



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

REMISIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CON  
METOTREXATE INTRAMUSCULAR EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE AIJ (ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL)  
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Gabriel Vega Cornejo

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Maria del Rocío Maldonado Velázquez

ASESOR DE TESIS:

Dr. Enrique Faugier Fuentes



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2013





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Remisión de la actividad de la enfermedad con metotrexate intramuscular en  
pacientes con diagnóstico de AIJ (Artritis Idiopática Juvenil) del hospital infantil de  
México "Federico Gómez".

2012

**DRA. MARÍA DEL ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ**

Asesor de Tesis

Jefe del Servicio de Reumatología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

**DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES**

Asesor de Tesis

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

**DRA. MARÍA DEL ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ**

Asesor Metodológico

Jefe del Servicio de Reumatología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

**DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO**

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

### AGRADECIMIENTOS:

Primero que nada quiero dar las gracias a Dios, porque día a día me permite ver el sol , sentir que vivo y me da la oportunidad de lograr este gran sueño.

A mis padres porque gracias a ellos soy lo que soy , porque aunque mi padre no está tangible ya en estos momentos, sé que me ves y me guías a diario; a mi Chula porque es el motor para ser mejor , para lograr las metas y porque hace se preocupa por todo lo que hago a pesar de ser ya todo un adulto .

A mi hermana porque está ahí cuando la necesito, porque es un apoyo a pesar de todas la diferencias que podamos tener.

A la Dra. Maldonado porque sin ella hubiera sido complicado sobrepasar todos los momentos difíciles por los cuales pasé a un principio.

Gracias a todas aquellas personas que están en mi vida y que día a día la hacen mejor, me hacen sonreír y sentir que estoy vivo .

## INDICE

1.- Resumen del proyecto .....	5
2.- Presentación del tesista .....	6
3.- Antecedentes .....	7
4.- Marco Teórico .....	10
5.- Pregunta de investigación .....	30
6.- Síntesis de proyecto .....	30
7.- Hipótesis .....	30
8.- Análisis .....	31
9.- Conclusiones .....	36
10.- Bibliografía .....	37
11.- ANEXOS .....	41

## RESUMEN DEL PROYECTO:

Artritis idiopática juvenil (AIJ) difiere de manera importante de la artritis reumatoide del adulto. No es una enfermedad de fácil diagnóstico, si bien se tienen criterios dentro de los cuales se ligan las formas de artritis de inicio previo a los 16 años de edad, persistiendo por más de 6 semanas y siendo de origen desconocido, es limitado el número de pruebas de laboratorio como lo son los anticuerpos anti nucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) útiles para la clasificación y pronóstico. En el caso de la AIJ, se tiene aún el desconocimiento de los ANTI CCP en población pediátrica, los cuales son anticuerpos con alta especificidad en adultos con artritis reumatoide de inicio temprano; de igual manera el advenimiento de nuevas terapias biológicas ha cambiado dramáticamente las respuesta a tratamiento y las expectativas en el nivel de vida (nicolino rупero and Alberto Martini 2011), sin embargo los analgésicos no esteroideos y el uso de metotrexate continua siendo la piedra angular en el tratamiento , teniendo este último importante sintomatología a nivel gastrointestinal así como una biodisponibilidad disminuida con dosis vía oral, comparativamente con la administración intramuscular, la cual tiene indicaciones muy precisas y que a su vez nos ayuda a aumentar el número de pacientes con remisión farmacológica una vez que se realiza el cambio de vía oral a intramuscular.

PALABRAS CLAVES: ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL, REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD, METOTREXATE INTRAMUSCULAR.

**REMISIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CON METOTREXATE INTRAMUSCULAR  
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE AIJ (ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL) DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

**TESISTA:**

Dr. Gabriel Vega Cornejo

**ASESORES:**

Dra. Rocío Maldonado Velázquez

Dr. Enrique Faugier Fuentes

## ANTECEDENTES:

Hablamos de AIJ cuando estamos en presencia de artritis con característica monoarticular, oligoarticular o poliarticular, de más de seis semanas de duración, en un paciente de edad inferior a los 16 años.

Pero es muy importante saber que artritis se define como la presencia inflamación, calor, rubor y limitación de los arcos de movimiento a nivel de cualquier articulación.

En la década de los noventa, este análisis minucioso culminó con el acuñamiento del nombre de artritis idiopática juvenil (AIJ), cambiando de ser llamada crónica o reumatoide y después con la creación de los criterios de clasificación. Así, la AIJ se subdivide hoy en siete formas.

Seguir estos criterios de clasificación ayuda enormemente en la tarea de encontrar planteamientos terapéuticos adecuados, de probada eficacia y mayoritariamente admitidos por especialistas de todo el mundo. Si bien se muestra un camino patogénico similar para la artritis reumatoide (AR) y la AIJ, las diferencias entre ambas radican no sólo en su presentación clínica, sino también en aspectos importantes de esta patogenia. En ambas entidades el huésped se encuentra genéticamente predispuesto a presentar la enfermedad, pero no del mismo modo; como veremos, los posibles antígenos que actuarían como desencadenantes de la enfermedad en la AR, parecen no encontrarse en la AIJ; por último, en la amplificación de la respuesta inflamatoria, si bien existe un desequilibrio a favor de las moléculas pro-inflamatorias en ambas entidades, el papel que desempeñan cada una de ellas tampoco parece ser superponible. HLA-DR4, o mejor dicho, alguno de los fenotipos determinables mediante PCR de DR4, están asociados a un mayor



riesgo de presentar AR. En la AIJ, debido a su menor prevalencia siendo reportada de 10 hasta 400 casos por cada 100,000 habitantes, dependiendo de la población analizada, los estudios realizados sobre la posible asociación HLA-AIJ tenían la limitación de contar con un número demasiado pequeño de pacientes para poder extraer conclusiones fiables sin embargo se ha logrado establecer la relación de antígenos de clase I como los son A2 , B27 y B35 y de clase II como DR4, DR5, DR8. <sup>1</sup>

Un grupo de trabajo británico consiguió en el año 2002 reunir a más de 500 pacientes con AIJ y contrastar las diferentes frecuencias de los alelos de HLA A, B y DR con una población similar control. Curiosamente, DR4 se muestra como protector de la enfermedad en AIJ, tomada en su conjunto, al igual que DR7 <sup>2</sup>. En cambio, son DR8 y DR11 los que aumentan el riesgo de enfermedad (precisamente porque aumentan el riesgo de la forma de presentación más común, la forma oligoarticular). Si, por su conformación en el espacio, el alelo HLA determina de alguna manera cuál es el antígeno presentado a la célula T, al partir de asociaciones con HLA diferentes para AR que para AIJ, sería lógico pensar que estos antígenos serán diferentes entre AR y AIJ, pero no solo HLA se ha visto implicado también se tiene conocimiento que tanto la proteína-tirosina-fosfatasa N22 está asociada en un 15 % y el receptor alfa de interleucina 2 tienen un importante rol en la aparición de la autoinmunidad. <sup>1</sup>

Datos recientes de estudios de modelado molecular indican que los péptidos que contienen citrulina, pero no sus correspondientes (o paralelos) que contienen arginina, pueden unirse eficientemente al complejo molecular HLA-DRB1\*0401 (DR4) *in vitro*. Más aún, en el modelo animal del ratón transgénico para HLA-DRB1\*0401, la respuesta celular T se produce sólo tras la estimulación por péptidos citrulinados, pero no si se utilizan péptidos portadores de arginina. En los últimos años múltiples publicaciones demuestran la alta sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antipéptido citrulinado (antiCCP-2) en la AR. Encontramos valores entre un 47 y un 70% para la sensibilidad y entre un 90 y un

98% para la especificidad <sup>3</sup>. Sin embargo, no ocurre lo mismo en AIJ. Utilizando técnicas similares (mediante *kits* comerciales), sólo se encuentra una positividad de estos autoanticuerpos en un 2-3% de la población total de AIJ. En cambio, si miramos los resultados para el subgrupo poliarticular FR (+), encontramos que un 70% es positivo para antiCCP-2. Es decir, los pacientes con la forma más similar a la AR y portadores de FR presentan prácticamente con la misma frecuencia que los adultos anticuerpos antipéptido citrulinado, pero esto no es aplicable a los otros subgrupos. <sup>4</sup>

Se tienen múltiples estudios en los cuales se habla de anti CCP sabiendo que tienen una alta especificidad para AR así como su implicación en la patogénesis, con una baja avidéz por lo que su producción es diferente a los anticuerpos producidos al momento de tener exposición a diferentes patógenos, dando pie nuevas terapias que puedan bloquear desde la producción de las células B activadas <sup>5</sup>.

## Marco teórico:

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad crónica reumatológica más común durante la niñez, con importantes implicaciones tanto a corto como a largo plazo impactando de manera importante la calidad de vida; no es una sola enfermedad, se encuentra agrupada de acuerdo a un grupo de desórdenes que afectan las articulaciones y otras estructuras, posiblemente activado por contacto con antígenos externos.

Su primer reporte se tiene en 1864 por Cornil describiendo una paciente de 29 años de edad quien había presentado artritis desde los 12 años de edad, posteriormente Diamant-Berger en 1890 presentaron una revisión de 35 pacientes previamente publicados y 3 propios, en los cuales se describía la aparición aguda de la enfermedad involucrando las grandes articulaciones con exacerbaciones y remisiones afectando el crecimiento normal y generalmente con buen pronóstico y en 1897 George Frederick Still presentó la clásica descripción de la artritis juvenil comentando que se presentaba generalmente posterior a la segunda dentición, con mayor frecuencia en niñas, siendo de inicio insidioso, en aquellos pacientes que no presentaban compromiso articular importante tenían marcada tendencia a la contractura y atrofia muscular, teniéndose una afectación de la columna cervical en los estadios iniciales y describiendo 12 casos con linfadenopatía, esplenomegalia y fiebre. Así se tienen múltiples descripciones de la enfermedad.<sup>1,4</sup>

La etiología es desconocida sin embargo se sabe que es multifactorial y probablemente difiere la aparición de cada uno de los tipos de presentación. En la artritis sistémica la característica principal es la presencia de anticuerpos ligados o no genéticamente siendo por esto considerada por muchas fuentes como una enfermedad autoinflamatoria. Los anticuerpos son comunes en la artritis oligoarticular y el factor reumatoide positivo de

tipo IgM en la artritis poliarticular. En estos desórdenes parece ser que la inmunidad de tipo humoral es la implicada en la patogénesis.<sup>1,23</sup>

Paradójicamente ciertas inmunodeficiencias como son la deficiencia de IgA y la hipogamaglobulinemia son estadísticamente más frecuentes en niños con artritis que en la población en general. En todos los subtipos los productos de la activación de linfocitos T y macrófagos están implicados así como las influencias ambientales que pocas veces reciben atención como serían la alimentación con leche materna la cual en un estudio<sup>1</sup> tiene un efecto protector en el desarrollo de esta enfermedad principalmente en el tipo oligoarticular, sin embargo en otro estudio<sup>1,15</sup> no fue encontrada relación entre los mismos; la presencia de tabaquismo durante el embarazo se ha observado como factor de riesgo para desarrollar la enfermedad en los primeros 7 años de edad de predominancia en niñas.<sup>1,6</sup>

Como tal la AIJ tiene un incidencia y prevalencia variable de 2 a 20 y de 16 a 150 por cada 100,000 respectivamente, sin embargo la verdadera frecuencia es desconocida ya que es muy dependiente de la población mundial estudiada pudiendo relacionarse con la raza, genética o influencias ambientales, como se demuestra en la siguiente tabla con diferentes estudios a nivel mundial (Tabla 1). como ya se había comentado previamente es la enfermedad crónica reumatológica más común de la niñez pero desde hace 10 años se dio un giro radical por la implementación de protocolos de investigación en población pediátrica.<sup>1,10,18</sup>

Autor	Origen	Año	Criterio	Incidencia	Prevalencia
<b>Tower</b>	USA	1983	EULAR, ACR	83.7 – 113.4	10.8 – 13.9
<b>Mielants</b>	Bélgica	1993	EULAR	167	--
<b>Andersson Gäre</b>	Suecia	1994	EULAR	86.3	10.9

<b>Kaipiainen – Seppanen</b>	Finlandia	1996	ACR	--	14
<b>Ozen</b>	Turquía	1998	EULAR	64	--
<b>Kiessling</b>	Alemania	1998	EULAR	20	3.5
<b>Prieur</b>	Francia	1987	EULAR	8 - 10	1.3 – 1.9

Tabla 1: Estudios de Incidencia y prevalencia.

A su vez cada uno de los subtipos de la AIJ tienen una proporción, siendo en Europa y en norte américa la artritis oligoarticular la más común llegando hasta el 50 % de los casos y siendo la menos común la artritis poliarticular con factor reumatoide positivo, teniendo como contraste India y Asia en donde parece ser mucho menos frecuente la artritis oligoarticular <sup>7</sup>.

#### EDAD DE APARICIÓN Y PRESENTACIÓN POR SEXOS

Como tal, el criterio para el diagnóstico incluye edad menor de 16 años , sin embargo la mayor frecuencia de aparición es entre la edad de 1 y 3 años, de manera global, pero con diferentes frecuencias dependiendo el subtipo presentado. En cuanto a la presentación de acuerdo al sexo se encuentra con una mayor predisposición el sexo femenino con una relación de 2:1 con respecto al sexo masculino en norte y sur américa, Europa y Australia, a diferencia de Asia en donde predomina en el sexo masculino. <sup>10,18</sup>

#### ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La etiología es desconocida pudiendo ser multifactorial, estando en relación directa con múltiples factores principalmente inmunogenéticos por tener:

- 1) Disregulación inmunológica con implicación en la producción de citosinas y polimorfismos en los genes involucrados en la respuesta inmune. <sup>6</sup>

- 2) Asociación entre inmunodeficiencias y enfermedades reumáticas incluyendo la AIJ.<sup>6</sup>
- 3) Relación entre la reactividad inmune y la inflamación.<sup>6</sup>

Una vez que conocemos ¿por qué se piensa que tiene relación inmunogenética? No se podría dejar de mencionar la inmunidad innata ya que tanto los receptores Toll así como las proteínas relacionadas con tejido mieloide y las super familia de las proteínas de choque y algunas interleucinas principalmente IL 1 están relacionadas con la actividad de la enfermedad, ya que los títulos de todos estos se han encontrado aproximadamente 10 veces más en líquido sinovial que a nivel sérico; la inmunidad adaptativa se ve reflejada en la presencia de hipergammaglobulinemia en la mayoría de los pacientes con AIJ.<sup>1,7</sup>

#### **PERFIL DE CITOCINAS Y LINFOCITOS T**

En diferentes estudios se ha demostrado que las cuentas tanto de CD3+, CD4+ y CD8+ se encuentran normales en todos los tipos de AIJ , sin embargo la cantidad de células CD57 y CD 16/56 se encuentran incrementadas en la artritis oligoarticular y poliarticular con decremento marcado de las células natural killers.

La respuesta celular de CD4+2, CD8 y gama delta es modificado por el metotrexate.

Pero los autoanticuerpos, inmunoglobulinas y otros antígenos están relacionados sin tener evidencia, que los mismos participen en la patogénesis de la enfermedad; siendo resultado de la expresión de epítopes o producidos como resultado de la inflamación y daño del tejido. Dentro de los anticuerpos más relacionados se encuentran los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados siendo estos más positivos en la artritis del adulto y en menor cantidad en la artritis idiopática juvenil de tipo poliarticular con factor reumatoide positivo.

anticuerpos que más se han asociado con la AR son: los anticuerpos antifactor perinuclear (AFP) y antiqueratina (AKA), ambos dirigidos contra filagrina citrulinada<sup>9</sup>; anticuerpos anti-Sa, los cuales reconocen vimentina citrulinada<sup>10</sup> y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)<sup>6</sup>. Estos últimos tienen una sensibilidad mayor del 80% y especificidad del 98% en pacientes con AR. Además de su alta sensibilidad y especificidad, se presentan en etapas tempranas de la enfermedad.

### **Peptidil arginina deiminasa y citrulinación en AR**

Las modificaciones postraduccionales (MPT) son cambios químicos que sufren las proteínas después de ser sintetizadas. Una de las MPT es la citrulinación (conversión del residuo arginina a citrulina), la cual es catalizada por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), de la que se han identificado 5 isoformas de la PAD con expresión diferencial en tejidos y órganos. Las isoformas de la PAD están ampliamente distribuidas en los tejidos de mamíferos. PAD1 se expresa predominantemente en la epidermis y útero; PAD2 es el miembro más ubicuo de la familia y se expresa en músculo esquelético, bazo, cerebro, glándulas salivales, útero, etc.; PAD3 se expresa en folículos; PAD4 se expresa en neutrófilos y eosinófilos, en tanto que la PAD6 ha sido detectada en ovarios, testículos y leucocitos de sangre periférica.

El estudio de la citrulinación de proteínas ha adquirido gran interés debido a su participación en diversos procesos, tanto fisiológicos como patológicos. Dentro de los procesos fisiológicos, se incluye la diferenciación terminal de células epiteliales, la regulación en la expresión de genes y la apoptosis; en tanto que en los procesos patológicos, las proteínas citrulinadas se han relacionado con la progresión de la enfermedad en AR, esclerosis múltiple y Alzheimer, entre otros.

La conversión de arginina en citrulina es capaz de activar la respuesta inmune. Dicha conversión da como resultado un cambio en la carga del aminoácido. A nivel proteico, la reacción provoca una reducción en la masa molecular de aproximadamente 1,0 Da, por cada arginina modificada. La carga positiva se pierde, por lo que el punto isoeléctrico (pI) también se ve modificado y las interacciones con otras proteínas también pueden verse afectadas<sup>12,13</sup>. En autoinmunidad, la expresión de PAD4 se ha asociado con el desarrollo de manifestaciones clínicas de AR<sup>14,17</sup>. Recientemente, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas, así como la expresión de PAD4, preceden a la aparición de manifestaciones clínicas en AR<sup>14</sup>. Por otro lado, también se han detectado PAD2 y proteínas citrulinadas en el líquido sinovial de pacientes con AR y espondiloartritis (EA)<sup>18</sup>; lo que sugiere que la citrulinación es un proceso asociado a la inflamación, pero la generación de anticuerpos patogénicos que reconocen proteínas citrulinadas es un proceso específico de la AR<sup>18</sup>. Otro aspecto importante en relación a la expresión de PAD4 es la asociación de ciertos polimorfismos con el desarrollo de AR. En el 2003, Suzuki et al estudiaron en población japonesa polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y observaron asociación entre haplotipos funcionales del gen padi4 con AR. Identificaron 4 haplotipos de padi4, de los cuales 1 y 2 tuvieron una frecuencia del 82%; en tanto que 3 y 4, del 18%.

El 32% de los pacientes con AR presentaron el haplotipo 2 en comparación con el 25% de sujetos sanos, y la diferencia era significativa ( $p=0,000008$ )<sup>19</sup>. La razón por la cual el haplotipo 2 de la padi4 puede incrementar la susceptibilidad para AR no se conoce. Sin embargo, se sabe que el tiempo de vida media del ARNm del haplotipo 2 es de 11,6 min y el del haplotipo 1 es de solo 2,1 min; por lo que la susceptibilidad puede ser explicada por la alta posibilidad de traducción de la PAD, resultando en una mayor cantidad de enzima y consecuentemente en un aumento en la citrulinación de proteínas (fibrinógeno o vimentina). Esto podría estimular tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, permitiendo de esta manera el desarrollo de inflamación crónica<sup>19</sup>.



El estudio de Suzuki ha generado un gran interés. Sin embargo, el fenómeno no fue corroborado en poblaciones con AR de Francia, Reino Unido y España<sup>20,22</sup>. Solo un estudio realizado en población coreana confirmó dicha asociación<sup>23</sup>. Lo anterior sugiere la importante participación del polimorfismo en población asiática, pero no en población caucásica europea.

### **Proteínas citrulinadas en AR**

En 1964, Nijenhuis y Mandema describieron por primera vez los anticuerpos AFP en pacientes con AR<sup>24</sup>. En 1979, Young demostró que los sueros de pacientes con AR reaccionaban contra el epitelio de esófago de rata y definió a estos anticuerpos, como anticuerpos AKA<sup>25</sup>. Ambos autoanticuerpos, detectados mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta, mostraron alta especificidad en AR (94% aproximadamente). Sin embargo, debido a la sensibilidad limitada (40-55%), a las dificultades técnicas para su determinación y a la falta de estandarización de las técnicas utilizadas, el estudio de los autoanticuerpos AFP y AKA fue exclusivo de trabajos de investigación y laboratorios de inmunología especializados.

En 1995, Sebbag et al mostraron que tanto los anticuerpos AKA como los AFP reconocen moléculas relacionadas con la filagrina y la profilagrina. Posteriormente, observaron que los sueros de pacientes con AR presentaban una mayor reactividad contra profilagrina in vitro<sup>26</sup>. Sin embargo, en estudios posteriores en los que se utilizó filagrina recombinante o fragmentos de péptidos sintéticos de profilagrina, los sueros de pacientes con AR no mostraron reactividad<sup>27</sup>. Lo anterior sugirió que la inmunogenicidad de la filagrina y la profilagrina estaba relacionada con MPT. En el mismo trabajo, Girbal Neuhaser demostró que el antígeno reconocido por los anticuerpos AKA y AFP era la profilagrina citrulinada<sup>27</sup>. Sin embargo, un estudio detallado reveló que no hay expresión in vivo de profilagrina en tejidos sinoviales<sup>28</sup>. Esto excluyó la posibilidad de que el antígeno reconocido in vivo por

los AKA y AFP fuera la profilagrina, ya que la inflamación solo ocurre en las articulaciones y no en la epidermis, donde la profilagrina se expresa en mayor abundancia<sup>28</sup>. Trabajos posteriores mostraron que tanto la cadena como la de la fibrina citrulinada son los antígenos reconocidos por los anticuerpos APC y que están presentes en pacientes con AR<sup>11</sup>.

Debido a la importancia de la detección de los APC, existen diversos estudios relacionados con la identificación de estos o de los antígenos citrulinados predominantes. Se han descrito distintas proteínas citrulinadas con alta especificidad para AR, entre las que se encuentran las colágenas tipo I y II (CI y CII)<sup>29,30</sup>, fibrinógeno<sup>28</sup> y vimentina<sup>10,31</sup>. Matsuo et al analizaron el perfil proteómico del tejido sinovial de un paciente con AR y detectaron 51 proteínas citrulinadas, de las cuales 30 (58,8%) fueron antigénicas<sup>32</sup>. Trece de las 30 proteínas fueron identificadas como derivados del fibrinógeno, la asporina y la subunidad de la proteína de unión a actina-F (CapZ\_-1). Además, detectaron anticuerpos contra CapZ-1 en 16 de los 30 sueros de pacientes con AR (53,3%), en 2 de los 28 de pacientes con osteoartritis (7,1%) y en 2 de los 31 de sujetos sanos (6,5%)<sup>32</sup>. Otro antígeno importante, reportado como blanco de los APC, es la enolasa- citrulinada, la cual fue identificada mediante inmunohistoquímica en cortes de tejido sinovial de pacientes con AR. Kinloch et al en 2005 reportaron la presencia de anticuerpos contra la enolasa en 46% de los sueros de pacientes con AR<sup>33</sup>.

Los datos publicados muestran la existencia de múltiples proteínas que son blanco de los APC, las cuales presentan diferentes sensibilidades y especificidades para el diagnóstico de AR. En un estudio realizado en nuestro laboratorio, identificamos epítopes de la enolasa que comparten homología con residuos que flanquean a la citrulina en secuencias de la CII, fibrina y vimentina; lo cual podría explicar la similitud en la especificidad de los anticuerpos que reconocen estas proteínas y que están presentes en pacientes con AR<sup>34</sup>.

## Papel patogénico de la citrulinación en AR

Trabajos recientes en modelos de artritis inducida por CII, muestran la participación de la citrulinación en la respuesta autoinmune. Lundberg et al demostraron en el modelo de rata Lew.1AV que la citrulinación de la colágena es un potente mecanismo para incrementar la autoreactividad y que los anticuerpos APC presentan reactividad cruzada contra CII citrulinada y CII nativa. Mostraron, además, que la severidad de la artritis está correlacionada con la expresión de PAD4 en el infiltrado de células mononucleares y con la cantidad de CII citrulinada<sup>35</sup>. En otro estudio, Hill et al mostraron que ratones transgénicos para la molécula del complejo principal de histocompatibilidad DRB1\*0401, inmunizados con fibrinógeno citrulinado humano, desarrollaron artritis progresiva con presencia de APC<sup>36,37</sup>.

Por otro lado, uno de los factores que se ha relacionado con el incremento del riesgo para desarrollar AR es fumar. Klareskog et al en 2006 observaron correlación entre la presencia del alelo HLADRB1\* 0401 con anticuerpos APC en individuos con AR fumadores. El riesgo relativo de desarrollar AR y la presencia de anticuerpos APC positivos es 20 veces mayor para los pacientes fumadores con el alelo HLA-DB1\*0401 que para los no fumadores sin el alelo<sup>38</sup>.

La asociación entre la citrulinación de proteínas en los pulmones de fumadores y el inicio de la respuesta inmune contra dichas proteínas en AR es un fenómeno que podría no ser exclusivo de fumadores<sup>39</sup>. La exposición a otros contaminantes puede causar daño al tejido pulmonar, liberación de PAD, la cual aumenta la citrulinación de proteínas liberadas

por el daño y en individuos genéticamente susceptibles incrementa el riesgo de desarrollar autoinmunidad<sup>40</sup>.

La artritis idiopática juvenil tiene una incidencia y prevalencia desconocida , no se tiene información en nuestro país que nos dé a conocer esto.

Desde su introducción del término artritis idiopática juvenil en 1994 ha tenido diferentes cambios como seria artritis crónica juvenil, artritis reumatoide juvenil entre otros.

Tanto el colegio americano de reumatología (ACR) como la liga europea contra el reumatismo (EULAR) y la asociación internacional de ligas de reumatología su capítulo pediátrico publicaron sus clasificaciones, dentro de las cuales se tienen discrepancias así como problemas para poder llegar al diagnóstico ya que se realiza mediante exclusión de otras patologías así como estando basadas las mismas en población europea.

A continuación desglosaré cada una de las clasificaciones anteriormente mencionadas con el fin de poder hacer una comparación y evaluación de las mismas.

#### **CRITERIOS ACR:**

Los criterios del colegio americano de reumatología son aplicables primariamente a población norteamericana, en estas se define tanto la edad límite, la duración de la enfermedad necesaria para el diagnóstico y las características de la artritis. La clasificación como tal requiere que el paciente tenga menos de 16 años de edad siendo este un criterio basado más en la práctica que en cuanto a la relación biológica con la enfermedad, a su vez se tiene la presencia de una o más articulaciones por 6 semanas o más de evolución y durante 6 meses para determinar el tipo de subgrupo al cual pertenece con excepción de la artritis sistémica.

El tipo de aparición es definido por un conjunto de signos clínicos que se presentan en los primeros 6 meses de la enfermedad, caracterizándose por lo siguiente:

- Oligoarticular: Presencia de artritis de 4 o menos articulaciones.
- Poliarticular: Presencia de 5 o más articulaciones

En cuanto a la cuenta articular, cada articulación se cuenta por separado con excepción de las articulaciones de la espina cervical, carpo y tarso contándose estas como una sola.

La artritis de tipo sistémico está caracterizada por la presencia de fiebre de manera diaria o intermitente por lo menos durante 2 semanas y mayor a 39° en asociación con artritis de una o más articulaciones, rash, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o pericarditis.

#### **CRITERIOS EULAR:**

En 1977 se acuñó el término de artritis crónica juvenil propuesto para un grupo de desórdenes que se presentan como tal. Estos criterios difieren de los criterios del ACR en tres puntos: 1) la artritis debe de estar presente por lo menos 3 meses 2) la espondilitis anquilosante, artritis psoriasica y las artropatías asociadas con enfermedad inflamatoria intestinal se encuentran incluidas 3) el término de artritis reumatoide juvenil es únicamente aplicado a pacientes con artritis con factor reumatoide positivo no teniendo cabida para la negatividad del mismo.

#### **CRITERIOS ILAR:**

En 1993 se propuso la clasificación de la artritis idiopática de la niñez, tanto esta clasificación como las subsecuentes revisiones de Durban y Edmonton tomaron homogeneidad de la patología, cubriendo a su vez la artritis indiferenciada incluyendo condiciones que por alguna razón no cumple criterios para una clasificación pura.

El siguiente cuadro compara cada una de las clasificaciones de la artritis idiopática juvenil.

CARACTERÍSTICAS	ACR	EULAR	ILAR
<b>Tipos de presentación.</b>	3	6	6
<b>Subtipos de presentación.</b>	9	NO	1
<b>Edad de aparición.</b>	< 16 años	< 16 años	< 16 años
<b>Duración de la artritis.</b>	= 6 semanas	= 3 meses	= 6 semanas
<b>Incluye espondilitis anquilosante juvenil.</b>	NO	SI	SI
<b>Incluye artritis psoriasica.</b>	NO	SI	SI
<b>Incluye enfermedad inflamatoria intestinal.</b>	NO	SI	SI

Cuadro 1: Cuadro comparativo de los diferentes criterios de clasificación de la artritis idiopática juvenil.

Pero si bien aunque se tienen los criterios de clasificación de la artritis idiopática juvenil, no se cuenta con ningún examen de laboratorio como prueba diagnóstica, siendo este realizado por exclusión .

Entraremos al apartado del tratamiento, dentro del cual han ido en aumento las opciones para una adecuada evolución , preservación de la función y disminución de las secuelas.

Pero ¿cómo se define la respuesta a la terapia en artritis idiopática juvenil?

En 1997 se la validaron los criterios para evaluar la respuesta a la terapia en artritis idiopática juvenil (AIJ). Dichos criterios fueron adoptado por el Colegio Americano de Reumatología, ACR por sus siglas en inglés y actualmente es conocido como ACR PEDIÁTRICO 30.

Actualmente los criterios han sido aceptados por la FDA (Food and Drugs administration) y la EMA para estudios en fase II y III que buscan registro de fármacos en AIJ.

De acuerdo a ACR pediátrico 30 , los pacientes son considerados como respondedores si se demuestra por lo menos 30% de mejoría por lo menos en 3 de cualquiera de los 6 puntos de la escala de valoración de AIJ, sin el empeoramiento de ninguno de los puntos por más del 30 %.

Los puntos incluidos en la escala de valoración de la AIJ son los siguientes:

- 1) Número de articulaciones con artritis activa.
- 2) Número de articulaciones con arcos de movimiento limitados
- 3) Evaluación global médica de la actividad de la enfermedad
- 4) Evaluación por parte de los padres de la evolución del paciente.
- 5) Escala de calidad de vida , CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) o alguno otro validado.
- 6) Medición por laboratorio de proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular.
- 7) En AIJ sistémica se evalúa la ausencia de fiebre durante la semana previa a su evaluación.

Cuando se encuentra la definición de enfermedad inactiva durante 6 meses se puede decir que se encuentra en remisión clínica con medicamento y cuando se tiene un status de enfermedad inactiva por 12 meses en ausencia de medicamentos se clasifica como remisión clínica sin medicamentos.

Pero ¿qué medicamentos nos ayudan a lograr la remisión de la enfermedad como tal? La evidencia actual se encuentra en los últimos 10 años, desde que se inició la legislación para la realización de estudios en población pediátrica.

La evidencia actual describe los siguientes medicamentos:

## **METOTREXATE**

En caso de falla a tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o esteroides intraarticulares, el paciente es candidato a recibir metotrexate, encontrándose eficacia con dosis bajas vía oral semanal de 10 mg/m<sup>2</sup>, con una dosis máxima efectiva de 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>.

PRINTO demostró que no se tiene diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes en los cuales se retiró el metotrexate a los 6 o 12 meses, sin embargo se observó que niveles elevados de MRP8/14 de 690 ng/mL o mayores, se asocia con un alto riesgo de recaída de la enfermedad posterior a suspender la administración del mismo.

Metotrexate es un análogo del ácido fólico y un potente inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa, pudiendo inhibir tiamidilato sintetasa e interfiriendo en la transferencia de carbono en las reacciones de metilación, específicamente en aquellas que tienen relación directa con la formación de DNA, interfiriendo con la producción de novo de purinas mediante la inhibición de la 5 aminoimidazole 4 caboxamida ribonucleotido (AICAR).

MTX actúa en numerosos niveles intracelulares. En adición a esta acción como antimetabolito, es un agente antiinflamatorio e inmunomodulador. Es último efecto mencionado se logra disminuyendo la respuesta de múltiples células involucradas en la inflamación y a su vez afectando la producción de citocinas como IL 1, IL 6 e IL 8 ,



interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, pudiendo lograr con esto un potente efecto como mediador de la inmunidad celular.

A su vez el MTX puede reducir la permeabilidad vascular del endotelio con la inhibición de la adenosina, evitando la adherencia de neutrófilos a nivel de las células endoteliales.

## FARMACOEPEA

Cómo ya se había comentado previamente, la dosis máxima por vía oral es hasta de 20 mg/m<sup>2</sup> sin embargo se tiene la presentación intramuscular la cual se encuentra indicada en los siguientes casos:

- Pobre respuesta clínica a la administración vía oral.
- Necesidad de dosis mayores a 15 mg/m<sup>2</sup> semana.
- Presencia de datos de toxicidad gastrointestinal.

En el siguiente cuadro se resume la dosis administrada así como la vigilancia que debe llevar un paciente manejado con metotrexate tanto por vía oral como intramuscular.

### USO DE METOTREXATE EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Dosis:

**Inicialmente: 10 mg/m<sup>2</sup>, una vez por semana; administrado en ayuno con agua , cítricos o bebidas carbonatadas.**

**Incrementar dosis de acuerdo a tolerancia o como necesidad a 15 mg/m<sup>2</sup>**

**Administración subcutánea una vez por semana si la existe intolerancia o no adherencia.**

**Administrar con ac. Fólico o ac. Folínico.**

Monitoreo clínico:

**La respuesta se observa entre la semana 6 y 12 del tratamiento.**

**Monitorizar cada 3 a 6 meses , dependiendo de la evolución.**

**Reduzca dosis o descontinúe si existen efectos adversos clínicos o de laboratorio.**

Monitoreo por laboratorio:

**Biometría hemática completa, con diferencial y cuenta plaquetaria. AST, ALT , albúmina , cada 4 a 8 semanas inicialmente y posteriormente cada 12 a 16 semanas, a menos que se tengan factores de riesgo (psoriasis, ingesta de alcohol)**

Cuadro 2: Manejo de MTX en AIJ.

Los efectos reportados más comúnmente son los siguientes:

### **GASTROINTESTINALES**

La nausea y el malestar abdominal son los síntomas más frecuentemente reportados ocurriendo hasta en el 12 % de los niños con AIJ que reciben MTX. Estomatitis y úlceras orales se presentan en el 3% de los niños. Los síntomas relacionados a MTX se presentan dentro de las primeras 24 a 36 horas posteriores a la administración semanal y pueden ser mejorados con la suplementación de ácido fólico, la disminución de la dosis o el cambio de vía oral a intramuscular.

### **TOXICIDAD HEPÁTICA**

El efecto de MTX en la función hepática y el riesgo de formación de fibrosis ha sido ampliamente revisada. MTX es asociado con hepatotoxicidad tanto aguda como crónica. Cerca del 9% de los niños presentan elevación de transaminasas , siendo generalmente transitoria y mejorando con la disminución y discontinuación del tratamiento. En múltiples estudios realizados en niños con realización de biopsias hepáticas por dosis acumuladas de 3000 mg, ninguno mostró cirrosis.

## **INFECCIONES**

MTX potencialmente puede incrementar el riesgo de infecciones bacterianas comunes, herpes zoster y otras infecciones oportunistas. Es importante comentar que las inmunizaciones con vacunas inactivas no están contraindicadas en niños con tratamiento sin embargo aquellas de son de virus vivos atenuados están proscritas.

## **HEMATOLÓGICO**

Dentro de los datos se encuentra anemia microcítica, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. La recuperación generalmente es espontanea 2 semanas posteriores a la suspender el tratamiento.

## **TOXICIDAD PULMONAR**

Esta ocurre durante el tratamiento con dosis bajas semanales, la prevalencia reportada es del 0.3 al 18%, con una media de 3.3%. La frecuencia actual de esta complicación es difícil de determinar , sin embargo en la literatura no se puede determinar con exactitud si es una complicación secundaria al medicamento o por las infecciones pulmonares oportunistas como parte de este riesgo .

## **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Los síntomas incluidos son los siguientes:

- Cefalea

- Alteraciones del estado de ánimo.
- Cambios en el sueño.
- Irritabilidad
- Fatiga
- Déficit cognitivo.

Todos estos han sido reportados 24 a 48 horas posteriores a la dosis semanal administrada.

### **OSTEOPATÍA**

Estudios animales han mostrado que la administración prolongada a dosis bajas de MTX está asociado con la supresión de la actividad de los osteoblastos y la estimulación del reclutamiento de los osteoblastos, incrementando la reabsorción ósea y produciendo por lo tanto osteopenia.

### **TERATOGENICIDAD**

MTX se encuentra asociado con abortos espontáneos. Sin embargo es difícil de cuantificar el riesgo de teratogenicidad con dosis bajas semanales de MTX , se tiene el reporte de caso de una paciente con diagnóstico de AIJ con múltiples malformaciones. MTX es excretado en la leche materna en bajas concentraciones, pero son desconocidos los efectos en el recién nacido. Se debe de dar a conocer a las mujeres que desean alimentar con leche materna sus hijos , dicha complicación.

Estos son algunos de los efectos secundarios que se pueden presentar tras la administración a dosis bajas semanales de metotrexate.

Es importante como se había comentado previamente la suplementación con folatos debido a su mecanismo de acción y a sí mismo numerosos estudios han descrito que la administración tanto de ácido fólico como ácido folínico disminuyen los efectos adversos. Estos estudios evalúan el efecto de los folatos tanto en la eficacia como en la toxicidad de MTX a dosis bajas semanales.

En 1998 una revisión sistemática de todos los estudios que suplementaron ácido fólico lo asociaron con una reducción significativa en la toxicidad a nivel gastrointestinal, y de mucosas en pacientes adultos con artritis reumatoide. Los datos encontrados son insuficientes para poder afirmar que la suplementación con ácido fólico, tiene efecto en la toxicidad a nivel hepático y hematológico. Los estudios en niños son limitados sin embargo un estudio a corto tiempo, doble ciego, placebo controlado con administración de ácido fólico 1 mg/día adicionado a una dosis estable de MTX entre 9 y 9.7 mg/semana en 19 niños con diagnóstico de AIJ mostró no tener efecto en la eficacia clínica.

Otros medicamentos para el manejo de la artritis idiopática juvenil son los siguientes:

#### **ANTIMALÁRICOS:**

- Sulfato de Hidroxicloroquina: Es el antimalárico de primera línea para tratar enfermedades reumatológicas en pediatría. El equilibrio en la dosis se alcanza después de 2 a 6 meses de dosis diaria, tiene una vida media de hasta 40 días. Su efecto es inhibiendo la síntesis de DNA y RNA, así como las proteínas que interactúan con los ácidos nucleicos.

Estas drogas alteran el pH lisosomal, interfiriendo con el ligando receptor y la disociación del procesamiento del antígeno; estabiliza la membrana lisosomal; inhibe la reacción antígeno anticuerpo, suprime la respuesta de linfocitos y actúa como antioxidante. Estos medicamentos tienen como efecto inhibir la liberación

de IL1 por los monocitos , interfiere con la producción de IL 6 y FNT alfa e INF gamma, inhibe la actividad de las natural killers e inducen apoptosis. Su último efecto descrito es a nivel de los receptores Toll .

- Sulfasalazina: Tiene efectos benéficos en el manejo de la AIJ particularmente en la de tipo oligoarticular, artritis psoriasica y la artritis reactiva. El rol en espondilitis anquilosante juvenil es controversial. Su concentración se alcanza al 5º día de terapia, con vida media de 10 horas. Actúa interfiriendo con múltiples enzimas que son importantes en la inflamación y en la formación de leucotrienos y prostaglandinas. Es un potente inhibidor de la enzima AICAR, ocasionando el aumento de adenosina con su consecuente reducción en la inflamación. Disminuye la liberación de IL 1, IL 2, IL 6, FNT alfa, INF gamma.
- Leflunomida: Es un agente inmunomodulador que a través de su metabolito activo A77 – 1726, inhibe de novo la síntesis de pirimidinas. In vitro inhibe la producción de prostaglandinas E2, mieloperoxidasa 1, IL 6 y modula varios receptores de factores de crecimiento.
- Son múltiples los biológicos que se encuentran autorizados como parte del manejo de la AIJ sin embargo no es tema de esta tesis.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la frecuencia de pacientes que responde de manera adecuada al uso de Metotrexate intramuscular remitiendo los datos de actividad de la AIJ?

### **SÍNTESIS DE PROYECTO**

En este estudio de tipo observacional , descriptivo y transversal se determinará el número de pacientes con datos de remisión de la actividad de la enfermedad en Artritis Idiopática Juvenil manejados con metotrexate intramuscular.

### **HIPÓTESIS**

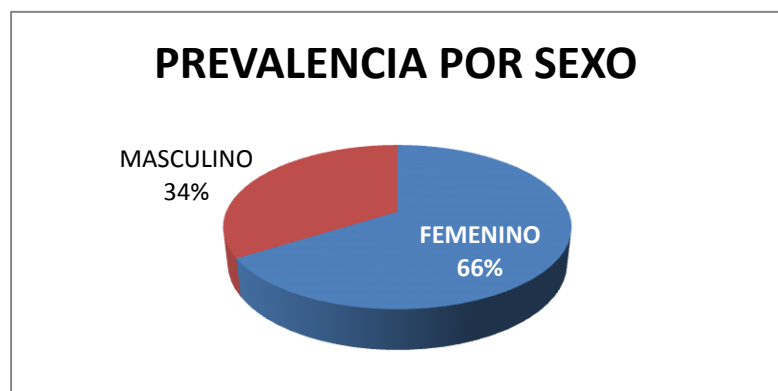
El manejo con metotrexate intramuscular aumenta el porcentaje de remisión de la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis idiopática juvenil.

## ANALISIS:

Debido a que en esta tesis es un estudio observacional, descriptivo y transversal se realizó el análisis de 59 expedientes de paciente con diagnóstico de artritis idiopática juvenil de diferentes edades y así diferentes tipos de presentación del hospital infantil de México Federico Gómez, como parte de los criterios de inclusión fueron todos los pacientes con el diagnóstico previamente comentado, no se tomó en cuenta el tiempo de diagnóstico, ni los factores socioculturales que pueden limitar tanto el inicio del manejo como una mala evolución por la falta de apego al mismo, el tiempo de evolución de la enfermedad o por limitantes económicas. Encontré los siguientes datos, los cuales los reportaré en las siguientes gráficas y explicaré cada una de las mismas.

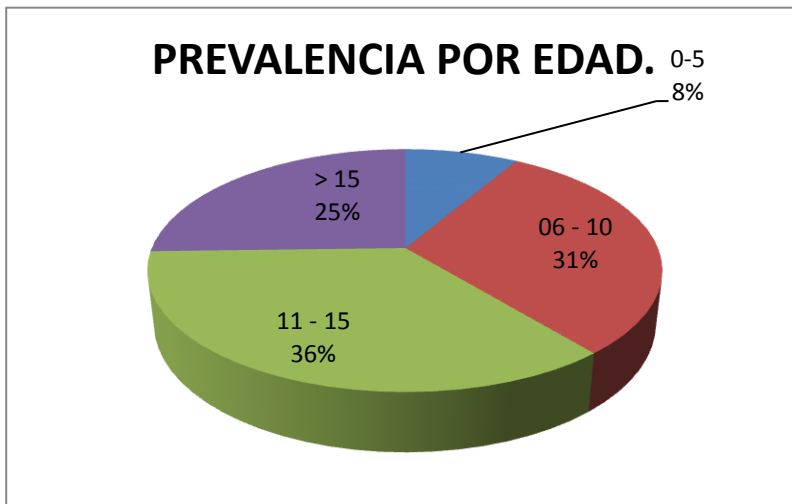
Considero muy importante que se debe de continuar capturando cada uno de los pacientes conocidos con este diagnóstico del Hospital Infantil de México Federico Gómez para tener una base de datos completa que nos pueda dar el porcentaje de pacientes que remiten con el manejo intramuscular de metotrexate.

La edad promedio de presentación fue de 12 años, con una prevalencia mayor en el sexo femenino, con una relación de 1:1.9 con respecto sexo masculino:femenino.





Grafica 1: Prevalencia por sexos.

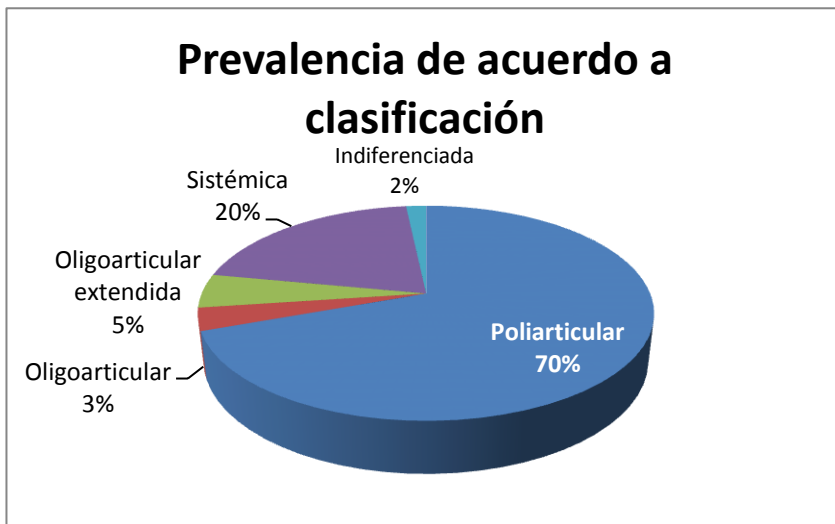


En esta gráfica se muestra la prevalencia de casos de acuerdo a los diferentes grupos de edad los cuales fueron distribuidos de 0 a 5 años, de 6 a 10 años , de 11 a 15 años y mayores de 15 años de edad , estando como se había comentado

Grafica 2: Prevalencia por edad.

el promedio de edad en 12 años , demostrándose ese dato en esta gráfica con un 36 % de los casos en este grupo de edad.

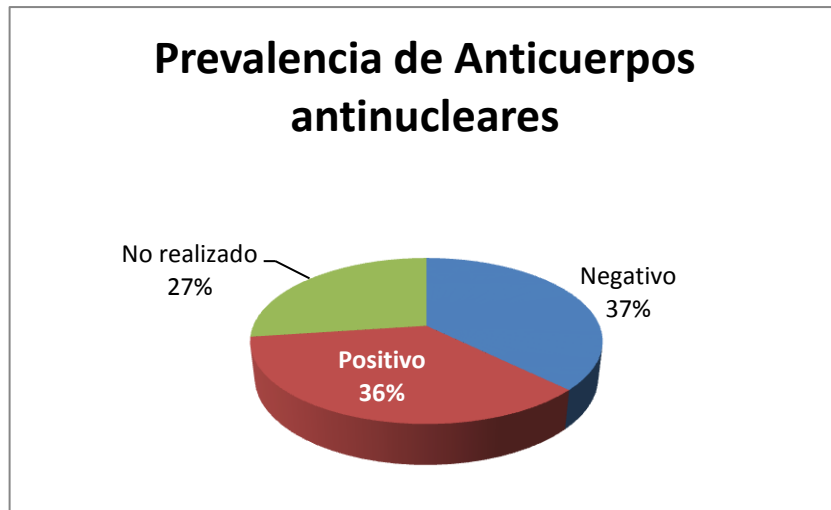
Se hizo el análisis de acuerdo al tipo de presentación , si bien en la literatura se reporta



mayor prevalencia de artritis idiopática juvenil oligoarticular , en nuestra población encontramos que el mayor porcentaje de los casos son poliarticular, seguido por la presentación sistémica .

Grafica 3: Porcentaje de acuerdo a presentación.

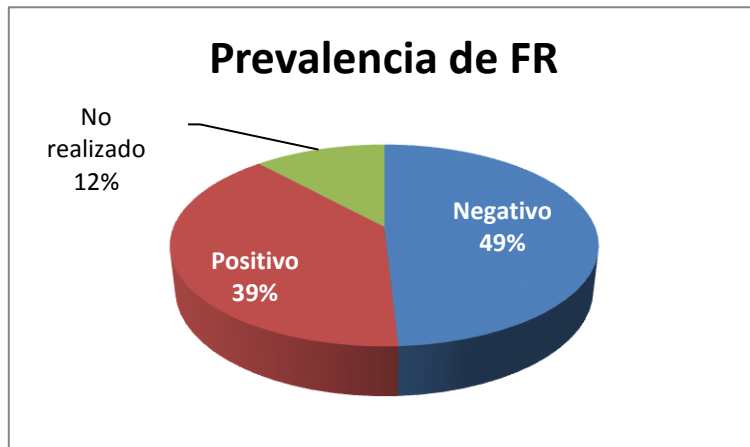
Así mismo como se comentó en el marco teórico es importante la determinación de anticuerpos antinucleares principalmente en el tipo de presentación oligoarticular y en el sexo femenino , por la correlación que existe con el riesgo de uveítis , pudiendo ser este un factor determinante para su seguimiento y prevención de los riesgos a nivel ocular , teniendo un mejor pronóstico , puesto que esto nos conllevará a que tengamos la necesidad de



Grafica 4: Porcentaje de paciente con anticuerpos antinucleares.

administrar una terapéutica más agresiva desde el conocimiento de la implicación a nivel ocular. Cabe mencionar que en el 27 % de los pacientes revisados no se realizó la toma de anticuerpos antinucleares , debido a que se tenía una presentación de tipo sistémica o poliarticular, no teniendo en cuenta que muchos de los casos que se tienen clasificados como poliarticular y los cuales tienen un diagnóstico tardío por parte de nuestro hospital pueden ser de tipo oligoarticular extendido .

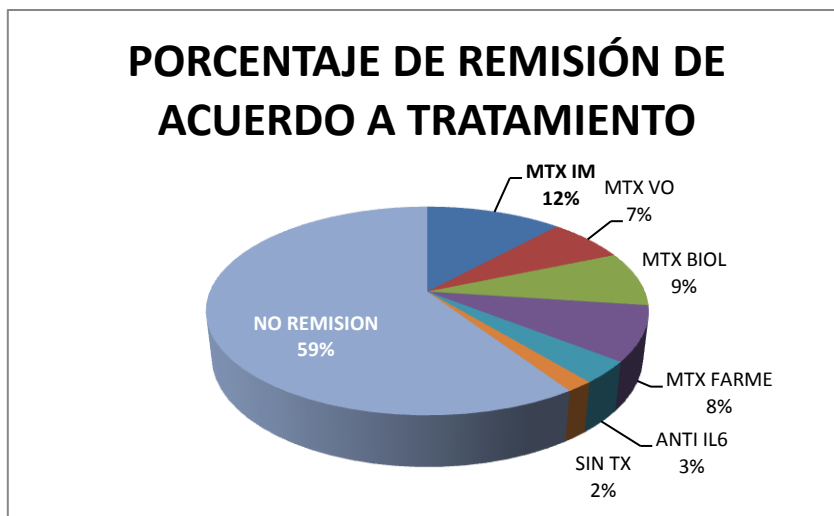
Considero importante este trabajo ya que los resultados encontrados en población mexicana se relacionan con los reportados en la literatura internacional. Ya que si bien se comenta que únicamente se tiene una positividad del 5 % del factor reumatoide ,no siendo un criterio diagnóstico , sino únicamente pronóstico de la enfermedad , en este caso encontramos que 49% de la población estudiada tiene negatividad del mismo , 12% no se tiene reporte de la toma por diferentes circunstancias y el resto que corresponde al 39 % se tiene positividad, siendo esto un parte aguas para evaluar el daño articular.



Grafica 5: Prevalencia de factor reumatoide.

Entrando al abordaje de la tesis con respecto a la respuesta a manejo y si bien , se tiene como propósito evaluar la respuesta con el uso de metotrexate intramuscular , es muy importante hacer notar que la remisión de la enfermedad con manejo con metotrexate intramuscular únicamente se encontró en el 12 % de los pacientes, teniendo una incidencia de remisión con la administración concomitante del mismo con anti TNF o anti IL6 igual del 12 %, si bien la piedra angular del manejo es el analgésico , únicamente un paciente de los 59 estudiados se encontraba con manejo con naproxeno, debido

a que no se tenía actividad de la enfermedad presentando únicamente secuelas de la

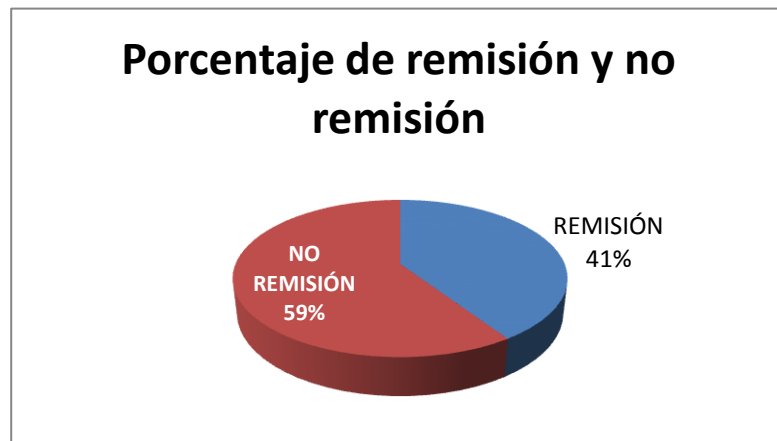


misma a nivel articular. Cabe mencionar que si bien en la gráfica se encuentra un amplio porcentaje de pacientes (59%) que no se tienen en remisión, esto es debido a que se

Gráfica 6: Porcentaje de remisión de acuerdo a tratamiento.

encuentran manejados con metotrexate con vía oral, en espera de poder administrar biológico, en periodo de inicio de mecanismo de acción de metotrexate o por falta de apego por diferentes cuestiones tanto económicas, como personales.

Englobando los resultados tenemos entonces que se tiene una remisión del 41 % vs una falta de la misma del 51 %, tomando en cuenta la toma de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular , no pudiendo ser posible la toma de escalas de calidad de vida o funcionalidad por no contar con el paciente, siendo este una tesis que pudiera dar paso a futuros estudios y seguimiento de estos pacientes activos.



Gráfica 7: Relación de paciente con remisión vs no remisión

## CONCLUSIONES:

La realización de esta tesis nos puede dar información concreta, de que la remisión de la enfermedad en nuestros pacientes no se está alcanzando por diferentes problemáticas, tanto por parte del paciente, como sociales. Esto limita la administración de medicamentos con alta respuesta.

Si bien encontramos que los resultados de remisión con respecto a MTX IM vs MTX + Biológico son iguales, el costo no es el mismo; se tiene un grupo de administración de MTX VO más algún otro fármaco modificador de la enfermedad que aumenta la remisión de la enfermedad , llegando hasta un 15 % de los casos.

Es importante tener en cuenta que del seguimiento de datos de actividad dependerá la calidad de vida que tendrá en un futuro nuestro paciente, ya que todas las secuelas serán secundarias a una inflamación perpetuada hasta el momento de la inactividad de la enfermedad, lograda por medio de cualquiera de los tratamiento comentados.

Considero muy importante un adecuado seguimiento del paciente con el fin de lograr que su vida sea lo más normal posible en un futuro inmediato al diagnóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6Th ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011. Cap 2:211-48.
2. Thomson W et al; British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1183-9.
3. Saraux A et al. Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:2535-9.
4. Van Rossum M, Van Soesbergen R, De Kort S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30: 825-8. 10.
5. P Suwannalai et al, anti citrullinated protein antibodies have a lo avidy compared with antibodies agains recal antigens, *Ann rheum dis* 2011;70:373-379.
6. Lain B. McInnes et al, The pathogenesis of rheumatoid arthritis, *N Eng J Med* 2011;365:2205-19.
7. Firestein: Kelleys textbook of Rheumatology, Clinical features of subtypes of juvenile idiopathic arthritis, 8th Ed. Saunders Company.
8. Nicolino Ruperto and Alberto Martini, Current medical treatments for juvenile idiopathic arthritis, *frontiers in pharmacology* , 2011;10.3389.
9. Ö Kasapcopur et al, diagnostic accuracy of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1687- 1689.
10. R H Syed et al , Prevalence and significance of isotypes of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 2008;67;1049-1051.
11. R Gupta et al, Anti cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis, *Indian Journal of pediatric*, Volume 77, January 2010.

12. H M Habib et al, Anti cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis, immunological investigations, 37:8,849-857.
13. Ilona Hromadnikova et al, Anti cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis, autoimmunity, 2002;35(6);397-401.
14. Rantapää-Dahlqvist S et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;48:2741-9.
15. Low JM et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2004;31:1829-33.
16. Arend P.W.: The Immune system in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 44; 2224, 2001.
17. Southwood TR, Woo P. Childhood arthritis: the name game. Br J Rheumatol 1993;32:421-3.
18. Petty RE et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: second revision. Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-392.
19. Cassidy JT et al. A study of classification criteria for the diagnosis of juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29:274-281
20. Duffy CM et al. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: time for a change? Arthritis Rheum 2005;52:382-5.
21. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. Semin Arthritis Rheum 1996;26:575-91.
22. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrel P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. Arthritis Rheum 2007;56:1974-84.
23. Moroldo MB et al. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. Arthritis Rheum 1997;40:1962-6.

24. Weiss JE, Ilowite N. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:441-70.
25. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-68.
26. Murray KJ et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999;42:1843-1853.
27. Donn R et al. A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factors is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1604-10.
28. Sullivan KE. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:365-88.
29. Kimura Y, Walco GA. Pain in children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:480-8.
30. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
31. Goldmuntz EA, White P. Juvenile idiopathic arthritis: a review for the pediatrician. *Pediatr Rev* 2006;27(4):e24-32.
32. Prendiville JS et al. A pruritic linear urticarial rash, fever and systemic inflammatory disease in five adolescents: adult-onset Still disease or systemic juvenile idiopathic arthritis sine arthritis. *Pediatr Dermatol* 2004;21:580-8.
33. Petty RE et al. Arthritis and uveitis in children: a pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003;135:879-84.
34. Al-Matar MJ et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2708-15.
35. Oen K et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99
36. Ostrow BE. What is the significance of dry synovitis? *Pediatr Rheumatol Online* 2004;2:114-118.



37. Stoll M et al. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum* 2006;54:3564-3572.
38. Vostrejs M, Hollister JR. Muscle atrophy and length leg discrepancies in pauciarticular juvenile arthritis. *Am J Dis Child* 1988;142:343-5.
39. Lien G et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:833-840.
40. Giannini EH, Brewer EJ. Poor correlation between the erythrocyte sedimentation rate and clinical activity in juvenile Rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6:197-201.
41. Van Rossum M et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:825-8.
42. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibodies-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:826-32.
43. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum* 2008;58:875-87.
44. Jones OY et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:840-4.

ANEXO:

• BASE DE DATOS.

NOMBRE	TIPO	ANA	FR	PCR	VSG	TRATAMIENTO	Edad	Sexo	Notas
Ma. Fda Lopez Osorio	Poliarticular	pos	neg	<0.297	0	MTX vo INICIAL MTX IM.	12	Fem	Remisión
Rodrigo Fitz Matthew Anthony	Poliarticular	Neg	Neg	<0.297	2	MTX vo Enbrel	7	Masc	Remisión
Ana paola	Poliarticular	Neg	Neg	1.51	33	MTX IM	6	Fem	
Daneli Ameli de Leon	Poliarticular	NA	Post	<0.297	0	MTX VO , SIN TX	13	Fem	Remisión
Daniela Salvador Perez	Poliarticular	NA	Neg	<0.297	0	MTX VO quincenal	10	Fem	Remisión
Adrián Moreno Salgado	Poliarticular	pos	Neg	<0.297	10	MTX VO	7	Masc	Remisión
Leticia Piñon García	Poliarticular	Neg	Neg	13.5	NA	Leflunomida + MTX	8	Fem	
María José Amaya Cuervo	Poliarticular	Neg	neg	<0.297	2	MTX vo	8	Fem	Remisión
Romero Perez Hanna	Oligoarticular	NA	NA	NA	34	MTX VO	5	Fem	
Lucía Gómez García	Sistémica	Neg	Neg	<0.297	12	sin tx desde hace 6 años	16	Fem	Remisión
Beatriz Adriana Fernández Countla	Poliarticular	Pos	Post	1.7	22	MTX IM	10	Fem	
Angeles Najera Najera	Poliarticular	pos	Neg	0.787	34	MTX IM	5	Fem	
Luz Clara Torres	Poliarticular	NA	Pos	<0.297	8	MTX IM	13	Fem	Remisión
Jasel Estrella Gonzaga Valdivia	Poliarticular	Pos	Neg	<0.297	6	MTX IM + ENBREL	9	Fem	Remisión
Andrea Rojas Medina	Poliarticular	Pos	Pos	<0.297	22	MTX IM	17	Fem	Remisión
Ana Vargas Ramírez	Poliarticular	Neg	Pos	NA	34	MTX IM + ENBREL	15	Fem	
Fabian Olvera Omar	Poliarticular	NA	Pos	0.796	NA	MTX IM	8	Masc	
Nancy Piña	Oligoarticular ext	NA	NA	9.1	32	MTX IM + LEFLUNOMIDA	14	Fem	
Sandra Acosta Hernandez	Poliarticular	NA	Neg	<0.297	18	MTX IM	16	Fem	
María Ines Damian Guadarrama	Poliarticular	NA	Post	0.534	12	MTX VO	7	Fem	
Mara Patricia Mendoza Vazquez	Poliarticular	Neg	Neg	0.417	NA	MTX IM + ENBREL	13	Fem	
Martínez Gamboa Hector Miguel	Poliarticular	Pos	Pos	2.97	24	MTX IM	15	Masc	
Juan Roberto Vargas Gamusero	Sistémica	NA	NA	<0.297	0	TOCILIZUMAB	13	Masc	Remisión
Evelyn Gpe Hernández Hernández	Sistémica	NA	NA	<0.297	4	TOCILIZUMAB	6	Fem	Remisión
María Fernanda Cabrera Ortíz	Poliarticular	NA	Post	3.08	34	MTX VO	8	Fem	
Eliseo Hernández Trejo	Sistémica	Neg	Neg	<0.297	16	MTX + ENBREL	5	Masc	Remisión
Jennifer Marentes Molina	Poliarticular	NA	Neg	8.52	31	MTX IM + ENBREL	12	Fem	
María Fernanda Ruiz Morales	Poliarticular	Neg	Neg	0.433	16	MTX VO	10	Fem	
Ofelia	Poliarticular	pos	Pos	<0.297	6	MTX IM + SULFASALACINA	16	Fem	Remisión
Karla Perea Papayonopolos	Poliarticular	Pos	Pos	<0.297	16	MTX IM + ENBREL	17	Fem	Remisión
Robert Dante Martínez Estevez	Sistémica	NA	NA	3.3	32	MTX + ENBREL PENDIENTE	6	Masc	
García Molina Miguel Angel	Oligoarticular	Pos	Neg	<0.297	10	MTX SUSPENDIDO	10	Masc	Remisión
Mendoza Vazquez Martha Patricia	Poliarticular	Neg	Neg	<0.297	22	MTX + ENBREL	13	Fem	Remisión
Chavez Santiago Karla	Oligo extendida	Pos	Neg	<0.297	12	MTX SUSPENDIDO	17	Fem	Remisión
Rios Alva Estefany Wendy	Poliarticular	NA	Neg	0.5	NA	MTX + ENBREL	5	Fem	
Blanco Castellanos Leticia	Poliarticular	Pos	Pos	<0.297	NA	MTX VO + SULFASALAZINA	17	Fem	Remisión
Imelda Jose María Cecilio	Sistémica	NA	NA	0.827	16	MTX IM	13	Fem	Remisión
Luis Monter Velazquez	Poliarticular	Pos	Neg	1.05	NA	MTX IM	17	Masc	
Julia Mateo Mariano	Poliarticular	Neg	Pos	0.911	20	MTX VO	14	Fem	
Luis Miguel Guerrero Mejía	Sistémica	Pos	Neg	0.698	4	MTX IM	15	Masc	
Erika Alejandra Andrade Sanchez	Sistémica	Neg	Pos	5.93	28	MTX SUSPENDIDO + LEFLUNOMIDA	13	Masc	
Anayeli Zeferino Serrano	Poliarticular	Pos	Pos	0.31	26	MTX IM + ETANERCEPT	12	Fem	
Brayan Jesus Ramírez López	Sistémica	Neg	Neg	0.308	0	MTX IM	8	Masc	
Fernando López Soto	Sistémica	Neg	neg	6.47	19	MTX IM	14	Masc	
Brenda Pelaez Rivera	Poliarticular	Neg	Neg	0.308	NA	MTX IM CAMBIO A MTX VO	14	Fem	Remisión
Yahir Aguirre Montes	Poliarticular	Pos	neg	NA	NA	MTX VO	16	Masc	
Griselda Martínez Nengua	Poliarticular	Pos	Pos	2.1	NA	MTX IM SULFA	17	Fem	
Laura Martínez Hernández	Poliarticular	Neg	Pos	<0.297	0	MTX SUSP + HCLQ	16	Fem	Remisión
Carol Miriam Carmona Trejo	Poliarticular	Pos	Pos	0.34	NA	MTX IM + SULFASALACINA	12	Fem	
Miriam Galicia Martínez	Poliarticular	Pos	Pos	NA	NA	MTX + LEFLUNOMIDA	16	Fem	
Ricardo López Arriaga	Sistémica	NA	NA	0.347	6	MTX VO	14	Masc	
Francisco Martínez López	Poliarticular	Neg	Neg	<0.297	NA	HCLQ	17	Masc	
Hector Miguel Martínez Gamboa	Poliarticular	Pos	Pos	0.347	NA	MTX IM	14	Masc	Remisión
José Antonio Guzmán Santos	Poliarticular	Pos	Pos	NA	NA	MXT IM	8	Masc	
Mathew Antony Rodrigo Fitz	Poliarticular	Neg	Neg	NA	NA	MTX , ETANERCEPT	6	Masc	
Gisela Vianey Mateo Martínez	Poliarticular	Neg	Pos	0.34	NA	MTX IM	15	Fem	
Mayra Cruz	Oligo extendida	Neg	Pos	0.367	34	MTX IM SUSPENDIDO	17	Fem	Remisión
Paula Ortega Martínez	Sistémica	Neg	Neg	12.3	34	MTX IM + ETANERCEPT	5	Fem	
David Hernandez Juárez	Indiferenciada	Neg	Neg	1.43	29	MTX IM + SULFASALACINA	16	Masc	