



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

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



AUTOR: Mario Aparicio Domínguez

TUTORA: Elena Urbaneja Rodríguez

COTUTORA: Rebeca Garrote Molpeceres

DEPARTAMENTO: Pediatría

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALLADOLID**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|----------------------------------|----|
| I. Resumen..... | 1 |
| II. Introducción..... | 2 |
| III. Objetivos | 6 |
| IV. Metodología | 6 |
| V. Resultados..... | 9 |
| V.1.Estadística descriptiva..... | 9 |
| V.2.Estadística analítica..... | 13 |
| VI. Discusión | 16 |
| VII. Conclusiones | 17 |
| VIII. Bibliografía..... | 18 |
| IX. Anexos..... | 21 |

I. RESUMEN

Introducción: La Artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más común en la infancia y una causa importante de morbilidad infantil. Se presenta como una artritis inflamatoria crónica que debuta antes de los 16 años y puede asociar uveítis como manifestación extraarticular más frecuente. Existen 7 subtipos de la enfermedad. El uso precoz de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y las nuevas terapias biológicas han contribuido al buen control de la misma y a reducir sus complicaciones. Sin embargo, la AIJ continúa siendo hoy día una enfermedad infradiagnosticada y manejada en muy pocas unidades específicas dentro de nuestra comunidad.

Objetivos: El estudio tuvo como fin analizar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con AIJ en nuestro medio y estudiar la influencia de determinadas variables en la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Metodología: Se trató de un estudio observacional transversal. La mayoría de las variables clínicas se recogieron de las historias clínicas de los pacientes y las restantes a partir de encuestas telefónicas realizadas a los familiares de los enfermos.

Resultados: Se analizaron datos de 90 pacientes diagnosticados de AIJ, siendo la enfermedad más frecuente en mujeres, constituyendo la forma oligoarticular más del 50% del total de casos. Un 14,4% de los pacientes asoció uveítis, encontrando una relación estadísticamente significativa entre la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), el debut precoz de la AIJ y el sexo femenino en estos casos. La mayoría de los pacientes permanecieron bien controlados con medicación y alcanzando la inactividad de la enfermedad, recibiendo aproximadamente 2/3 de los enfermos terapia con FAME y 1/3 con fármacos biológicos.

Palabras clave: Artritis, infancia, uveítis.

II. INTRODUCCIÓN

La Artritis idiopática juvenil (AIJ) constituye un grupo de enfermedades heterogéneas cuya característica común es la aparición de artritis crónica de causa desconocida en la infancia. Todas estas entidades deben cumplir tres criterios para considerarse AIJ: 1) aparición de la artritis antes de los 16 años; 2) persistencia, al menos, durante 6 semanas; 3) exclusión de otras causas de artritis típicas de la infancia (infecciones, tumores, enfermedades de depósito, etc).

Se trata, por tanto, de un diagnóstico clínico de exclusión, puesto que no existe ninguna prueba analítica o de imagen lo suficientemente específica.

La importancia de la AIJ radica en que es enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia, afectando a 1-2/1000 niños, siendo también una de las enfermedades crónicas más prevalentes y una importante causa de morbilidad infantil (1)(2).

La diversidad clínica entre los pacientes con AIJ, hizo necesaria la distinción de diferentes subgrupos de la enfermedad que presentan distintas características clínicas, serológicas y epidemiológicas. Con este fin la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) en Edmonton en 2001 definió 7 categorías que siguen vigentes en la actualidad (3):

1. AIJ oligoarticular (50%): Afectación de 4 o menos articulaciones (rodillas y tobillos lo más frecuentes). Es el subtipo más asociado a los ANA, cuya positivización conlleva un mayor riesgo de uveítis crónica anterior.
2. AIJ poliarticular con factor reumatoide negativo (20%): Afectación simétrica de 5 o más articulaciones, con FR negativo.
3. AIJ poliarticular con factor reumatoide positivo (5%): Afectación simétrica de 5 o más articulaciones, con FR positivo. Evolución similar a la artritis reumatoide del adulto.
4. AIJ sistémica (10%): Artritis acompañada de manifestaciones generales (fiebre vespertina en picos, exantema evanescente, serositis, adenopatías y hepatoesplenomegalia).
5. AIJ artritis relacionada con entesitis (12%): Artritis periférica y asimétrica acompañada de entesitis. 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.
7. AIJ indiferenciada (10%): No cumple criterios de ninguna categoría o bien cumple de más de una.

En general, la enfermedad es más frecuente en niñas, si bien en la AIJ sistémica no existen diferencias de género y en la AIJ artritis relacionada con entesitis es más frecuente la afectación de varones.

La etiopatogenia de la enfermedad continúa siendo desconocida a día de hoy. La teoría más aceptada se basa en la existencia de una alteración de mecanismos inmunes que aparecen en niños con cierta predisposición genética, sobre la que determinados factores ambientales actuarían como desencadenantes (4)(5).

Históricamente, el factor ambiental más relacionado son las infecciones (6)(7)(8), aunque no se ha demostrado aún una evidencia inequívoca a favor de su papel etiológico (9). Cada vez son más los estudios que en los últimos años otorgan un papel importante a la exposición a antibióticos como factor de riesgo, que actuarían alterando la microbiota intestinal (10)(11), y a la exposición temprana a infecciones como posible factor protector (varios estudios han demostrado disminución de la incidencia de AIJ en presencia de hermanos mayores (12), en concordancia con la hipótesis de la higiene). También se ha intentado relacionar la lactancia materna con dicha enfermedad, existiendo estudios contradictorios que en ocasiones la sitúan como factor protector de la misma y otros como factor predisponente (13)(14).

En cuanto a los factores genéticos, los polimorfismos más asociados con la AIJ se encuentran en la región genómica que codifica para antígenos leucocitarios humanos (HLA) existiendo variantes de HLA de riesgo y protectoras para cada subtipo de AIJ (15). También se han encontrado otros polimorfismos no HLA de riesgo como algunas variantes de los genes TNF-alfa, IL-2, IL-6 (asociada principalmente a la formasistémica), PTPN-22, o STAT-4 (estos dos últimos también están asociados a múltiples trastornos autoinmunes) (16).

Se postula que la alteración del sistema inmune adaptativo es el punto clave en la aparición de la mayoría de formas de AIJ, considerándose por tanto a casi todos los subtipos de la enfermedad como patologías autoinmunes (17). Existe un desequilibrio en las células T cooperadoras hacia un fenotipo Th1 y Th17, teniendo un papel fundamental la IL-17 y el TNF- α en la inflamación articular. Una excepción es la forma sistémica de AIJ, que se considera actualmente una enfermedad autoinflamatoria, ya que en este caso el fallo se encuentra en la inmunidad innata, sin evidenciarse la existencia de linfocitos autorreactivos ni de autoanticuerpos (18)(19).

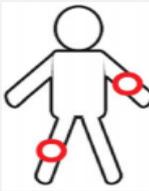
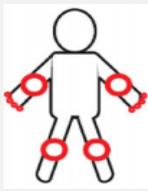
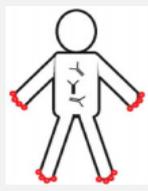
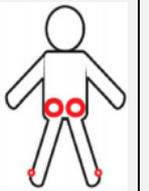
En múltiples publicaciones se ha demostrado que existe una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con AIJ, así como en sus familiares (sobre todo, patología tiroidea). Algunos estudios han evidenciado además que la prevalencia

de autoinmunidad es mayor entre las tías y abuelas maternas que en las tías y abuelas paternas, lo que sugiere la posibilidad de una impronta genética en la AIJ (20).

Se postula la existencia de algunos factores relacionados con mayor agresividad de la enfermedad (21) (22). En cualquier caso, existen numerosas incógnitas sobre los factores predisponentes de la enfermedad que pudieran servir de base para nuestro trabajo.

La clínica cardinal de todos los subtipos de AIJ es la aparición de artritis de características inflamatorias (rigidez matutina y empeoramiento tras el reposo) en forma de brotes de duración variable, intercalados con períodos de remisión de la enfermedad durante los cuales cesa la actividad de la misma (1). Además, cada subtipo de AIJ presenta unas manifestaciones características y distintivas que se resumen en la tabla que se adjunta a continuación (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características de los distintos subtipos de AIJ.

| Categoría de AIJ según la ILAR | Oligoarticular | Poliarticular FR negativo | Poliarticular FR positivo | Sistémica | Artritis-entesisitis | Artritis psoriásica | Artritis indiferenciada |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|-------------------------|
| Frecuencia | 35-50% | 20% | 5% | 5-15% | 10-15% | 2-5% | 10% |
| Sexo | Femenino | Femenino | Femenino | Ambos por igual | Masculino | Femenino | - |
| Edad de inicio | Primera infancia (pico 2-4 años) | Bifásica (pico 2-4 años y a los 6-12 años) | Adolescencia | Cualquier edad | Mayores de 6 años | Bifásica (pico 2-4 años y a los 9-11 años) | - |
| Biomarcadores | ANA+ (50%) | ANA+ (25%) | FR+ (100%) Anti-CCP+ (50%) | MRP8/14 A100A12 IL-18 | HLA-B27+ (85%) | ANA+ (50%) | - |
| Patrón de afectación |  |  |  |  |  |  | |

ILAR: Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología, FR: factor reumatoide, ANA: anticuerpos antinucleares, anti-CCP: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado, MRP8/14: dímero de proteínas S100 (calprotectina), A100A12: subtipo de proteína S100, HLA-B27: antígeno leucocitario humano tipo B27.

La complicación extraarticular más frecuente es la uveítis. Se trata de una uveítis anterior crónica, bilateral, asintomática y recurrente. Aparece mayoritariamente en los primeros 4 años tras el diagnóstico de la enfermedad y afecta especialmente a las formas oligoarticulares con ANA positivos (23). Por tanto, se debe realizar en todos los

pacientes con AIJ un seguimiento oftalmológico periódico con lámpara de hendidura con el fin de hacer un diagnóstico precoz de la uveítis y evitar sus complicaciones (24).

Otra complicación menos frecuente, pero potencialmente letal, es el síndrome de activación macrofágica (SAM), que puede aparecer en la AIJ sistémica. Se caracteriza por una proliferación descontrolada de macrófagos que producen una liberación exagerada de citocinas (“tormenta de citocinas”), que cursa con empeoramiento clínico agudo con fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, adenopatías, alteraciones neurológicas y alteraciones en las pruebas de laboratorio (25).

El tratamiento de la AIJ debe ser precoz, escalonado e individualizado. El arsenal terapéutico se compone de: AINES como tratamiento sintomático hasta el diagnóstico de la enfermedad, corticoides (tópicos oculares en caso de uveítis, orales, endovenosos y/o intraarticulares) y FAME (siendo el metotrexato el principal inductor de remisión de la enfermedad). En la actualidad, como último escalón terapéutico disponemos de fármacos biológicos, principalmente anti TNF- α (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab), aunque también antagonistas de IL-1 (Anakinra, Canakinumab) e IL-6 (Tocilizumab) e inhibidores de las JAK cinasas.

La creación de unidades especializadas de Reumatología Pediátrica ha permitido un diagnóstico y tratamiento precoces, disminuyendo así el número de secuelas de la enfermedad (retraso del crecimiento, osteoporosis, dismetrías – deformidades, complicaciones oculares) (26).

En definitiva, la AIJ es una enfermedad prevalente en Pediatría, aunque todavía no bien conocida e infradiagnosticada, con un curso crónico, que causa secuelas y limitación en las actividades de los niños afectados. El retraso en el diagnóstico y tratamiento puede causar daños irreversibles, especialmente a nivel articular y ocular, aunque también se ha comprobado una dificultad en las adaptaciones a nivel psicológico, existiendo una mayor prevalencia de ansiedad y depresión en esta población (27)(28). Además, en un alto porcentaje de casos los síntomas persisten en la edad adulta, estimando algunos estudios la tasa de remisión de la enfermedad en un 40% al inicio de la edad adulta, suponiendo la AIJ una carga asistencial y económica sustancial tanto en la infancia como en edades posteriores (29)(30).

III. OBJETIVOS

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 presentan alguna característica particular en nuestra región.

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 (varón, mujer).
- 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 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.

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 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.

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 ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov 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. En el caso de que las variables no cumplieren la normalidad dicho análisis se efectuó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para analizar el grado de asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo del proyecto se realizó 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 se han comprometido a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio fuese 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 aprobó 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.1.ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se incluyeron en el estudio un total de 90 pacientes diagnosticados de AIJ entre los años 1998 y 2020. Un 59% (53) fueron mujeres. En la **Figura 1** se muestra la distribución del número de casos diagnosticados cada año dentro del período estudiado.

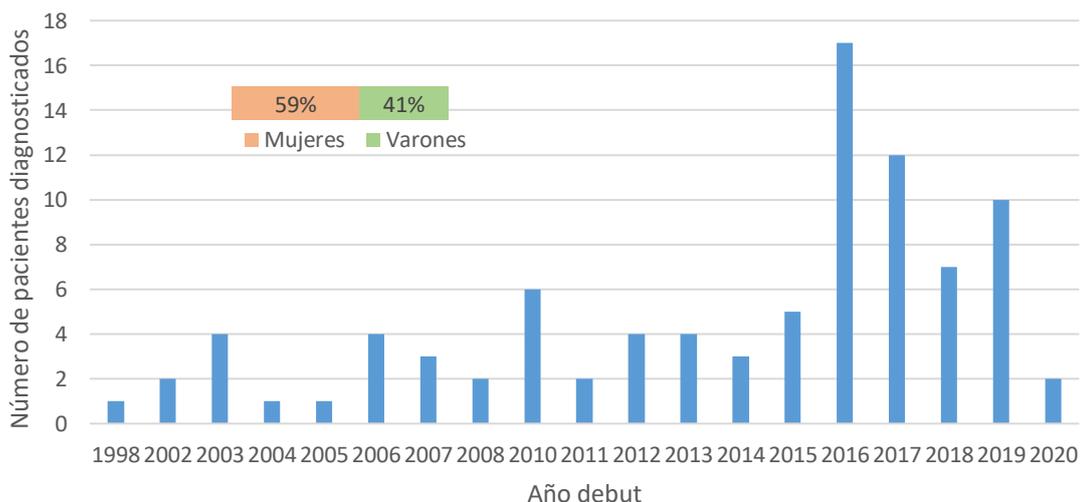


Figura 1. Distribución de casos de AIJ por año de diagnóstico y distribución por sexo

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**).

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

| 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 |

Respecto a las características clínicas propias de la enfermedad, un 55% (49) fueron formas de AIJ oligoarticular, un 13% (12) AIJ artritis relacionada con entesitis, un 12% (11) AIJ poliarticulares (sin asociar FR positivo en ningún caso), un 10% (9) AIJ psoriásica, un 8% (7) AIJ sistémica y un 2% (2) AIJ indiferenciada (**Figura 2**).

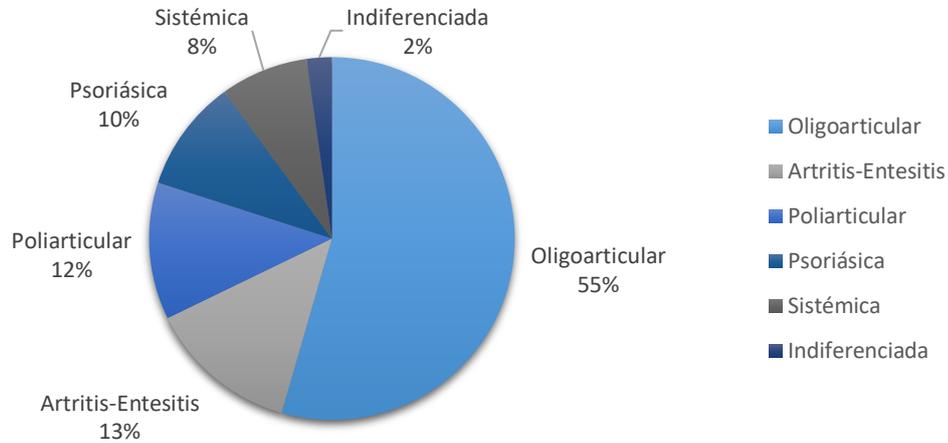


Figura 2. Distribución porcentual de las formas de AIJ diagnosticadas.

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**).

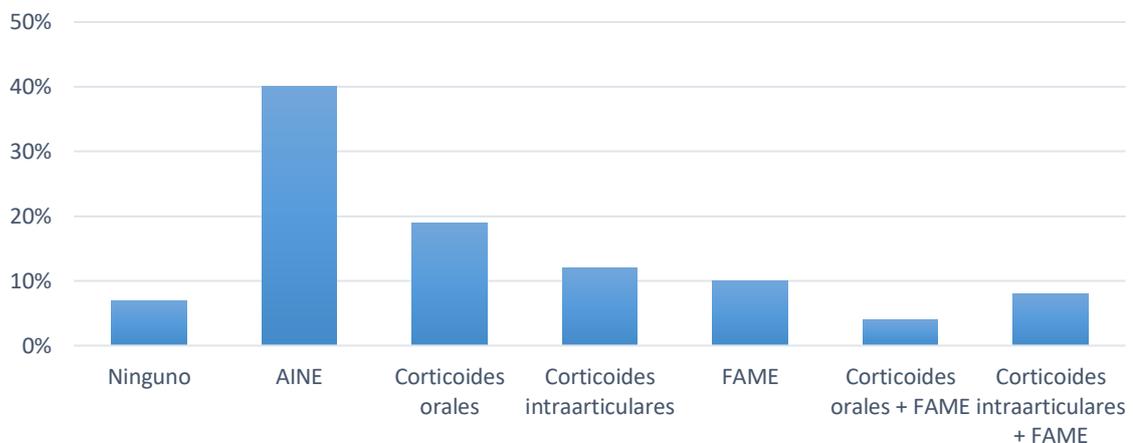


Figura 3. Tratamiento al debut de la enfermedad.

Respecto al tratamiento posterior de la enfermedad, un 73,3% (66) necesitaron en algún momento de la evolución terapia con FAME (en todos los casos metotrexato, solo en 2 pacientes posteriormente sulfasalazina), un 36,7% (33) terapia biológica y un 27,8% (25) terapia combinada (FAME + biológico) para el control de los síntomas. Actualmente, un 22% (20) no necesitaron tratamiento farmacológico, y de los restantes la mayoría están bien controlados con FAME, siendo necesario recurrir a los fármacos biológicos en un 37 % (33) (8% tratados con biológico solo y 29% en combinación con FAME), encontrándose 17 pacientes con Adalimumab, 14 con Etanercept, 1 con Golimumab y 1 con Tocilizumab (**Figura 4**).

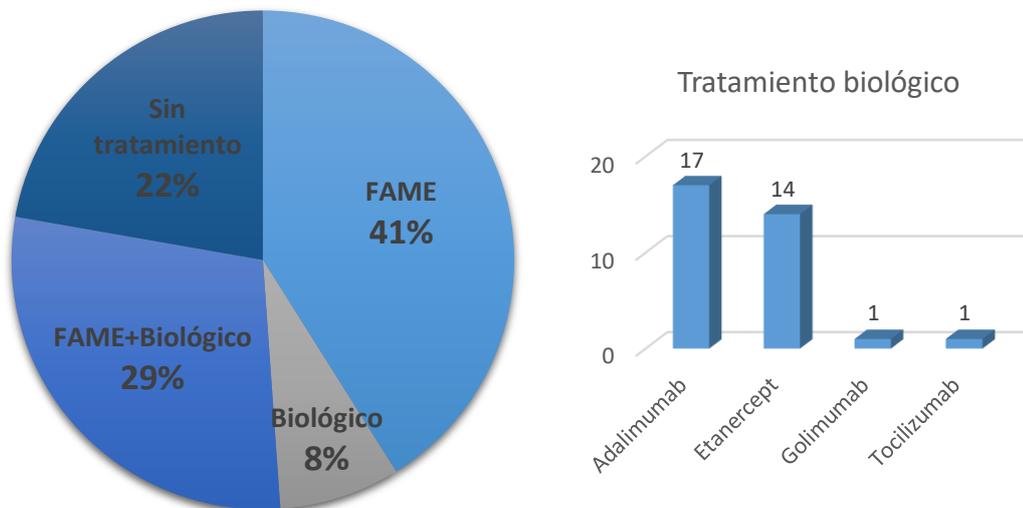


Figura 4. Distribución porcentual del tratamiento de mantenimiento actual, especificando el tipo de tratamiento biológico.

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 han analizado en 3 grandes grupos:

- **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.
- **Ámbito escolar:** Un 13,3% (12) presentó fracaso escolar y un 42% (38) percibió sensación de ausentismo escolar.

- **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**).

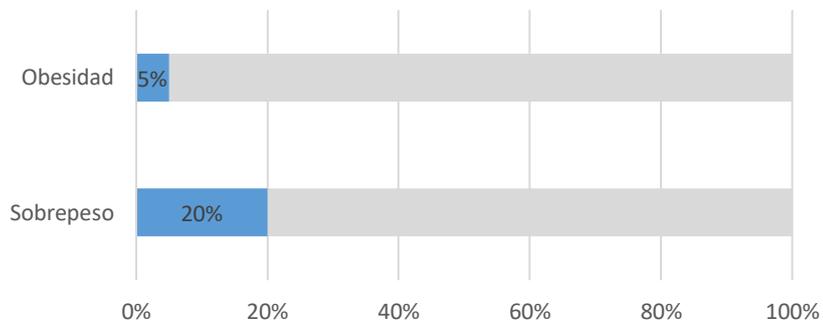


Figura 5. Distribución porcentual de obesidad y sobrepeso en los pacientes con AIJ.

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 número de actividades deportivas practicadas (gráfico derecho).

V.2.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) recibió 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 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, ($p = 0,013$) (**Figura 7**).

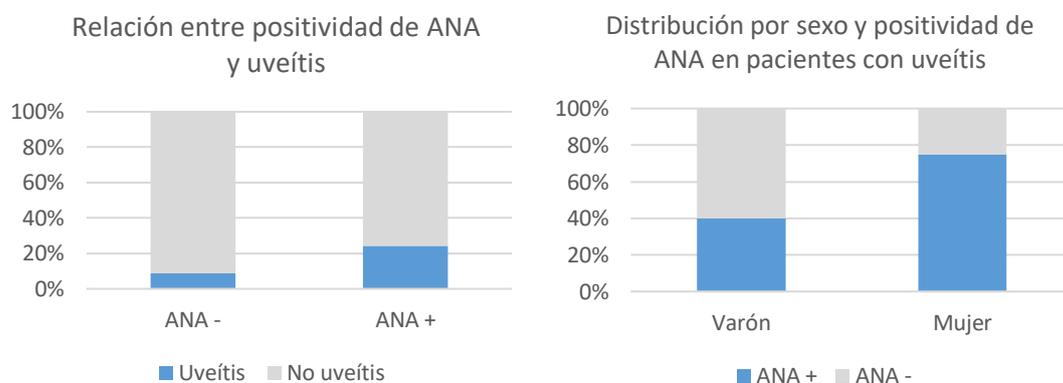


Figura 7. Relación entre positividad de ANA con diagnóstico de uveítis (gráfico izquierdo) y de su relación con el sexo femenino (gráfico derecho).

- ❖ 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) realizó alguna actividad deportiva. De esos 55 pacientes, un 20% (11) presentó 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 realización de actividad física en los pacientes estaba condicionada por la edad de debut de la enfermedad. Del 61,1% (55) de los pacientes de la serie que realizaron actividad deportiva extraescolar, un 29,1% (16) debutó 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 extraescolar, un 60% (21) había debutado precozmente con la enfermedad y un 40% (14) de forma tardía. Los pacientes que realizaron menor actividad física debutaron a edades precoces, mientras los que debutaron tardíamente llevaron a cabo una mayor actividad deportiva, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,004$) (**Figura 8**).

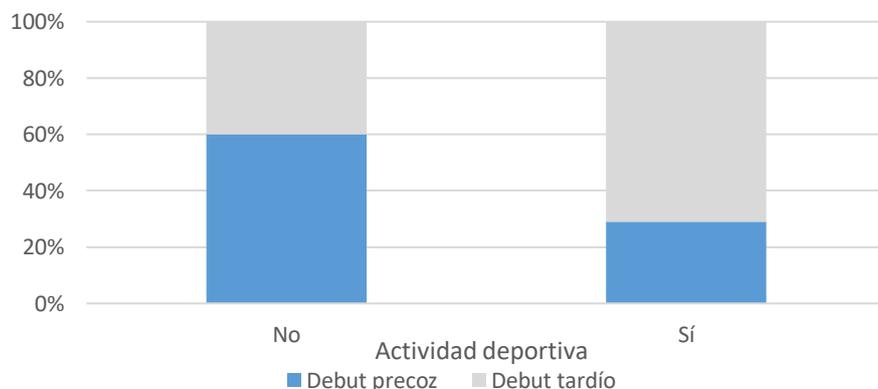


Figura 8. Relación entre edad precoz de debut de la enfermedad con una menor actividad deportiva. Nota: consideramos debut precoz al inicio de los síntomas con una edad menor de 5 años.

- ❖ En la muestra analizada de pacientes no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el estado clínico actual de la enfermedad con el subtipo de AIJ y la medicación administrada.

VI. DISCUSIÓN

Durante nuestro periodo de estudio (1998-2020) fueron diagnosticados 90 pacientes de AIJ. La forma más frecuente de la enfermedad fue la oligoarticular, correspondiéndose con más del 50% del total de casos. A diferencia de varias series publicadas en otros países (31)(32), en nuestro entorno el subtipo de artritis relacionada con entesitis tuvo una incidencia mayor, siendo el segundo más diagnosticado, por delante del subtipo de AIJ poliarticular. Esta mayor frecuencia del grupo artritis-entesitis ha sido también reportada en otras series publicadas de otras comunidades autónomas de España (33)(34), aunque para confirmar si se trata de una tendencia a nivel nacional hacen falta estudios con un tamaño muestral más grande que sean representativos de todo el territorio español.

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 hubiese podido actuar como "*trigger*" en más de la mitad de casos (48 pacientes, 53,3%), porcentaje similar al descrito en otras series (35).

En nuestra serie se confirmó que los pacientes con ANA positivos conformaron un subgrupo 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, como ya han mostrado otros estudios (36).

La afectación ocular en nuestra serie fue más frecuente en mujeres con ANA positivos y diagnóstico reciente, al igual que se describe en la literatura (37), pero el porcentaje de pacientes afectados de uveítis fue menor que el publicado en otras series (38). Quizá pudiese deberse a un diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad que permitiría una intervención temprana para evitar complicaciones oculares y a la existencia de unidades especializadas de uveítis infantil con protocolos estrictos de seguimiento.

Aproximadamente, un 75% de nuestros pacientes alcanzó la inactividad de la enfermedad con tratamiento farmacológico (1/3 con fármacos biológicos, 2/3 con

FAME), observándose pocas complicaciones y normalidad en la vida diaria en la mayoría de ellos con una terapia adecuada.

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.

Se encontró un componente de alteración socio – familiar en aproximadamente un 20% de los pacientes afectados 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. Este apartado 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 muestra la tasa de fracaso escolar fue del 13,3%, inferior a la nacional del 18,3% (39).

VII. CONCLUSIONES

- En nuestra muestra de pacientes con AIJ representativa de la población de Castilla y León, el subtipo de enfermedad más frecuente fue el oligoarticular, seguido del subtipo de artritis relacionada con entesitis, teniendo este último un peso porcentual bastante mayor en las series publicadas en España con respecto a otros países europeos.
- Se encontró un "*trigger*" infeccioso relacionado con el inicio de la enfermedad en algo más de la mitad de los pacientes estudiados.
- En 1/3 de los pacientes se encontraron antecedentes familiares de enfermedades reumatológicas y/o autoinmunes.
- En cuanto al papel de la lactancia materna como factor protector de la AIJ, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.
- El 75% de los pacientes se encontraron asintomáticos y sin actividad de la enfermedad.
- Los pacientes con ANA positivos formaron un subgrupo homogéneo con implicaciones pronósticas diferentes, afectando con mayor frecuencia a mujeres, con edad más joven de inicio y mayor riesgo de uveítis.
- Los pacientes con actividad de la enfermedad presentaron un menor IMC.

- Un 61% de los pacientes realizó actividad física extraescolar de forma habitual, relacionándose mayor actividad deportiva actual con historia de debut más tardío de la AIJ.
- La tasa de fracaso escolar fue del 13,3% en los pacientes afectados de AIJ, inferior a la media nacional.
- Los niños con AIJ refirieron problemas en el ámbito social y familiar en aproximadamente un 20% de los casos. Probablemente es uno de los aspectos que pasa más inadvertido durante el seguimiento, que podría ser manejado con una intervención integral biopsicosocial desde la consulta de Reumatología Pediátrica y con el apoyo de Atención Primaria.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Arthritis 3: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011 June; 377(9783): p. 2138-49.
2. Gowdie P, Tse S. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59: p. 301-372.
3. Petty RE, Southwood T, Manners P. International League of Associations for Rheumatology. *The Journal of Rheumatology*. 2004 April; 31(2): p. 390-392.
4. Barut K, Adrovic A, Şahin S. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017; 34(2): p. 90–101.
5. Kliegman RM, St. Geme J, Schor NF. Nelson. Tratado de pediatría. 20th ed.: Elsevier; 2016.
6. Ogra PL, Chiba Y, Ogra SS. Rubella-virus Infection in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 1975 May; 1(7917): p. 1157-61.
7. Massa M, Mazzoli F, Pignatti P. Proinflammatory Responses to Self HLA Epitopes Are Triggered by Molecular Mimicry to Epstein-Barr Virus Proteins in Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(10): p. 2721-9.
8. Postepski J, Opoka-Winiarska V, Koziół-Montewka M. Role of Mycoplasma Pneumoniae Infection in Aetiopathogenesis of Juvenile Idiopathic Arthritis. 2003; 7(2): p. 271-7.
9. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015; 49: p. 253–261.
10. Arvonen M, Berntson L, Pokka T. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14(44).

11. Penders J, Thijs C, Stelma F. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118(2).
12. Laursen M, Zachariassen G, Bahl M. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol*. 2015; 15(154).
13. Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2019; 11: p. 253–267.
14. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2010; 49(3): p. 411–425.
15. Angeles-Han S, Prahalad S. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep*. 2010 April; 12(2): p. 87-93.
16. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016; 64: p. 113–124.
17. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2018; 9: p. 3168.
18. Climaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. ; 15(9): p. 931-4.
19. Swart JF, de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic. *Eur. J. Immunol*. 2006; 46: p. 2068–2077.
20. Zeff A, Shear ES, Thompson SD. Familial Autoimmunity: Maternal Parent-of-Origin Effect in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(2): p. 241-244.
21. Flatø B, Lien G, Smerdel A. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol*. 2003; 30(2): p. 386-93.
22. Sengler C, Zink J, Klotsche J. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis - data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther*. ; 20(1).
23. Clarke S, Sen E, Ramanan A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14(27).
24. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006 May; 117(5): p. 1843-5.
25. Ravelli A, Grom A, Behrens E. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012; 13: p. 289-298.
26. Urbaneja Rodríguez E, Solís Sánchez P. Artritis Idiopática Juvenil. *Pediatría Integral*. 2017; XXI(3): p. 170-182.

27. LeBovidge J, Lavigne J, Donenberg J. Psychological Adjustment of Children and Adolescents With Chronic Arthritis: A Meta-analytic Review. *Journal of Pediatric Psychology*. 2003 January; 28(1): p. 29–39.
28. Memari AH, Chamanara E. Behavioral Problems in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Controlled Study to Examine the Risk of Psychopathology in a Chronic Pediatric Disorder. *Int J Chronic Dis*. 2016; 2016.
29. Shoop-Worrall S, Kearsley-Fleet L, Thomson W. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47(3): p. 331–337.
30. Selvaag AM, Aulie HA. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 75(1).
31. Marzetti V, Breda L, Filippetti F. Clinical characteristics of juvenile idiopathic arthritis in an area of central Italy: a population-based study. *Ann Ig*. 2017; 29(4): p. 281-292.
32. Berthold E, Månsson B, Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2019 Octubre; 21(218).
33. Martínez Mengual L, Fernández Menéndez J, Solís Sánchez G. Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(1): p. 24-30.
34. Modesto C, Antón J, Rodríguez B. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010; 39(6): p. 472-9.
35. Asian M, Kasapcopur O, Yasar H. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int*. 2011; 31(2): p. 215-20.
36. 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.
37. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB. Risk markers in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol*. 2013; 40(12): p. 2088–2096.
38. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The Role of Gender in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:461078.
39. Plata J, Iván R. Frente de estudiantes. [Online].; 2018. Disponible en: <https://www.frentedeestudiantes.es/algunos-numeros-sobre-el-abandono-escolar-en-espana/>

IX. ANEXOS



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax: 983 25 75 11
gerente.hcuuv@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 SÁNCHEZ, MARIO APARICIO DOMÍNGUEZ 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.

F. Javier Álvarez

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

