinovitis	90
Tenosinovitis	60
Líquido articular	60
Entesitis	50
Señal Doppler	30
Erosión ósea	0

En cuanto a la correlación clínica vs hallazgos ultrasonográficos no se encontró correlación significativa. Tabla 3

Tabla 3. Correlación clínica articulaciones engrosadas y hallazgos ultrasonográficos

Articulación	Afección por US (numero)	Afección por clínica (numero)	
Carpo	7	6	<i>p</i> 0.26
MCF2	6	6	<i>p</i> 0.091
MCF3	5	4	<i>p</i> 1
IFP2	6	0	-
IFP3	2	1	<i>p</i> 0.29
Rodilla	2	2	<i>p</i> 0.429
Tobillo	5	0	-

El 100 % de los pacientes tenía un fármaco modificador de la enfermedad, siendo el metotrexato el más frecuente. El tiempo promedio de uso fue 5 años y el biológico más utilizado fue adalimumab 60%. Tabla 4

Tabla 4. Uso de medicamentos al momento del estudio

Medicamento	Porcentaje
Metotrexato	70
Ciclosporina	30
Prednisona	30
Adalimumab	60
Tocilizumab	30
Etanercept	10

DISCUSIÓN

El principal objetivo del estudio fue describir los hallazgos ultrasonográficos en pacientes con AIJ en remisión bajo terapia biológica, se encontró que el 100% de los pacientes presentan datos de actividad articular por ultrasonido.

La articulación más afectada por ultrasonido fue el carpo, presentó hallazgos en un 60% de los pacientes. No se presentaron erosiones óseas en la exploración por USG, lo que podría explicarse por la baja prevalencia de pacientes con AIJ factor reumatoide positivo, que conlleva a erosión ósea.

Miotto e Silva y colaboradores²⁹, en el 2017 evaluaron con US articular 34 pacientes con AIJ en remisión clínica, al inicio del y posteriormente cada 6 meses, durante 30 meses; tuvieron 28 pacientes del género femenino y 21 (61%) variedad AIJ oligoarticular. En nuestro estudio el género más común fueron pacientes masculinos y la variedad más frecuente fue la poliarticular factor reumatoide negativo esto podría explicar la mayor presencia de hallazgos articulares, ya que es una variedad con un curso más agresivo.

El 100% de nuestros pacientes presentaron algún hallazgo a nivel articular por USG. En cuanto a la exploración física, el 80% (8) de los pacientes presentaron alteraciones; se encontraron 21 articulaciones limitadas, 30 articulaciones en total presentaron datos de pannus, no encontramos una correlación con significancia estadística entre la presencia de sinovitis subclínica (alteraciones ultrasonográficas) y la exploración física.

Collado y colaboradores en el 2014¹⁷ evaluaron la detección de sinovitis por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil clínicamente inactiva con y sin medicamento, incluyeron 34 pacientes de los cuales 23 (67.4%) estaban en remisión con medicamentos modificadores de la enfermedad y 11 (32.4%) en remisión clínica sin medicamento. En 13 (38 %) pacientes se encontraron anomalías sinoviales por ultrasonido, sin embargo, en nuestro estudio el 100% de los pacientes presentaron datos de sinovitis subclínica por USG a pesar de estar en remisión clínica con terapia biológica. Rebollo y colaboradores¹⁸, en el año 2011, en una cohorte de 28 pacientes, con AIJ encontraron que el 65%

presentaba

actividad por ultrasonido, a pesar de estar en remisión de la enfermedad, comparándolo con nuestro estudio esta cifra es menor.

Mioto e Silva³⁰ y colaboradores realizaron ultrasonido en 35 pacientes con AIJ en remisión clínica con medicamento, al diagnóstico y cada año, durante 30 meses, para predecir la recaída de la enfermedad. La recaída se diagnosticó en el 57%, determinando que el riesgo de recaída fue 5 veces mayor en pacientes con señal Doppler positiva. Nuestro estudio no evaluó esto sin embargo, es un punto de referencia para identificar los pacientes con riesgo de recaída.

CONCLUSIONES

1. El 100% de nuestros pacientes presentaron algún tipo de hallazgo articular por US.
2. El hallazgo más común reportado en US fue la sinovitis, siendo el carpo la articulación más afectada.
3. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la exploración física y evaluación ultrasonografía.
4. En pacientes con remisión clínica y señal Doppler positiva se ha observado que el riesgo de recaída es 5 veces mayor, como se ha documentado en la literatura internacional.
5. El género más frecuente fue el masculino.
6. El subtipo más frecuentemente encontrado en remisión de la enfermedad fue poliarticular factor reumatoide negativo.
7. Se requieren continuar el estudio, para demostrar significancia en el uso de ultrasonido en pacientes con AIJ en remisión.

LIMITACIONES

Las limitaciones del estudio fueron principalmente el número de pacientes a quienes se les realizó el ultrasonido, así como la disponibilidad de los pacientes. Se requiere seguimiento de estos pacientes así como más estudios que evalúen por ultrasonido, en diferentes tiempos la evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl 31): S89–93.
2. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996; 98: 84–90
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390–92.
4. Ravelli A, Martini A, Juvenile Idiopathic arthritis. *The lancet*. 369: 2007
5. Breton S, Jousse-Joulin S, Cangemi C, de Parscau L, Colin D, Bressolette L, et al. Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations from peripheral synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*.2011;41:272
6. Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol* 2017; 90: 20160920.
7. Sheybani EF, Khanna MD, White A, et al. Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *RadioGraphics* 2013; 33: 1253-1272.
8. Bugni V, Silva M, Agular S, et al. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare; a prospective study. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15:80.
9. Lanni S, Wood M, Ravelli A, et al. Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*; 2013; 52: 413-420
10. Bourn- Colebatch AN, Edwards CJ, Collado P, et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum* 2015
11. Collado P, Vojinovic J, Nieto JC, Windschall D, Magni-Manzoni S, Bruyn GAW, et al. Toward standardized musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology: normal age-related ultrasound findings. *Arthritis Care Res*.

2016;68:348–56.

12. Mitra S, Partha PS, Samanta M, et al. Ultrasound detected changes in joint cartilage thickness in juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis*: 2019; 00:1-B.
13. Hala M, Haddel M, Seif ED, et al. The role of Doppler Ultrasonography in evaluating disease activity in a group of juvenile idiopathic arthritis patients. *J Ejrnm*. 49: (2018): 1035- 1042.
14. Bruyn GA, Gutierrez M, Lagnocco A, et al. OMERACT definitions for ultrasonographic pathology and elementary lesions of rheumatic disorders fifteen years on. *The Journal of Rheumatology*; 2019
15. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce part-2: reliability and application to multiple joints of standardized consensus-based scoring system. *RMD Open* 2017; 3e00042
16. Janow GJ, Panghaal V, Trinh A, et al. Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. *J Rheumatol* 2011; 38; 2671-2674.
17. Collado P, Gamir ML, López-Robledillo JC, et al. Detection of synovitis by ultrasonography in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis on and off medication. *Clinical and experimental Rheumatology* 2014; 32: 597-603. (1)
18. Rebollo-Polo M, Koujok K, Weisser C, et al. Ultrasound findings on patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63: 1013-1019.
19. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017.
20. Ringold S, Shella T, Han A, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis and enthesitis. *Arthritis Care & research*. 0: 2019.

21. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis hitting the target. *Nat Rev. Rheumatol.* 11, 290-300 (2015).
22. Mori M, Sugiyama N, Mfishima Y, et al. Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: results from a postmarketing surveillance. *Mod Rheumatol* 2018 (1): 101-107.
23. Lovell DJ, Giannini E, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
24. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
25. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl Med* 2008; 359:810-20.
26. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
27. Wallace CA, Huang B, Ravelli A, et al. Patter of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3554-62.
28. Wallace C, Huang B, Bandeira M, Angelo Ravelli, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2005; 53: 3554-3552
29. Miotto e Silva VB, Tavares da Silva CF, et al. Do patients with juvenile idiopathic arthritis in remission exhibit active sinovitis on joint ultrasound. *Rheumatol Int* (37): 2014; 937-945
30. Miotto e Silva VB, Viela Mitraud SA, et al. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joiny ultrasonography have increased rate of clinical flare: a prospective study. *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:80

ANEXOS

ANEXO 1. VALORACIÓN ULTRASONOGRÁFICA

Evaluación articular por ultrasonido en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con terapia biológica en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “La Raza”

Nombre: _____ Fecha: _____

Datos por US		Carpó	MCF 2	MCF3	IFP2	IFP3	Rodilla	Tobillo
Sinovitis	Si							
	No							
Entesitis	Si							
	No							
Tenosinovitis	Si							
	No							
Erosión ósea	Si							
	No							
Líquido articular	Si							
	No							
Doppler poder	A							
	N							

MCF2: segunda metacarpofalángica, MCF3: tercera metacarpofalángica, IFP 2: segunda interfalángica proximal, IFP 3: tercera interfalángica proximal. A: aumentado N: normal.

ANEXO 2. HOJA RECOLECCIÓN DATOS

NOMBRE: _____ Fecha: _____

SS: _____

	Resultado
Sexo	
Edad	
Edad al diagnóstico enfermedad	
Fecha de inicio terapia biológica	
Tiempo evolución de la enfermedad hasta el inicio de la terapia biológica	
Medicamentos y dosis actuales	
Terapia previa y dosis antes del inicio de terapia biológica	
Subtipo AIJ	
Tiempo de remisión con medicamento	
Tiempo de remisión sin medicamento	
Velocidad de sedimentación globular	
Proteína C Reactiva	
Valoración global medica	
Cuenta articular	
CHAQ	

ANEXO 3. VALORACIÓN GLOBAL MÉDICA

0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10
---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	----

ANEXO 4. CUENTA ARTICULAR

Fecha evaluación:

Evaluador

Nombre:

DERECHA

IZQUIERDA

Dolor	Limitación	Derrame	Articulación	Dolor	Limitación	Derrame
			Temporomandibular			
			Esternoclavicular			
			Acromioclavicular			
			Escápula			
			Codo			
			Carpo			
			MCF I			
			MCF II			
			MCF III			
			MCF IV			
			MCF V			
			IFP I			
			IFP II			
			IFP III			
			IFP IV			
			IFP V			
			IFD II			
			IFD III			
			IFD IV			
			IFD V			
			Cadera			
			Rodilla			
			Tobillo			
			Intertarsal			
			Subtalar			
			MTF I			
			MTF II			
			MTF III			
			MTF IV			
			MTF V			
			Dedo del pie I			
			Dedo del pie II			
			Dedo del pie III			
			Dedo del pie IV			
			Dedo del pie V			
			Columna Cervical			
			Columna Torácica			
			Columna Lumbar			
			Total			

No. Articulaciones con derrame:

No. Articulaciones limitadas:

No. Articulaciones dolorosas:

ANEXO 5. CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD EN LA INFANCIA (CHAQ)

Estamos interesados en saber cómo afecta la enfermedad del niño en su capacidad para la función en la vida diaria. En las siguientes preguntas, escoja la respuesta que describa mejor las actividades de su niño, (promedio diario). **DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA**. Para contestar solo tome en cuenta las dificultades que sean debidas a la enfermedad. Si por su edad no realiza ciertas actividades, marque “No aplicable”.

¿Es su niño capaz de...?		Sin NINGUNA dificultad	Con POCA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO APLICABLE
Vestirse y peinarse	Vestirse. Incluso amarrar agujetas y abrochar botones					
	Lavarse el pelo					
	Quitarse los calcetines					
	Recortarse las uñas					
Levantarse	Levantarse de una silla o del piso					
	Acostarse o levantarse de una cama o cuna					
Comer	Cortar un trozo de carne					
	Llevarse una taza o vaso a la boca					
	Abrir una caja de cereal nueva.					
Caminar	Caminar en una superficie plana					
	Subir 5 escalones					

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

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Bastón
<input type="checkbox"/> Andadera
<input type="checkbox"/> Muletas
<input type="checkbox"/> Silla de ruedas | <input type="checkbox"/> Aditamentos para vestirse (ganchos para jalar cierre, calzador de zapatos, etc.) | <input type="checkbox"/> Adaptadores de lápices o utensilios especiales
<input type="checkbox"/> Silla adaptada
<input type="checkbox"/> Otros (especificar): _____ |
|--|---|---|

Por favor marque cualquier categoría para la cual en general su niño necesite ayuda de personas debido a su enfermedad.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Vestido y arreglo personal
<input type="checkbox"/> Levantarse | <input type="checkbox"/> Comer
<input type="checkbox"/> Caminar |
|--|--|

¿Es su niño capaz de...?		Sin NINGUNA dificultad	Con POCA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO APLICABLE
Higiene personal	Lavarse y secarse todo el cuerpo					
	Tomar un baño de tina o regadera					
	Sentarse y levantarse del excusado o bacinica					
	Lavarse los dientes					
	Peinarse o cepillarse el pelo					
Destreza	Alcanzar y levantar un objeto pesado como la mochila sobres su cabeza					
	Agacharse para levantar un prenda del piso					
	Ponerse suéter cerrado					
	Mover el cuello sobre el hombro para atrás					
Prensión	Escribir o garabatear con una pluma o un lápiz					
	Abrir las puertas de un automóvil					
	Destapar frascos que han sido previamente abiertos					
	Abrir o cerrar llaves de agua					
	Abrir y cerrar una puerta moviendo la perilla					
Actividades	Hacer mandados y compras					
	Subir y bajar de un camión					
	Manejar bicicleta o triciclo					
	Hacer quehaceres del hogar					
	Correr y jugar					

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

- | | | | |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Levantarse del excusado | <input type="checkbox"/> | Barra en la bañera |
| <input type="checkbox"/> | Sentarse en la bañera | <input type="checkbox"/> | Utensilios para alcanzar objetos |
| <input type="checkbox"/> | Abridor de tarros | <input type="checkbox"/> | Utensilios en el baño |

Por favor marque cualquier categoría para la cual en general su niño necesite ayuda de personas debido a su enfermedad.

- | | | | |
|--------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> | Higiene | <input type="checkbox"/> | Prensar y abrir cosas |
| <input type="checkbox"/> | Alcanzar objetos | <input type="checkbox"/> | Mandados y quehaceres |

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

Sin dolor 0 _____ **100 Dolor muy intenso**

Valore como se desenvuelve en su vida diaria, marque con una cruz (X) sobre la línea de abajo

Se desenvuelve bien 0 _____ **100 se desenvuelve muy mal**