



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TITULO

PAediatric Rheumatology Against Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

Trabajo de tesis para optar por el título de Magister en Enfermedades

Sistémicas y Autoinmunes

Autor

Dr Zoilo Morel Ayala

Director/Tutor de tesis

Prof Dr Mag Antonio Arbo Sosa

Año

2019

Dedicatoria

A la memoria de mi padre Valerio Gustavo Morel, abogado de profesión, patriota y honesto ante todo, un apasionado de la literatura y portador de una gran sabiduría.

A la memoria de Carmen Navarro de Domínguez, insigne madre de la educación y patriotismo, emblema de la Cultura de Yaguarón y el país.

Agradecimientos

A Dios y la Virgen María, por las bendiciones recibidas cada día, y por el refugio en los momentos difíciles.

A mi esposa María del Carmen y mis hijas Carmen Inés y Valeria Guadalupe, por el apoyo incondicional y el amor infinito siempre presentes.

A mis padres, por enseñarme que “lo primero es la familia y el amor siempre está allí”.

A mis maestros, por compartir sus conocimientos, por el apoyo, la dedicación de tiempo y las enseñanzas impartidas. Por sobre todo al Prof Dr Antonio Arbo, ejemplo de médico, mentor y luchador en la vida ante las adversidades.

A cada uno de los niños, mis pacientes, que a pesar de padecer una enfermedad, nos regalan una sonrisa de esperanza, confianza y amor todos los días.

Resumen

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) representa la enfermedad autoinmune crónica más común de la infancia. Sin embargo, no conocemos las características epidemiológicas, clínicas y de evolución de esta patología en nuestro país. El objetivo de este estudio es conocer el tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de AIJ y las complicaciones que derivan de su retraso. Estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo de pacientes con diagnóstico de AIJ, en el periodo comprendido entre enero de 2018 y agosto de 2019, en dos centros: Hospital de Clínicas y Hospital Central del Instituto de Previsión Social (HCIPS). Completaron el estudio 129 niños, 38 del Hospital de Clínicas y 91 del HCIPS. De los cuales, 103 pacientes fueron prevalentes y 26 incidentes. Se encontró una relación F:M de 1,8:1 por 83 (64%) mujeres y 46 (36%) varones. La edad media de diagnóstico fue de 8,2 años (18 meses a 17 años). El tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 4,7 meses (6 semanas a 24 meses). El número de consultas previas con médicos fue de una media de 5 consultas (rango: 1-20 consultas). Las categorías encontradas fueron: AIJ sistémica 6%, AIJ oligoarticular 31%, AIJ relacionada a Entesitis 12%, AIJ con FR positivo 10%, AIJ con FR negativo 35%, AIJ psoriásica 4%, AIJ indiferenciada 2%. El anti-CCP se encontró positivo en 6 pacientes con FR + asociado, y en 13 niños con FR negativo, de los cuales 9 correspondían a la categoría de AIJ poliarticular FR negativo, 3 a oligoarticular y 1 a AIJ indiferenciada. Los ANA positivos fueron más frecuentes en las presentaciones oligoarticular y FR negativo. Los AINES se utilizaron en todos los pacientes como fármacos de primera línea. Los pacientes con presentaciones más agresivas o sin respuesta a la 1ra línea de tratamiento (AINES) recibieron corticoides, metotrexato, leflunomida, ciclosporina y biológicos como Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab. La terapia biológica se realizó en 37 casos, de los cuales 3 fueron en Clínicas y 34 en IPS (p:0,001). Se detectaron 7 casos de uveítis anterior crónica (5,4%), con mayor frecuencia en la forma oligoarticular. Sobre la actividad de la

enfermedad, en el control basal se obtuvo un JADAS10 con una media de 8 puntos (IC 95% 6,2-9,7) (rango 0,1-40), JADAS27 con una media de 8,2 puntos (IC 95% 6,4-10,1) (rango 0,1-45,6), JADAS71 con una media de 8,7 puntos (IC 95% 6,7-10,8) (rango 0,1-59,6), con una media superior en el Hospital de Clínicas (p:0,0034, p:0,0048 y p: p.003, respectivamente). Lo cual desciende en el control a las 48 semanas a: JADAS10 con una media de 3 puntos (IC 95% 2,1-3,9) (rango 0,1-22,4), JADAS27 con una media de 3 puntos (IC 95% 2,1-4) (rango 0,1-21,4), JADAS71 con una media de 3,1 puntos (IC 95% 2,1-4,1) (rango 0,1-22,4), con una media superior en el Hospital de Clínicas (p:0,0002, p:0,0002 y p: p.0003, respectivamente). El estado funcional al inicio del estudio, por Steinbrocker, fue de peor presentación en el Hospital de Clínicas. En cuanto a la evolución, en la última consulta se hallaron: enfermedad activa (49%), enfermedad en remisión con tratamiento (30%), enfermedad en remisión sin tratamiento (21%), sin diferencias estadísticas entre ambos centros de estudio. En conclusión, este estudio, en 2 hospitales representativos de Salud Pública y del Seguro Social, cada uno, mostró una disparidad marcada en las opciones de tratamiento y en los resultados, en términos de daño y de actividad de la enfermedad, con mejores opciones en los pacientes con cobertura médica del Seguro Social. El retraso en la derivación a Reumatología Pediátrica constituye un determinante asociado a la peor calidad de vida y al daño con secuelas por la enfermedad.

Palabra clave: Artritis Idiopática Juvenil, actividad de la enfermedad, JADAS, daño de la enfermedad, JADI, tratamiento, biológicos.

Índice

	Página
1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVOS	8
3. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	9
4. MATERIALES Y MÉTODOS	34
5. RESULTADOS	48
6. DISCUSIÓN	58
7. CRITERIOS DE VALIDACIÓN	62
8. CONCLUSIÓN	63
9. BIBLIOGRAFÍA	64
10. ANEXOS	75

1. Introducción

La Artritis Idiopática Juvenil constituye un grupo heterogéneo de artritis inflamatoria crónica en menores de 16 años de edad. Es la enfermedad autoinmune crónica más común en la edad pediátrica. (1) Sin embargo, no conocemos las características epidemiológicas, clínicas y de evolución de esta patología en nuestro país.

El presente estudio determinará de manera objetiva el estado clínico en la presentación, el curso y la evolución, así como complicaciones de pacientes con diagnóstico de AIJ y el desenlace que los diferentes factores socioeconómicos y culturales imponen para el desarrollo de discapacidad. El mismo, podrá servir como guía para dirigir acciones determinantes a nivel de salud pública, que modifiquen el pronóstico actual de estos pacientes, por sobre todo a través del diagnóstico oportuno. (1-4)

Considero plenamente justificado la realización de este estudio, particularmente por los escasos datos en nuestro país, en relación a aspectos epidemiológicos, clínicos, de diagnóstico, evolución, tratamiento, complicaciones, comorbilidad y pronóstico de pacientes con AIJ.

2. Objetivos

General

Determinar el retraso diagnóstico de la Artritis Idiopática Juvenil y las complicaciones que derivan de dicho retraso.

Específicos

1. Describir las características clínicas, socio-culturales, demográficas, de laboratorios, de los pacientes paraguayos con AIJ.
2. Exponer el número de pacientes prevalentes e incidentes con diagnóstico de AIJ en dos hospitales de referencia.
3. Conocer el número de complicaciones articulares y extra-articulares, así como la comorbilidad que presentan los pacientes con AIJ a la presentación clínica y durante el seguimiento.
4. Obtener medidas acerca del desenlace en pacientes con AIJ, incluyendo la actividad y el daño secundario en la visita basal y durante el seguimiento.
5. Reconocer el acceso médico, consultas previas, diagnósticos previos y recursos para el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de pacientes con AIJ, y su relación con el pronóstico.

3. Marco Teórico Conceptual

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) constituye un grupo heterogéneo de artritis inflamatoria crónica, con una duración de 6 semanas o más, en menores de 16 años de edad, donde se han descartado otras patologías. Es la enfermedad autoinmune crónica más común en la infancia. (1)

A lo largo del tiempo, se han realizado y utilizado diferentes clasificaciones, como las del Colegio Americano de Reumatología (ACR) que utiliza el término de Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ), y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) que la define como Artritis Crónica Juvenil (ACJ) (**Tabla 1**), ambas ya sin uso. La Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés) por medio de la Comisión Pediátrica Permanente, en 1993 estableció una fuerza operativa para desarrollar una clasificación de la AIJ. ILAR introdujo una nueva clasificación en 1997, para las artritis crónicas en niños, a fin de obtener una clasificación internacional aceptable y un sistema de clasificación aplicable, que pueda facilitar la investigación y un manejo más adecuado del paciente. La propuesta original se realizó en Chile, posteriormente se revisó en Durban-Sudáfrica, y fue actualizada en Edmonton-Canadá en el año 2001 (**Tabla 1**). (1,5-6).

Actualmente, una conferencia de consenso internacional del PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organization) propone nuevos criterios provisionales de clasificación de AIJ, con cuatro sub-tipos: (a) AIJ sistémica; (b) AIJ factor reumatoide positivo; (c) AIJ relacionada con entesitis / espondilitis; y (d) AIJ de inicio temprano con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. (7)

Tabla 1*Clasificaciones de las artritis crónicas en la infancia.*

1977 - ACR Artritis Reumatoide Juvenil	1978 – EULAR Artritis Crónica Juvenil	1997 – ILAR Artritis Idiopática Juvenil
- Pauciarticular	- Pauciarticular	- Oligoarticular - persistente - extendida
- Poliarticular	- Poliarticular FR positivo	- Poliarticular FR positivo
- Sistémica	- Poliarticular FR negativo	- Poliarticular FR negativo
	- Sistémica	- Sistémica
	- Psoriásica Juvenil	- Artritis relacionada a Entesitis
	- Espondilitis Anquilosante Juvenil	- Artritis Psoriásica
		- Otras artritis

La AIJ presenta una incidencia de 1 a 23 / 100.000 niños en el mundo y de 5,2 a 10 / 100.000 en Latino América, con una prevalencia de 4 a 400/100.000 niños a nivel mundial y de 82 a 400 / 100.000 en Latino América. (1,8)

Las formas más frecuentes de AIJ halladas en diferentes estudios corresponden a las presentaciones oligoarticular, poliarticular y sistémica, con diferencias geográficas y raciales. La artritis sistémica y la artritis relacionada a entesitis son más comunes en el sudeste asiático, mientras que la oligoartritis es más frecuente en el sur de Europa. En América del Norte y Latino América son más frecuentes las presentaciones oligoarticular y la poliarticular con factor reumatoide negativo. (9) En nuestro país, en el trabajo realizado con PRINTO, titulado “The Paraguayan Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR)”, se describen como más frecuentes las AIJ poliarticular FR negativo (37%), seguida por la presentación Oligoarticular (27%). (10)

La AIJ oligoarticular afecta sobre todo a niñas entre 1 y 3 años de edad, con una relación femenino:masculino de 3:1. (11) La artritis poliarticular FR negativo se presenta en 2 picos, de 1 a 3 años de edad y en la niñez tardía y adolescencia. Sin embargo, la AIJ poliarticular FR positivo es más frecuente en escolares y adolescentes del sexo femenino; con un pico de 9 a 11 años de edad. (12) La AIJ sistémica puede presentarse a cualquier edad, pero con un pico de 1 a 5 años de edad, similar en ambos sexos. (13-14) La artritis psoriásica es más frecuente en niñas, entre 7 y 10 años de edad, (15) aunque en EEUU se describe con mayor frecuencia en varones y con alta prevalencia de entesitis. (16) La lesión en la piel acompaña a la artritis en aproximadamente el 50% de los niños con AIJ psoriásica, aunque el diagnóstico se basa en la presencia de dactilitis o historia familiar de psoriasis en muchos casos. (15) La Artritis relacionada a Entesitis aqueja con mayor preferencia a varones mayores de 6 años de edad, más frecuente entre 10 y 13 años de edad. (17-18)

Etiología y Patogenia

La etiología y la patogenia de la Artritis Idiopática Juvenil son aún poco entendidas. Los avances importantes en el campo de la fisiopatología correlacionan las diferencias genéticas e inmunológicas a la bien estudiada diferencia clínica, donde el factor ambiental es importante.

Estas patologías inflamatorias se rigen en la misma hipótesis que las demás enfermedades autoinmunes, donde un individuo con predisposición genética produce citocinas y anticuerpos tras la activación del sistema inmune por agentes ambientales como bacterias, virus, hongos, parásitos, trauma, drogas, radiaciones, etc. En cuanto a las infecciones, se citan su relación con el parvovirus B19, el virus Epstein-Barr, la *Salmonella* spp., la *Shigella* spp., el *Campylobacter*

spp., el *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydomphila pneumoniae*, la *Bartonella henselae*, el *Streptococcus pyogenes*, el Chikungunya, entre muchos otros. (1,19-20)

Varios alelos de los antígenos de histocompatibilidad han sido asociados a la Artritis Idiopática Juvenil. Utilizando una variedad de técnicas que incluyen estudios de genes candidatos, se ha descrito el uso de matrices de genotipado como ImmunoChip y estudios de asociación de genoma amplio (GWAS), tanto en antígeno leucocitario humano (HLA) como en loci de susceptibilidad no HLA asociados con AIJ. Varios de estos polimorfismos (por ejemplo, HLA clase II, PTPN22, STAT4) se comparten con otras afecciones autoinmunes comunes. (21) Las asociadas con la AIJ oligoarticular y la AIJ poliarticular FR negativo son las mejor identificadas. Se describe una fuerte asociación entre el HLA DRB1: 11: 03/04, el DRB1: 08: 01, y el HLA DPB1: 02: 01, y un efecto protector del DRB1: 15: 01. Además de las variantes PTPN22, STAT4 y PTPN2, IL2, IL2RA, IL2RB, así como los loci IL6 e IL6R también albergan variantes asociadas con AIJ poliarticular FR negativo y oligoarticular. La AIJ poliarticular FR positivo está asociada con muchos de los alelos de HLA DRB1 que codifican el epítipo compartido (es una secuencia de aminoácidos común para los diferentes alelos asociados (QRRAA, RRRAA o QKRAA) que comprende los residuos 70 a 74 de la tercera región hipervariable de la cadena β de la molécula HLA-DR), así como con las variantes PTPN22, STAT4 y TNFAIP3. La AIJ relacionada a Entesitis se asocia a HLA B27. (21)

Existe bastante evidencia de la producción de citocinas por inmuno-regulación alterada. Se observan células inmunológicamente activas como los linfocitos y los macrófagos en la membrana sinovial, que se expresan por la actividad de interleucinas (IL) y ayudan a perpetuar el proceso inflamatorio, estimulando mediadores de inflamación en otras células como los condrocitos, monocitos y fibroblastos. Existe una alteración en la interacción de los linfocitos Th1/Th2. Los linfocitos Th1 o CD4+, secretan predominantemente interleucina-2 (IL2), IL3,

factor de necrosis tumoral α (FNT α) y FNT β , factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), interferón α (IFN α). Los linfocitos Th2 secretan FNT α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, GM-CSF, produciendo la activación y la diferenciación de los linfocitos B. En varios estudios se ha demostrado que el nivel de activación de células T es mayor en pacientes con artritis. La activación del complemento, con complejos inmunes circulantes (CIC) perpetúan la reacción inflamatoria. (1,19)

Las citocinas son importantes reguladores y mediadores de la inflamación articular, secretadas por los linfocitos T inducidos por un disparador (trigger). Los macrófagos, inducidos por mediadores secretados, producen citocinas proinflamatorias [interleucina (IL) 1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) $-\alpha$]. Por lo tanto, los marcadores de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), aumentan. La inflamación sinovial (sinovitis) se caracteriza por la hipertrofia de vellosidades e hiperemia del tejido subsinovial, que cuando se cronifica puede formar el conocido "pannus". El porcentaje de linfocitos T en el líquido sinovial varía entre los diferentes subtipos de AIJ, posiblemente explicando la diferencia en la respuesta al tratamiento entre los subgrupos de AIJ. (22-24)

La *Porphyromonas gingivalis* (25) y la *Prevotella intermedia* (26) se han asociado a periodontitis y auto-reactividad en pacientes con AIJ, con mayor asociación al anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP).

Clasificación de la Artritis Idiopática Juvenil según ILAR

La AIJ, según la ILAR, se clasifica en diferentes tipos, de acuerdo a la genética, la clínica y la evolución. (1,5-6,19)

Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular.

En este tipo de artritis se afectan cuatro o menos articulaciones en los primeros seis meses de la enfermedad. Si luego de 6 meses, se ven aquejadas más de 4 articulaciones, se define como Artritis oligoarticular extendida, y en caso de persistir con cuatro o menos articulaciones afectadas, se la denomina como Artritis oligoarticular persistente.

Es más frecuente en mujeres de 1 a 3 años de edad, sin predominio de razas. Los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos se hallan en alrededor del 70% de los pacientes con AIJ oligoarticular. Se ven afectadas con mayor frecuencia las articulaciones de las rodillas, los tobillos y las manos. La mayor parte de los niños presentan dolor, limitación funcional y rigidez matutina. No obstante, el 25% de los niños presentan solamente hinchazón articular y niegan dolor. (1,11)

La iridociclitis (uveítis anterior) asociada es más frecuente en este grupo, hasta en el 20% de los casos, la que al principio sólo puede detectarse por el examen con lámpara de hendidura. La misma suele ser asintomática, y con mayor frecuencia en niñas, y con ANA

positivo. Por ello, el paciente debe realizarse un examen oftalmológico con lámpara de hendidura cada 3 a 4 meses durante el primer año y luego cada 6 meses. (11,27)

Laboratorio: los reactantes de fase aguda pueden estar elevados, pero no siempre. Niveles muy altos de reactantes de fase aguda se pueden asociar a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica subclínica. El hemograma no presenta mayores alteraciones y el Factor Reumatoide es negativo.

No existe un análisis de laboratorio que sea diagnóstico de esta enfermedad. El diagnóstico es clínico, que se constituye por la presencia de artritis crónica (6 o más semanas de evolución) en cuatro o menos articulaciones, en los primeros seis meses de enfermedad y en ausencia de otras causas. Criterios de exclusión (ILAR): Factor Reumatoide positivo, Psoriasis en un familiar de primer o segundo grado, AIJ sistémica, HLA-B27 positivo en un niño de seis años o más de edad, enfermedad asociada a HLA-B27 en un familiar de primer grado. (1,19)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular Factor Reumatoide Negativo (Seronegativa).

En este sub-tipo de AIJ se ven afectadas cinco o más articulaciones en los primeros seis meses de la enfermedad y con Factor Reumatoide negativo. La artritis suele ser simétrica e insidiosa, más frecuente en pequeñas articulaciones, como las interfalángicas distales. La iridociclitis ocurre en el 5%, y generalmente en pacientes con un número relativamente reducido de articulaciones afectadas. Los reactantes de fase aguda elevados y anemia leve

demuestran actividad de la enfermedad. Puede encontrarse ANA positivo hasta en el 40% de los pacientes. El diagnóstico también es clínico, donde debe haber artritis en 5 o más articulaciones, por seis semanas al menos, con FR negativo, y habiéndose descartado otras causas. (1,12)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular Factor Reumatoide Positivo (Seropositiva).

Corresponde a la Artritis que afecta a 5 o más articulaciones en los primeros 6 meses de la enfermedad, con FR positivo, en 2 ocasiones con al menos 3 meses de separación. La artritis suele ser simétrica e insidiosa, y más frecuente en las interfalángicas proximales y las muñecas. En algunos pacientes, puede haber fiebre baja. Este tipo de AIJ se relaciona con el Síndrome de Felty (úlceras en miembros, esplenomegalia y leucopenia). (12,28) Raramente se asocia a iridociclitis.

Se observa una elevación de los reactantes de fase aguda y anemia durante la actividad de la enfermedad. Por definición, el factor reumatoide (factor de IgM anti-IgG) es positivo en 2 ocasiones, al menos con 3 meses de separación. En estos pacientes, se pueden encontrar anti-CCP positivo o anti-VCM (vimentina citrulinada), y ambos anticuerpos se relacionan con una mayor destrucción articular. Por lo cual es ideal solicitar todos los anticuerpos, ya que el anti-CCP y el anti-VCM se hallan presentes en una proporción de pacientes con FR negativo. (29) En raros casos puede haber ANA positivo.

El diagnóstico se basa en la clínica: artritis crónica en ≥ 5 articulaciones, con FR positivo en dos ocasiones con tres meses de separación. Criterios de exclusión: FR negativo, síntomas sistémicos, HLA B27 en varones > 6 años, psoriasis en el paciente o familiar de 1° grado. (12)

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica.

La AIJ sistémica se manifiesta con artritis y fiebre diaria de 2 o más semanas de duración, más al menos uno de los siguientes signos: exantema evanescente, serositis, hepatoesplenomegalia o linfadenopatía; con FR negativo.

La fiebre se presenta clásicamente en picos diarios de $\geq 39^{\circ}\text{C}$, una o dos veces al día, acompañado de una erupción evanescente macular y urticariforme, de color rosa salmón. El exantema es muy característico de este sub-tipo de AIJ.

La aparición y gravedad de los síntomas es muy variable, desde artritis con posterior fiebre; erupción y fiebre de 2 a 3 semanas seguidas de artritis, todos los síntomas en simultáneo; hasta la presencia de fiebre que precede a la artritis por meses, a veces por años. También pueden observarse mialgias, cefaleas, pericarditis y/o pleuritis con disnea y dolor pectoral, dolor abdominal por serositis que simulan un abdomen agudo. (13,14,19) El ANA es negativo, y el FR puede estar normal o elevado. (13,19,30)

La complicación grave y característica de la AIJ sistémica consiste en el Síndrome de activación de macrófagos (SAM), el que se caracteriza por citopenias (mínimo de dos líneas celulares), púrpura, ictericia, hepatoesplenomegalia, encefalopatía, elevación de aminotrasferasas, hipofibrinogenemia, prolongación del TP y del TTPA, aumento de ferritina,

CD 163 y CD 25 solubles. La mortalidad del SAM es elevada, y en el tratamiento se utilizan altas dosis de corticoesteroides, anti-IL1, ciclosporina, y/o etoposide. (13,19,30)

En el año 2014, se realizó La Conferencia Internacional de Consenso sobre los Criterios de Clasificación MAS (de las siglas en inglés Macrophage Activation Syndrome) en Génova, Italia, donde finalmente se obtuvieron dichos Criterios de Clasificación, como complicación de Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (**Tabla 2**). (31)

Tabla 2

Criterios de clasificación del Síndrome de activación de macrófagos (SAM) en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica.(31)

Fiebre sin otra explicación en un paciente con AIJ sistémica (criterio obligatorio),

más

Ferritina > 684 ng/mL más 2 de los siguientes criterios:

- Plaquetas \leq 181.000 / uL
- Aspartato aminotransferasa (GOT/AST) > 48 U/L
- Triglicéridos > 156 mg/dL
- Fibrinógeno \leq 360 mg/dL

Las anomalías de laboratorio no deben explicarse de otra manera, más que por la condición del paciente, debiendo descartarse trombocitopenia inmunomediada concomitante, leishmaniasis visceral, hepatitis infecciosa, o hiperlipidemia familiar.

Artritis Relacionada a Entesitis.

Este tipo de AIJ se caracteriza por la presencia de entesitis (inflamación de las entesis) y/o afectación del esqueleto axial. Para la clasificarla, debemos encontrar:

- Artritis y entesitis, o
- artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes:
 - 1- dolor articular sacroiliaco, inflamación o dolor lumbosacro
 - 2- HLA-B27 positivo
 - 3- familiar de primer grado con enfermedad asociada a HLA-B27 confirmada por el médico
 - 4- iridociclitis (uveítis anterior) aguda
 - 5- aparición de la artritis en un niño de seis años de edad o mayor.

Criterios de exclusión: FR positivo, psoriasis o presencia de psoriasis en un familiar de primer grado, AIJ sistémica. (17-19)

La entesitis es la inflamación de las entesis (lugar donde se adhieren al hueso los tendones, ligamentos y fascias), que puede hallarse clínicamente, por ecografía o por RMN.

En cuanto al laboratorio, pueden observarse reactantes de fase aguda elevados, y es muy frecuente la presencia del antígeno HLA-B27.

La artritis relacionada a Entesitis se realaciona con las espondiloartropatías (**Tabla 3**), la enfermedad inflamatoria intestinal con artritis y entesitis, la artritis reactiva, y la espondilitis anquilosante (**Tabla 4**). La artritis reactiva usualmente se presenta 2 a 4 semanas posterior a una infección, con mayor frecuencia en niños menores de 10 años de edad y con una duración menor a seis semanas. (17,32-33)

Tabla 3

Criterios de clasificación del Grupo de Estudios Europeo para las Espondiloartropatías.(17,33)

Dolor espinal inflamatorio*

O

Sinovitis (asimétrica o predominante en miembros inferiores)

Más

Uno de los siguientes:

Sacroilitis

Entesopatía

Dolor glúteo alternante

Psoriasis

Enfermedad intestinal inflamatoria

Uretritis, cervicitis, o diarrea, 1 mes antes del inicio de la artritis

Historia familiar de espondiloartropatía

* Dolor espinal inflamatorio: se define como el dolor que empeora con el reposo, generalmente con endurecimiento matutino que mejora con la actividad.

Tabla 4

Criterios de New York para Espondilitis Anquilosante.(32)

Criterios clínicos

- Limitación de la movilidad lumbar en los 3 planos.
- Historia o presencia de dolor de la columna lumbar.
- < 2,5cm de expansión pectoral a nivel del 4to espacio intercostal.

Espondilitis Anquilosante definida

- Cambios sacroiliacos bilaterales: Grado 3 a 4 (moderado a anquilosado) en la radiografía y al menos 1 criterio clínico.
- Cambios sacroiliacos: Grado 3 a 4 unilateral o grado 2 (mínimo) bilateral en la radiografía con el criterio 1 o los criterios 2 y 3.

Espondilitis Anquilosante probable

Cambios sacroiliacos bilaterales: Grado 3 a 4 (moderado a anquilosado) en la radiografía y sin criterios clínicos.

Artritis psoriásica.

Este tipo de AIJ se diagnostica por la presentación de psoriasis y artritis, o por artritis más al menos 2 de los siguientes datos:

- 1- anomalías en uñas (puntilleos en uñas u onicolisis),
- 2- dactilitis,
- 3- historia de psoriasis en un familiar de primer grado. (15-16)

La artritis generalmente afecta en forma asimétrica, a pequeñas y grandes articulaciones. En el 15% de los casos puede asociarse iridociclitis asintomática.

Se puede hallar ANA positivo hasta en la mitad de los casos. Los pacientes con HLA-B27 positivo desarrollan la enfermedad similar a la espondilitis anquilosante.

Criterios de exclusión: AIJ sistémica, Factor Reumatoide positivo, enfermedades relacionadas a HLA-B27 en el niño o en parientes de primer grado. (15-16,19)

Otras Artritis No Clasificadas.

Existen pacientes con características clínicas de más de una categoría de AIJ o que no se ajustan a una categoría específica. Este tipo de presentación puede hallarse hasta en el 10% de los casos. (1,19)

En el transcurso del tiempo, el paciente puede presentar nuevas manifestaciones, que pueden re-clasificar al tipo de artritis. Por tanto, es necesario el seguimiento adecuado del mismo.

Diagnóstico Diferencial

La Artritis Idiopática Juvenil se diagnostica tras haber descartado otras causas de artritis, con una buena historia clínica y un examen físico adecuado, además del uso adecuado de pruebas de laboratorio e imágenes.

El diagnóstico diferencial de artritis agudas y crónicas incluye a patologías traumáticas, infecciosas, neoplasias, enfermedades inflamatorias sistémicas y artritis reactivas (**Tabla 5**). (1,19)

En caso de dolor óseo y articular, sobre todo nocturno, con fiebre de bajo grado, citopenias y eritrosedimentación muy acelerada, deben descartarse causas oncológicas. (12-13)

La AIJ sistémica corresponde al sub-tipo de mayor estudio pre diagnóstico, a fin de excluir otras patologías con fiebre prolongada, vísceromegalias adenopatías y exantema, entre las que se encuentran principalmente causas infecciosas, otras patologías autoinmunes y oncológicas (**Tabla 6**). (13-14)

La artritis séptica debe descartarse en los casos de oligoartritis, sobre todo de monoartritis, debiendo obtenerse líquido sinovial para su examen microscópico y cultivo, e iniciar inmediatamente antibióticos en dicho caso. Un número importante de virus pueden causar artritis, en general poliarticulares, entre los que se hallan parvovirus B19, rubéola, virus de la hepatitis B, herpes, varicela, VIH, entre otros. (34-36)

La AIJ puede acompañarse de uveítis, la que debe diferenciarse de otras causas, y fundamentalmente las infecciosas. (37)

Entre las artralgiias sin artritis se deben buscar dolores crónicos o síndromes dolorosos amplificados como la fibromialgia, hipermovilidad dolorosa benigna, síndromes de uso excesivo. (19,38-39)

Tabla 5*Diagnóstico diferencial de las artritis crónicas.*

Infecciones	
Osteomielitis	Artritis post-estreptocócica
Artritis post-Chinkungunya	Artritis por hongos
Artritis por tuberculosis	Discitis
Enfermedad de Lyme	
Reactivas	
Fiebre Reumática	Artritis Post-estreptocócica
Artritis post-entérica	Síndrome de Reiter
Inflamatorias y Sistémicas	
Artritis Idiopática Juvenil	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Kawasaki	Dermatomiositis
Esclerodermia sistémica	Enfermedad inflamatoria intestinal
Sarcoidosis	Enfermedad de Behcet
Enfermedades malignas	
Leucemia	Neuroblastoma
Linfoma	Osteoma osteoide
Osteoblastoma	Osteosarcoma
Sarcoma de Ewing	Rabdomiosarcoma
Trauma	
Otras	
Síndromes autoinflamatorios	Mucopolisacaridosis
Hiperlaxitud generalizada benigna	Fibromialgia
Enfermedad sérica/Hipersensibilidad a drogas	
Inmunodeficiencias	
Elaborado por el autor	

Tabla 6*Diagnóstico diferencial de la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica.*

Infecciones Sepsis Endocarditis bacteriana Leishmaniasis Tuberculosis Infecciones virales Toxoplasmosis Brucelosis Fiebre Tifoidea Infecciones micóticas
Enfermedades malignas Neuroblastoma Leucemia Linfoma
Sistémicas Enfermedad de Kawasaki Fiebre Reumática Lupus eritematoso sistémico Enfermedad Inflamatoria Intestinal Poliarteritis
Síndromes autoinflamatorios
Enfermedad de Castleman

Elaborado por el autor.

Manifestaciones extra-articulares

En la AIJ podemos observar retraso en el desarrollo, con talla más baja con respecto a otros niños de la misma edad. Además pueden presentarse alteraciones en el crecimiento óseo localizado, como diferencias en la longitud de miembros, micrognatia o retrognatia secundaria a afectación de la articulación Temporo-Mandibular (ATM). A nivel de la piel podemos encontrar el típico rash de la AIJ sistémica, psoriasis, decoloración de la piel, nódulos sub-

cutáneos, edemas, lesiones de vasculitis asociadas a AIJ, y hasta estrías en piel asociadas al uso crónico y dosis elevadas de corticoides.

También se mencionan al SAM asociado con mayor frecuencia a AIJ sistémica, y amiloidosis muy raramente. A nivel ocular podemos ver conjuntivitis, uveítis, y queratoconjuntivitis sicca con mayor frecuencia, aunque se describen todo tipo de lesiones autoinmunes asociadas. (1,11,13,15,19,44)

Comorbilidades

Se describen comorbilidades más frecuentes con AIJ como enfermedad celiaca, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, rinitis alérgica, eccema atópico, tiroiditis autoinmune, eritema nodoso, complicaciones cardio-vasculares a largo plazo, migraña, etc. Puede existir asociación con anomalías cromosómicas, como las asociadas a deficiencia de IgA, Síndrome de delección 22q11.2 (también llamado Síndrome de DiGeorge), Síndrome de Turner, Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), donde debe diferenciarse de la artropatía clásica del mismo. (1,74)

Tratamiento

La AIJ constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que requiere distintos enfoques de tratamiento. Los objetivos del tratamiento de pacientes con AIJ son controlar los signos y síntomas, evitar los daños estructurales, las comorbilidades, toxicidades de las drogas, y optimizar la función, el crecimiento y desarrollo, la calidad de vida y la participación social. (40)

El manejo de la AIJ debe ser multidisciplinario, lo que significa que el paciente debe ser seguido por el pediatra tratante, el reumatólogo pediátrico, el fisioterapeuta, el especialista del órgano afectado en caso de afección sistémica, el psicólogo, el ortopedista en caso de secuelas.

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) aprobados para uso en Pediatría son el ácido acetil salicílico (AAS), el naproxeno, el ibuprofeno, la indometacina y el tolmetín, con el uso limitado del AAS por su asociación al Síndrome de Reye. (41-42)

El tratamiento inicial consiste en el uso de AINES, por vía oral y la aplicación intra-articular de corticoesteroides de depósito, especialmente triamcinolona hexacetonida, hasta 1 mg/kg/articulación, con mayor frecuencia en la presentación oligoarticular. (43)

Los glucocorticoides (GC) sistémicos se utilizan principalmente para el tratamiento de las afecciones extra-articulares de la AIJ sistémica. Se puede considerar un curso de dosis bajas de prednisona para lograr un control rápido de la enfermedad en pacientes con poliartritis severa, refractaria a otras terapias o mientras se espera el efecto terapéutico completo de un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad o agente biológico recientemente iniciado. La administración de GC sistémicos a corto plazo también puede estar indicada para la iridociclitis crónica que no responde a la terapia tópica. (44)

De acuerdo a la presentación clínica, además del uso de AINES puede iniciarse inmediatamente o en forma escalonada un fármaco modificador de la enfermedad (FAME) como el metotrexato, la sulfasalazina, la leflunomida, un agente biológico como anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-FNT) (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab), anti-IL 6 (tocilizumab), anti-IL 1 (anakinra y canakinumab), o anti-CD 20 (Rituximab). (45-49)

En los casos de AIJ sistémica pueden usarse AINES, corticoesteroides sistémicos, Inmunoglobulina intravenosa (IGIV), y FAME. En casos de asociación a SAM también deben usarse corticoides como metilprednisolona EV, IGIV, ciclosporina A, y/o etopósido. Con respecto a los biológicos, los anti-FNT son menos eficaces que en los otros tipos de artritis, por

lo que se utilizan en su defecto anti-IL-6 o anti IL-1. (13,14,50) Se describe el uso de Tofacitinib (Inhibidor de JAK-kinasa) en AIJ sistémica con remisión de la misma. (51)

Se describe el uso de Ustekinumab (anti-IL 12 y 23) en casos de Espondilitis Anquilosante Juvenil (52), y de Secukinumab (anti-IL 17) en AIJ psoriásica (53), ambos con buenos resultados.

La uveítis se trata en principio con medicamentos tópicos, y ante la falta de respuesta adecuada o ante efectos secundarios, deben utilizarse metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, adalimumab o infliximab. (27,54)

En casos refractarios a los FAME sintéticos y biológicos anteriormente mencionados o con complicaciones graves como el SAM, se describe el uso del trasplante de células madre en última instancia. (55)

En nuestro país contamos con los siguientes medicamentos: AINES, corticoides, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, tocilizumab, y Rituximab. Pero es importante mencionar que solamente IPS dispone de los biológicos para uso inmediato.

Terapia Física y Ocupacional.

Estas intervenciones son tan importantes como el tratamiento farmacológico, para un buen pronóstico de esta patología.

Los objetivos de la terapia física y ocupacional son: ayudar al niño o adolescente a alcanzar su completo desarrollo: físico, emocional, psico-social, educacional y vocacional, maximizar las funciones, y prevenir deformidades. (56-58)

La idea principal consiste en ayudar al paciente y su familia a tener una vida lo más normal posible.

Debemos lograr los siguientes propósitos (19):

- Control del dolor (con medios fríos, calientes o entablillados).
- Coordinación en el funcionamiento de grupos musculares opositores.
- Estiramiento de articulaciones individuales.
- Re-educación de postura y deambulación.
- Re-integración de patrones fisiológicos de movimiento.
- Restablecer actividades de la vida diaria (tracción para reducir contracturas en flexión de las caderas o rodillas, entablillados de las muñecas, insertos en los calzados, etc).

Pronóstico y Seguimiento.

El seguimiento de los niños con Artritis Idiopática Juvenil constituye un desafío, mayor en países con escasos recursos económicos en salud pública, como el nuestro y otros de Latino América. En la terapia, se observan hoy mejores resultados con los FAME y los agentes biológicos.

La evolución natural de la enfermedad presenta una limitación funcional importante, con destrucción de la articulación, retraso del crecimiento y de la pubertad, atrofia muscular, osteopenia/osteoporosis, afección sistémica, desnutrición, depresión, alteraciones oculares leves a severas hasta la ceguera, entre otros.

El diagnóstico precoz y adecuado de la enfermedad, el tratamiento inmediato y el seguimiento apropiado, con escalas de medida de mejoría de la enfermedad, de recaída de la enfermedad, del daño articular y del daño a sistemas, constituyen claves para la recuperación satisfactoria del paciente. En las **Tablas 7 al 9**, presentamos los criterios preliminares de mejoría en AIJ, los criterios preliminares de recaída en AIJ, y los criterios de remisión clínica en AIJ, respectivamente. (19,59-60)

Tabla 7

Criterios preliminares de mejoría en la Artritis Idiopática Juvenil (19).

-
- 1.- Evaluación de los padres o del niño de la sensación de bienestar (EVA).
 - 2.- Evaluación del médico de la actividad de la enfermedad (EVA).
 - 3.- Habilidad funcional (CHAQ).
 - 4.- Número de articulaciones con artritis activa.
 - 5.- Número de articulaciones con limitación a los movimientos (LOM).
 - 6.- Velocidad de sedimentación globular.
-

AL MENOS 30% DE MEJORÍA EN DATOS BASALES, EN 3 DE CUALQUIERA DE LAS 6 VARIABLES. NO MÁS DE 1 VARIABLE CON EMPEORAMIENTO > 30%.

Esta definición se adoptó por la Dirección de Alimentos y Medicinas (Food and Drug Administration [FDA]) como el resultado primario de todas las pruebas clínicas relacionadas con niños con AIJ, y está reconocida oficialmente como la definición de mejoría pediátrica 30 del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Tabla 8

Criterios Preliminares de Recaida: 6 variables (las mencionadas en el cuadro anterior) (19).

* empeoramiento en 2/6 variables > o = 40% sin mejoría al menos en 1 variable.

* empeoramiento en 3/6 variables > o = 30%.

* cualquier empeoramiento del CHAQ, aumento de VSG, empeoramiento articulaciones afectadas > o = 10%.

Tabla 9*Criterios de Remisión Clínica en AIJ. (19)*

NO articulaciones con artritis activa**NO** fiebre, rash, serositis, esplenomegalia, o linfadenopatías generalizadas debidas a la AIJ**NO** uveítis activa**Velocidad de sedimentación globular o Proteína C reactiva NORMALES**Evaluación global del médico: **NO ENFERMEDAD ACTIVA****- Remisión clínica CON medicamentos:** los criterios de enfermedad inactiva deben estar presentes al menos por 6 meses seguidos mientras el paciente este **CON** medicamentos.**- Remisión Clínica SIN medicamentos:** Los criterios de enfermedad inactiva deben estar presentes al menos 12 meses seguidos mientras el paciente está **SIN** ningún medicamento.

En el año 2009, se desarrolló el primer puntaje compuesto de actividad de la enfermedad para la AIJ, denominado Puntaje JADAS (por sus siglas en inglés: Juvenile Arthritis Disease Activity Score. (61) El JADAS incluye las siguientes cuatro medidas: evaluación global del bienestar de los padres, medida en un VAS de 0-10 donde 0 = muy bien y 10 = muy pobre; evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad, medida en una escala analógica visual (VAS) 0-10 donde 0 = sin actividad y 10 = actividad máxima; recuento de articulaciones con enfermedad activa; y la velocidad de sedimentación globular (VSG), normalizada a una escala de 0 a 10. Se desarrollaron tres versiones de JADAS, cada una diferente en el recuento articular activo incorporado: JADAS 10, JADAS 27 y JADAS 71. El JADAS se calcula como la suma simple de los puntajes de sus cuatro componentes, lo que arroja un puntaje global de 0–40 para el JADAS10, 0–57 para el JADAS27 y 0–101 para el JADAS71. (62)

La **Tabla 10** muestra los valores de corte en las JADAS que corresponden a los estados de enfermedad inactiva, baja actividad de la enfermedad, actividad moderada de la enfermedad y alta actividad de la enfermedad. Se desarrollaron puntos de corte para todos los subtipos de AIJ juntos y para AIJ oligoarticular y poliarticular por separado. (62)

Tabla 10

Puntos de corte para estadios de actividad de la enfermedad en versiones originales y clínicas de JADAS. (62)

	JADAS71	JADAS27	cJADAS10
Oligoarticular			
Enfermedad Inactiva	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Baja actividad	1.1 – 2	1.1 – 2	1.1 – 1.5
Moderada actividad	2.1 – 4.2	2.1 – 4.2	1.51 – 4
Alta actividad	>4.2	>4.2	>4
Poliarticular			
Enfermedad Inactiva	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Baja actividad	1.1 – 3.8	1.1 – 3.8	1.1 – 2.5
Moderada actividad	3.9 – 10.5	3.9 – 8.5	2.51 – 8.5
Alta actividad	>10.5	>8.5	>8.5

Para la valoración del estado funcional se puede aplicar la clasificación de Steinbrocker (Tabla 11). (63)

Tabla 11*Clasificación funcional de Steinbrocker. (63)*

Grado I	Sin limitación funcional.
Grado II	Capaz de realizar el autocuidado habitual y las actividades vocacionales, pero con limitación en las actividades no vocacionales.
Grado III	Capaz de realizar las actividades de autocuidado, pero con limitación en las actividades vocacionales y no vocacionales.
Grado IV	Limitación en la capacidad de realizar el autocuidado habitual, en las actividades vocacionales y no vocacionales.

Con pocas excepciones, hay una falta de información sobre los aspectos importantes de la enfermedad en Latino América (LA), incluyendo sus medidas de frecuencia, la distribución de sus diferentes subtipos, la comorbilidad y complicaciones propias de la enfermedad; así como el estado de capacidad funcional de los pacientes que frecuentemente se ve comprometido por los factores socioeconómicos y culturales propios de LA que retrasan el diagnóstico y el tratamiento adecuado. El Informe de Evaluación Multidimensional de Artritis Juvenil (JAMAR) es una nueva medida de resultado informada por los padres / paciente que permite una evaluación exhaustiva del estado de la enfermedad en niños con AIJ. Se reportaron los resultados de la adaptación y validación intercultural de las versiones para padres y pacientes de JAMAR en los siguientes países de Latino América: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México y Paraguay. (10,64-69)

Recientemente, un esfuerzo del grupo colaborativo en Reumatología Pediátrica de PANLAR realizó un encuesta vía red de 54 preguntas, divididas en 2 dominios principales: 1) Acerca del recurso humano en LA encargado de evaluar pacientes con enfermedades

reumáticas en la infancia: demografía, estado de la práctica, historia de formación, entre otros aspectos y; 2) El estado funcional de los pacientes con AIJ, así como el acceso a tratamiento de los pacientes de los médicos entrevistados. El trabajo demuestra la falta de reumatólogos pediatras hasta en 16 países de LA; así como hasta en el 20% de los pacientes con AIJ son evaluados por un Reumatólogo sin entrenamiento en Reumatología Pediátrica. Hasta en el 18% de los pacientes, el diagnóstico se les realiza ya con un grado importante de discapacidad. (4) Estos datos son similares a los obtenidos en un estudio realizado en México (18) donde se demuestra que diferentes factores socioeconómicos y culturales determinan el pronóstico de los pacientes con AIJ. Así; en México, se ha encontrado que son ≥ 4 años en promedio el periodo de tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta que se le realiza el diagnóstico de AIJ; 3 de cada 10 niños han desarrollado una discapacidad seria o irreversible al diagnóstico y uno de cada 3 niños suspenden su tratamiento debido a los altos costos. (70) En Paraguay, no contamos hasta la fecha con estudios que describan y analicen esta situación.

4. Materiales y Métodos

4.1. Diseño

Estudio iniciado en septiembre de 2019, descriptivo, prospectivo, comparativo de pacientes con diagnóstico de AIJ (según criterios de ILAR), (1) prevalentes e incidentes en el periodo comprendido entre enero de 2018 y agosto de 2019, en los centros de estudio.

4.2. Muestreo

No probabilístico, por conveniencia. Dos centros participantes en nuestro país: Hospital de Clínicas y Hospital Central del Instituto de Previsión Social.

4.3. Sujetos

4.3.1. Población enfocada.

Pacientes paraguayos con diagnóstico de AIJ (según criterios de ILAR).

4.3.2. Población accesible.

Pacientes paraguayos con diagnóstico de AIJ (según criterios de ILAR), en seguimiento en la consulta de Reumatología Pediátrica, en el Hospital de Clínicas y en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social.

4.3.3. Marco Temporal.

El trabajo se realizó en el periodo comprendido entre Septiembre de 2017 y Agosto de 2019, de acuerdo al cronograma abajo descrito.

Cronograma:

Septiembre-Noviembre/2017	Elaboración del Protocolo
Noviembre-2017	Presentación del Protocolo a la Dirección de Investigación FCM-UNA
Diciembre-2017 a Mayo-2018	Aprobación del Protocolo
Enero-2018	Autorización del Jefe de Servicio
Enero/2018 a Agosto/2019	Recolección de datos
Agosto/2019	Análisis de datos
Septiembre-Noviembre/2019	Elaboración del manuscrito final

4.3.4. Criterios de inclusión.

1) Pacientes incidentes consecutivos no seleccionados que cumplen los criterios de ILAR para el diagnóstico de AIJ.

2) Pacientes prevalentes consecutivos no seleccionados que tienen el diagnóstico de AIJ (ILAR) evaluados durante el periodo de estudio.

3) Edad máxima ≤ 17 años al ingresar al estudio.

4) Consentimiento firmado por las Juntas de Comité de Ética de cada centro participante.

4.3.5. Criterios de exclusión.

- 1) Diagnóstico o sospecha de diagnóstico diferente de AIJ durante el seguimiento del paciente.
- 2) Que el paciente o sus padres no den su consentimiento a participar.
- 3) No complete al menos 3 consultas de las 4 necesarias para el estudio.

4.3.6. Reclutamiento de datos.

Se obtuvieron las autorizaciones de las autoridades competentes de los centros donde se realizó el estudio. Se adquirió el consentimiento informado por parte de los pacientes y uno de los padres. Se recogieron los datos de cada paciente, en una planilla preparada para el efecto, en formato Excel 97-2003.

4.4. Variables

- 1) Demográficas: Edad, género, edad de presentación, edad de diagnóstico, tiempo de presentación al diagnóstico, procedencia y tiempo necesario para llegar a la consulta, subtipo según (ILAR).

2) Socio-culturales: acceso a seguridad social, acceso a medicamentos biológicos.

3) Clínicas: Afección articular simétrica /asimétrica, afección en miembros pélvicos / torácicos, afección en grandes/ pequeñas articulaciones, número y localización de articulaciones con inflamación (Cuenta de 71 articulaciones), número y localización de articulaciones con limitación funcional (Cuenta de 71 articulaciones), número y localización de articulaciones con dolor (Cuenta de 71 articulaciones), número y localización de entesis axiales y periféricas hipersensibles, complicaciones extra-articulares, daño por enfermedad, Evaluación global del médico acerca de la actividad de la enfermedad, Evaluación global del paciente acerca del bienestar general. Diagnósticos previos. Número de consultas previas y especialistas que derivan al paciente. Comorbilidades.

4) Laboratoriales: Proteína C reactiva, Velocidad de eritrosedimentación, Factor reumatoide, anti-CCP o anti-VCM, Anticuerpos antinucleares, Antígeno HLA-B27, hemograma, hepatograma, perfil lipídico, perfil renal.

5) Tratamiento: AINES, corticoides intraarticular, corticoides oral, metotrexato, leflunomida, etanercept, adalimumab, tocilizumab.

6) Definiciones clinimétricas: actividad de enfermedad; mínima actividad de enfermedad; recaída; enfermedad inactiva; remisión bajo tratamiento; remisión sin tratamiento.

Variables

Variables	Definición Operativa	Tipo de variable
Demográficas:		
Edad	Edad del paciente al ingreso del estudio.	Continua
Género	Género del paciente.	Nominal
Edad de presentación	Edad de inicio de la enfermedad.	Continua
Edad de diagnóstico	Edad al diagnóstico de la enfermedad.	Continua
Edad de inicio de tratamiento	Edad de inicio del tratamiento específico para la enfermedad.	Continua
Tiempo de presentación al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico (Edad de diagnóstico - Edad de presentación).	Continua
Tiempo de presentación al tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico hasta recibir el tratamiento específico para la enfermedad (Edad de diagnóstico - Edad de inicio de tratamiento).	Continua
Subtipo según (ILAR)	Diagnóstico del subtipo de AIJ según ILAR a los 6 meses de evolución del paciente. Subtipo Sistémico; Oligoartritis persistente; Oligoartritis extendida; Poliartritis seropositiva; Poliartritis seronegativa; entesitis relacionada a artritis; Artritis psoriática y Otras artritis. Ver anexo II con definiciones operativas de subtipos según ILAR.	Nominal
Socio-culturales:		
Escolaridad de los padres	Escolaridad máxima alcanzada por uno o ambos padres: I). Estudios básicos o primarios; II) Estudios secundarios; III) Estudios preparatorios o pre-universitarios; IV) Estudios Universitarios; V) Estudios post-universitarios o de post-grado	Ordinal
Ingreso económico mensual	Ingreso generado por uno o varios miembros de la familia	Continúa

	nuclear del paciente en dólares americanos (USD).	
Acceso a seguridad social	Acceso a cualquier tipo de Seguridad Social donde el paciente obtenga consulta médica y/o medicamentos gratuitos, a bajo costo o al costo gubernamental o que imponga un trabajador social de acuerdo al nivel socio-económico del paciente.	Dicotómica
Acceso a medicamentos biológicos	Acceso a cualquier tipo de medicamento biológico para el control de su enfermedad, independientemente de si está indicado por el grado de actividad de la misma o sus complicaciones. El acceso se refiere a si el paciente puede obtener el medicamento de manera gratuita, a bajo costo o al costo gubernamental o que imponga un trabajador social de acuerdo al nivel socio-económico del paciente.	Dicotómica
Clínicas:		
Compromiso articular	Compromiso articular simétrico o asimétrico al inicio de la enfermedad y durante las visitas del estudio. (Basal, 12, 26 y 54 semanas)	Dicotómica
Compromiso articular en miembros pélvicos / torácicos	Compromiso articular principalmente en miembros pélvicos y/o torácicos al inicio de la enfermedad y durante las visitas del estudio. (Basal, 12, 26 y 54 semanas)	Ordinal
Compromiso articular en grandes / pequeñas articulaciones	Compromiso articular principalmente en grandes y/o pequeñas articulaciones al inicio de la enfermedad y durante las visitas del estudio. (Basal, 12, 26 y 54 semanas)	Ordinal
Número y localización de articulaciones con artritis activa	Presencia de aumento de volumen en una o más articulaciones con por lo menos dos de los siguientes signos: limitación del grado de movimiento, hipersensibilidad o dolor a la movilidad e	Discreta

	incremento en la temperatura local. (Cuenta de 71 articulaciones)	
Número y localización de articulaciones con limitación funcional	Presencia de limitación del grado de movimiento normal de la articulación para edad en una o más articulaciones. (Cuenta de 71 articulaciones)	Discreta
Número y localización de articulaciones con dolor	Presencia de dolor o hipersensibilidad en la articulación manifestado a la palpación o al movimiento de la articulación. (Cuenta de 71 articulaciones)	Discreta
Número y localización de entesis axiales y periféricas hipersensibles	Presencia de dolor o hipersensibilidad a la palpación de entesis axiales o periféricas descritas: a nivel de columna cervical, dorsal. Lmbar y sacra, Costoesternal 2-7, Cresta Iliaca Anterior Isquion, Trocánter mayor, Tuberosidad tibial, Aquiles/calcáneo, Fascia plantar/calcáneo, Fascia plantar/5to MTT, Fascia plantar/1er MTT (Cuenta de 35 entesis)	Discreta
Complicaciones extraarticulares	Presencia de complicaciones extra-articulares propias de la enfermedad ejemplificadas por las siguientes alteraciones pero no limitadas a: Alteraciones en el crecimiento local o generalizado; Retardo puberal; Osteoporosis; Uveitis; Nodulos subcutáneos; Exantema; Hiperpigmentación en articulaciones inflamadas; Psoriasis; Linfedema; Vasculitis; Artrofia muscular; Miositis; Pericarditis; Miocarditis; Endocarditis; Linfadenos, hepatoesplenomegalia; Alteraciones neurológicas; pleuro-pulmonares; gastrointestinales; Renales; Hematológicas entre otras.	Dicotómica

Indice de discapacidad	Medido por el cuestionario validado al español del Cuestionario de salud de la Infancia CHAQ (19). El intervalo del CHAQ es de: 0-3	Semi -cuantitativa
Evaluación global de los padres / paciente del dolor	Medido por una escuela visual análoga (EVA) de 10 cm (0: sin dolor; 10: Dolor muy intenso) Incluida en el CHAQ	Semi -cuantitativa
Evaluación global del médico acerca de la actividad de la enfermedad	Medido por una escuela visual análoga (EVA) de 10 cm (0: sin actividad; 10: Muy activo)	Semi -cuantitativa
Evaluación global de lo padres / paciente acerca del bienestar general.	Medido por una escuela visual análoga (EVA) de 10 cm (0: Con bienestar; 10: Sin bienestar). Incluida en el CHAQ	Semi -cuantitativa
Daño por enfermedad	Medido por el Indice de Daño en Artritis Juvenil (JADI) (20) El instrumento tiene dos componentes que miden daño a nivel articular (JADI-A) y extraarticular (JADI-E). El JADI-A toma en cuenta en 36 items el daño articular presente. Con calificaciones de: 1= Daño parcial; 2= Daño severo, anquilosis o protésis El intervalo del JADIA es de: 0 a 72. El JADI-E mide daño extraarticular en 5 organos, aparatos o sistemas. Ocular, músculo-esquelético, cutáneo, endocrino y la presencia de amiloidosis con las siguientes calificaciones: 0= sin daño; 1= Daño presente; y solo para daño ocular: 2= Necesidad de cirugía y 3= Ceguera legal. El intervalo para JADI-E de 0 a 17.	Semi -cuantitativa
Clasificación funcional de Steinbrocker	Medida por la Clasificación funcional de Steinbrocker (21) (IV grados)	Ordinal
Laboratoriales:		
Proteína C reactiva	Valores de proteína C reactiva en mg /dl	Continua

Velocidad de eritrosedimentación	Valores de Velocidad de eritrosedimentación en mm / h	Continua
Factor reumatoide	Valores de Factor reumatoide obtenidos por nefelometría en Unidades / ml (U / ml). Para considerarlo positivo, éste debe presentarse en unidades positivas al menos en dos determinaciones con 3 meses de separación.	Dicotómica
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos antinucleares obtenidos por Inmunofluorescencia indirecta (IFI) ($\geq 1:160$)	Dicotómica
Antígeno HLA-B27	Detección del antígeno HLA-B27 mediante amplificación por PCR-SSP específica y posterior revelado mediante electroforesis en geles de agarosa. No es necesaria en todos los pacientes y solo por indicación médica se tendrá cuantificada.	Dicotómica
Definiciones clinimétricas:		
Criterio de Mejoría	Según la definición de mejoría ACR-Ped-30, (22). El criterio establece como con mejoría al paciente que complete ≥ 3 variables con mejoría en más del 30% y ≤ 1 de empeoramiento en más del 30%. Variables: 1) Evaluación global de la actividad de la enfermedad 2) Evaluación global del bienestar de la enfermedad por los padres / paciente. 3) Evaluación de capacidad funcional (CHAQ); 4) No. Articulaciones con artritis activa; 5) No. Articulaciones con limitación de la movilidad, 6) reactantes de fase aguda (VSG o PCR). Se Cuantificaran también respuestas al 50, 70 y 90%.	Dicotómica
Actividad de enfermedad	Según el Puntaje de actividad de enfermedad en Artritis Juvenil (JADAS) (23). El Puntaje es la suma aritmética	Semi -cuantitativa

	<p>de: I) Medidas centradas en el médico: 1) Evaluación global de la actividad de la enfermedad (EVA 10 cm); 2) Articulaciones con artritis activa (cuenta articular de 71 articulaciones (JADAS-71)); II) Medidas centradas en el paciente: 1) Evaluación global del bienestar de la enfermedad por los Semi-cuantitativa padres / paciente (EVA 10 cm); III) Reactantes de gasea aguda con la velocidad de eritrosedimentación estandarizada (VSG (mm / h) - 20 / 10 . El intervalo del JADAS-71 es de: 0-101.</p>	
Mínima actividad de enfermedad	<p>Según la definición de mínima actividad de enfermedad en AIJ (24). En donde: I) Formas oligoarticulares: 1) Evaluación global de la actividad de la enfermedad ≤ 2.5 cm; 2) Ninguna articulación inflamada. II) Formas poliarticulares: 1) Evaluación global de la actividad de la enfermedad ≤ 3.4 cm; 2) Evaluación global del bienestar de la enfermedad por los padres / paciente ≤ 2.1 cm; y 3) Número de articulaciones inflamadas: ≤ 1.</p>	Dicotómica
Criterio de recaída	<p>Según el criterio de recaída en AIJ (25); en donde se establece como con recaída al paciente que complete ≥ 2 variables con empeoramiento de $\geq 40\%$ sin mejoría de ≥ 1 variable en más del 30%. Variables: 1) Evaluación global de la actividad de la enfermedad 2) Evaluación global del bienestar de la enfermedad por los padres / paciente. 3) Evaluación de capacidad funcional (CHAQ); 4) No.</p>	Dicotómica

	Articulaciones con artritis activa; 5) No. Articulaciones con limitación de la movilidad, 6) reactantes de fase aguda (VSG o PCR).	
Enfermedad inactiva	Según el criterio de enfermedad inactiva en AIJ (26) que establece que el paciente debe de completar los siguientes criterios: 1) No articulaciones activas; 2) No manifestaciones sistémicas; 3) No uveítis; 4) Reactantes de Fase aguda normales; 5) Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico tratante = 0.	Dicotómica
Remisión bajo tratamiento	El paciente debe de permanecer al menos 6 meses con enfermedad inactiva con medicamentos para poder definirlo con remisión bajo tratamiento. (26).	Dicotómica
Remisión sin tratamiento	El paciente debe de permanecer al menos 12 meses con enfermedad inactiva sin medicamento para poder definirlo con remisión sin tratamiento. (26).	Dicotómica

4.5. Instrumentos de trabajo

Clinimetría, estudios de laboratorios, ordenador, internet, programa estadístico STATA.

4.6. Mediciones

Pacientes Incidentes: Al ser seleccionado, el paciente ingresó a una fase de escrutinio de 6 meses para establecer el diagnóstico y el subtipo según criterios de ILAR. (3) En esta fase de escrutinio, pacientes con otro tipo de artropatías fueron eliminados. Al tener el diagnóstico según ILAR, el paciente fue incluido al estudio, donde se realizaron, durante un periodo de 12 meses por paciente, 4 visitas: Basal, Semana 12, 24 y 48 a partir de la fecha de diagnóstico.

Pacientes Prevalentes: Los pacientes prevalentes con diagnóstico establecido de AIJ, en un intervalo similar de tiempo de 4 visitas: Basal, Semana 12, 24 y 48.

En las 4 visitas programadas en el estudio: se evaluaron las siguientes variables:

Visita Basal: Demográficas, socio-culturales, clínicas, laboratoriales, actividad de enfermedad, daño por la enfermedad, tratamiento.

Visita Semana 12: Clínicas, laboratoriales, actividad de enfermedad, daño por la enfermedad, tratamiento, remisión bajo tratamiento y remisión sin tratamiento. (26)

Visita Semana 24: Clínicas, laboratoriales, actividad de enfermedad, daño por la enfermedad, tratamiento, remisión bajo tratamiento y remisión sin tratamiento.

Visita Semana 48: Clínicas, laboratoriales, actividad de enfermedad, daño por la enfermedad, tratamiento, remisión bajo tratamiento y remisión sin tratamiento.

Según estudios, se calcula una prevalencia de niños con AIJ en Latino América de entre 157.000 y 760.000 niños, aproximadamente 1 por cada 1.000 niños (1). Teniendo en cuenta que somos cuatro reumatólogos infantiles en el país, con una población de niños de 2.184.702

según Censo Nacional de Población y Viviendas del 2012, el número esperado de pacientes es de alrededor de 500, requiriendo por tanto, 176 casos (con un error esperado de 5% y un nivel de confianza de 90%). Se obtuvo el número total de 129 casos, lo que equivale al 73% del esperado.

4.7. Análisis de Datos

Las variables cuantitativas son descritas en términos de medias y desviación estándar y las variables de tipo cualitativo en términos de frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables entre los diferentes grupos de estudio serán comparadas entre los diferentes grupos de pacientes incluidos (ILAR) por la prueba t de student y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney y para variables cualitativas por medio de la prueba exacta de Fisher. Los datos pareados serán comparados por la prueba de Wilcoxon.

Las medidas son determinadas según la media o mediana de la distribución de la población estudiada. Las variables basales que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado o aquellas consideradas como importantes a priori, fueron tomadas en cuenta para el modelo de regresión. Se considera como significativo un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó el programa estadístico STATA.

4.8. Asuntos Éticos

Se respetó en todo momento los tres principios básicos de la ética, como el respeto por los sujetos, el principio de beneficencia y el de justicia. (71) El estudio fue aprobado por los Comités de Revisión Institucional/Comités de Ética de los centros participantes.

En el presente trabajo no existe un riesgo para los participantes, ya que solo se recabaron datos clínicos que habitualmente se realiza en la consulta médica que tienen los pacientes. Además, no hay ninguna intervención o procedimiento invasivo en este estudio.

El anonimato y la confidencialidad de los datos están garantizados. No existe gasto económico para los pacientes ni los padres, al tratarse de un estudio de recolección de datos. Los pacientes fueron informados del estudio y firmaron un consentimiento informado para ingresar al mismo. (71-72)

5. Resultados

Iniciaron el estudio 144 pacientes, de los cuales se descartaron 15, 10 por consultas insuficientes y 5 por presentar un diagnóstico diferente al de AIJ durante el seguimiento. Completaron el estudio 129 niños, 38 del Hospital de Clínicas y 91 del Hospital Central de IPS (**Figura 1**). De los cuales, 103 pacientes fueron prevalentes y 26 incidentes (con debut de la enfermedad).

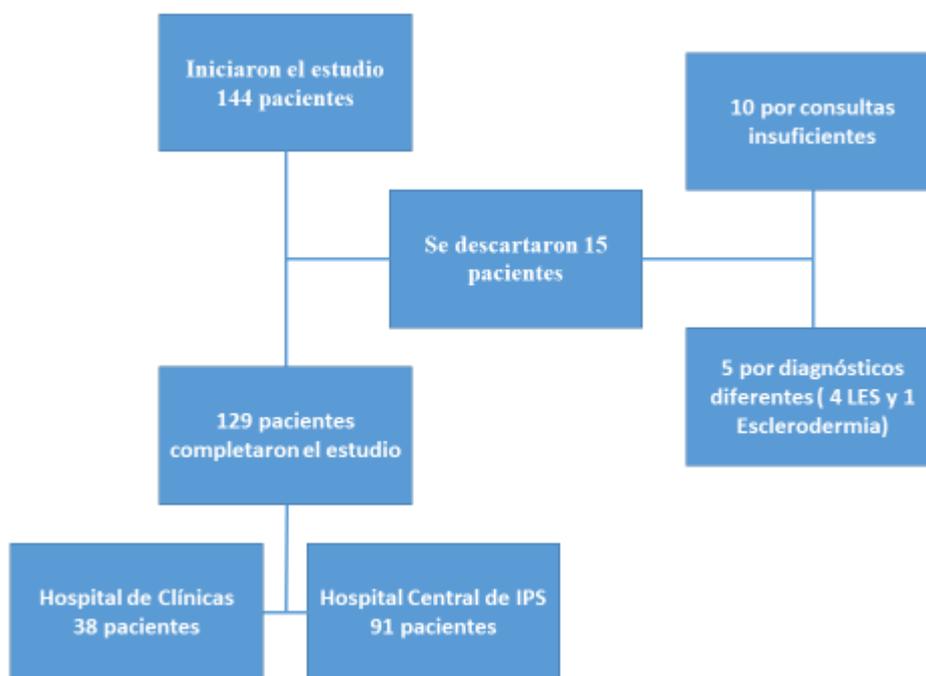


Figura 1. Pacientes escrutados para el estudio.

Se encontró una relación F:M de 1,8:1 por 83 (64%) mujeres y 46 (36%) varones. La mayoría de estos niños residían en Asunción y Departamento Central (60%), y el resto en el interior del país (40%), todos de la Región Oriental.

La edad media de diagnóstico fue de 8,2 años ($\pm 4,7$ DS) (límites: 18 meses y 17 años). El tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 4,7 meses (IC 95%: 3,9-5,5 meses) (límites: 6 semanas a 24 meses).

La media de edad de consulta actual es de 11,2 años ($\pm 4,4$ DS) (18 meses a 17 años) a nivel global, pero con una edad mayor en los que consultan en Clínicas (13 años) con respecto a IPS (10,5 años), $p: 0,0015$.

El número de consultas previas con médicos fue de una media de 5 consultas (IC 95%: 4,4-5,8) (rango de 1-20 consultas), que fueron en orden descendente derivados por Pediatras, Traumatólogos, Infectólogos, Oftalmólogos, Dermatólogos, Fisiatras. Los diagnósticos previos más frecuentes fueron: sin diagnóstico, artritis séptica, trauma (golpe), dolores de crecimiento, artritis reactiva y Fiebre Reumática.

El tiempo de demora para llegar a la consulta desde el hogar es de una media de 2,3 horas (DS:2,0) (IC 95%: 1,9-2,6) (rango de 30 minutos a 7 horas.), sin diferencia significativa entre ambos hospitales.

En los 129 casos de AIJ, las categorías encontradas fueron: AIJ sistémica 6%, AIJ oligoarticular 31%, AIJ relacionada a Entesitis 12%, AIJ con FR positivo 10%, AIJ con FR negativo 35%, AIJ psoriásica 4%, AIJ indiferenciada 2% (**Figura 2**).

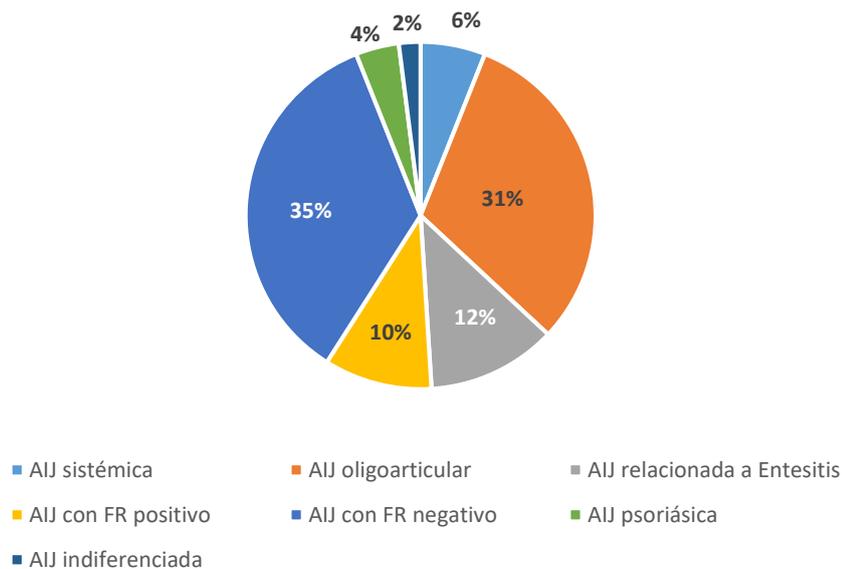


Figura 2. Categorías de AIJ encontradas, de acuerdo a la Clasificación ILAR. N: 129.

Entre las comorbilidades encontradas, las más frecuentes corresponden a litiasis renal (6/129: 5%), Fibromialgia (5/129: 4%), obesidad (4/129: 3%) y enfermedad celiaca (4/129: 3%) (Figura 3).

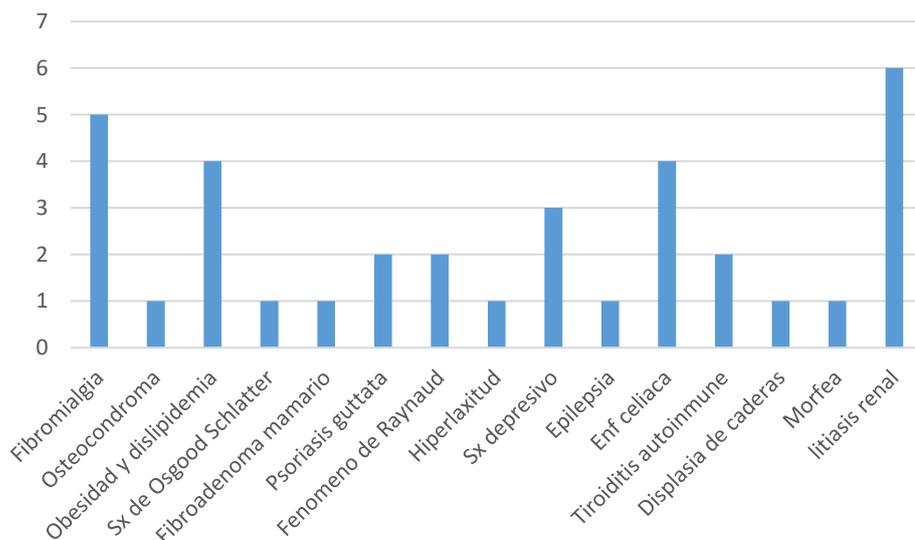


Figura 3. Comorbilidad halladas en los pacientes con AIJ en ambos centros. N: 35/129.

Con respecto al laboratorio, entre los resultados más relevantes se menciona a la velocidad de sedimentación globular (VSG), FR, anti-CCP, ANA, HLA-B27. El hemograma demostró los mayores cambios, en cuanto a anemia y plaquetosis, en los casos de AIJ sistémica, con respecto a los demás subtipos de AIJ. Los datos de hepatograma, urea, creatinina, y perfil lipídico no demostraron diferencias importantes entre los pacientes ni correlación con datos de actividad de la enfermedad. La VSG se elevó por encima de 19 mm (primera hora) en el 29% de los pacientes en la visita basal (media 18,4; IC 95 %: 15,1-21,7), y en el 24% de los casos en la 4ta visita. El FR se encontró positivo solamente en los 13 pacientes con la presentación poliarticular FR +. El anti-CCP en cambio, se encontró positivo en 6 pacientes con FR + asociado, y en 13 niños con FR negativo, de los cuales 9 correspondían a la categoría de AIJ poliarticular FR negativo, 3 a oligoarticular y 1 a AIJ indiferenciada. El anti-VCM se realizó solamente de 2 pacientes, uno con AIJ poliarticular FR + y otro con AIJ poliarticular FR negativo, con resultado positivo en ambos casos. Se consideraron positivos los ANA a títulos iguales o superiores a 1:80, siendo más frecuente en las presentaciones oligoarticular y FR negativo (**Figura 4**). Con respecto al antígeno HLA-B27, se realizó solo en 10 pacientes, con 7 de ellos positivos y una clara asociación con AIJ relacionada a Entesitis ($p = 0,001$).

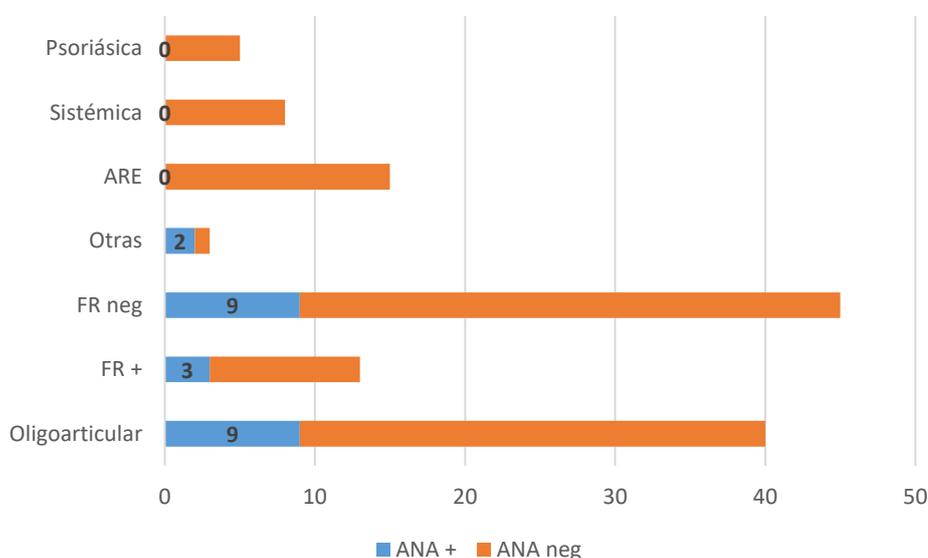


Figura 4. Hallazgo de ANA positivo en los diferentes subtipos de AIJ. N: 23/129.

En cuanto al tratamiento, se realizaron un total de 62 artrocentesis con corticoides de depósito, dexametasona y triamcinolona acetonida (en su mayoría rodillas y muñecas), en 27 pacientes (AIJ oligoarticular 20, polarticular FR neg 3, poliarticular FR + 2, Psoriasica 1, y sistémica 1).

Los AINES se utilizaron en todos los pacientes como fármacos de primera línea, y en 17 de los mismos fue el único tratamiento instaurado, de los cuales 10 fueron de tipo oligoarticular, 5 relacionada a entesitis y en 2 casos de poliarticular FR negativo.

Los pacientes con presentaciones más agresivas o sin respuesta a la 1ra línea de tratamiento (AINES) recibieron corticoides, FAME como metotrexato, leflunomida, ciclosporina y biológicos como Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab.

Se utilizaron corticoides en 53 pacientes, 37/91 (40,6%) en IPS y 16/38 (42%) en Clínicas, sin diferencia significativa entre ambos centros, siendo prednisona el corticoide usado, a una dosis de 0,5mg/kg/día, dosis máxima 20mg/día, con descenso progresivo.

Con respecto a Metotrexato, se utilizó en 106 niños (82%), de los que la mayoría recibió en forma oral (90%) y el resto en forma sub-cutánea, a una dosis de 15mg/m²/semana con dosis máxima de 25mg, con buena tolerancia. Leflunomida recibieron 23 pacientes (18%). Ciclosporina se utilizó en un solo paciente con SAM y AIJ sistémica.

La terapia biológica se realizó en 41 pacientes (32%), de los cuales 3 fueron en el Hospital de Clínicas y 38 en el IPS (p:0,001), con la siguiente distribución según los subtipos de AIJ: sistémica 3/8 (37%) casos, oligoarticular 8/40 (20%), artritis relacionada a entesitis 8/15 (53%), poliarticular FR (+) 6/13 (46%), poliarticular FR negativo 9/45 (20%), psoriásica 4/5 (80%), indiferenciada 3/3 (100%). **(Tabla 12)**

Los tipos de biológicos usados fueron: Adalimumab (30 casos), Etanercept (16 casos) y Tocilizumab (4 casos). Es importante mencionar que se realizaron cambios de biológicos en algunos pacientes (por falta de respuesta o por eventos adversos).

Tabla 12

Diferentes tratamientos recibidos en los pacientes con sub-tipos más frecuentes de AIJ hallados.

	AIJ oligoarticular persistente	AIJ relacionada a Entesitis	AIJ poliarticular FR +	AIJ poliarticular FR neg
AINES solo				
Hospital Central de IPS	4	4	0	1
Hospital de Clínicas	6	1	0	1
1 FAME				
Hospital Central de IPS	7	1	5	15
Hospital de Clínicas	5	0	0	8
2 FAME				
Hospital Central de IPS	0	0	2	4
Hospital de Clínicas	0	0	0	7
1 FAME + Biológico				
Hospital Central de IPS	5	5	2	5
Hospital de Clínicas	0	0	0	0
2 FAME + Biológico				
Hospital Central de IPS	2	2	2	3
Hospital de Clínicas	0	0	2	0
Biológico sin FAME				
Hospital Central de IPS	0	1	0	1
Hospital de Clínicas	0	0	0	0
Corticoides VO				
Hospital Central de IPS	4	4	0	1
Hospital de Clínicas	0	0	2	10

Todos los pacientes fueron evaluados regularmente por un oftalmólogo, detectándose 7 casos de uveítis anterior crónica (5,4%). La iridociclitis anterior presentó una asociación estadísticamente significativa con la forma oligoarticular ($p = 0,02$), ya que 5 de los 7 pacientes pertenecían a esta categoría, pero con positividad de ANA en solo 2 casos.

Sobre la actividad de la enfermedad, en el control basal se obtuvo un JADAS10 con una media de 8 puntos (IC 95% 6,2-9,7) (rango 0,1-40), JADAS27 con una media de 8,2 puntos (IC 95% 6,4-10,1) (rango 0,1-45,6), JADAS71 con una media de 8,7 puntos (IC 95% 6,7-10,8) (rango 0,1-59,6), con una media superior en el Hospital de Clínicas (p:0,0034, p:0,0048 y p: p.003, respectivamente). Lo cual desciende en el control a las 48 semanas a: JADAS10 con una media de 3 puntos (IC 95% 2,1-3,9) (rango 0,1-22,4), JADAS27 con una media de 3 puntos (IC 95% 2,1-4) (rango 0,1-21,4), JADAS71 con una media de 3,1 puntos (IC 95% 2,1-4,1) (rango 0,1-22,4), con una media superior en el Hospital de Clínicas (p:0,0002, p:0,0002 y p: p.0003, respectivamente). (Figuras 5 y 6)

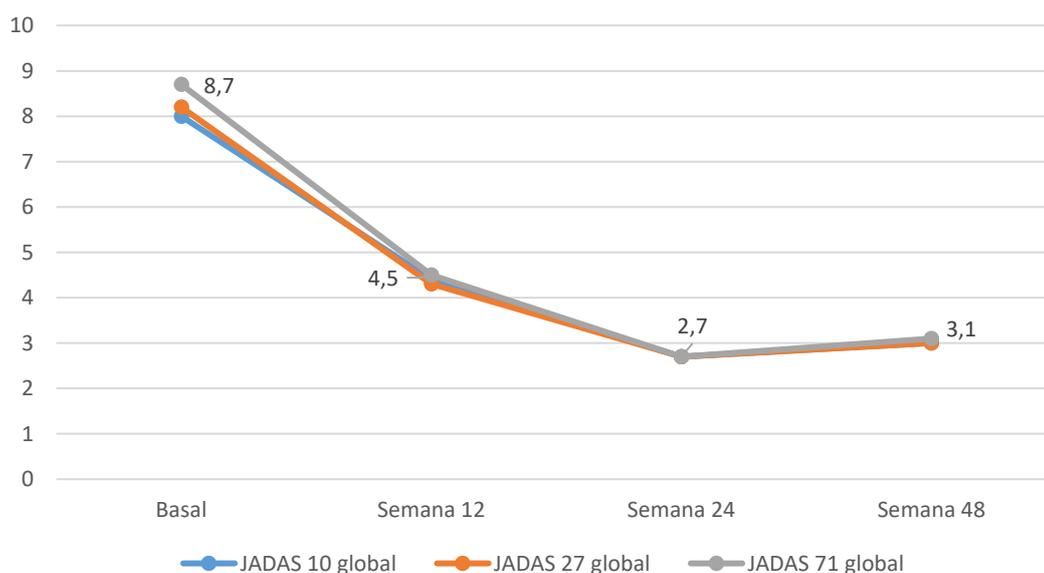


Figura 5. Disminución de la Actividad de la enfermedad, en forma global, por los 3 JADAS: JADAS10, JADAS27, JADAS71. N: 129.

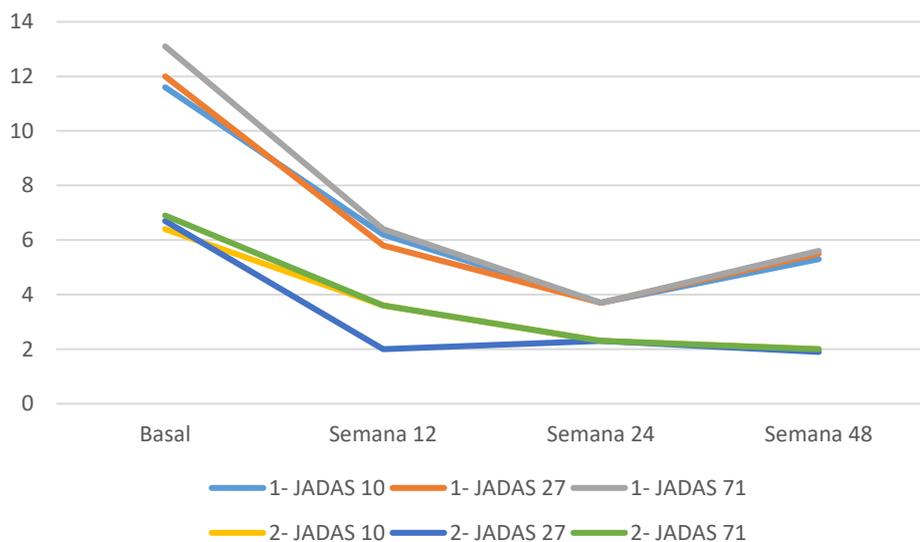


Figura 6. Comparación del descenso de la actividad por los diferentes JADAS, entre los dos Hospitales ($p < 0,001$). Grupo de superior (1): Hospital de Clínicas. Grupo Inferior (2): HCIPS.

Con respecto al daño, los pacientes de Clínicas presentaron mayor prevalencia de daño (medida por JADI) (Tabla 13).

Tabla 13

Daño articular y extra-articular medido por JADI. N: 129.

	<i>Clínicas. N:38</i>	<i>IPS. N:91</i>	<i>Total. N: 129.</i>
JADI articular >0	5(13%)	7(8%)	12(9%)
JADI extra-articular >0	10(26%)	18(20%)	28(21%)

En cuanto a la evolución, se consideraron las siguientes posibilidades a la última consulta, utilizando JADAS71 (**Tabla 14**): enfermedad activa (49%), enfermedad en remisión con tratamiento (30%), enfermedad en remisión sin tratamiento (21%), sin diferencias estadísticas entre ambos centros de estudio. Se aplicó la clasificación de Steinbrocker para la valoración del estado funcional (**Tabla 15**).

Las complicaciones encontradas fueron las relacionadas a 3 grupos: 1- al retraso en el diagnóstico, 2- las propias de la enfermedad y 3- las relacionadas al tratamiento (**Tabla 16**). Entre las mismas, las relacionadas al tratamiento fueron más frecuentes (57/129: 44%). Comparando cada grupo entre los 2 centros de estudio, no encontramos diferencias significativas.

Tabla 14

Estado de la enfermedad en la última consulta, por JADAS71. N: 129.

	Clínicas. Semana 48	IPS. Semana 48	Total
Activos	18 (47%)	45 (49%)	63 (49%)
Remisión con medicación	12 (32%)	27 (30%)	39 (30%)
Remisión sin medicación	8 (21%)	19 (21%)	27 (21%)

Tabla 15

Clasificación de Steinbrocker en la consulta basal. N: 129.

	IPS basal	Clínicas basal	Global (Porcentaje)
Steinbrocker 1	57 (63%)	17 (45%)	74 (57%)
Steinbrocker 2	9 (10%)	3 (8%)	12 (9%)
Steinbrocker 3	25 (27%)	18 (47%)	43 (33%)

Tabla 16

Complicaciones halladas en los pacientes con AIJ. Total: 129. IPS: 91. Clínicas: 38.

	IPS (n;%)	Clínicas (n;%)	p
Relacionadas al retraso en el diagnóstico	Deformidades y limitaciones articulares (7;7,6)	Deformidades y limitaciones articulares (1;2,6)	0.277
Relacionadas a la propia enfermedad	Uveitis (4;4,4)	Uveitis (3;7,8) SAM (1;2,6)	0.188
Relacionadas al tratamiento	Cushing y/o estrías en piel (36;39,5) NOA de cabeza femoral (1;1) Hepatitis a MTX (1;1)	Cushing y/o estrías en piel (16;42) NOA de cabeza femoral (3;7,8)	0.39

6. DISCUSIÓN

En el grupo de estudio, la mayor parte de los pacientes proceden de Central y Asunción, lo que contrasta con el Censo Nacional y el porcentaje estimado de población infantil urbana y rural del año 2000. Probablemente esto se deba a la facilidad de la cercanía de los pacientes para la consulta. (73)

En cuanto al sexo, se observó un predominio femenino de forma global (1,8:1) sin diferencias significativas, lo que coincide con otros trabajos, a excepción de la presentación relacionada a Entesitis con predilección por el sexo masculino. (17,74-75)

La edad media de diagnóstico de 8,2 años (menor a 10 años) coincide con otros trabajos. (9,76) Sin embargo, Gmuca y cols describen una media de 11,6 años. (75)

La media de duración de los síntomas antes del diagnóstico es de 4,7 meses, coincidente con otros países de Latino América, (9) mayor al descrito por Aoust et al en Francia, (77) pero menor al estudio de Menon et al. en India. (78) Sobre el número medio de consultas previas al diagnóstico, en el mismo trabajo de Aoust (77) encontraron menor cantidad, con 3 consultas en promedio, frente a 5 en este estudio.

En el mismo trabajo de Aoust (77) y cols, describieron a la Artritis reactiva (34%) y la artritis séptica (24%) como los diagnósticos iniciales más frecuentes. Sin embargo, en nuestro trabajo hallamos que la mayoría derivó a los pacientes sin diagnóstico, y entre los que recibieron diagnóstico previo, los más frecuentes fueron artritis reactiva y trauma.

Las comorbilidades más frecuentes descritas con AIJ son enfermedad celiaca, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros. (1,74) En este trabajo las más frecuentes corresponden a litiasis renal, Fibromialgia, obesidad y enfermedad celiaca, que también se describen pero en menor proporción.

Con respecto a la distribución de los pacientes en categorías de AIJ, no difiere de las publicadas en otros trabajos, coincidiendo con la prevalencia en países de Latino América con mayor frecuencia de la poliarticular FR neg y las formas oligoarticulares. (1,9,64-69)

En cuanto al laboratorio, como se describe en la literatura, la anemia y plaquetosis en valores más elevados se presentan en los casos de AIJ sistémica. (13,14,74) El anti-CCP se encontró positivo en pacientes con FR negativo, coincidente con trabajos donde se describe dicha situación, (29) lo cual abre el campo de investigación para pacientes con dicho anticuerpo positivo, además del anti-VCM. Los resultados positivos para ANA se asociaron en este trabajo tanto a las formas oligoarticulares como a la poliarticular FR negativo, y sin asociación estadística a uveítis, lo que se diferencia a estudios anteriores. (11,54,79-80)

Para el tratamiento, los AINES son considerados los fármacos de primera línea, junto a las infiltraciones de corticoides de depósito intra-articulares. Los AINES aprobados para uso en niños son el ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno, tolmetín, e indometacina. (41-43) En el presente estudio se utilizó en su mayoría ibuprofeno y en menor medida naproxeno, que se explicaría por el hecho de contar con el primero en forma gratuita en ambos hospitales.

Se realizaron 62 artrocentesis con dexametasona y triamcinolona acetónida, ya que no contamos con triamcinolona hexacetonida en el país, la cual es la recomendada, (43,48) en su mayoría en la presentación oligoarticular, coincidente con la literatura. (11,45,48) Los niños sin respuesta a la 1ra línea de tratamiento (AINES) o con presentaciones más agresivas recibieron corticoides, FAME como metotrexato, leflunomida, ciclosporina y biológicos como Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab. En cuanto al Metotrexato, se utilizó en 106 pacientes niños (82%), de los que la mayoría recibió en forma oral (90%) y el resto en forma sub-cutánea, con buena tolerancia, lo que coincide con otros países de Latino-América, (9) pero difiere de otras latitudes, (9,78) donde la utilizan en menor proporción. Leflunomida recibieron 27

pacientes (21%), cuya frecuencia es significativa comparando con el trabajo descrito por Consolaro et al, (9) además de ser un fármaco de segunda línea entre los FAME, (48) pero en su mayoría se utilizó como segundo FAME asociado a Metotrexato. La terapia biológica se realizó en 41 casos (32%), con una diferencia significativa a favor del Hospital de IPS (Hospital del Seguro Social), a razón de la cobertura de toda la medicación, a diferencia del Hospital de Clínicas, lo que también explica la mayor cantidad de pacientes en el estudio. Esto último se relaciona con el financiamiento del tratamiento, el que se halla de manera ausente o insuficiente en varios países de LA. (4)

El uso de biológicos fue superior en números absolutos en la variedad poliarticular FR negativo y oligoarticular, pero en proporción mayor en los subtipos psoriásica, indiferenciada, poliarticular FR + y sistémica. Diferentes estudios mencionan la eficacia clínica y de costo del uso de biológicos en niños con AIJ, con mayores resultados en AIJ poliarticular, sistémica y espondiloartritis (relacionada a entesitis y psoriásica). (48,50,81-82)

El 71 % de los casos de uveítis se relacionó a la presentación oligoarticular, coincidente con la literatura, pero llamativamente no existió relación significativa con la presencia de ANA como se describe en la mayoría de estudios. Las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología del 2019 para el manejo de uveítis en AIJ refieren que, los niños con AIJ y alto riesgo de presentar uveítis anterior crónica son aquellos con oligoartritis, poliartritis (factor reumatoide negativo), artritis psoriásica o artritis indiferenciada que también tienen ANA positivos, menores de 7 años al inicio de la AIJ y tienen una duración de la enfermedad de 4 años o menos. (27)

No encontramos diferencias significativas en cuanto al estado funcional por escala de Esteinbrocker en los tipos 1 y 2, no así en el Estado tipo 3, con mayor repercusión en los pacientes del Hospital de Clínicas. Con respecto al grado de actividad de la enfermedad se

encontró mayor actividad desde el inicio del estudio hasta el final en los pacientes procedentes del Hospital de Clínicas. Sin embargo, analizando solamente el número de casos de remisión, no existen diferencias estadísticas. De acuerdo a los subtipos, existe mayor grado de remisión en los casos de presentación oligoarticular, como se describe en otros trabajos. (83-84) En general, medidas centradas en la actividad de la enfermedad se asociaron con una mayor gravedad en pacientes de Europa oriental y África y Oriente Medio. (9) Pacientes de Europa del Este, África y Medio Oriente, América Latina y el sudeste asiático tienen una mayor prevalencia de daño que pacientes de otras áreas, que coinciden en porcentaje con los hallazgos en este trabajo. (9)

Varios estudios demostraron el retraso al acceso a la consulta con reumatología pediátrica en niños con AIJ y sus efectos adversos a largo plazo. (85) Estos resultados coinciden con la mayor o menor presencia de determinantes de la salud como el acceso adecuado a las consultas, estudios auxiliares y medicamentos. (86)

Las limitaciones de este estudio se numeran en: 1- número bajo de pacientes comparado con estudios internacionales, 2- insuficiencia en la representación de pacientes a nivel nacional (ejemplo: no encontramos pacientes procedentes de la Región Occidental del país), 3- desproporción en el número de pacientes entre los 2 centros de estudio.

7. Criterios de Validación

Las variables utilizadas para la recolección de datos se basaron en estudios previos como cuestionarios multidimensionales para la evaluación de niños con AIJ, donde se incorporan reportes de resultados a largo plazo, como presentación clínica, laboratorios, tratamiento, medidas de actividad de la enfermedad, con sus respectivas variables. (9,61,87-88)

8. Conclusión

Este estudio, prospectivo de 1 año en pacientes con AIJ, en 2 hospitales representativos de Salud Pública y del Seguro Social, cada uno, mostró una disparidad marcada en las opciones de tratamiento y en los resultados, en términos de daño y de actividad de la enfermedad, con mejores opciones en los pacientes con cobertura médica del Seguro Social.

El retraso en la derivación a Reumatología Pediátrica constituye un determinante asociado a la peor calidad de vida y al daño con secuelas por la enfermedad, pero de acuerdo a los resultados obtenidos, las complicaciones mayores derivan de la propia enfermedad y del tratamiento.

Debemos buscar medidas para luchar contra el sub-diagnóstico, el retraso en el diagnóstico, y la falta de tratamiento adecuado por carencia de medicamentos necesarios en los casos más severos, para lo que debemos aunar esfuerzos médicos, pacientes, familiares y por sobre todo las autoridades del Estado.

9. Bibliografía

1. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016;15:118-204.
2. Aggarwal A, Misra R. Juvenile chronic arthritis in India: is it different from that seen in Western countries? *Rheumatol Int* 1994;14:53-6.
3. Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology* 2007;46:314–20.
4. Morel Z, Espada G, Malagón C, Magalhaes C, Lira L, Gutiérrez R, et al. Pediatric Rheumatology Work Force and Patients Status in Latin America. A Snap Shot Web Based Survey [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(suppl 10).
5. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; 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.
7. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46;(2):190-197.

8. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014 Oct 24;6:379-93.
9. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Apr;3(4):255-263.
10. Morel Ayala Z, Burgos-Vargas R, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. The Paraguayan Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int* 2018;38(Suppl 1):307–313.
11. Petty RE, Lindsley CF. Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:229-237.
12. Rosenberg AM, Oen KG. Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:217-228.
13. De Benedetti F, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:205-216.
14. Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):691-709.
15. Nigrovic PA, Sundel RP. Juvenile Psoriatic Arthritis. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:256-267.

16. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, et al. The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):342-351.
17. Tse SML, Petty RE. Enthesitis Related Arthritis. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:238-255.
18. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 2;19(1):84.
19. Morel Ayala Z. Artritis Idiopática Juvenil. *Pediatr (Asunción)* 2009;36(3):223-231.
20. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):253-61.
21. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:113-24.
22. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377:2138-49.
23. Barut K, Adrovic A, Şahin A, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J* 2017;34:90-101.
24. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):301-27.
25. Romero-Sánchez C, Malagón C, Vargas C, Fernanda Torres M, Moreno LC, Rodríguez C, et al. Porphyromonas Gingivalis and IgG1 and IgG2 Subclass Antibodies in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Dent Child (Chic)*. 2017 May 15;84(2):72-79.

26. Lange L, Thiele GM, McCracken C, Wang G, Ponder LA, Angeles-Han ST, et al. Symptoms of periodontitis and antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Feb 9;14(1):8.
27. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):864-877.
28. Chan-Hee L, Sung-Hun H, Bo-Young Y, Yun-Woo L. A case of adult-onset Felty syndrome in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics International* (2005) 47: 463–465.
29. Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, Smolewska E. Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Rheumatol*. 2016 Nov;35(11):2699-2706.
30. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 477–481.
31. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:566-76.
32. Gámir Gámir ML, Sifuentes Giraldo WA. Espondiloartritis en la infancia. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013;14(4):106–120.
33. Gmuca S, Weiss PF. Juvenile Spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4): 364–372.
34. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(2):129-34.

35. Moore T, Syed R. Viruses that cause arthritis 2019. Available from: <http://www.uptodate.com>.
36. González-Ferrández J, Noguera-Pons J, Tovar-Beltrán J, et al. Artritis infecciosa. In: Belmonte MA CJ, Román JA, Rosas JC, editor. Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR. 2da ed: Sociedad Valenciana de Reumatología; 2013. p. 659-78.
37. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017 Dec;16(12):1254-1264.
38. LeBlanc C, Houghton K. Noninflammatory Musculoskeletal Pain. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:663-680.
39. Sherry DD. Pain Amplification Syndromes. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:681-692.
40. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):819-828.
41. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):523-529.
42. Chhabra A, Oen K, Huber AM, Shiff NJ, Boire G, Benseler SM. Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Canadian Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 May 10. doi: 10.1002/acr.23922. [Epub ahead of print]
43. Nieto-González JC, Monteagudo I. Intra-articular joint injections in juvenile idiopathic arthritis: state of the art. *Reumatol Clin*. 2019 Mar - Apr;15(2):69-72.

44. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2015;22(1-2):112-8.
45. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465-82.
46. Chickermane PR, Khubchandani RP. Evaluation of the benefits of sequential addition of leflunomide in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis failing standard dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):287-92.
47. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017 Sep;176(9):1147-1153.
48. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):846-863.
49. Kearsley-Fleet L, Sampath S, McCann LJ, Baildam E, Beresford MW, Davies R, et al. Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):331-335.
50. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499-512.

51. Huang Z, Lee PY, Yao X, Zheng S, Li T. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics*. 2019 May;143(5).
52. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):817-23.
53. Wells LE, Evans T, Hilton R, Wine Lee L, Ruth N. Use of secukinumab in a pediatric patient leads to significant improvement in nail psoriasis and psoriatic arthritis. *Pediatr Dermatol*. 2019 May;36(3):384-385.
54. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 27;14(1):27.
55. M F Silva J, Ladomenou F, Carpenter B, Chandra S, Sedlacek P, Formankova R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*. 2018 Apr 10;2(7):777-786.
56. Hafner R, Truckenbrodt H, Spamer M. Rehabilitation in children with juvenile chronic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12:329–61.
57. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Daví S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther* 2016;3:187–207.
58. Kuchta G, Davidson I. Occupational and Physical Therapy for Children with Rheumatic Diseases. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CF, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Elsevier-Saunders, 7th Edition;2016:176-187.
59. Giannini E, Ruperto N, Ravelli A, Lovell D, et al. Preliminary Definition of improvement in Juvenile Arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (7): 1202-1209.
60. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 May; 29 (5): 1058-1064.

61. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:658–66.
62. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:23.
63. Steinbrocker O, Traeger CH, Battman RG. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949;140:659 – 62.
64. Garay SM, Cuttica R, Katsicas MM, Espada G, De Cunto C, Fabi M, et al. The Argentinian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(Suppl 1):51-58.
65. Fernandes TAP, Magalhães CS, Oliveira SK, Sztajnbok F, de Oliveira Sato J, Darze LS4, et al. The Brazilian Portuguese version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(Suppl 1):59-66.
66. Norambuena X, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N, et al. The Chilean Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(Suppl 1):99-105.
67. Malagon C, Mosquera Pongutà AC, De Inocencio J, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. The Colombian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(Suppl 1):107-113.
68. Mora CH, Garay SM, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. The Ecuadorian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(Suppl 1):147-153.

69. Gutierrez-Suarez R, Burgos-Vargas R, Burgos-Martinez G, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. The Mexican Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int*. 2018 Apr;38(Suppl 1):283-289.
70. Gutiérrez-Suárez Raúl, Ruiz López K, Burgos Vargas R. Evaluación del estado de enfermedad en pacientes mestizo-mexicanos con artritis idiopática juvenil (AIJ). Estudio transversal en dos hospitales de tercer nivel. XL Congreso Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* 2012;8(Suppl 1):5.
71. US Department of Health and Human Services. The Belmont report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research.
- Available at: https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf
72. Rose CD. Ethical conduct of Research in children: Pediatricians and their IRB (Part 1 of 2). *Pediatrics*. 2017 May;139(5).
73. <https://www.dgeec.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/proyeccion%20nacional/Estimacion%20y%20proyeccion%20Nacional.pdf>
74. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):206-222.
75. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):8.
76. Weakley K, Esser M, Scott C. Juvenile idiopathic arthritis in two tertiary centres in the Western Cape, South Africa. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012 Oct 10;10(1):35.

77. Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Dusser P. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Feb 28;12(1):43.
78. Menon NVB, Peethambaran G, Puthiyapurayil AT, Nambudakath C, Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *Int J Rheum Dis.* 2018 Apr;21(4):871-879.
79. Ma X, Xin L, Sun J, Liu Z. Antinuclear antibody-positive cohort constitutes homogeneous entity in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):75-9.
80. Campanilho-Marques R, Bogas M, Ramos F, Santos MJ, Fonseca JE. Prognostic value of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis and anterior uveitis. Results from a systematic literature review. *Acta Reumatol Port.* 2014 Apr-Jun;39(2):116-22.
81. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Apr;46(5):584-593.
82. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 Apr;20(34):1-222.
83. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: A cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year follow-up. *J Rheumatol.* 2003;30:579-84
84. Çakan M, Aktay-Ayaz N, Keskindemirci G, Ekinçi DY, Karadağ ŞG. Subtype frequencies, demographic features, and remission rates in juvenile idiopathic arthritis - 265 cases from a Turkish center. *Turk J Pediatr.* 2017;59(5):548-554.

85. McErlane F, Foster HE, Carrasco R, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, et al. Trends in paediatric rheumatology referral times and disease activity indices over a ten-year period among children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the childhood arthritis prospective study. *Rheumatology* 2016; 55:1225–34
86. Sanchez Torres DA. Accesibilidad a los servicios de salud: debate teórico sobre determinantes e implicaciones en la política pública de salud. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(1):82-9.
87. Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(Suppl 1):5-17.
88. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology* 2005;44:995-1001.

10. ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES



UNA_FCM_DI N° 26 /2019

San Lorenzo, 01 de febrero de 2019

Señor
Dr. ZOILO MOREL
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción
Presente

De mi mayor consideración:

Junto con saludarlo atentamente, tengo el agrado de dirigirme a usted con relación a su anteproyecto de tesis para maestría, titulado: **"Paediatric Rheumatology Against Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study)"**

Al respecto, cumpla en comunicarle que su anteproyecto ha sido aprobado por el Comité Revisor y el Comité de Ética de la Dirección de Investigaciones, por lo que puede iniciar el proceso de realización de la tesis.

Sin otro particular, me despido con mi más alta estima y consideración.


Mg. Prof. Dra. **ANGÉLICA JIMÉNEZ de SAMUDIO**
Directora, Dirección de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas UNA

AJS/eg

Avda. Mariscal López esquina Cruzada de la Amistad
Hospital de Clínicas. 3º piso
investigacionescmuna@gmail.com



INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

■ TETĀ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
TÍTULO: PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY AGAINST UNDERDIAGNOSIS OF ARTHRITIS IN YOUNG PATIENTS. A COHORT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS PATIENTS IN PARAGUAY (PARAGUAY study)	
AUTORES: ZOILO MOREL AYALÁ; -----	
SERVICIO: REUMATOLOGÍA -----	

DICTAMEN:

AVALADO	
AVALADO CON RECOMENDACIONES	X
NO AVALADO PENDIENTE	

Fecha: 31/ VII /2019

RESPONSABLES:

REVISIÓN: Dra. Aurora Rojas

Sugerencias:

Dra. Gladys Sandoval

INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

Dra. Gladys Sandoval

Reg. 2282

Jefe del Dpto. de Educación Médica
Docencia e Investigación

1. Título en español e inglés; relacionar el título al objetivo del trabajo.
2. Pregunta de Investigación: debe concordar con el protocolo.
3. Objetivo General: Establecer relación causa-efecto (factor de exposición o retraso diagnóstico y complicaciones)
4. Verificar contenido de objetivos específicos y su relación a la variable de interés (retraso en el diagnóstico) y variable de resultado (complicación)
5. Tipo de estudio según tiempo de inicio (To)
 - Prospectivo: to en el presente y seguimiento en el futuro
 - Retrospectivo: to en el pasado, seguimiento hacia el presente
 - Ambispectivo: to en el pasado, seguimiento presente y futuro
 Aclarar que en to los pacientes están libres de complicaciones
6. Aclarar si es un estudio ¿tipo o dinámico? ¿Se admite el ingreso de nuevos pacientes luego de to?
7. Según el grupo de comparación, es un estudio.
 - Con dos cohortes: expuesta y no expuesta. Si son dos cohortes la validez del estudio depende del supuesto de que ambos grupos son comparables respecto de otros factores asociados a la exposición o evento de interés: mismo grupo étnico, mismo tipo de medicación, sexo, morbilidad de articulación, etc.
 - Comparación con población general: ¿existen registros poblacionales?
 - Comparaciones internas: se considera descriptivo.
8. Eventos finales de interés: Aclarar ¿Cuándo se definirá que es caso nuevo? ¿Clínicamente? ¿laboratorialmente?. La búsqueda debe hacerse con la misma intensidad en ambos grupos para evitar sesgos
9. La exposición de interés: Especificar la variable de interés y la periodicidad de medición. Se sugiere que se apliquen instrumentos medibles.
10. Exposiciones comunes y confusas: Se busca la asociación de una variable de interés (retraso en el diagnóstico) como FR (o protector) para la variable resultado (complicación) pero para dar fuerza a la asociación se verá efectos del resto de las variables: IMC, sexo, tipo de medicación, etc.

HOJA DE CONSENTIMIENTO E INFORMACION PARA EL PACIENTE

Título del estudio

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

Por favor, lee con atención todos los puntos de este documento y pregunta a tu médico, cualquier enunciado que no entiendas para que te conteste toda la información que necesites.

Estimado (a):

Tu servidor, el Dr.(a) _____

especialista en Reumatología Pediátrica del Hospital:

Estoy muy interesado en que participes en un estudio de investigación acerca de la enfermedad que padeces. El presente proyecto de investigación es una investigación sin riesgo para ti.

Como bien lo sabes, tienes una enfermedad reumática de origen desconocido llamada artritis idiopática juvenil. Los síntomas que esta enfermedad produce principalmente son dolor, inflamación y disminución de la movilidad de las articulaciones (coyunturas) y en algunos casos daño también a otros órganos. En algunos niños la enfermedad desaparece en forma espontánea después de algunos meses, en otros la enfermedad avanza sin detenerse produciéndose problemas cada vez mayores.

Hasta ahora, desconocemos porqué existen tantas formas de presentación en la artritis idiopática juvenil; el porqué, en algunos de los niños diagnosticados la enfermedad lleva un buen curso y porque en otros empeora. Además desconocemos porque en algunos niños se afectan unos órganos y en otros no. Por último, quisiéramos saber qué factores influyen en el curso y futuro de la enfermedad dependiendo de cómo ésta inicia El estudio que queremos iniciar pretende identificar todo lo anterior, de manera que pudiéramos diagnosticar de una mejor manera la enfermedad, para que recibas un tratamiento adecuado y podamos prevenir algunas de sus consecuencias.

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

Objetivo del estudio

El objetivo principal de este estudio es evaluar las diferentes formas de presentación de niños y adolescentes diagnosticados con Artritis Idiopática Juvenil, para poder identificar de manera más objetiva su curso y evolución y poder predecir su pronóstico, así como identificar los factores de riesgo que llevan al desarrollo de las diferentes complicaciones.

Inclusión

Puedes participar en este estudio si empezaste con artritis idiopática juvenil antes de los 16 años y eres menor de 18 años.

Desarrollo del estudio

Tu participación en este estudio solo consiste en acudir a tu visita médica habitual, en la que se te realizarán preguntas acerca de tu enfermedad y algunos aspectos que se relacionan con el tipo de enfermedad que padeces. Además se te realizarán las mediciones y la exploración física habitual, y se te pedirá rellenar cuestionarios para conocer mejor el estado de la enfermedad, tomándote los exámenes de laboratorio y radiografías habituales de cada visita. Estas pruebas sólo se realizarán si das tu consentimiento para hacerlo.

Beneficios y riesgos

El participar en éste estudio no supone ningún cambio en tu vida habitual, más allá del cambio provocado por el hecho de haber sido diagnosticado con esta enfermedad.

El ritmo de visitas del estudio es el mismo que tienes que llevar para tu seguimiento clínico habitual y los exámenes no implican mayores riesgos.

El protocolo del estudio no incluye la prueba de ningún tratamiento específico para tu enfermedad. Será tu médico quien, tras juzgar convenientemente los beneficios y riesgos, te indique el tratamiento con el que debes continuar.

No existe gasto económico, al tratarse de un estudio de recolección de datos, ni costos adicionales a las consultas correspondientes.

Confidencialidad

En todo momento, la información que obtengamos en este estudio sobre ti se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, incluidas las que procesen las muestras genéticas, o que escriban informes o artículos científicos. Los formularios que rellene tu médico se introducirán en una base de datos y se analizarán.

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

Personal de contacto

Por favor, no dudes en preguntar a tu médico acerca de cualquier duda que tengas. Tú tienes la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta o duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento.

Participación voluntaria

Tu participación en este estudio es voluntaria. Te puedes rehusar de participar en este estudio o retirarte de él en cualquier momento, sin que ello repercuta en la relación con tu doctor.

Por su parte, tu doctor también puede decidir finalizar tu participación en el estudio si dejas de cumplir con los criterios de evaluación y procedimientos del estudio.

Por favor, si estás de acuerdo en participar en el estudio y no tienes más dudas sobre el mismo, firma el consentimiento que aparece en las dos hojas siguientes (está duplicado para que conserves una copia). Es importante que marques en las casillas aquello con lo que estés de acuerdo.

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

CONSENTIMIENTO

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS),

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el estudio
 Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello:

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Nombre, firma del padre/madre/tutor

Fecha

Nombre, firma del investigador

Fecha

Nombre, firma del 1er testigo

Fecha

Nombre, firma del 2do testigo

Fecha

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

CONSENTIMIENTO

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS),

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el estudio
 Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello:

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Nombre, firma del padre/madre/tutor

Fecha

Nombre, firma del investigador

Fecha

Nombre, firma del 1er testigo

Fecha

Nombre, firma del 2do testigo

Fecha

HOJA DE CONSENTIMIENTO E INFORMACION PARA PADRES O TUTOR

Título del estudio

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

Por favor, compruebe que entiende todos los puntos de este documento y confirme con el médico que le propone participar en este estudio toda la información que precise.

Estimados padres de familia o tutores del niño (a):

Su servidor, Dr.(a) _____
especialista en Reumatología Pediátrica del Hospital:

Estoy muy interesado en que su hijo (a) participe en un estudio de investigación acerca de la enfermedad que padece. El presente proyecto de investigación es una investigación sin riesgo para su hijo (a).

Como usted ya lo sabe, su hijo(a) padece una enfermedad reumática de origen desconocido llamada Artritis Idiopática Juvenil. Los síntomas que esta enfermedad produce principalmente son dolor, inflamación y disminución de la movilidad de las articulaciones, y en algunos casos daño también a otros órganos. En algunos niños la enfermedad desaparece en forma espontánea después de algunos meses, en otros la enfermedad avanza sin detenerse, produciéndose problemas cada vez mayores. Hasta ahora, desconocemos porqué existen tantas formas de presentación en la artritis idiopática juvenil; el por qué en algunos de los niños diagnosticados la enfermedad lleva un buen curso y por qué en otros empeora.

Además desconocemos por qué en algunos niños se afectan unos órganos y en otros no. Por último, quisiéramos saber qué factores influyen en el curso y futuro de la enfermedad dependiendo de cómo ésta inicia. El estudio que queremos iniciar pretende identificar todo lo anterior, de manera que pudiéramos diagnosticar de una mejor manera la enfermedad, para que recibas un tratamiento adecuado y podamos prevenir algunas de sus consecuencias.

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

Objetivo del estudio

El objetivo principal de este estudio es identificar las diversas formas de presentación de niños y adolescentes diagnosticados con artritis idiopática juvenil para poder identificar de manera más objetiva su curso y evolución y poder predecir su pronóstico, así como identificar los factores de riesgo que llevan al desarrollo de las diferentes complicaciones.

Inclusión

Puedes participar en este estudio si empezaste con artritis idiopática juvenil antes de los 16 años y eres menor de 18 años.

Desarrollo del estudio

La participación en el estudio de su hijo (a) consiste en acudir a su visita médica habitual en la que se le realizarán preguntas acerca de su enfermedad y algunos aspectos que se relacionan con este tipo de enfermedades. Además se le realizarán las mediciones y la exploración física habitual y se le pedirá rellenar cuestionarios para conocer mejor el estado de la enfermedad, enviándole los exámenes de laboratorio y radiografías habituales de cada visita. Estas pruebas sólo se realizarán si da su consentimiento expreso para ello.

Beneficios y riesgos

El participar en éste estudio no supone ningún cambio en su vida habitual, más allá del cambio provocado por el hecho de haber sido diagnosticado con esta enfermedad.

El ritmo de visitas del estudio es el mismo que tiene que llevar para su seguimiento clínico habitual y los exámenes no implican mayores riesgos.

El protocolo del estudio no incluye la prueba de ningún tratamiento específico de la enfermedad. Será su médico quien, tras juzgar convenientemente los beneficios y riesgos, le indique el tratamiento a seguir.

No existe gasto económico, al tratarse de un estudio de recolección de datos, ni costos adicionales a las consultas correspondientes.

Confidencialidad

En todo momento, la información que se obtenga en este estudio sobre su hijo (a) se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, incluidas las que procesen las muestras genéticas, o que escriban informes o artículos científicos. Los formularios que rellene su médico se introducirán en una base de datos y se analizarán.

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

Personal de contacto

Por favor, no dude en preguntar acerca de cualquier duda que tenga. Usted tiene la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento.

Participación voluntaria

Su participación y la de su hijo (a) en este estudio son voluntarias. Usted puede rehusarse de participar en este estudio o retirarse de él en cualquier momento sin que ello repercuta en la relación médico-paciente.

Por su parte, el investigador también puede decidir finalizar su participación en el estudio si usted deja de cumplir con los criterios de evaluación y procedimientos del estudio.

Por favor, si está de acuerdo en participar en el estudio, y no tiene más dudas sobre el mismo, firme el consentimiento que aparece en las dos hojas siguientes (está duplicado para que usted conserve una copia). Es importante que marque en las casillas aquello con lo que esté de acuerdo.

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

CONSENTIMIENTO

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS),

Soy el padre / la madre / el tutor legal del niño:

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el estudio
 Comprendo que mi participación y la de mi hijo (a) es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello:

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Nombre, firma del padre/madre/tutor

Fecha

Nombre, firma del investigador

Fecha

Nombre, firma del 1er testigo

Fecha

Nombre, firma del 2do testigo

Fecha

PAediatric Rheumatology AGainst Underdiagnosis of Arthritis in Young patients. A cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis patients in Paraguay (PARAGUAY study).

CONSENTIMIENTO

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS),

Soy el padre / la madre / el tutor legal del niño:

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el estudio
 Comprendo que mi participación y la de mi hijo (a) es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello:

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Nombre, firma del padre/madre/tutor

Fecha

Nombre, firma del investigador

Fecha

Nombre, firma del 1er testigo

Fecha

Nombre, firma del 2do testigo

Fecha

Definiciones operacionales

Artritis:

Presencia de aumento de volumen en una o más articulaciones con por lo menos dos de los siguientes signos: limitación del grado de movimiento, hipersensibilidad o dolor a la movilidad e incremento en la temperatura local.

Artritis Idiopática Juvenil:

Inflamación articular persistente en menores de 16 años de al menos 6 semanas de duración. La enfermedad debe de ser un diagnóstico de exclusión, según los criterios del ILAR (3) estableciéndose el subtipo según el curso de la enfermedad en los primeros 6 meses en formas:

1) Artritis sistémica: Artritis con o precedida de fiebre diaria de por lo menos 2 semanas de duración, con documentación cotidiana de por lo menos tres días acompañada de uno o más de los siguientes signos:

a) Exantema eritematoso evanescente no fijo; b) Linfadenopatía generalizada; c) Hepatomegalia o esplenomegalia; d) Serositis.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; c) Diagnóstico de espondiloartropatía o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveitis anterior aguda); d) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación.

2) Oligoartritis: Artritis que afecta 1 a 4 articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad. Se reconocen 2 subcategorías: a) Oligoartritis persistente: Afección de no más de 4 articulaciones a través del curso de la enfermedad; b) Oligoartritis extensa: Afección de más de 4 articulaciones después de los 6 meses de la enfermedad.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; c) Diagnóstico de espondiloartropatía o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveitis anterior aguda); d) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación. e) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

3) Poliartritis seronegativa: Artritis que afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad con pruebas para factor reumatoide negativo.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años;

c) Diagnóstico de espondiloartropatía o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda); d) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación. e) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

4) Poliartritis seropositiva: Artritis que afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad asociada con factor reumatoide positivo, determinado en por lo menos 2 ocasiones con tres meses de diferencia.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; c) Diagnóstico de espondiloartropatía o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda); d) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

5) Artritis psoriática: La presencia de artritis o psoriasis o solamente artritis con 2 o más de los siguientes signos: a) Dactilitis; b) Anormalidades ungueales (onicolisis); c) Historia familiar de psoriasis en por lo menos un familiar de primer grado.

La enfermedad se excluye si: a) Artritis con positividad para el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B27 en un niño mayor de 6 años; b) Diagnóstico de espondiloartropatía o historia en familiares de primer grado (espondilitis anquilosante, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda); c) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación; d) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

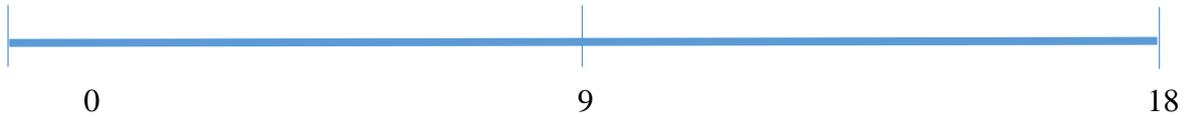
6) Entesitis relacionada a artritis: Entesitis relacionada a artritis o artritis o entesitis con por lo menos dos de los siguientes signos: a) Historia o presencia de hipersensibilidad en articulaciones sacroiliacas y/o dolor lumbo-sacro de tipo inflamatorio; b) Presencia de antígenos HLA-B27; c) Inicio de artritis en un masculino mayor de 6 años; d) Uveítis anterior aguda; e) Historia en familiar de primer grado de: espondilitis anquilosante juvenil, entesitis relacionada a artritis, sacroiliitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

La enfermedad se excluye si: a) Psoriasis o antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado; b) La presencia de factor reumatoide (Ig M) en por lo menos dos ocasiones con tres meses de separación; c) Manifestaciones sistémicas de AIJ.

7) Otras artritis: Definición: Niños con artritis de causa desconocida que llene los criterios para más de una categoría o no complete los criterios para alguna categoría.

Procedimiento de selección, escrutinio y estudio en pacientes incidentes

Paciente Incidente:



Periodo de selección de pacientes incidentes (9 meses)

Periodo de estudio en total (18 meses)

Periodo de estudio por paciente (12 meses)

El procedimiento de selección, escrutinio y visitas del estudio en pacientes con diagnóstico reciente de AIJ, debe verse en un continuo en el tiempo de un total de 12 meses, con una visita basal y luego en las semanas 12, 24 y 48.

Procedimiento de selección, escrutinio y estudio en pacientes prevalentes

Paciente Prevalente:



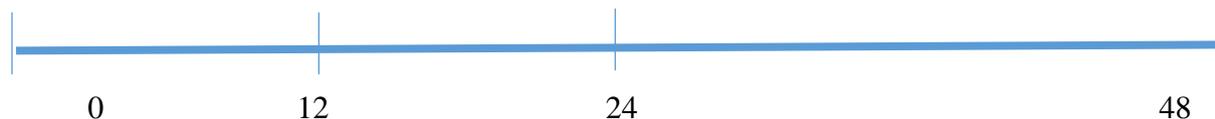
Periodo de estudio en total (18 meses)

Periodo de estudio por paciente (12 meses)

El procedimiento de selección, escrutinio y visitas del estudio en pacientes con diagnóstico de AIJ, ya conocidos, debe verse en un continuo en el tiempo de un total de 12 meses, con una visita basal y luego en las semanas 12, 24 y 48.

Procedimiento del estudio y recolección de variables en pacientes incidentes y prevalentes

Paciente Prevalente y Paciente Incidente:



<i>Visita Basal: Recolección de variables:</i>	<i>Visita Semana 12: Recolección de variables:</i>	<i>Visita Semana 24: Recolección de variables:</i>	<i>Visita Semana 48: Recolección de variables:</i>
1) Demográficas 2) Clínicas 3) Laboratoriales 4) Inicio de tratamiento o tratamiento recibido hasta la fecha 4) Definiciones clinimétricas: A) Actividad de enfermedad C) Enfermedad inactiva D) Daño	1) Clínicas 2) Laboratoriales 3) Tratamiento 4) Definiciones clinimétricas: A) Actividad de enfermedad B) Enfermedad inactiva C) Daño	1) Clínicas 2) Laboratoriales 3) Tratamiento 4) Definiciones clinimétricas: A) Actividad de enfermedad B) Enfermedad inactiva C) Daño	1) Clínicas 2) Laboratoriales 3) Tratamiento 4) Definiciones clinimétricas: A) Actividad de enfermedad B) Enfermedad inactiva C) Daño