

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

AUTOR: Beatriz Francisco Sánchez

TUTORA: Elena Urbaneja Rodríguez

COTUTORA: Rebeca Garrote Molpeceres

Unidad de Reumatología Pediátrica

Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INDICE

I.	Resumen y palabras clave	2
II.	Introducción	3
III.	Objetivos	6
IV.	Metodología.....	7
	IV.a. Cronología	8
	IV.b. Análisis estadístico	8
	IV.c. Consideraciones éticas	9
V.	Resultados.....	10
	V. a.Estadística descriptiva.....	10
	V. b.Estadística analítica.....	14
VI.	Discusión.....	17
VII.	Conclusiones.....	18
VIII.	Bibliografía.....	19
IX.	Anexos.....	21

I. RESUMEN

Introducción: La Artritis idiopática Juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia. La importancia de su conocimiento y estudio radica en que un diagnóstico precoz y un correcto tratamiento de la misma mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados, así como la detección de las complicaciones derivadas, como la uveítis anterior crónica.

Material y métodos: A través de un estudio observacional transversal se han analizado las características clínico-epidemiológicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes pediátricos diagnosticados de AIJ en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Resultados: Se analizaron datos de 90 pacientes afectados de AIJ. Un 58,9% fueron mujeres, siendo la forma más frecuente de enfermedad la AIJ oligoarticular, seguida de la forma de AIJ artritis relacionada con entesitis. Hasta un 70% de los encuestados recibió lactancia materna, sin encontrar relación estadísticamente significativa con la edad debut de la enfermedad. Un 53,3% presentó antecedente infeccioso y un 33,3% antecedentes familiares reumatológicos y/o autoinmunes. Respecto a los marcadores inmunológicos, presentaron ANA positivos un 36,7% y HLA-B27 positivo un 14,4%. Un 75% de los niños se encontró en remisión clínica con tratamiento adecuado. Un 14,4% presentó uveítis, encontrando una relación estadísticamente significativa entre la uveítis, el sexo femenino, la positividad de los ANA y el debut precoz de la AIJ. Además, destacó en nuestra muestra que hasta un 20% de los pacientes sufrió algún tipo de alteración socio-familiar, que podría ser objeto de estudio y mejora en un futuro.

Palabras clave: Artritis, infancia, uveítis, Reumatología Pediátrica.

II. INTRODUCCIÓN

La Artritis idiopática juvenil (AIJ), anteriormente conocida como Artritis crónica juvenil en Europa y Artritis reumatoide juvenil en Estados Unidos, constituye un grupo de enfermedades heterogéneas cuya característica común es la aparición de artritis crónica de causa desconocida en la infancia. Todas estas entidades consideradas dentro del grupo de AIJ, deben cumplir siempre tres criterios clínicos fundamentales (1):

- Aparición de la artritis antes de los 16 años de edad.
- Persistir, al menos, durante 6 semanas.
- Excluir otras causas de artritis típicas de la infancia.

La importancia de conocer la AIJ radica en que constituye la enfermedad reumática más frecuente en la infancia y una de las enfermedades crónicas infantiles más prevalentes en general. En países desarrollados se estima una incidencia de 8-14/100.000 niños menores de 16 años y una prevalencia entre 60-80 y 400/100.000 niños menores de 16 años (2).

Dentro de la AIJ encontramos siete subgrupos de la enfermedad, cuyos criterios fueron establecidos por la ILAR (International League of Associations for Rheumatology) y revisados por última vez en Edmonton en 2001 (1)(3), cuyas características completas podemos encontrar en la **Tabla A1** del Anexo.

1. AIJ Oligoarticular (50%): afectación de 4 ó menos articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad (rodilla y tobillo los más frecuente). Suele afectar a niñas de edad preescolar, con pico de incidencia entre los 2-4 años. Es el subtipo más asociado a los Anticuerpos Antinucleares (ANA), cuya positivización conlleva un mayor riesgo de uveítis crónica anterior. Se subdivide a su vez en:
 - Persistente: se mantiene la afectación de máximo 4 articulaciones durante la evolución de la enfermedad.
 - Extendida: afectación de más de 4 articulaciones durante la evolución de la enfermedad.
2. AIJ Poliarticular con factor reumatoide negativo (20%): afectación de 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Suele afectar a niñas de edad escolar. El FR debe ser negativo.

3. AIJ Poliarticular con factor reumatoide positivo (5%): evolución similar a la artritis reumatoide del adulto. Afectación de 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Suele afectar a niñas de edad escolar. El FR debe ser positivo en, al menos, dos determinaciones.
4. AIJ Sistémica (10%): artritis acompañada de manifestaciones generales (fiebre diaria en picos de 2 o más semanas de duración, exantema evanescente, serositis, adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia). Igual de frecuente en ambos sexos, puede aparecer a cualquier edad.
5. AIJ Artritis relacionada con entesitis (12%): único subtipo más frecuente en varones, típicamente aparece en mayores de 6 años. Artritis periférica y asimétrica generalmente de grandes articulaciones, acompañada de entesitis. Es el subtipo más relacionado con el HLA-B27.
6. AIJ Psoriásica (2%): artritis asimétrica acompañada de psoriasis en un 50% de los casos. Es muy característica la aparición de dactilitis o la afectación ungueal. Suele existir antecedente de familiar de primer grado afecto de psoriasis.
7. AIJ Indiferenciada (10%): No cumple criterios de ninguna categoría o bien cumple criterios de más de una.

Aunque la etiología de la enfermedad es desconocida, se sabe que están implicados múltiples factores (genéticos, ambientales e inmunológicos). Actualmente se conoce que la AIJ sistémica se produce como consecuencia de una disregulación del sistema inmune innato, por lo que presenta una base autoinflamatoria y el resto de formas de AIJ se produce por una alteración del sistema inmune adaptativo, con claro componente autoinmune. Además, se han encontrado asociaciones de antígenos de histocompatibilidad con diferentes formas de AIJ. Por ejemplo: el antígeno HLA I A2 se relaciona con la aparición de artritis de tipo oligoarticular precoz en niñas que evolucionan a formas poliarticulares (4).

La clínica cardinal es la aparición de una artritis con patrón inflamatorio de rigidez, hinchazón, dolor y derrame articular. Puede estar acompañada de manifestaciones cutáneas, oftalmológicas o sistémicas en función del subtipo de AIJ que presente el niño.

La complicación extraarticular más frecuente es la uveítis crónica anterior, que aparece sobre todo en los primeros 4 años tras el diagnóstico. Afecta especialmente a las formas oligoarticulares con ANA positivos. Suele tratarse de una uveítis asintomática, bilateral y recurrente. Se debe realizar un seguimiento oftalmológico a fin de hacer un diagnóstico precoz y evitar las complicaciones (**Tabla A2** del Anexo) que se puedan derivar de la misma (sinequias, cataratas, glaucoma y queratopatía en banda) (5).

Otra complicación menos frecuente pero potencialmente letal (mortalidad del 8%) es el síndrome de activación macrofágica (SAM) que puede aparecer hasta en un 10% de los pacientes que desarrollan una forma sistémica. Una proliferación descontrolada de macrófagos y linfocitos T producen una liberación exagerada de citocinas inflamatorias (“tormenta de citoquinas”). Se caracteriza por un empeoramiento clínico agudo con hepato-esplenomegalia, adenopatías, alteraciones neurológicas, alteraciones analíticas y en la hemostasia (6)

El estado de inflamación crónico ligado a la utilización de corticoides sistémicos de forma prolongada en la AIJ pueden producir a largo plazo la aparición de osteoporosis, detención del crecimiento y aumento del riesgo cardiovascular. (7)(8)

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y de exclusión, ya que no existe ninguna prueba analítica o de imagen lo suficientemente específica. Por ello se basa en (9):

- Anamnesis completa: edad debut, características de la artritis y sintomatología acompañante. Así como la presencia de antecedentes de enfermedades autoinmunes en la familia.
- Exploración física completa, incluyendo aparato locomotor.
- Estudio microbiológico: hemocultivo, Mantoux, frotis faríngeo, serologías y cultivo del líquido articular mediante artrocentesis.
- Pruebas de laboratorio: Hemograma, reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y estudio inmunológico (ANA, HLA-B27, FR).
- Ecografía articular: Cada vez más frecuente su uso para confirmar la artritis y monitorizar la evolución de la enfermedad.

Con todos estos puntos y tras la exclusión de otros tipos de artritis (traumática, neoplásica, infecciosa) podremos llegar finalmente al diagnóstico de AIJ.

El tratamiento de la AIJ debe ser precoz, escalonado e individualizado. El arsenal terapéutico incluye AINES como tratamiento sintomático, corticoides (preferentemente

intraarticulares, por tener menos efectos secundarios para el niño) e inicio precoz de fármacos modificadores de enfermedad (FAME), siendo el más usado el metotrexato. En casos refractarios también se usan fármacos biológicos, principalmente anti TNF- α , como Adalimumab y Etanercept, aunque cada vez se dispone de un arsenal terapéutico mayor. (10)

La creación de unidades pediátricas especializadas para el manejo de estos niños en los hospitales españoles, ha permitido un diagnóstico precoz de la enfermedad y su manejo adecuado, lo que ha mejorado el pronóstico de esta enfermedad, pudiendo alcanzar la remisión en algunos casos, especialmente en las formas oligoarticulares, que son las de mejor pronóstico (3).

III. OBJETIVOS

III.a. OBJETIVO PRINCIPAL:

Conocer las características clínico-epidemiológicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes pediátricos diagnosticados de AIJ en la infancia en un hospital terciario y comprobar si presentaron alguna característica particular en nuestra región.

III.b. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Descripción de las características clínico – epidemiológicas de nuestros pacientes con AIJ.
- Búsqueda de factores protectores y predisponentes de la enfermedad.
- Estratificación de los resultados en función de diversos parámetros (subtipo de AIJ, sexo, marcadores inmunológicos, estado nutricional, nivel de actividad física).
- Descripción de las características de los pacientes afectados de uveítis en contexto de AIJ.
- Relación entre positividad de ANA, edad de debut de AIJ, sexo y desarrollo de uveítis.
- Relación de la enfermedad con fracaso escolar.
- Relación de la enfermedad con problemas en el ámbito socio - familiar.
- Relación del estado clínico actual con el subtipo de AIJ y con la medicación administrada.
- Contraste de los resultados obtenidos con la literatura existente.

IV. METODOLOGÍA

Estudio observacional transversal de los pacientes diagnosticados de AIJ seguidos en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en los últimos 20 años.

Se recogieron las siguientes variables en cada paciente:

- ✓ Número de historia clínica (al que posteriormente se le asignó un número decimal del 1 al 90).
- ✓ Provincia de Castilla y León desde la que se derivó al paciente.
- ✓ Sexo (mujer, varón).
- ✓ Edad actual (años).
- ✓ Edad al debut de la enfermedad (años).
- ✓ Tiempo de evolución de la enfermedad (años).
- ✓ Medicación materna durante el embarazo (excluyendo ácido fólico y otras vitaminas).
- ✓ Consumo de tabaco durante el embarazo.
- ✓ Prematuridad (< 37 semanas edad gestacional).
- ✓ Tipo de parto (vaginal, cesárea).
- ✓ Antecedente de lactancia materna y duración de la misma.
- ✓ Antecedente de infección antes del debut de la enfermedad.
- ✓ Antecedentes personales de patología autoinmune.
- ✓ Antecedentes familiares reumatológicos (hasta 2º grado).
- ✓ Antecedentes familiares autoinmunes no reumatológicos (hasta 2º grado).
- ✓ Subtipo de AIJ de acuerdo con los criterios revisados de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) de 2001 (oligoarticular, poliarticular FR positivo, poliarticular FR negativo, sistémica, artritis-entesitis, psoriásica, indiferenciada).
- ✓ Presencia de marcadores inmunológicos positivos (ANA, FR, HLA-B27).
- ✓ Presencia de uveítis.
- ✓ Edad al debut de uveítis (años).
- ✓ Tiempo de evolución de uveítis (años).
- ✓ Tratamiento farmacológico al debut.
- ✓ Tratamiento farmacológico actual.
- ✓ Estado clínico actual (inactividad, actividad articular, actividad ocular, secuelas).
- ✓ Fracaso escolar (medido como la repetición de algún curso académico).

- ✓ Problemas en ámbito socio - familiar.
- ✓ Realización de alguna actividad deportiva (descripción de la misma y número de horas/semana).
- ✓ Medición de IMC en la última consulta como marcador de riesgo nutricional (kg/m² y percentiles según gráficas de Orbegozo).

Los datos fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes o a través de llamadas telefónicas realizadas desde la Unidad de Reumatología Pediátrica en horario de tarde a los pacientes y/o sus tutores legales, previo consentimiento informado.

IV.a. CRONOLOGÍA:

- Recogida de parámetros clínico – epidemiológicos a estudiar: Octubre 2019 – Enero 2020. La mayor parte de los datos fueron obtenidos a partir de la revisión de las historias clínicas.
- Recogida de otros datos de interés para el estudio no disponibles en las historias clínicas (relativos a la gestación, duración de lactancia materna, actividad física, fracaso escolar y preguntas relacionadas con ámbito socio - familiar) mediante la realización de encuestas telefónicas a los tutores legales de los niños y a los propios pacientes, previo consentimiento: Enero – Febrero 2020.
- Realización de base de datos: Abril 2020.
- Análisis de resultados: Mayo 2020.
- Redacción de memoria y difusión de conclusiones: Mayo 2020.

IV.b. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos fueron analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

De las variables cuantitativas se expresaron la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que reflejó el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%). Se utilizó el test de KolmogorovSmirnov para la comprobación de la normalidad.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se analizó la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fuese mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test Razón de

verosimilitud para variables con más de dos categorías. Para comparar variables cualitativas con cuantitativas se utilizó el test T de Student para muestras independientes. Si las variables no cumplieron criterios de normalidad se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Las comparaciones de los valores cuantitativos se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

IV.c. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El desarrollo del proyecto se ha realizado respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se han comprometido a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato de la paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

El acceso a la información clínica, en este caso con fines docentes o de investigación, ha correspondido únicamente al Tutor/Profesor Asociado en el Centro Sanitario.

V. RESULTADOS.

V.a. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Se incluyeron en el estudio un total de 90 pacientes diagnosticados de AIJ entre los años 1998 y 2020. Un 58,9% (53) fueron mujeres. En la **Figura 1** se muestra la distribución del número de casos diagnosticados cada año dentro del período estudiado.

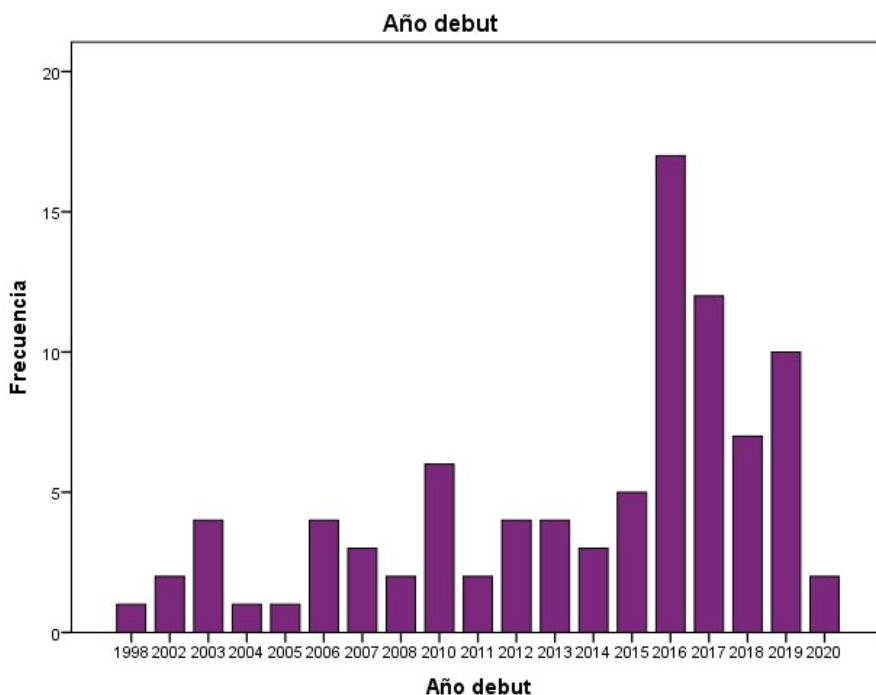


Figura 1: Distribución de casos de AIJ por año de diagnóstico.

La mediana de edad al debut de la enfermedad fue de 6,08 años (2,72 – 10,68), con una mediana de edad actual de 12,33 años (8,93 – 15,56) y una mediana de años de evolución de la enfermedad de 3,58 años (1,83 – 9,06).

Respecto a la procedencia de los pacientes diagnosticados de AIJ un 86,7% (78) provinieron de Valladolid y el 13,3% (12) restante de otras provincias de Castilla y León: 4 de Segovia, 3 de Palencia, 3 de Zamora, 1 de León y 1 de Burgos.

Se describen en la siguiente tabla los datos resumidos sobre los antecedentes familiares y personales que pudiesen relacionarse con la enfermedad (**Tabla 2**).

ANTECEDENTES FAMILIARES DE INTERÉS	
Existencia de antecedentes familiares de hasta 2º grado de enfermedades reumáticas	33,3% (30): 15 artritis reumatoide 6 espondiloartropatías 5 lupus 4 fibromialgias
Existencia de antecedentes familiares de hasta 2º grado de cualquier otra enfermedad autoinmune	33,3% (30): 15 patología tiroidea 7 psoriasis 5 enfermedad celíaca 3 vitíligo
ANTECEDENTES PERSONALES A DESTACAR	
Administración de medicación durante gestación	4,4% (4): 2 levotiroxina 1 antibiótico 1 benzodiacepina
Consumo de tabaco durante gestación	10% (9)
Prematuridad (< 37 semanas EG)	5,6% (5)
Parto vaginal	77,8% (70)
Lactancia materna	70% (63)
Antecedente infeccioso antes del debut de la enfermedad	53,3% (48)
Antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes	15% (13): 5 psoriasis 5 patología tiroidea 1 enfermedad celíaca 1 enfermedad inflamatoria intestinal 1 vitíligo

Tabla 2. Antecedentes familiares y personales en nuestra muestra de niños con AIJ.

Respecto a las características clínicas propias de la enfermedad, un 54,4% (49) fueron formas de AIJ oligoarticular, un 13,3% (12) AIJ artritis relacionada con entesitis, un 12,2% (11) AIJ poliarticulares (sin asociar FR positivo en ningún caso), un 10% (9) AIJ psoriásica, un 7,8% (7) AIJ sistémica y un 2,2% (2) AIJ indiferenciada (**Figura 2**).

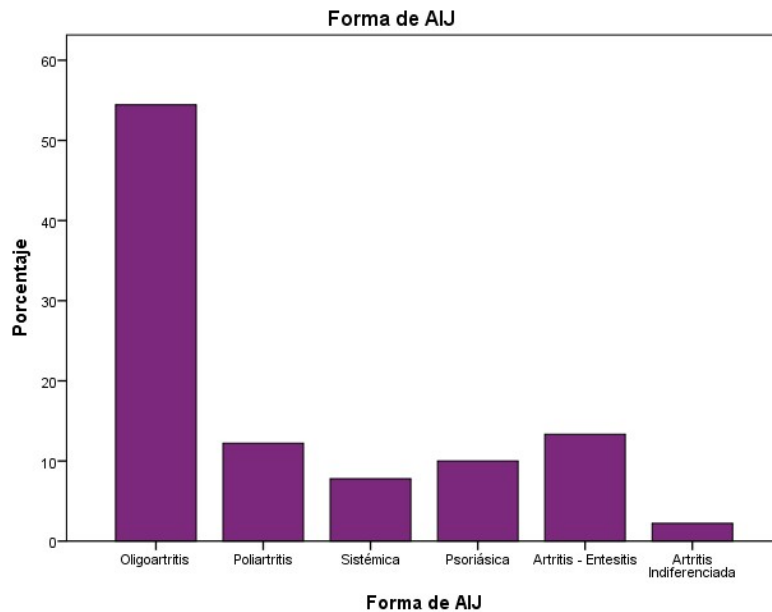


Figura 2: Distribución porcentual de formas de AIJ diagnosticadas.

Presentaron ANA positivos un 36,7% (33) de los pacientes y HLA-B27 positivo un 14,4% (13) del total.

Un 14,4% (13) de los enfermos con AIJ desarrollaron uveítis, con una mediana de edad al debut de la misma de 5 años (3,41 – 8,95) y una mediana de años de evolución de 3,25 años (0 – 5,21).

Respecto a la terapia inicial de la enfermedad (durante el primer año de evolución de la misma), se resumen los tratamientos administrados en la siguiente figura (**Figura 3**).

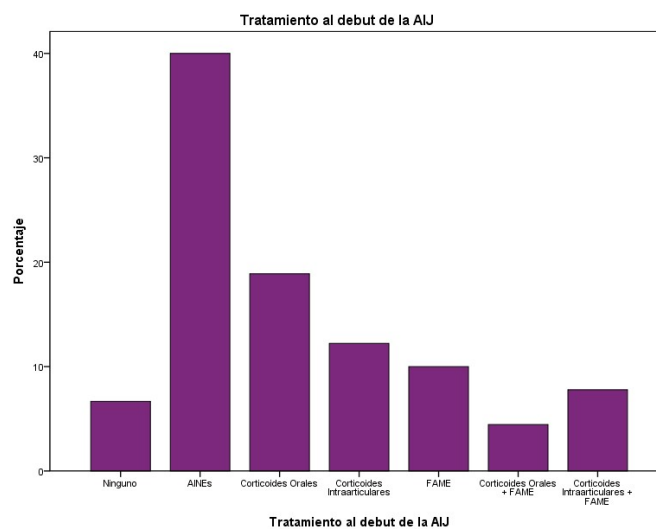


Figura 3: Tratamiento al debut de la enfermedad.

Respecto al tratamiento posterior de la enfermedad, un 73,3% (66) recibieron terapia con FAME (en todos los casos metotrexato, solo en 2 pacientes posteriormente sulfasalazina), un 36,7% (33) terapia biológica y un 27,8% terapia combinada de FAME + biológico, encontrándose actualmente 17 pacientes con Adalimumab, 14 con Etanercept, 1 con Golimumab y 1 con Tocilizumab (**Figura 4**).

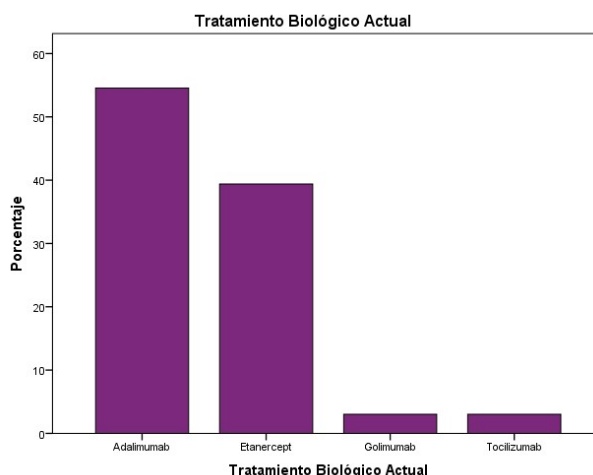


Figura 4: Distribución porcentual del tratamiento biológico en la actualidad.

Actualmente han alcanzado la inactividad de la enfermedad un 73,3% (66) del total de pacientes con AIJ, persistiendo actividad articular en un 16,7% (15) y ocular en un 2,2% (2). Un 7,8% (7) presentaron algún tipo de secuela esquelética en forma de disimetría o deformidad, correspondiendo todos estos casos a pacientes diagnosticados en la primera década del estudio.

Respecto a los aspectos psicosociales relacionados con la enfermedad, estos se analizaron en 3 grandes grupos:

- *Ámbito escolar:* Un 13,3% (12) de los pacientes presentaron fracaso escolar y un 42% (38) percibió sensación de ausentismo escolar.
- *Ámbito socio - familiar:* Un 20% (18) refirió que la enfermedad había causado angustia familiar o discusiones familiares y un 25% (23) problemas para relacionarse con sus iguales.
- *Hábitos de vida:* Un 62% (56) refirió seguir hábitos dietéticos saludables. La mediana de IMC de los pacientes con AIJ fue de 18 kg/m² (17,5 – 22,5), encontrándose sobrepeso en el 18,9% (17) y obesidad en el 4,4% (4) de casos (**Figura 5**).

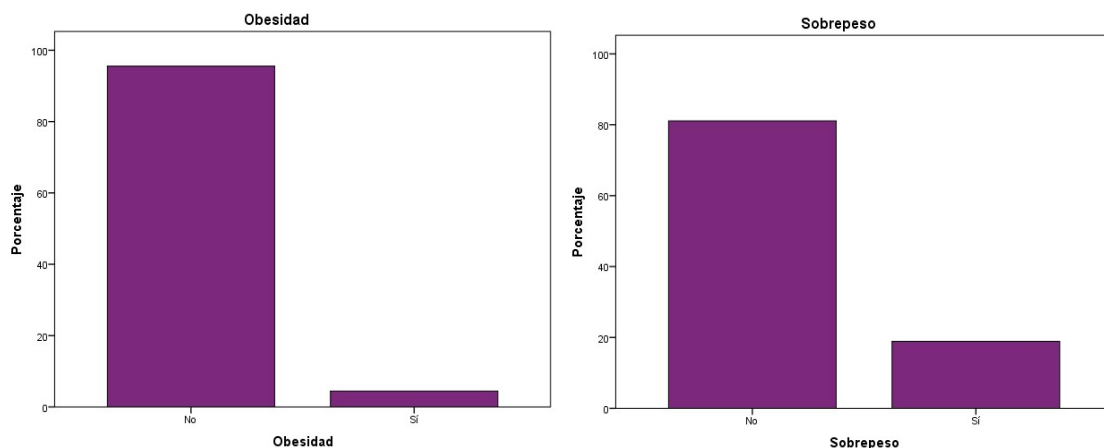


Figura 5: Distribución porcentual de obesidad (gráfico izquierdo) y sobrepeso (gráfico derecho) en los pacientes AIJ.

Realizaron algún tipo de actividad deportiva extraescolar el 61,1% (55) de los pacientes, describiéndose en la siguiente figura (**Figura 6**) el número de actividades físicas realizadas a la semana.

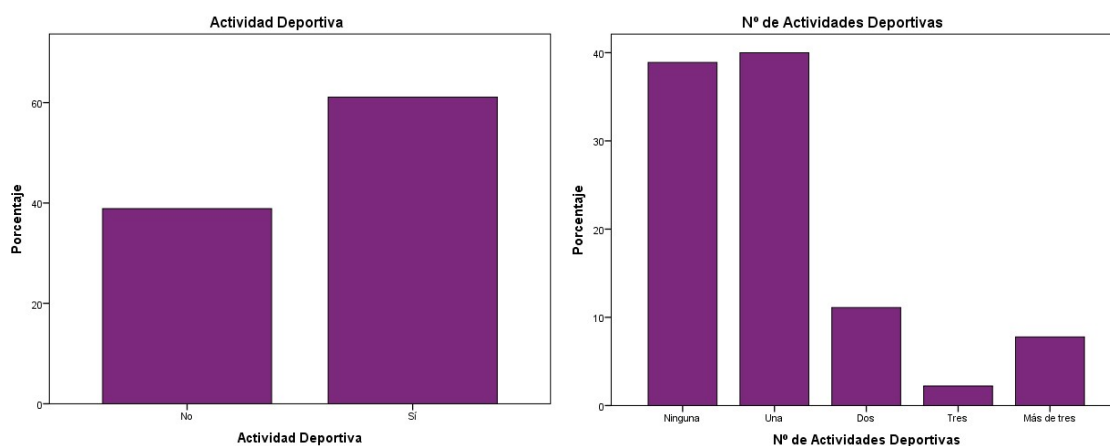


Figura 6: Distribución porcentual según realización de actividad deportiva (gráfico izquierdo) y el nº de actividades deportivas practicadas (gráfico derecho).

V. b. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

-Respecto a los factores de riesgo que pudiesen relacionarse con la AIJ, se decidió fundamentalmente analizar si la enfermedad guardaba algún tipo de relación con la lactancia materna. En la serie global de pacientes un 70% (63) recibieron lactancia materna, con una mediana de tiempo de lactancia materna de 6 meses (4-8). Los varones (49,2%) recibieron lactancia materna en un porcentaje similar al de mujeres (50,8%). Comparando la edad de debut precoz de la AIJ (< 5 años de vida) con respecto a la lactancia materna los porcentajes de niños lactados en el grupo de debut de mayor edad (69,8%) vs edad precoz (70,3%) fueron similares, sin encontrar

diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,963$) entre la lactancia materna y la edad de debut de la enfermedad.

-Al analizar la aparición de uveítis con otros factores relacionados con la enfermedad, se encontró que del total de pacientes de la serie un 36,7% (33) presentaron ANA positivos y un 14,4% (13) padecían uveítis. Un 24,2% (8) de los niños con ANA positivos tuvieron uveítis frente a un 8,8% (5) de los pacientes con ANA negativos. Se comprobó una relación estadísticamente significativa entre la positividad de los ANA y el desarrollo de uveítis, $p = 0,044$. El análisis por sexos mostró diferencias estadísticamente significativas que correlacionaron en nuestra serie la presencia de ANA positivos con uveítis en el sexo femenino, dado que de los 8 pacientes que tuvieron ANA positivos y uveítis, el 75% (6) fueron mujeres, con una $p = 0,013$ (**Figura 7**).

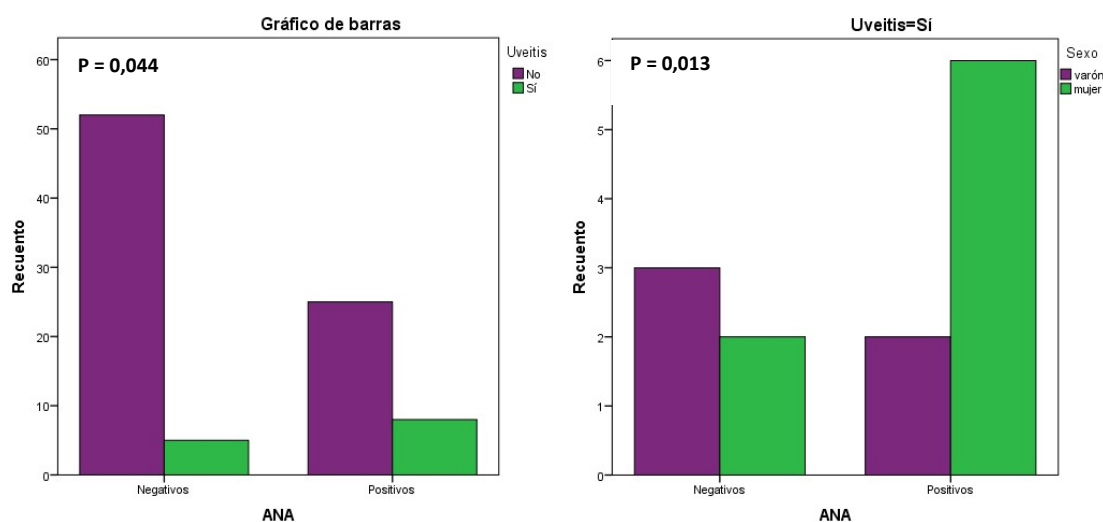


Figura 7: Relación entre positividad de ANA con diagnóstico de uveítis (gráfico izquierdo) y de su relación con el sexo femenino (gráfico derecho).

-Al comparar la edad de debut de uveítis con la edad de debut de la AIJ se encontró que de los 13 pacientes de la serie que padecieron uveítis, un 15,4% (2) debutaron con la enfermedad a una edad $>$ de 5 años y un 84,6% (11) a una edad precoz ($<$ 5 años de vida). La media de edad de los niños que desarrollaron uveítis y debutaron de forma precoz con AIJ fue de 5,5 años (DS 2,99) frente a una media de 11,9 años (DS 4,24) en los que desarrollaron uveítis a una edad más tardía, diferencias estadísticamente significativas al realizar la comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney ($p = 0,022$), por lo que en nuestra muestra se encontró relación entre edad de debut precoz de la AIJ y debut precoz de uveítis.

-Se analizó si existía relación entre la inactividad física con el IMC y el grado de actividad residual de la enfermedad. Del total de 90 pacientes, un 61,1% (55) realizaron alguna actividad deportiva. De esos 55 pacientes, un 20% (11) presentaron actividad residual de la enfermedad a pesar del tratamiento pautado para AIJ. Al analizar la relación entre la práctica de actividad deportiva y presentar actividad residual de la enfermedad no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,130$). En el grupo de pacientes con actividad residual de la enfermedad el IMC [media de 17,71 (DS 2,9), mediana 18 (15,2-19,86)] fue menor que en el grupo de pacientes sin dicha actividad [media de IMC 19,54 (DS 3,54), mediana 18,72 (16,18-22,57)] de forma estadísticamente significativa ($p = 0,044$). No se demostró relación estadísticamente significativa entre el IMC y el tratamiento corticoideo.

-Se analizó también si la edad de debut de la enfermedad podría relacionarse con unos hábitos físicos más saludables. Del 61,1% (55) de los pacientes de la serie que realizaron actividad deportiva extraescolar, un 29,1% (16) debutaron con la enfermedad de forma precoz (< 5 años de vida al diagnóstico) y 70,9% (39) a edades mayores. Del 38,9% (35) de los pacientes de la serie que no practicaron deporte de forma extraescolar, un 60% (21) habían debutado precozmente con la enfermedad y un 40% (14) de forma tardía. Los pacientes que debutaron con AIJ a una mayor edad realizaron actividad deportiva en mayor porcentaje que los que debutaron a edades precoces, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,004$) (**Figura 8**).

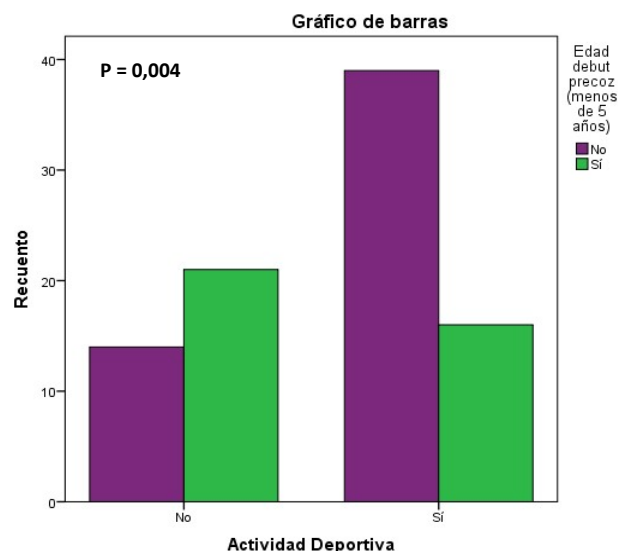


Figura 8: Relación entre edad tardía de debut de la enfermedad y mayor actividad deportiva.

En la muestra analizada de pacientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estado clínico actual con el subtipo de AIJ y la medicación administrada.

VI. DISCUSIÓN

Como se ha demostrado en nuestra serie de 90 pacientes con AIJ, la forma más frecuente de la enfermedad fue la oligoarticular, correspondiéndose con más del 50% del total de casos, pero a diferencia de otras grandes series publicadas, en nuestro entorno el subtipo de artritis relacionada con entesitis fue el siguiente más frecuentemente diagnosticado en vez del subtipo de AIJ poliarticular.

Respecto a los factores que pudiesen relacionarse con la enfermedad, más de 1/3 de los pacientes presentaron antecedentes familiares de patología reumatológica y/o autoinmune, sin poder destacar en nuestra serie ningún antecedente personal que pudiese relacionarse con la aparición de la enfermedad, salvo el hallazgo de un antecedente infeccioso previo que pudiese actuar con "trigger" en más de la mitad de casos (48 pacientes, 53,3%), porcentaje similar al descrito en otras series (11) (12) (13).

Se confirmó en nuestra serie de pacientes que aquellos con ANA positivos conformaron un grupo homogéneo con mayor proporción de mujeres, edad más joven de inicio, mayor prevalencia de uveítis y de artritis asimétrica en la presentación de la enfermedad (14) (15)

La afectación ocular en nuestra serie fue más frecuente en mujeres con ANA positivos y poco tiempo de evolución de la enfermedad, al igual que se describe en la literatura, pero el número de pacientes afectados de uveítis fue menor que el publicado en otros estudios, quizá pueda deberse a un diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad que permite una intervención temprana para evitar complicaciones oculares, al inicio precoz de tratamientos para la artritis que podrían frenar también la aparición de uveítis y a la existencia de unidades especializadas de inflamación ocular con las que se trabaja conjuntamente desde nuestra unidad, que realizan protocolos estrictos de seguimiento.

Casi el 75% de nuestros pacientes alcanzó la inactividad de la enfermedad con los tratamientos administrados (1/3 Biológicos, 2/3 FAME), lo que permitió una normalización de la vida diaria y pocas complicaciones en la mayoría de casos.

En los pacientes con actividad de la enfermedad se encontró un menor IMC, probablemente relacionado con un mayor gasto energético basal secundario al padecimiento de cualquier enfermedad crónica.

Encontramos un componente de alteración socio – familiar en aproximadamente un 20% de los pacientes afectos de AIJ (relacionado tanto con el ámbito de las relaciones sociales como con el entorno familiar), probablemente no contemplado íntegramente en las consultas clínicas diarias, que podría ser un punto a mejorar en el futuro, focalizándose en la implementación de medidas para mejorar la autoestima y las relaciones socio - familiares en estos pacientes, así como en la adopción de hábitos de vida saludables. En nuestra serie la tasa de fracaso escolar de nuestra muestra (13,3%) fue inferior a la nacional (18,3%), según datos recientemente publicados (16).

VII. CONCLUSIONES

- En nuestra serie de pacientes con AIJ, el subtipo de enfermedad más encontrado fue el oligoarticular, seguido del subtipo de artritis relacionada con entesitis.
- En 1/3 de los pacientes se encontraron antecedentes familiares de enfermedades reumatológicas y/o autoinmunes.
- Se encontró “trigger” infeccioso relacionado con el inicio de la enfermedad en algo más de la mitad de los pacientes estudiados.
- No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la lactancia materna y la AIJ.
- Se encontró afectación ocular en forma de uveítis en un 14,4% de los pacientes con AIJ, sobre todo afectando a mujeres con ANA positivos, edad de inicio precoz de la enfermedad y poco tiempo de evolución de la misma.
- En 3/4 partes de los pacientes la enfermedad se encontró inactiva en la actualidad.
- Los pacientes con actividad actual de la enfermedad presentaron un menor IMC.
- 2/3 de los pacientes realizaron actividad física extraescolar de forma habitual.
- La tasa de fracaso escolar fue del 13,3% en los pacientes afectos de AIJ, inferior a la media nacional.
- Los pacientes con AIJ refirieron problemas en el ámbito social y familiar en aproximadamente un 20% de casos, que debemos ayudar a manejar con una intervención integral biopsicosocial desde la consulta de Reumatología Pediátrica y con el apoyo de Atención Primaria.

VIII.BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, GlassD, Goldenberg J, HeX, Maldonado Coco J, Orozco-Alcala J, PrieurAM, Suarez-Almazor ME, Woo P, International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*.2004;31:390-2.
2. De Inocencio J, Casado R. Artritis idiopática juvenil. Introducción, criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. *Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:1-8.
3. Urbaneja E, Solis P. Artritis idiopática Juvenil. *Pediatr Integral*.2017;21(3):170-182.
4. Morales A. Artritis Idiopática Juvenil.*Revmedcoscen*.2014;71(609) 61-66.
5. MehtaJ, Pessler. Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). Manual MSD Versión para profesionales. Septiembre 2018.
6. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):421-426. doi:10.1136/adc.85.5.421
7. McDonagh JE. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(5):399-404.
8. Brabnikova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos*. 2011;2011:569417.
9. Marco A,López B,Calvo I. Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular. *Protoc diagn ter pediatr*.2014;1:9-19.
10. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):187-207
11. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin rev allergy inmunol*.2015 Oct; 49(2) 253-261.

12. Postepski J, Opoka- Winiarska V, Koziol-Montewka M, Korobowicz A, Tuszkiewicz-Misztal E. Role of micoplasma Pneumoniae infection in aetiopathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *MedWieku Rozwoj.* 2003 Apr-Jun;7(2):271-7.
13. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, Dirican A, Mamal M, Arisoy N, Kocazeybek B. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol int.* 2011 Feb;31(2):215-20.
14. Velaji, Galán A, Fernandez E, Romera M, Torres JJ. Uveítis anterior y artritis idiopática juvenil. *Arch Soc Esp de Oftalmol.* 2003 Oct;78(10):561-565.
15. Ravelli A, Varnier G, Oliveira S. Antinuclear antibody–positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 January; 63(1): p. 267-75.
16. Instituto Vasco de estadística. Tasa de abandono escolar prematuro de la población total de 18-24 años [Internet]. Eustat: 12 Septiembre 2019 [citado 20 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.eustat.eus/elementos/ele0006800/ti_tasa-de-abandono-escolar-prematuro-de-la-poblacion-total-de-18-24-anos/tbl0006878_c.html

IX. Anexos

Categories	Definition	Exclusion
<i>Systemic arthritis</i>	Arthritis in one or more joints with/or preceded by fever of at least 2 weeks' duration that is documented to be daily for at least 3 days and accompanied by one or more of the following signs: a) non-fixed evanescent erythematous skin rash, b) generalized lymph node enlargement, c) hepatomegaly and/or splenomegaly, d) serositis	Psoriasis or history of psoriasis in the patient or in a first-degree relative; arthritis in a HLA-B27 positive male beginning over 6 years of age; ankylosing spondylitis, enthesitis related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome or acute anterior uveitis or history of one of these listed disorders in a first-degree relative; presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart
<i>Persistent oligoarthritis</i>	Arthritis affecting not more than 4 joints during the first 6 months of disease	Psoriasis or history of psoriasis in the patient or in a first-degree relative; arthritis in a HLA-B27 positive male beginning over 6 years of age; ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome or acute anterior uveitis or history of one of these listed disorders in a first-degree relative; presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart; presence of systemic signs
<i>Extended oligoarthritis</i>	Arthritis affecting a total of more than 4 joints after the first 6 months of disease	Psoriasis or history of psoriasis in the patient or in a first-degree relative; arthritis in a HLA-B27 positive male beginning over 6 years of age; ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome or acute anterior uveitis or history of one of these listed disorders in a first-degree relative; presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart; presence of systemic signs
<i>Polyarthritis rheumatoid factor negative</i>	Arthritis affecting 5 or more joints during the first 6 months of disease with test for rheumatic factor being negative	Psoriasis or history of psoriasis in the patient or in a first-degree relative; arthritis in a HLA-B27 positive male beginning over 6 years of age; ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome or acute anterior uveitis or history of one of these listed disorders in a first-degree relative; presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart; presence of systemic signs

Tabla A1. Categorías de la Artritis Idiopática Juvenil de acuerdo con los criterios revisados de la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología. (Tomada de la referencia 1).

Categories	Definition	Exclusion
<i>Polyarthritis</i> rheumatoid factor positive	Arthritis affecting 5 or more joints during the first 6 months of disease with 2 or more tests for rheumatic factor being positive at a distance of at least 3 months	Psoriasis or history of psoriasis in the patient or in a first-degree relative; arthritis in a HLA-B27 positive male beginning over 6 years of age; ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome or acute anterior uveitis or history of one of these listed disorders in a first-degree relative; presence of systemic signs
<i>Psoriatic arthritis</i>	Arthritis and psoriasis or arthritis and at least 2 of the following: a) dactylitis, b) nail pitting or onycholysis, c) psoriasis in a first-degree relative	Arthritis in a HLA-B27 positive male beginning over 6 years of age; ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome or acute anterior uveitis or history of one of these listed disorders in a first-degree relative; presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart; presence of systemic signs
<i>Enthesitis-related arthritis</i>	Arthritis and enthesitis or arthritis or enthesitis with at least 2 of the following: a) presence or history of sacroiliac joint tenderness and/or inflammatory lumbosacral pain, b) presence of HLA-B27 antigen, c) onset of arthritis in a male over 6 years of age, d) acute symptomatic anterior uveitis, e) history of ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome or acute anterior uveitis in a first-degree relative	Psoriasis or history of psoriasis in the patient or in a first-degree relative; presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart; presence of systemic signs
<i>Undifferentiated arthritis</i>	Arthritis that fulfills criteria in no category or in 2 or more of the above mentioned categories	

Tabla A1 (Continuación).

Tipo de AIJ	Edad de diagnóstico	Tiempo de evolución	ANA	Riesgo	Periodicidad revisiones
Oligoarticular o poliarticular	≤6 años	≤4 años	Negativo	Moderado	6 meses
	≤6 años	≤4 años	Positivo	Alto	3 meses
	≤6 años	>4 años	Negativo	Bajo	12 meses
	≤6 años	>4 años	Positivo	Moderado	6 meses
	≤6 años	>7 años	Positivo	Bajo	12 meses
	>6 años	>4 años	Negativo	Bajo	12 meses
	>6 años	>4 años	Positivo	Moderado	6 meses
	>6 años	≤4 años	Negativo	Bajo	12 meses
	>6 años	≤4 años	Positivo	Bajo	12 meses
Sistémica	–	–	–	Bajo	12 meses

Tabla A2. Indicaciones de seguimiento ocular en niños con AIJ para despistaje de uveítis (Tomada de la referencia 5).



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel. : 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcu@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 7 de mayo de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 7 de mayo de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1788 TFG	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL	I.P.: REBECA GARROTE MOLPECERES, ELENA URBANEJA RODRÍGUEZ EQUIPO: BEATRIZ FRANCISCO SANCHEZ, MARIO APARICIO DOMINGUEZ PEDIATRÍA
-------------------	--	---

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es, jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

