



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO**

**Características clínicas de los pacientes con  
Artritis Idiopática Juvenil en remisión, Hospital  
Infantil de México Federico Gómez.**

**T E S I S**

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

**REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

**Dra. Esther Rosalía Mercedes Pérez**



**TUTORES**  
**ASESOR TITULAR DE TESIS**  
**Dr. Enrique Faugier Fuentes**  
**ASESOR METODÓLOGICO**  
**Dr. Horacio Márquez Gonzáles**



**Ciudad de México, Febrero 2022**



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).

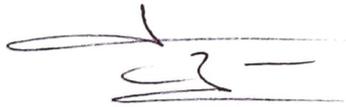
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**HOJA DE FIRMAS**

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

---

**DIRECTOR DE TESIS**  
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES  
MÉDICO ADSCRITO A REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

**DIRECTOR METODOLÓGICO DE TESIS**  
DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ  
MAESTRO EN CIENCIAS  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

## **DEDICATORIAS**

A Dios quien me ha dado fuerza cuando creía que ya lo había dado todo.

A mis padres por acompañarme hasta este día, sin su apoyo, sacrificios y amor incomparable no hubiera logrado lo que hasta hoy tengo.

A mis hermanas y hermano por ser mi sostén de manera literal durante esta carrera interminable, y al resto de mi familia por su amor y comprensión.

A mis amigos, que sobrepasan el significado de ese adjetivo, que han sabido seguir a mi lado a pesar de muchas veces yo no haber podido estar físicamente.

A todas las madres que depositaron en mis manos la vida de sus hijos durante mi preparación académica y que nunca perdieron la fe.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>15</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS:</b> .....	<b>16</b>
General .....	16
Específicos.....	16
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>17</b>
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>17</b>
<b>OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES</b> .....	<b>18</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>19</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>22</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>26</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>28</b>

## RESUMEN

**TÍTULO:** Características clínicas en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil En Remisión Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**PARTICIPANTES:** Postulante: Dra. Esther Rosalía Mercedes Pérez, Director titular de tesis: Dr Enrique Faugier Fuentes, Director metodológico de tesis: Dr. Horacio Márquez González

**ANTECEDENTES:** La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática más común de la infancia, con una prevalencia estimada de 3.8 a 400 por 100.000 niños. En particular, no es una sola enfermedad, sino varias entidades clínicas y biológicamente distintas que comparten características comunes de la inflamación crónica de las articulaciones que inician en la niñez.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática crónica más común en la infancia. Las presentaciones, tratamientos y resultados son variables en esta enfermedad heterogénea. El objetivo terapéutico es llevar al paciente a la remisión de la enfermedad, con el fin de prevenir o reducir secuelas. La pregunta de la investigación es: ¿Cuáles son las características clínicas y serológicas de los pacientes con artritis idiopática juvenil que se encuentran en remisión con y sin medicamentos, durante el período enero de 2017 a enero 2021 ?

**OBJETIVOS:** General: Describir las características clínicas y serológicas de la artritis idiopática juvenil en remisión en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Específicos:

1. Porcentaje de pacientes en remisión con medicamentos, sin medicamento y pacientes en recaída.
2. Especificar el tipo de tratamiento utilizado.
3. Frecuencia de cada subtipo, género y edad.
4. Evaluación de remisión mediante criterios de Wallace, y calprotectina.
5. Evaluación de remisión mediante DAS28.

**DISEÑO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal.

**POBLACIÓN:** Pacientes con diagnóstico confirmado con artritis idiopática juvenil.

**VARIABLES:** Cualitativas: Sexo, tipo de artritis, AINES, FARME, Biológico, remisión de la enfermedad, remisión clínica con medicamentos, remisión clínica sin medicamentos,

Cualitativas: Edad, VSG, PCR Calprotectina, DAS-28.

**LIMITACIONES:** Es un estudio retrospectivo y transversal del cual se obtienen datos de expedientes clínicos y no siempre se cuenta con expediente físico, ni conteo articular, así como reporte de reactantes de fase aguda y calprotectina.

## ANTECEDENTES

La artritis idiopática juvenil (AIJ), es la enfermedad más común de la infancia, con una prevalencia estimada de 3.8 a 400 por 100.000 niños. En particular, no es una sola enfermedad, sino varias entidades clínicas y biológicamente distintas que comparten como característica común la inflamación crónica de las articulaciones que inician en la niñez. Esta situación, dificulta su diagnóstico y tratamiento oportuno, la cual puede llevar a una discapacidad física temprana, debido a la presencia de daño articular severo en los 2 primeros años de enfermedad. Este daño, se acompaña de dolor, disminución de la movilidad articular y limitaciones en sus actividades diarias. Sin embargo, un tratamiento precoz puede disminuir y prevenir esta situación <sup>1</sup>.

El objetivo del tratamiento en la artritis idiopática juvenil es la supresión de la inflamación, el alivio del dolor y el mantenimiento de la movilidad de las articulaciones afectadas, con la minimización de la toxicidad y en última instancia, la prevención del daño radiográfico<sup>11</sup>. Desde la introducción de los agentes biológicos en 1999, contra diferentes citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 e IL 6<sup>1</sup> y el arsenal de medicamentos en constante expansión ha mejorado enormemente las opciones de tratamiento y la conducción al objetivo principal, lograr su remisión clínica<sup>1,11</sup>. Sin embargo, la remisión está muy asociada con el subtipo de AIJ e inversamente con los predictores sugeridos para un resultado desfavorable.

Se describen tres tipos estado de remisión: enfermedad clínicamente inactiva (es decir, sin actividad aparente de la enfermedad en un solo momento), remisión con la medicamento (enfermedad clínicamente inactiva mantenida durante al menos 6 meses con medicamento) y remisión sin medicación (enfermedad clínicamente inactiva mantenida durante al menos 12 meses sin medicamento)<sup>4</sup>.

Definimos enfermedad inactiva de acuerdo a los criterios de Wallace, incluyen: 1) ninguna articulación con artritis activa, 2) ausencia de fiebre, erupción cutánea, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ, 3) sin uveítis activa, 4) VSG y/o PCR normales, y 5) evaluación global médica sin actividad de la enfermedad<sup>1,4</sup>.

Reconociendo que los subgrupos de AIJ no siguen un curso homogéneo. La remisión sin medicamento, se considera un indicador de la verdadera remisión clínica en los paciente de AIJ en todas las subcategorías. La remisión es el objetivo terapéutico ideal de la AIJ. Sin embargo, la definición de remisión en las diversas publicaciones es variable debido a que usan diferentes criterios para definir remisión. Dentro de los índices compuestos, el DAS28 (Disease Activity Score) y JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) son los índices más utilizados en la práctica clínica.

Los primeros estudios en adultos con artritis reumatoide (AR) y AIJ han sugerido una correlación entre la duración de la enfermedad y probabilidad de lograr la

remisión. La llamada ventana de oportunidad, es aquel período de 3 meses, en el que, si instauramos un tratamiento de fondo, podemos cambiar el pronóstico de la artritis, mejorando el estado funcional del paciente a largo plazo.

El tratamiento agresivo temprano conduce a un mejor control de los resultados tanto a corto como a largo plazo.<sup>4,11</sup>

Los ensayos clínicos aleatorizados en AIJ que investigan estrategias de tratamiento y remisión son escasos.

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<sup>4</sup>.

En 2011, Tynjala et. Al. Mostró que el metotrexato (MTX) e infliximab (IFX), era superior en monoterapia o terapia de combinación con MTX, Sulfasalazina (SSZ) e hidroxicloroquina en pacientes con AIJ poliarticular.

En el estudio de BeSt for Kids, un ensayo clínico multicéntrico, ciego simple, aleatorizado de tres estrategias diferentes ( 1: monoterapia inicial con MTX o SSZ, 2: MXT inicial con terapia puente con prednisolona, 3: etanercept inicial con MXT) en AIJ, el tiempo hasta la enfermedad inactiva fue en promedio de 9,0 (6,0 a 12,0 meses).

Guzman y col. Estimó que el logro de una enfermedad clínicamente inactiva oscilaba entre el 45% en 1 año al 95 % en 5 años, además informaron que los pacientes con AIJ oligoarticular lograron el logro más alto y la AIJ poliarticular FR (Factor Reumatoide) positivo el logro más bajo en remisión<sup>4,5,13</sup>.

Albers et al. en un estudio retrospectivo multicéntrico de AIJ sistémica, se evidenció la remisión clínica en el 58%<sup>13</sup>. Selvaag y col. Realizó un estudio de seguimiento prospectivo de 3 años y encontró un 29% de los pacientes con AIJ sistémica en remisión clínica sin tratamiento<sup>5,13</sup>.

Russo et. al, en un estudio retrospectivo de 132 pacientes con AIJs, el 37% logró la remisión con medicamento y el 9% remisión clínica a los 3 años de seguimiento<sup>5,14</sup>.

Selvaag et. al. En un estudio de seguimiento prospectivo de 3 años de 197 pacientes, logró una tasa de remisión del 39% en AIJ oligoarticular persistente (n=95) y 6% en AIJ oligoarticular extendida (n=16)<sup>5</sup>

En estudio de seguimiento prospectivo de 17 años, Bertilsson et. al. Describió la remisión sin tratamiento en los primeros 5 años de la enfermedad con una duración de al menos 2 años, en el 67% de los pacientes con monoartritis (n=6) en comparación con el 49% en los pacientes con afección de dos a cuatro articulaciones (n=17). Después de 17 años de seguimiento, la proporción de pacientes en remisión se mantuvo alta: 60% (n=5) y 40% (n=30), respectivamente<sup>5,15</sup>.

Otro estudio de cohorte retrospectivo más grande de 761 pacientes, realizado por Lurati et al., describió el estado de remisión 7,3 años después del inicio de la enfermedad; 43% de los pacientes oligoarticulares persistentes estaban en remisión sin medicamentos (n=357); el 13 % en el subtipo oligoarticular extendido (n=111)<sup>5,16</sup>.

Ringold y col. describió un estudio de cohorte retrospectivo de 104 pacientes con AIJ poliarticular con seguimiento 2,3 años después del diagnóstico. Ninguno de los pacientes alcanzó remisión sin tratamiento, sin embargo el 50% de FR negativo y el 42% de los pacientes FR positivo lograron la remisión con la medicación<sup>5</sup>.

En un estudio retrospectivo de 27 pacientes con ERA, Huang et al. Encontraron un 66% en remisión completa sin medicación utilizando los criterios EULAR para la remisión, 2 años después del inicio de la enfermedad. Guzmán et.al informó solo 1,9% de los pacientes estar en remisión 2 años después del diagnóstico<sup>17</sup>.

## MARCO TEÓRICO

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más común en la infancia que se caracteriza por artritis que persiste durante más de 6 semanas, que comienza antes de los 16 años y que excluye otras causas de artritis<sup>1,2,5</sup>. Actualmente el término de artritis idiopática juvenil es adoptado en sustitución de artritis crónica juvenil o artritis reumatoide juvenil, los cuales se utilizaron con anterioridad en Europa y América del Norte, respectivamente.

Diferentes sistemas de clasificación se han utilizado para identificar a los subgrupos clínicos, la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) ha propuesto la clasificación más reciente. Este sistema de clasificación abarca siete categorías, basadas en las características clínicas<sup>5</sup>. 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 calidad de vida<sup>6</sup>.

La AIJ se ha dividido en siete subcategorías según las características clínicas de acuerdo con los criterios de clasificación de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR, 2001)<sup>5</sup> y son los siguientes: sistémica, Oligoartritis (persistente o extendida), poliartritis con Factor Reumatoide (FR) negativo, poliartritis con FR positivo, artritis psoriásica, artritis relacionada con entesitis, artritis indiferenciada (Tabla 1). Los subtipos de AIJ son categorías entre ellas mutuamente excluyentes y cada una de ellas está definida por unos criterios de inclusión y exclusión<sup>6</sup>.

Tabla 1. Clasificación de la Artritis Idiopática juvenil según criterios de la ILAR.

1.	Sistémica
2.	Oligoartritis:
3.	a. Persistente b. Extendida
4.	Poliartritis FR positivo
5.	Poliartritis FR negativo
6.	Artritis Psoriásica
7.	Artritis Relacionada con Entesitis
8.	Artritis Indiferenciada

Los criterios de clasificación de la ILAR han servido para homogeneizar la nomenclatura entre Estados Unidos y Europa, pero los grupos de pacientes que se identifican, no son totalmente homogéneos y por ese motivo estos criterios de clasificación han estado, y siguen estando, en continuo debate.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La Artritis idiopática juvenil no es rara, pero se desconoce la frecuencia real. Parece tener una distribución mundial pero la incidencia y la prevalencia varía considerablemente en todo el mundo. Esto se puede reflejar por la etnia, la susceptibilidad inmunogenética o las influencias ambientales. Otro factor puede ser el resultado de un subregistro escaso y el reconocimiento de enfermedades y el acceso a la atención especializada limitada. Según los reportes, las tasas de incidencias varían del 1,6 por 100,000 a 23 por 100,000 de niños<sup>7</sup>. Siendo la oligoartritis la más frecuente en Europa y América del Norte. La poliartritis FR positiva es la menos común.

La edad de inicio y la proporción de sexos depende del tipo de AIJ. En múltiples publicaciones de casos clínicos de pacientes con AIJ, la relación femenino-masculino es de 2:1 a 3:1, aunque se ha reportado misma proporción en ambos sexos en diferentes grupos étnicos, tales como niños hindúes y sudafricanos. La edad de inicio de AIJ ocurre aproximadamente a los 6 años de edad en pacientes con la variedad poliarticular en ambos sexos, mientras pacientes jóvenes con variante oligoarticular tienen una media de 4 años en femeninos y 10 años en masculinos. Como ejemplo, AIJ oligoarticular tiene un predominio en pacientes femeninas con una proporción de 8:1 en menores de 8 años, sobre todo en la variante ANA positivo asociado a iridociclitis.

En orden de frecuencia, los subtipos de enfermedad son AIJ oligoarticular (del 50 al 60%), AIJ poliarticular (del 30 al 35%), AIJ Sistémica (del 10 a 20%), AIJ Psoriásica (del 2 al 15%) y Artritis relacionada con entesitis (del 1 al 7%)<sup>5</sup>.

La AIJ no es una única enfermedad, es el término que engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades que presentan los primeros síntomas antes de los 16 años de edad y que comparten la inflamación articular como manifestación clínica más común. Como su propio nombre indica, su etiología sigue siendo desconocida<sup>7</sup>. La teoría más aceptable apoya la influencia de mecanismos inmunogénicos secundarios a diferentes factores genéticos. Las infecciones junto con el estrés y el trauma, se consideran los factores ambientales más relevantes en la edad pediátrica<sup>5,7</sup>. Un individuo genéticamente susceptible, tras un desencadenante ambiental, se activa una respuesta inmune patológica, que causa una desregulación en el sistema innato y adaptativo, una vez activada esta respuesta, se perpetúa el daño tisular.

La etiopatogenia de los distintos grupos de AIJ es claramente diferente. La artritis sistémica no se caracteriza ni por la presencia de autoanticuerpos ni por una fuerte predisposición genética, presenta elevación de los reactantes de fase aguda, trombocitosis y granulocitosis, entre otras características que sugieren una

activación del sistema inmune innato y se considera más propiamente como una enfermedad autoinflamatoria<sup>7</sup>.

Las AIJ oligo/poliarticulares presentan un elevado porcentaje de células T auto-reactivas en la membrana sinovial de las articulaciones afectadas, que indica una activación mediante antígenos del sistema inmune adaptativo.

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 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), la Interleucina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) que contribuyen a la perpetuación de la respuesta inflamatoria.

En cuanto las manifestaciones clínicas, si bien se diferencian de acuerdo a cada subtipo, la artritis es el signo característico, que puede ir desde solo dolor hasta la presencia de derrame y que pueden culminar en la pérdida de la función; acompañada de rigidez matutina. Todas las articulaciones pueden afectarse, con mayor frecuencia las grandes, como rodillas, carpos, tobillos, más frecuente en artritis oligoarticular<sup>7</sup>. La pequeñas articulaciones de las manos y los pies se afecta particularmente en la forma poliarticular (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales).

En las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad, su presencia es indicio de la naturaleza sistémica de esta enfermedad, pueden presentarse fiebre, rash cutáneo, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, serositis. Otras manifestaciones son uveítis, alteraciones del crecimiento (global o local), osteopenia, osteoporosis, alteraciones ungueales, amiloidosis, síndrome de activación de macrófago entre otras<sup>7</sup>.

No existe un estudio de laboratorio que por sí solo haga un diagnóstico de la enfermedad. En general, los estudios de laboratorio pueden ser empleados, para evidenciar la inflamación, sostener el diagnóstico clínico de AIJ o monitorear la actividad de la enfermedad y la toxicidad de los diferentes tratamientos. La anemia es común en todas las formas de artritis y es pronunciada en la forma sistémica de la enfermedad. La ferritina sérica puede ser elevada y refleja actividad sistémica. La leucocitosis con predominio de neutrófilo es un hallazgo característico de la enfermedad. Puede observarse trombocitosis en la forma poliarticular y sistémica. La VSG está acelerada en todos los subtipos de AIJ, pero con títulos más elevados en forma sistémica.

Los autoanticuerpos como factor reumatoideo de clase IgM se hallan presentes en 15-20% de la AIJ poliarticular. Los anticuerpos contra el péptido citrulinado (anti-PCC), se observa en el 4.4% de los pacientes con AIJ, sobre todo en la formas FR positiva. Los ANA se presenta en el 40-60% de la forma oligoarticular y se asocia a uveítis.

En cuanto al manejo de la AIJ, la remisión clínica es el objetivo aceptado. Sin embargo, la remisión está muy asociada con el subtipo de AIJ. Reconociendo que los subgrupos de AIJ no siguen un curso homogéneo, la remisión sin medicamento

se considera un indicador de la verdadera remisión clínica en los pacientes de AIJ en todas las subcategorías<sup>5</sup>.

La AIJ no es una enfermedad limitada a la niñez, ya que 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.<sup>2,4</sup> Otros reportes indican que hasta el 78% de los pacientes continuarán con enfermedad activa en la edad adulta. 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.<sup>9</sup> Lo ideal es alcanzar la remisión clínica en un tiempo de 3 a 6 meses.<sup>10</sup>

Los objetivos del tratamiento en pacientes con AIJ consisten en: 1.-Proporcionar alivio sintomático, 2.-Controlar proceso inflamatorio subyacente y 3.-Lograr y mantener remisión la enfermedad. Se considera como enfermedad en remisión (inactiva), según los criterios de Wallace, cuando no hay evidencia de artritis, de síntomas sistémicos atribuibles a la AIJ, los niveles de PCR y VSG se encuentran en valores normales, la evaluación global del médico es de cero y la rigidez matutina es <15 minutos<sup>5</sup>. Para lograr la remisión de la enfermedad existen en la actualidad una gran diversidad de medicamentos.

### **Tratamiento no biológico**

**Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** siguen siendo la terapia de primera línea para el manejo de las AIJ, sin embargo no modifican el curso de la afección ni evitan el daño articular. Las más utilizadas son el ibuprofeno, indometacina y naproxeno.

**Corticoesteroides:** se caracteriza por la actividad antiinflamatoria más potente, el uso es limitado debido a los numerosos efectos secundarios y la baja eficacia en la prevención de la destrucción de las articulaciones. La administración intraarticular (acetato de metilprednisolona, hexacetonida de triamcinolona), es eficaz para inducir remisión en pacientes con AIJ oligoarticular.

**Metotrexato:** es la droga de elección para iniciar tratamiento en AIJ, siempre que no existan razones que lo contraindiquen. Dosis recomendada es 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana. Se debe suplementar con ácido fólico para reducir los efectos adversos.

**Leflunomida:** Agente inmunomodulador a través de un metabolito plasmático activo. Interviene con la síntesis de novo de pirimidina por inhibición de la enzima dihidrogenasa dihidro-orotato, indispensable para la proliferación de los linfocitos activados. utilizado en casos de intolerancia al metotrexato.

**Sulfasalazina:** Análogo del ácido 5-amino salicílico, unido a una sulfonamida. Algunos estudios la consideran una alternativa para el tratamiento de AIJ que no responden a AINEs o una alternativa a MTX, demostrando buena eficacia y seguridad. Tiene eficacia en pacientes con AIJ oligoarticular y/o relacionada a entesitis. La dosis inicial es de 10-20 mg/kg/día, aumentando gradualmente hasta 50 mg/kg/día.

**Ciclosporina A:** Es el inhibidor de la calcineurina comúnmente utilizado en pacientes con Síndrome de activación de macrófagos asociado a AIJ sistémica. No tiene efecto sobre el daño articular. Dosis 3-5 mg/k/día.

**Hidroxicloroquina:** se considera una droga antirreumática modificadora de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) porque puede disminuir el dolor y la inflamación de la artritis.

### **Tratamiento Biológico**

**Etanercept:** Es una proteína de fusión que se une a TNF $\alpha$  soluble, disminuyendo la señalización mediada por el receptor de TNF en sentido descendente. Ha demostrado ser la opción de tratamiento más eficiente en pacientes con AIJ poliarticular. Tiene mejor respuesta en asociación con el MXT. Presentación: ampollas de 25 mg y 50 mg. Dosis: 0.4 mg/kg, 2 veces a la semana (puede usarse el doble de la dosis 1 vez a la semana (0,8 mg/kg 1 vez a la semana), uso subcutáneo).

**Adalimumab:** Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une al TNF $\alpha$ . La dosis habitual en pacientes con 15-30 kg de peso, es de 20 mg /15 días y mayor de 30 kg, es 40 mg/15 días . Se ha demostrado que es un fármaco eficaz y seguro como primera o segunda línea de terapia AIJ.

**Infliximab:** Es un anticuerpo quimérico, (mezcla ratón/humano), se une al TNF soluble y al TNF unido a las células. Debe siempre combinarse con MTX para evitar anafilaxia a los componentes murinos. Dosis: 6 - 10 mg/kg E.V., semana 0, 2a, 6a y luego cada 4 – 8 semanas, dependiendo de la evolución del paciente. Las espondiloartropatías, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis psoriásica y la uveítis muestran una respuesta particularmente excelente al tratamiento con infliximab.

**Tocilizumab:** Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al receptor de IL-6. Se ha utilizado comúnmente en pacientes con AIJ sistémica activos mayores de dos años, solos o en combinación con metotrexato. La dosis recomendada varía de 8 a 12 mg/kg/día. Se usa en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica, y en pacientes con AIJ poliarticular, vía subcutánea e intravenoso.

La evaluación de la actividad de la AIJ tiene una importancia fundamental para la toma de decisiones terapéutica y para establecer el pronóstico.

Actualmente se recomienda realizar un seguimiento frecuente y una valoración periódica y sistemática de un conjunto mínimo de parámetros para poder determinar, sobre datos objetivos, si se ha conseguido el objetivo terapéutico de inactividad y/ o remisión de la enfermedad.

En las últimas décadas se han desarrollado y validado extensamente diversos instrumentos con este fin; entre ellos destacan algunas escalas como JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints), las cuales toman en cuenta el conteo articular, evaluación global del paciente, evaluación del médico y el resultado de VSG, con lo que se realiza un cálculo y objetivamente podemos tomar decisiones acerca del manejo. Otros instrumentos son los criterios de mejoría (criterios de pavia) toman en cuenta 6 variables para valorar la respuesta al tratamiento, número de articulaciones con artritis activa, número de articulaciones con limitación de la movilidad y dolor, evaluación global de la enfermedad valorada por el médico, evaluación global de

la enfermedad valorada por el paciente/ familia, mediante escala analógica visual de 10 cm, capacidad funcional, mediante el cuestionario CHAQ, VSG.

En la era biológica y previa a los FARME, muchos pacientes todavía experimentaban una morbilidad considerable relacionada con su diagnóstico de AIJ. En los últimos años, se han observado menos discapacidades funcionales, retraso del crecimiento y retraso de la pubertad en los pacientes recién diagnosticados y tratados. Sin embargo, aunque muchos estudios y revisiones mencionaron el aumento de la tasa de remisión después de la introducción de productos biológicos, muchos pacientes aún no cumplen con los criterios de remisión después de un seguimiento de 2 hasta 30 años. La medición de las proteínas inflamatorias séricas antes de iniciar o finalizar un tratamiento puede ser valiosa para separar a los pacientes con una alta probabilidad de una buena respuesta de los que responden mal o no respondedores. Además, los biomarcadores podrían ayudar a identificar a los pacientes en remisión clínica que pueden interrumpir con éxito el tratamiento. Uno de estos biomarcadores es el complejo de proteína relacionada con mieloides (MRP) 8/14 (S100A8/9, también conocida como calprotectina) sus niveles se correlacionan con actividad de la enfermedad, se puede utilizar para identificar la actividad subclínica de la enfermedad y se asocia con brotes en pacientes con AIJ en remisión clínica con metotrexato. Además, se correlaciona estrechamente con la respuesta al tratamiento en pacientes con AIJ sistémica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad del tejido conectivo más frecuente dentro de la Reumatología Pediátrica. Se le reconoce como una de las causas de discapacidad a corto y largo plazo. Las presentaciones, tratamientos y resultados son variables en esta enfermedad heterogénea. El objetivo terapéutico es llevar al paciente a la remisión de la enfermedad, con el fin de prevenir o reducir secuelas.

La pregunta de la investigación es: ¿Cuáles son características clínicas y serológica de los pacientes con artritis idiopática juvenil que se encuentra en remisión con y sin medicamento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período enero de 2017 a enero 2021?

## **JUSTIFICACIÓN**

La artritis idiopática juvenil no es una enfermedad limitada a la niñez, ya que aproximadamente la mitad de todos los niños continúan teniendo episodios de inflamación activa en la edad adulta. Actualmente el pronóstico de la AIJ ha cambiado por la gran diversidad de tratamientos para lograr la remisión de la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es describir al grupo de pacientes con AIJ en remisión con o sin medicamento.

Describir el estado de enfermedad inactiva, en remisión, o actividad de la enfermedad.

## **OBJETIVOS:**

**General:** Describir las características clínicas y serológica de los pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Específicos:**

1. Porcentaje de pacientes en remisión con medicamentos, sin medicamento y pacientes en recaídas
2. Especificar el tipo de tratamiento utilizado.
3. Frecuencia de cada subtipo, género y edad.
4. Evaluación de remisión mediante criterios de Wallace, y calprotectina.
5. Evaluación de remisión mediante DAS28.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño de la investigación:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal.

**Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico confirmado con artritis idiopática juvenil en remisión del Hospital Infantil de México Federico Gómez,

**Población muestra:** Se incluyó pacientes con artritis idiopática juvenil, según criterios ILAR, y que cumplieron con la definición de remisión clínica con medicamento o sin medicamento de la consulta externa de Reumatología.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado para AIJ de todas las categorías ILAR en remisión clínica con tratamiento y sin tratamiento farmacológico.

### **Criterios de exclusión:**

1. Diagnóstico de otro tipo de artritis (infecciosa, reactivas)
2. Sobreposición con otra enfermedad autoinmune.
3. Expediente incompleto.

**Consideraciones éticas:** Según la Ley General de Salud, al ser un estudio sobre investigación documental sin intervención directa o modificada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales en los pacientes se considera una investigación sin riesgo por lo que se otorga al investigador el consentimiento informado.

**Limitaciones:** Es un estudio retrospectivo y transversal del cual se obtienen datos de expedientes clínicos. Ausencia de valores de laboratorio, aplicabilidad de escalas de actividad.

### **Plan De Análisis Estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo usando el programa IBM SPSS Statistics versión 25.0. Se realizó análisis descriptivo para variables cuantitativas continuas y se expresaron por medio de frecuencias, media, mediana y %. Las variables cuantitativas se expresaron en mediana y rango, se realizaron prueba de  $\chi^2$  y Mann Whitney.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS 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.	Cantidad de años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha en que se realiza el diagnóstico de AIJ.	Cuantitativa Continúa	Número de años
Género	Condición orgánica que distingue a los hombres y mujeres	Se obtendrá del expediente	Cualitativa nominal	1. Femenino 2. Hombre
Artritis Idiopática Juvenil	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.	Diagnóstico del paciente de acuerdo a criterios ILAR	Cualitativa	1. Sistémica 2. Oligoartritis: a) Persistente b) Extendida 3. Poliarticular Factor Reumatoide positivo 4. Poliarticular Factor Reumatoide Negativo 5. Artritis Psoriásica 6. Artritis relacionada con entesitis. 7. Artritis Indiferenciada.
Medicamento	Tratamiento instaurado	Empleo de fármacos durante la enfermedad.	Cualitativo	1. AINES 2. FARME 3. Doble FARME 4. Biológico
Remisión	Existen dos tipos de remisión. Con medicamento: enfermedad inactiva por seis meses con medicamento. Sin medicamento: Enfermedad inactiva, durante 12 meses sin medicamento.	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la resolución y negativización de los reactantes de fase aguda ( VSG y PCR).	Cuantitativa	Con o sin tratamiento.
Recaída	Si el paciente presentó recaída de la enfermedad	Elevación de reactantes de fase aguda, rigidez matutina, artritis	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No
Remisión de la enfermedad (Criterios de Wallece)		1. Articulaciones sin artritis activa. 2. No presentar fiebre, erupción cutánea, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ. 3. Ausencia de uveítis activa según la estandarización de los criterios o nomenclatura de uveítis. 4. Nivel de VSG o PCR dentro de los límites normales. 5. La mejor puntuación posible en la evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad. 6. Rigidez matutina de 15 minutos de duración.	Cualitativa nominal	0 No 1. Remisión con medicamentos 2. Remisión sin medicamentos
Calprotectina	Proteína presente en grandes cantidades en el citosol de neutrófilos/monocitos	Biomarcador pronóstico de progresión de la enfermedad	Cualitativo nominal	1. Positiva. 2. Negativa. 3. No realizada.
DAS28 Al inicio del diagnóstico y al final	Instrumento para evaluar actividad de la enfermedad (clinimetría)	Valora número de articulaciones dolorosas, inflamadas, evaluación global del paciente PCR y VSG.	Cualitativo nominal	1. < 2.6: Remisión de la enfermedad. 2. De 2.6 hasta 3.2: Actividad de la enfermedad baja. 3. Entre 3.2 y 5.1: Actividad de la enfermedad moderada. 4. > de 5.1: Actividad de la enfermedad alta.

## RESULTADOS

En el presente estudio se recopiló información de un total de 61 pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil, y que cumplieron definición de remisión de la enfermedad. De ellos 33 (54.10), se encontraron en remisión con medicamento y 28 (45.90) remisión sin medicamento. De la totalidad de pacientes el 21.31 %, presentó recaída. Dentro de los resultados podemos observar que el 59.02 % de la población pertenece al género femenino, con una edad media de 7.2 años y al momento del estudio de 13.9 años. Tabla 1.

Tabla 1- Características Generales De Los Pacientes.

	MIN-MAX (MEDIANA)
<b>Mujer</b>	36 (59.02%)
<b>Hombre</b>	25 (40.98%)
<b>Edad Al Estudio (Años)</b>	11-17 (13.95)
<b>Edad Al Diagnóstico</b>	5-9 (7.2)
<b>Tiempo Para Remisión</b>	1-5 (3)
<b>REMISIÓN SIN MEDICAMENTO</b>	28 (45.90%)
<b>REMISIÓN CON MEDICAMENTO</b>	33 (54.10%)
<b>Recaída</b>	21.31 %

El subtipo de AIJ más frecuente en nuestra población de estudio, fue la poliarticular Factor Reumatoide negativo con 27.88 %, seguido de la variedad sistémica con 14 casos (22.95%), oligoarticular persistente 9.83 %, seguida de la oligoarticular extendida con 3 pacientes (4.91%), artritis relacionada a entesitis que afectó a 5 pacientes (8.20%), siendo la menos frecuente la artritis indiferenciada 1.63%. Tabla 2.

Tabla 2. Subtipo de AIJ

Sistémica	22.95%
Oligoarticular	9.83%
Oligo Extendida	4.91%
Poliarticular FR negativo	27.88%
Poliarticular FR positivo	24.60%
Artritis relacionada a entesitis	8.20%
Indiferenciada	1.63%

Dentro de los parámetros bioquímicos, clasificados como marcadores de inflamación, y que tienen utilidad para el seguimiento del paciente en cuanto a la actividad y remisión de la enfermedad, al momento del diagnóstico, se observó, una mediana para el valor de VSG de 34 mm/h y en la última valoración fue de 11.5 mm/h. Durante el seguimiento disminuyó, con lo que se evidencia la adecuada respuesta al tratamiento. En cuanto a la PCR al inicio fue de 18 mg/dl y en su última valoración, se encontró una mediana de 0.312 mg/dl.

Otro biomarcador de gran utilidad para identificar la actividad subclínica de la enfermedad y se asocia con brotes en pacientes con AIJ en remisión clínica, es la calprotectina, en nuestro estudio el 62.3 % de la población estudiada contaba con niveles séricos, el 57.38% se encontraba negativo, mientras que un 4.92% positivo.

El 65.58% de los pacientes presentó ANA positivo, predominando en el subtipo poliarticular con el 42.62%, seguido de la oligoartricular con 11.47 %. Tabla 3.

ANA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	21	34.42%
<b>SI</b>	40	65.58%

En la AIJ el tratamiento va dirigido a lograr la remisión de los síntomas así como prevenir el daño estructural y conservar la capacidad funcional del paciente. El tratamiento más utilizado al diagnóstico, correspondió a los AINES en un 93.44 %, por razón necesaria en caso de dolor, seguido de esteroides 44.26 %. El metotrexato fue el FARME más utilizado en un 91.4%, seguido por la sulfasalazina 8.19%. El 47.54 % de la población en estudio, durante su seguimiento, ameritó terapia combinada con doble FARME, siendo la sulfasalazina el más utilizado con un 34.42 %, seguido por la leflunomida 9.83%. (Ver Tabla 4). En cuanto a la terapia biológica, se utilizó en 35 (57.37%) pacientes, siendo el etanercept, el anti TNF más utilizado 21.31% (13 pacientes), seguido por el tocilizumab en un 21.31%, abatacept 8.19%, en menor frecuencia, certolizumab pegol con un 4.91%, 1.6% para Golimumab. Durante el seguimiento 11 pacientes ameritaron cambio a un segundo biológico. Tabla 5.

El siguiente gráfico (1). Describe el subtipo de AIJ más frecuente en remisión con medicamento y sin medicamento.

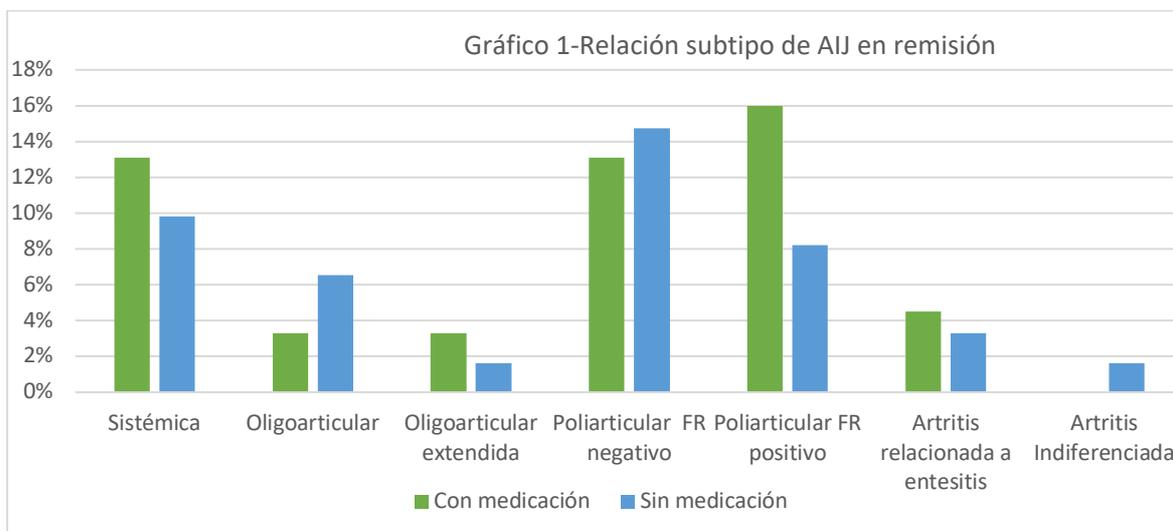
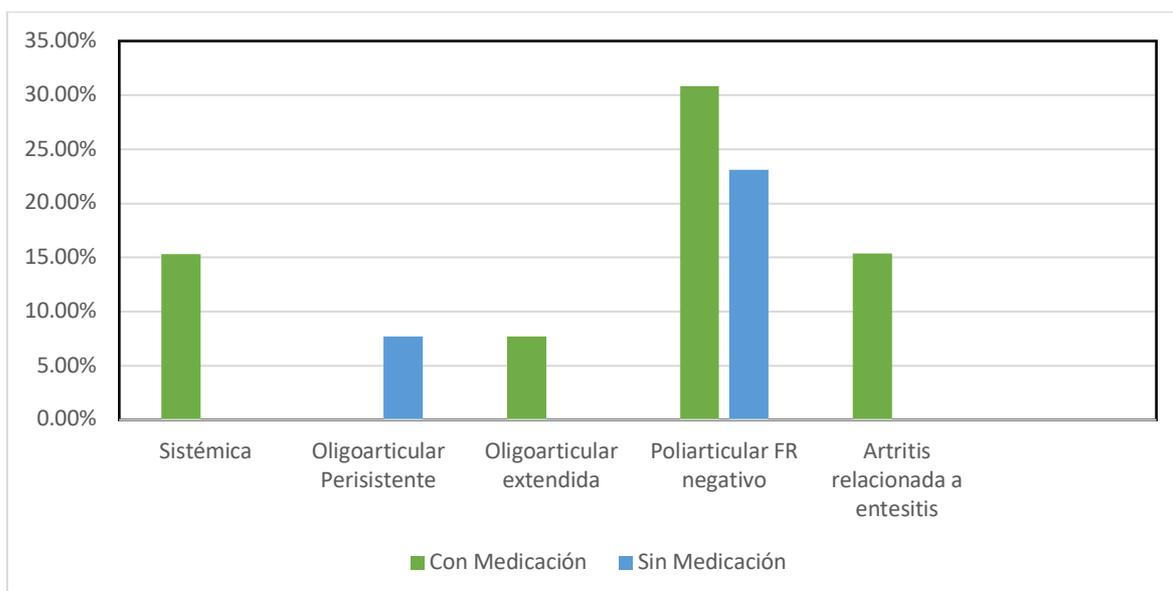


Gráfico 2. Relación del subtipo de AIJ en recaída de acuerdo a la remisión.



En cuanto la actividad clínica, según el índice DAS28, al momento del diagnóstico, mostró que el 54.0% de los pacientes tuvo actividad moderada de la enfermedad y el 45.90% presentó actividad baja. En la última valoración, el 86 % de los pacientes presentó remisión de la enfermedad, mientras que el 13.01% de ellos, cumplían con actividad baja de la enfermedad. Tabla 5.

Los 61 pacientes, cumplieron con criterios de remisión, con base en la definición de los criterios de Wallece.

## DISCUSIÓN

La artritis idiopática juvenil es un grupo heterogéneo de trastornos que engloba todas las formas de artritis de origen desconocido que comienzan antes de los 16 años y que persiste durante más de 6 meses. Se le reconoce como una de las causas de discapacidad a corto y largo plazo, el objetivo principal del tratamiento para los pacientes es la remisión de la enfermedad.

El principal objetivo del estudio fue describir las características clínicas de los pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión con o sin medicamentos. Se encontró el 54.10 % de los pacientes, alcanzó remisión con medicamento, mientras que el 45.90 % de los pacientes se encontraba en remisión sin medicamento. Lo cual coincide con Ravelli et. reportó una frecuencia de remisión en AIJ entre el 35-65%, Adib estimó esta frecuencia entre 33-56%.

El tiempo para alcanzar la remisión, en nuestro estudio fue de 1 a 5 años, con una mediana de 3 años, coincide con el estudio de seguimiento prospectivo de 17 años, Bertilsson et. al. Describió la remisión sin tratamiento en los primeros 5 años de la enfermedad con una duración de al menos 2 años, en el 67% de los pacientes.<sup>5,15</sup> 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<sup>4</sup>.

La edad promedio al diagnóstico y la proporción de género, depende del subtipo de AIJ, siendo de 5-9 años, la edad reportada en nuestro estudio, al momento del diagnóstico. El género predominante fue el femenino lo cual coincide con lo reportado en la literatura, la relación femenino-masculino es de 2:1 a 3:1, sin embargo en la población asiática, predomina el sexo masculino.

En cuanto a los subtipos de la enfermedad, en este estudio se observó que la presentación más frecuente fue la artritis poliarticular factor reumatoide negativo (27.88%), seguido por la presentación sistémica con 14 pacientes (22.95%). Difiere de lo descrito en la literatura internacional, en la población europea predomina el subtipo oligoarticular entre un 50 a 60%. Ravelli et al, reporta que el subtipo oligoarticular es la presentación más frecuente y en segundo lugar la poliarticular FR negativo, con un 11 – 28%.

De la totalidad de pacientes, 13 ( 21.31 %), presentaron recaída de la enfermedad, siendo el subtipos más frecuente, poliarticular FR negativo. Difiere de lo descrito en la literatura, Halyaba et. reporta un 30% puede presentar recaída de la enfermedad, siendo la AIJ poliarticular más relacionado a recaída.

Se sabe que no existe estudio de laboratorio que por sí solo haga el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo los reactantes de fase aguda pueden emplearse para evidenciar inflamación, monitorear la actividad de la enfermedad y se encuentra dentro de los parámetros para considerarse remisión de la enfermedad. En nuestro estudio se observó una elevación tanto de VSG como de PCR en la evaluación inicial, contrastando con la última evaluación; obteniendo resultados negativos posterior a tratamiento, con lo que se evidencia la buena respuesta al tratamiento empleado.

Los niveles séricos de calprotectina están asociados con la respuesta al tratamiento en pacientes con AIJ, y disminuyen junto con la actividad de la enfermedad. En los últimos años, la calprotectina se ha estudiado como predictor de recaída en pacientes en remisión clínica después de la suspensión del tratamiento<sup>15</sup>. En nuestro estudio el 57.38 % de los casos se reportó negativo, y 3 pacientes (4.92%) positiva.

En nuestro estudio el 65.58 % de los pacientes reportó ANA positivo, de acuerdo a literatura, su presencia, es factor de comorbilidad y complicaciones; mayor agresividad asociada a manifestaciones extra articulares. En nuestra población no encontramos una asociación importante en cuanto a la presencia de ANA positivos y la actividad de la enfermedad.

El tratamiento de la AIJ está evolucionando. El creciente número de fármacos eficaces ha dado lugar a un tratamiento satisfactorio y a la prevención de las secuelas a largo plazo en la mayoría de los pacientes. Aunque los pacientes con AIJ con frecuencia logran una remisión clínica duradera, la remisión sostenida sin medicamento sigue siendo un desafío, contribuyendo al inicio de varios ensayos que investigan sobre terapia agresiva temprana. Los estudios ACUTE-JIA y TREAT, que combina terapias con metotrexato, glucocorticoides y anti-TNF.<sup>18,19</sup> El manejo farmacológico, es en base a los AINES, metotrexato, glucocorticoides orales e intraarticular y biológico, de acuerdo a las últimas recomendaciones. Este manejo se reportó en nuestro estudio, va dirigido a lograr la remisión, dentro del período de la ventana de oportunidad, para obtener remisión en un plazo más corto, así como prevenir el daño estructural y conservar la capacidad funcional. En estudios anteriores se documentó una gran proporción de los pacientes presentan un inicio agresivo de la enfermedad, y se ve reflejado en que hasta un 34.50% de la población en estudio, durante su seguimiento, ameritó doble FARME, siendo la sulfasalazina la más utilizada con 34.42%, seguida por la leflunomida con 9.83 %.

En la evaluación de la actividad de la AIJ, tiene una importancia fundamental para la toma de decisiones terapéutica y para establecer el pronóstico en los pacientes. En nuestro estudio para medir actividad utilizamos el DAS 28, su determinación tiene importancia ya que nos orienta a determinar la continuación o el cambio del tratamiento, así como la catalogación del paciente en remisión o con actividad clínica. En este estudio, el 45.90% los pacientes presentaron actividad de la enfermedad moderada en el índice DAS28 inicial. Sin embargo, en su última monitorización, el 86% de los pacientes lograron la remisión de la enfermedad y 13.01 % de ellos, cumplían para actividad baja de la enfermedad. Si bien de manera inicial el DAS 28 fue una escala establecida para artritis reumatoide, en la actualidad ha sido validada para su empleo en pediatría, se ha determinado que es de gran utilidad para el seguimiento objetivo de estos pacientes, por lo que es una herramienta confiable que permite al médico la medición objetiva de la actividad de la enfermedad.<sup>18</sup>

El presente estudio sólo describe las características de los pacientes en remisión, sin considerar el curso de la enfermedad y esquema de tratamiento. Describe una población con características sociodemográficas propias de nuestra Institución, que repercute en el desenlace de la enfermedad. Factores de tiempo de inicio del padecimiento, referencia, diagnóstico, apego y accesibilidad al tratamiento; interfieren con la remisión de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

Como resultado de la investigación presentada y luego de concluir el análisis y discusión de los resultados es posible concluir:

El presente estudio descriptivo analiza la característica clínicas de los pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión.

Basándonos en los resultados de este estudio, podemos observar un comportamiento distinto de la población en estudio comparado con lo reportado en la literatura consultada. Sería de interés continuar con más estudios a nivel nacional.

Se documentaron 61 casos de los cuales el 54.10 % se encontraba en remisión con medicamento y el 45.90 % en remisión sin medicamento.

El resultado más relevante de nuestro estudio fue el subtipo más frecuente en nuestra población es la AIJ poliarticular FR negativa, seguida de la variedad sistémica y por último la artritis relacionada a entesitis. Difiriendo con lo reportado en la literatura internacional.

Con previamente expuesto, se considera las siguientes aportaciones del presente trabajo de investigación.

- 1- Primer estudio en su tipo . Consideramos como el primer estudio de investigación , que describe las características de los pacientes AIJ en remisión.
- 2- Discrepancia con reporte relacionados con la población estudiada con la literatura lo que puede corresponder a la genética de la población estudiada.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



## BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Ramírez N, Nahuelhual Cares P, San Martín Peñailillo P. Efectividad de la terapia Watsu en pacientes con artritis idiopática juvenil. Un ensayo clínico controlado paralelo, aleatorio y simple ciego [Effectiveness of Watsu therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. A parallel, randomized, controlled and single-blind clinical trial]. *Rev Chil Pediatr.* 2019 Jun;90(3):283-292. Spanish. doi: 10.32641/rchped.v90i3.886. PMID: 31344188.
2. 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.
3. Wallace C, Huang B, Bandeira M, Angelo Ravelli, et al. Patters of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2005; 53: 3554-3552
4. Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W, Verstappen SMM, Hyrich KL. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Dec;47(3):331-337. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.007. Epub 2017 May 20.
5. Glerup M, Herlin T, Twilt M. Clinical Outcome and Long-term Remission in JIA. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Nov 4;19(12):75. doi: 10.1007/s11926-017-0702-4. PMID: 29101579.
6. Martini, A.,It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature *Ann Rheum Dis,* 2012. 71 (9): p.1437-9.
7. Ross E. Petty, R. M. (2016). *TEXTBOOK OF PEDIATRIC RHEUMATOLOGY.* Elsevier, Inc
8. Kenan Barut, A. A. (2017). Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Medical Journal,* 34, 90 -101
9. 5610.Koca B, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapcopur O. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2017; 37: 137-142.11.
10. 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.
11. Klein-Wieringa IR, Brinkman DMC, Ten Cate R, Hissink Muller PCE. Update on the treatment of nonsystemic juvenile idiopathic arthritis including treatment-to-target: is (drug-free) inactive disease already possible? *Curr Opin Rheumatol.* 2020 Sep;32(5):403-413.
12. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Kröger L, Aalto K, Lahdenne P. Health-related quality of life during early aggressive treatment in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results from randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 Dec 16;17(1):80.
13. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulffraat NM. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):1034-43. doi: 10.1002/art.38296. PMID: 24757154.
14. Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol.* 2013 Mar;40(3):329-34. doi: 10.3899/jrheum.120386. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23322471.
15. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, Petersson IF, Forsblad-D'elia H. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol.* 2013 May;40(5):715-24. doi: 10.3899/jrheum.120602. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23418376.
16. Lurati A, Salmaso A, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F. Accuracy of Wallace criteria for clinical remission in juvenile idiopathic arthritis: a cohort study of 761 consecutive

cases. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1532-5. doi: 10.3899/jrheum.080434. Epub 2009 Jun 1. PMID: 19487265.

17. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, Scuccimarri R, Berard R, Tse SM, Morishita K, Stringer E, Johnson N, Levy DM, Duffy KW, Cabral DA, Rosenberg AM, Larché M, Dancey P, Petty RE, Laxer RM, Silverman E, Miettunen P, Chetaille AL, Haddad E, Houghton K, Spiegel L, Turvey SE, Schmeling H, Lang B, Ellsworth J, Ramsey S, Bruns A, Campillo S, Benseler S, Chédeville G, Schneider R, Yeung R, Duffy CM; ReACCh-Out investigators. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1854-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372. Epub 2014 May 19. PMID: 24842571.

18. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):290-300. doi: 10.1038/nrrheum.2014.212. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25561365.

19.

## ANEXOS

**Tabla 4.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>AINES</i>	57	93.40%
<i>Esteroides</i>	27	44.26%
<i>Metotrexato</i>	56	91.80%
<i>Sulfasalazina</i>	5	8.19%
<i>Leflunomida</i>	6	9.83%

**Tabla 4.**

<i>Escales de Actividad</i>	<i>Interpretación</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>DAS28 inicio</i>	Actividad baja	28	45.90%
	Actividad Alta	0	0.00%
<i>DAS28 último</i>	Remisión	53	86.00%
	Actividad baja	8	13.10%

**Tabla 5. Biológico**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Etanercept</i>	13	21.31%
<i>Tocilizumab</i>	13	21.31%
<i>Abatacept</i>	5	8.19
<i>Certolizumab Pegol</i>	3	4.9%
<i>Golimumab</i>	1	1.6%