

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
PROGRAMA DE DOCTORADO:
BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS
EN SALUD

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN
CORPORALEN LA ARTRITIS
IDIOPÁTICA JUVENIL

Tesis doctoral presentada por:

D^a María Gisela Díaz-Cordovés Rego

Tutor de la Tesis Doctoral:
Dr. Antonio Fernández Nebro


Directores de la Tesis Doctoral:
Dra. Natalia Mena Vázquez
Dra. Sara Manrique Arija

Málaga, 13 de mayo 2023



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: Maria Gisela Díaz-Cordovés Rego

 <https://orcid.org/0000-0002-0880-5319>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D^a María Gisela Díaz Cordovés Rego, estudiante del programa de doctorado **Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud** de la Universidad de Málaga, autora de la tesis, presentada para la obtención de título de doctor por la Universidad de Málaga titulada: **Análisis de la composición corporal en la artritis idiopática juvenil.**

Y llevada a cabo bajo la dirección y tutela de D. Antonio Fernández Nebro y la dirección de D^a Natalia Mena Vázquez y D^a Sara Manrique Arija.

DECLARA:

Que la tesis, que se presenta, es un trabajo original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de Propiedad Intelectual, regularizado, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Del mismo modo asumo, ante la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a fecha de 13 de mayo de 2023

Fdo: Doctorando: María Gisela Díaz Cordovés Rego.

Fdo Directora de tesis: Dra. Natalia Mena Vazquez

Fdo Directora de tesis: Dra Sara Manrique Arija

Fdo Tutor Dr Antonio Fernández Nebro

CERTIFICADO AUTORIZANDO LA PRESENTACIÓN Y DEFENSA TESIS.

D^a NATALIA MENA VÁZQUEZ, Doctora en Medicina y Cirugía, Jefa de Sección de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga, Profesora Honorífica del Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Co-Investigadora Responsable del grupo de investigación de Enfermedades Inflamatorias y Autoinmunes de IBIMA-Plataforma BIONAND.

D^a. SARA MANRIQUE ARIJA, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora asociada del Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Facultativo Especialista de Área de Reumatología de la UGC de Reumatología del Hospital Regional de Málaga y Tutora de EIR de Reumatología en el Hospital Regional de Málaga.

D. ANTONIO FERNÁNDEZ NEBRO, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático vinculado de la Universidad de Málaga (con perfil de Reumatología), Jefe de Servicio de Reumatología, Director de la UGC de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga e Investigador Responsable del grupo de investigación de Enfermedades Inflamatorias y Autoinmunes de IBIMA-Plataforma BIONAND.

CERTIFICAN que D^a GISELA DÍAZ-CORDOVÉS, ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA ARTRITIS IDOPÁTICA JUVENIL”, que consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, se expide el presente certificado en Málaga 13 de mayo de 2023

Director/a: Dra. Natalia Mena Vázquez

Director/a: Dra. Sara Manrique Arija

Tutor/a: Prof. Antonio Fernández Nebro

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Los resultados de este trabajo han sido presentados en los siguientes artículos científicos y comunicaciones a congresos:

Artículo Científico:

- **Díaz-Cordovés Rego G**, Núñez-Cuadros E, Mena-Vázquez N, Aguado Henche S, Galindo-Zavala R, Manrique-Arija S, Martín-Pedraz L, Redondo-Rodríguez R, Godoy-Navarrete FJ, Fernández-Nebro A. Adiposity Is Related to Inflammatory Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. J Clin Med. 2021 Aug 31;10(17):3949. doi: 10.3390/jcm10173949. PMID: 34501396; PMCID: PMC8432058.

Comunicaciones a congreso:

- Como comunicación oral en la mesa redonda de pediatría del XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, celebrado del 23 al 26 de mayo de 2017, en Bilbao con el título Analisis de la composición corporal en la artritis idiopática juvenil. CO14. **Díaz-Cordovés Rego**. S. Manrique-Arija, N. Mena-Vázquez, E. Núñez-Cuadros, R. Galindo Zavala, F.G. Jiménez-Núñez, C. Domic C. Fuego M. Rojas-Giménez, I. Ureña-Garnica M.C. Ordóñez-Cañizares L. Cano-García.R. Caparrós Ruiz. M.V. Irigoyen-Oyarzábal. A. Fernández-Nebro Reumatol Clin. 2017;13 (Espec Cong):9

- Como poster tour oral en el Congreso Europeo de Reumatología (EULAR) celebrado en Madrid, del 14 al 17 de Junio de 2017 (THU0489) Adiposity and Inflammatory activity in Juvenile Idiopathic Arthritis, Could They be related? **G Díaz-Cordovés Rego**, R Galindo-Zavala, E. Nuñez-Cuadros, S Manrique-Arija, N Mena-Vazquez, C Domic-Bueno, M Rojas-Gimenez, C Fuego-Varela, R. Caparros-Ruiz, L. Cano-García. A Fernández-Nebro. Annual European Congress of Rheumatology.

- Como comunicación oral en el 65 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP), celebrado en Santiago de Compostela, del 1 al 3 de junio de 2017. Adiposidad y actividad inflamatoria en la artritis idiopática juvenil ¿podrían estar relacionadas? E. Nuñez-Cuadros. R Galindo Zavala, **Gisela Díaz-Cordovés Rego**, Antonio Urda Cardona.

- Como comunicación poster en el XII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE), celebrado en Coruña, en 2017. PO.22. Adiposidad en

la Artritis Idiopática Juvenil y su posible relación con la actividad de la enfermedad.
Gisela Díaz-Cordovés Rego. Esmeralda Nuñez-Cuadros. Rocio Galindo Zavala. Natalia Mena. Sara Manrique. Laura Martin.

- Como comunicación póster en el XXV Congreso de la Sociedad Andaluza de Reumatología, celebrado el 2 de noviembre de 2017, en Jerez (Cádiz). Actividad inflamatoria en la artritis idiopática juvenil y su posible relación con el tejido graso. **G Díaz-Cordovés Rego**, E Nuñez-Cuadros, R Galindo Zavala, S Manrique-Arija, N Mena-Vazquez, A Fernández-Nebro.

Dedicada a todos los pacientes con AIJ;
niños, adolescentes, jóvenes y adultos.



ÍNDICE GENERAL

I. RESUMEN.....	17
II. INTRODUCCIÓN.....	21
1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL.....	26
1.1 Definición de artritis idiopática juvenil	26
1.2 Criterios diagnósticos y de clasificación	28
1.3 Epidemiología.....	33
1.4 Etiopatogenia	35
1.5 Tratamiento.....	39
1.6 Valoración de la actividad inflamatoria.....	44
1.7 Complicaciones y pronóstico.....	48
2. COMPOSICIÓN CORPORAL.....	50
2.1 Concepto e importancia	50
2.2 Métodos de estudio de la composición corporal.....	52
2.3 Composición corporal en niños y adolescentes	55
3. COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA PATOLOGÍA INFLAMATORIA REUMÁTICA DEL ADULTO.....	57
3.1 Composición corporal en artritis reumatoide	57
3.2 Composición corporal en artritis psoriásica	58
4. COMPOSICIÓN CORPORAL EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL.....	59
III. JUSTIFICACIÓN.....	65
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69

1. HIPÓTESIS.....	71
2. OBJETIVOS	71
2.1 Objetivo general	71
2.2 Objetivos operativos	71
V. MATERIAL Y MÉTODOS	73
1. DISEÑO.....	75
2. MARCO DEL ESTUDIO	75
3. SUJETOS	75
3.1 Pacientes	75
3.2 Controles.....	76
4. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	77
5. VARIABLES DE ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERATIVAS.....	77
5.1 Variable de desenlace principal	77
5.2 Otras Variables	78
5.2.1 Datos identificativos, epidemiológicos y antropométricos.....	78
5.2.2 Datos clínicos de la AIJ.....	79
5.2.3 Datos analíticos de la AIJ.....	80
6. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD.....	81
7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	81
8. MEMORIA ECONÓMICA.....	82
VI. RESULTADOS	83

1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS BASALES DE AMBOS GRUPOS..	85
1.1 Características clínico-analíticas de los pacientes	85
1.2 Actividad inflamatoria de los pacientes.....	86
1.3 Tratamiento de los pacientes	87
2. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN AMBOS GRUPOS	88
2.1 Características antropométricas	88
2.2 Composición corporal.....	89
2.3 Características antropométricas y composición corporal de pacientes con AIJ con baja actividad, moderada-alta actividad y controles.....	89
3. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE AIJ CON SOBREPESO Y OBESIDAD	91
3.1. Características epidemiológicas, clínico-analíticas y terapéuticas de los pacientes con AIJ con sobrepeso/obesidad.....	92
3.2 Características en la composición corporal de los pacientes con AIJ con sobrepeso/obesidad.....	94
3.3 Análisis multivariante.....	95
4. FACTORES ASOCIADOS A LA MASA GRASA Y MAGRA DEL GRUPO DE AIJ.....	95
4.1. Correlación entre las características epidemiológicas, clínico-analíticas y terapéuticas de los pacientes con AIJ con la masa grasa y magra	95
4.2 Análisis multivariante.....	96
VII. DISCUSIÓN.....	99
1. Adiposidad e índice de masa corporal en AIJ.....	102

2. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y actividad inflamatoria.....	105
3. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y factores terapéuticos.....	106
4. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y actividad física.....	108
5. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y factores clínico-epidemiológicos	109
6. Fortalezas y limitaciones	111
VIII. CONCLUSIONES.....	113
IX. ABREVIATURAS.....	117
X. AGRADECIMIENTOS.....	121
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	125
XII. ANEXOS	147

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Diferencias en la definición de Artritis Idiopática Juvenil.
- Tabla 2. Exclusiones en el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil.
- Tabla 3. Clasificación de la Artritis Idiopática Juvenil (Edmonton 2001).
- Tabla 4. Propuesta reclasificación (PRINTO).
- Tabla 5. Diferencias patogénicas en AIJ.
- Tabla 6. FAMEb empleados en AIJ.
- Tabla 7. Criterios de Enfermedad Clínicamente Inactiva.
- Tabla 8. Criterios de Mínima Actividad Inflamatoria para AIJ oligoarticular y poliarticular.
- Tabla 9. Valores de corte de JADAS en función del estado de la enfermedad.
- Tabla 10. Criterios para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJ.
- Tabla 11. Características epidemiológicas de 80 pacientes con AIJ y 80 controles.
- Tabla 12. Características clínico-analíticas de 80 pacientes con AIJ.
- Tabla 13. Actividad inflamatoria de 80 pacientes con AIJ.
- Tabla 14. Características terapéuticas de 80 pacientes con AIJ.
- Tabla 15. Características antropométricas de 80 pacientes con AIJ y 80 controles.
- Tabla 16. Composición corporal de 80 pacientes con AIJ y 80 controles.
- Tabla 17. Características antropométricas de pacientes con AIJ con baja actividad, moderada-alta actividad y controles.
- Tabla 18. Composición corporal de pacientes con AIJ con baja actividad, moderada-alta actividad y controles.

Tabla 19. Factores epidemiológicos y clínico-analíticos asociados con sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ.

Tabla 20. Factores terapéuticos asociados con sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ.

Tabla 21. Composición corporal y citoquinas inflamatorias asociados con sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ.

Tabla 22. Modelo de Regresión logística de factores asociados al sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ.

Tabla 23. Correlación entre el índice de masa grasa, masa grasa y masa magra con las características en pacientes con AIJ.

Tabla 24. Modelo de Regresión lineal de factores asociados al IMG en pacientes con AIJ.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales asociados a artritis inflamatorias y enfermedades autoinmunes sistémicas.

Figura 2. Fisiopatología de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). Efectos de la IL-1 y IL-6 sobre los órganos diana.

Figura 3. Algoritmo terapéutico según la categoría de AIJ.

Figura 4. Relación entre la obesidad con la artritis inflamatoria.



RESUMEN



I. RESUMEN

Justificación: En las artritis inflamatorias crónicas del adulto, como la artritis reumatoide o artritis psoriásica, se ha puesto de manifiesto la influencia negativa de la obesidad y adiposidad en el control de la enfermedad y respuesta terapéutica. Los estudios actuales que evalúan adiposidad en artritis idiopática juvenil (AIJ) son escasos y muestran resultados contradictorios, sin haberse podido comprobar la asociación con la actividad inflamatoria objetivada en adultos.

Objetivos: Identificar factores asociados con mayor proporción de tejido graso y sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio transversal de 80 pacientes con AIJ de 4 a 15 años de edad comparado con 80 controles sanos emparejados por edad y sexo. La composición corporal se evaluó mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Se calculó el sobrepeso y obesidad según el índice de masa corporal (IMC). Se calculó la actividad de la enfermedad usando una puntuación compuesta de actividad de la enfermedad de artritis juvenil de 27 articulaciones (JADAS27). Así mismo, se incluyeron otros datos clínico-analíticos y tratamientos recibidos. Se realizaron dos modelos multivariantes para identificar factores asociados con sobrepeso/obesidad y con el índice de masa grasa (IMG).

Resultados: No se hallaron diferencias significativas entre casos y controles en el índice de masa corporal (IMC) ni en la composición corporal por DXA. Sin embargo, en la confrontación con los controles, los niños con AIJ que tenían una alta actividad inflamatoria (JADAS27 > 4,2 para AIJ oligoarticular, o > 8,5 para enfermedad poliarticular) presentaron valores más altos de IMC ($p=0,006$), masa grasa total ($p=0,003$), IMG ($p=0,001$) y grasa en piernas ($p=0,001$), tronco ($p=0,001$) y brazos ($p=0,002$). Los factores independientes asociados al sobrepeso/obesidad en los pacientes con AIJ fueron la duración del tratamiento con fármacos biológicos, medida en meses (OR [IC 95%] = 1,12 [1,02-1,04]; $p=0,037$), y la actividad física (OR [IC 95%] = 0,214 [0,07-0,68]; $p=0,010$); mientras que los factores asociados al IMG fueron la edad (B [IC 95%] = 0,30 [0,17-1,41]; $p=0,014$), el JADAS27 (B [IC 95%] = 0,45 [0,16-1,08]; $p=0,009$) y la actividad física (B [IC 95%] = 20,22 [25,76 a 0,29]; $p=0,031$).

Conclusión: En nuestro estudio no observamos diferencias entre el IMC o la composición corporal entre pacientes con AIJ con buen control clínico y controles sano. Sin embargo, en los pacientes con AIJ, la actividad inflamatoria se asoció con la adiposidad y esto podría relacionarse con una peor evolución de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN



II. INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una de las patologías crónicas más comunes de la edad infantojuvenil, que a menudo persiste hasta la edad adulta y puede resultar en una morbilidad significativa a en el transcurso del tiempo (1). No es una única enfermedad sino un término utilizado para describir un grupo de trastornos inflamatorios que comienzan antes de los 16 años (234). Al igual que la artritis reumatoide (AR) y que otras enfermedades inflamatorias crónicas del adulto, son enfermedades de larga duración, que comparten una base patogénica común (1,5).

En la AR, se ha detectado un incremento de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular de hasta un 50% respecto a la población general (6,7). Dado el potencial de mayor duración de la enfermedad en la AIJ que persiste en la edad adulta, existe cada vez más preocupación sobre el posible desarrollo de enfermedad cardiovascular precoz en este grupo de pacientes e incluso que supere al observado en las artritis inflamatorias del adulto (1). Este problema podría ser aún mayor si tenemos en cuenta que afecta a organismos en crecimiento cuyas alteraciones a nivel de secuelas de enfermedad inflamatoria o de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), tendrían un impacto sobre la salud, mayor que el objetivado en adultos.

Gran parte del conocimiento de la AIJ procede de la patología inflamatoria crónica del adulto, como la AR o artritis psoriásica (APs). En ambos casos, se ha objetivado una alteración de la composición corporal, principalmente en cuanto a la proporción del tejido graso, lo cual tendría implicaciones, no sólo en el riesgo cardiovascular (RCV) sino también en el curso de la de la patología y en la respuesta al tratamiento (8310). Dichas patologías comparten un proceso inmune, crónico y sistémico, motivado crecimiento y tumefacción de la membrana sinovial. La consecuencia principal de esta inflamación es la disrupción estructural, la deformidad esquelética y la invalidez.

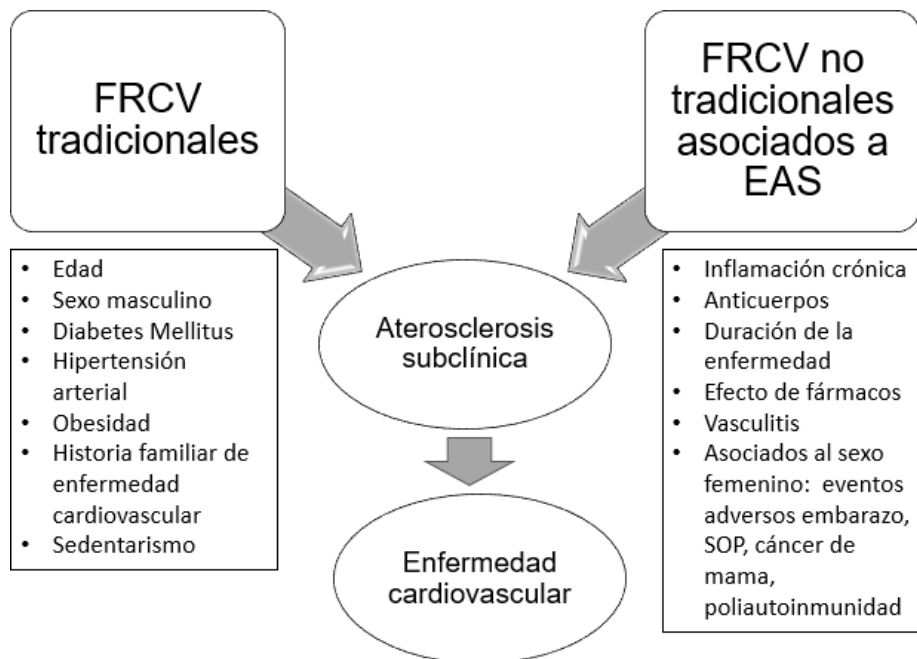
Hoy se sabe que el tejido graso, se comporta como tejido inflamatorio y se relaciona con incrementos del riesgo de patologías del metabolismo,, neoplásicas y cardiovasculares (11,12). La liberación de mediadores inflamatorios por el tejido graso, tendría gran relevancia en la patogenia de enfermedades inflamatorias y contribuiría al inicio y persistencia de la sintomatología (11). En los estados de hiperadiposidad, existe un cambio conformacional de la grasa que se caracteriza por hipertrofia y activación de los

adipocitos con emisión de cuantiosas de moléculas intermediaras solubles proinflamatorias (adipoquinas) como la leptina y la resistina, los cuales conllevan a la activación de las células del sistema fagocito mononuclear. Así mismo, los adipocitos son responsables de la presencia de otras citoquinas proinflamatorias como la quemerina, la proteína transportadora del retinol-4, la lipocalina, el factor de necrosis tumoral TNFa, la interleuquina 6 (IL-6) y la interleuquina1 (IL-1). Estas últimas son esenciales para el desarrollo de inflamación crónica y proliferación del tejido sinovial que dará lugar a una destrucción local articular (13).

El mayor RCV observado en la AR se atribuye a una mayor prevalencia de los FRCV tradicionales y al papel de la inflamación sistémica. El estado inflamatorio crónico parece tener un efecto aditivo con los FRCV tradicionales (1,14). Los aumentos de proteína C reactiva en pacientes con y sin AR se han asociado con morbimortalidad cardiovascular (15), mientras que un mejor control de la enfermedad con fármacos inmunosupresores como anti-TNFa o metotrexato se asocia con disminución del RCV (16). La disfunción endotelial desencadenada por las citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNFa, estarían implicadas en el mecanismo del desarrollo de una arteriosclerosis acelerada (5).

Entre los FRCV tradicionales se incluyen el hábito tabáquico, la diabetes mellitus y la hipertensión (figura 1). Estos factores son poco prevalentes en la población pediátrica, a diferencia de la obesidad, que ha tenido un crecimiento alarmante en los últimos años como consecuencia de los nuevos hábitos de vida. La obesidad entre niños, adolescentes y adultos se ha convertido en uno de los mayores problemas del siglo XXI, en términos de salud pública Especialmente la obesidad infantil ha aumentado notablemente en las 3 últimas décadas y tiene graves consecuencias para la salud por asociarse a comorbilidades en edad temprana (hipertensión, dislipemia, resistencia a la insulina, esteatosis hepática y complicaciones psicosociales), así como importantes gastos en atención sanitaria (17). Algunos estudios alertan de que este aumento es aún mayor en los niños y adolescentes con AIJ (18), debido a la menor actividad física por el dolor y la discapacidad o el uso de tratamientos como los corticoides de forma prolongada.

Figura 1: Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales asociados a artritis inflamatorias y enfermedades autoinmunes sistémicas.



EAS: enfermedades autoinmunes sistémicas; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; SOP: Síndrome de ovario poliquístico.

Por lo tanto, el estudio del tejido adiposo tendría un doble interés, ya que supondría un factor de riesgo tradicional, además de tener un gran protagonismo en el origen y desarrollo de las artritis inflamatorias por su rol en la inflamación y la autoinmunidad (19). Estudios en AR han objetivado que a igualdad de índices de masa corporal, los pacientes con AR tendrían más tejido graso que sus controles sanos (20). Esto suscita gran interés por conocer la implicación del tejido adiposo como tejido inflamatorio en la AIJ.

Arsernaki et al. (4) observaron en niños con formas sistémicas de AIJ cambios arteriales precoces, y recomendaron incluir la monitorización de los FRCV en el seguimiento de estos pacientes con una atención integral que incluyese modificación de su estilo de vida y el uso de terapias antiinflamatorias con seguridad cardiovascular. Por otra parte, Aranda et al. (5) objetivaron en adultos jóvenes con AIJ en remisión, signos subclínicos de inflamación y riesgo de enfermedad cardiovascular manifestados por un aumento significativo de los niveles de citoquinas inflamatorias incluidas TNF α , IL-6 e IL-1 3 en comparación con los controles sanos. También se halló en este último trabajo un aumento

significativo de adipoquinas (visfatina y resistina) al igual que en pacientes con AR (21), lo que sugiere una alteración en el tejido adiposo. Estos resultados pondrían de manifiesto que la inflamación prolongada, incluso de bajo grado, originarían alteraciones en el tejido adiposo de los pacientes con AIJ, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular. Igualmente, se incrementaron las moléculas relacionadas con la disfunción del endotelio vascular, lo que sugiere una activación de este. (5)

Castañeda et al. (14) consideraron esencial la identificación temprana de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad inflamatoria articular, con un abordaje multidisciplinar encaminado al control estricto de los FRCV clásicos, junto con la reducción de la actividad inflamatoria articular para poder disminuir los eventos cardiovasculares. La combinación de obesidad, inflamación y sedentarismo podrían tener un efecto aditivo en los pacientes con AIJ, con importante repercusión a nivel de resultados en salud que podrían estar implicados en un RCV precoz, así como en la patogenia y control de la enfermedad inflamatoria articular.

Según la evidencia existente sería recomendable que los profesionales implicados en la salud de los niños y jóvenes con AIJ considerasen el control de los FRCV, en especial el control de la obesidad como una parte más de su rutina, y que este control perdurase en su vida adulta (1).

1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

1.1. Definición de artritis idiopática juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ) engloba a un grupo diverso de patologías inflamatorias que tienen la artritis como manifestación clínica común, asociada a una clínica sistémica variable. Estas manifestaciones sistémicas abarcan desde la fiebre, megalias, rash y adenopatías propias de la AIJ sistémica, la presencia de uveítis, común en varios tipos de AIJ, la presencia de psoriasis, dactilitis, entesitis o dolor lumbar, característicos en la AIJ psoriásica o la AIJ artritis-entesitis o la clínica sugestiva de AR con afectación de pequeñas articulaciones de las manos, propia de la AIJ poliarticular FR/ACPA positivo. Se distinguen distintos subtipos o categorías según su forma de presentación clínica, predisposición genética y evolución. La definición actual incluye a todas aquellas artritis que comienzan en menores de 16 años de edad, sin una etiología conocida y persista al menos seis semanas. Nos referimos a una patología que requiere, un diagnóstico clínico

y que precisa el descartar otras patologías. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, cancerígenos, trastornos musculoesqueléticos mecánicos y enfermedades del colágeno y conectivopatías (22324). Existe una propuesta de una nueva definición ampliándose el rango de edad a menores de 18 años, manteniéndose el criterio de exclusión de otras patologías y la necesidad de persistencia de la artritis más de 6 semanas (25). En la tabla 1 se detalla las diferencias entre la definición actual y la nueva propuesta, mientras que en la tabla 2 se especifican las patologías con las que se requiere realizar el diagnóstico diferencial.

Tabla 1. Diferencias en la definición de artritis idiopática juvenil

DEFINICIÓN	ACTUAL (ILAR)	PROPUESTA (PRINTO)
Edad de inicio	Menos de 16 años	Menos de 18 años
Duración de la enfermedad	Más de 6 semanas	Más de 6 semanas
Presencia de artritis	Sí	No

Abreviaturas: International League of Associations for Rheumatology.

Tabla 2. Exclusiones en el diagnóstico de artritis idiopática juvenil

	EXCLUSIONES EN EL DIAGNÓSTICO DE AIJ
Artritis infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterianas (tuberculosis, Brucella) • Víricas • Micóticas. • Enfermedad de Lyme.
AIJ Oligoarticular	<ul style="list-style-type: none"> • Salmonella • Yersinia enterocolítica • Chlamydia • Campylobacter • Fiebre reumática y artritis postestreptocócica

Enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia • Linfoma • Hemofilia • Drepanocitosis
Enfermedades neoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> • Histiocitosis • Neuroblastoma
Enfermedades del tejido conectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico • Dermatomiositis • Esclerodermia y síndromes asociados • Enfermedad mixta del tejido conectivo • Enfermedad de Sjögren • Panarteritis nodosa (PAN) • Enfermedad de Kawasaki • Granulomatosis con poliangeítis • Enfermedad de Behçet
Trastornos osteoarticulares no inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> • Epifisiolisis • Osteocondrosis • Distrofia simpática refleja • Traumatismos
Enfermedades Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Mucopolisacaridosis • Artropatía diabética
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Síndromes de fiebre periódica • Enfermedad de Castelman • Urticaria vasculitis

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

1.2. Criterios diagnósticos y de clasificación

Los primeros datos de la enfermedad se remontan a finales de siglo XIX donde cabe destacar las aportaciones de un médico británico que describió 22 casos de niños con una

patología articular semejante a las artritis del adulto, pero con un componente sistémico, que pasaría a denominarse enfermedad de Still. Actualmente la enfermedad de Still en niños corresponde a lo que conocemos como AIJ sistémica. En los años 70, el *American College of Rheumatology* (ACR) denominó a la patología articular en niños artritis reumatoide juvenil, para resaltar las similitudes con la artritis reumatoide; y, por otro lado, la *European League Against Rheumatism* (EULAR) la denominó artritis crónica juvenil para hacer hincapié con la evolución crónica de la enfermedad. Se establecían así diferentes nomenclaturas y criterios de clasificación a uno y otro lado del Atlántico, que finalmente serían unificadas por la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) bajo el término de artritis idiopática juvenil. De esta forma, se estableció una única clasificación, aceptada internacionalmente, vigente en la actualidad y reevaluada años más tarde en dos ocasiones (i.e. Durban 1997, Edmonton 2001). Basado en opinión de expertos se estableció una clasificación en 6 categorías mutuamente excluyentes (Tabla 3).

La clasificación actual ILAR de AIJ ha originado un gran avance en el conocimiento de la enfermedad, ha conseguido grupos y entidades más homogéneos, lo que ha mejorado el enfoque terapéutico y el diagnóstico. Además favorece la realización de estudios y ensayos clínicos (22). Actualmente esta clasificación ha sido de nuevo revisada por *Paediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) ya que el número de articulaciones que se presentan inflamadas al inicio de la enfermedad no parece que sea la mejor manera de clasificarlas. En este sentido, cada día se pone más de manifiesto que algunas categorías aparentan ser homogénea en mayor o menor grado, pero otras son no homogéneas y debería mejorarse su definición. Existen categorías que comparten similitudes con enfermedades inflamatorias del adulto y que podrían corresponder a formas de debut precoz de dichas enfermedades. Así la AIJ sistémica tendría su equivalente en el adulto en la enfermedad de Still del adulto, la poliartritis con factor reumatoide (FR) positivo representaría a la AR FR positivo del adulto y la artritis relacionada con entesitis sería una forma de espondiloartritis indiferenciada. En contraste a estas categorías, existiría una forma común, incluida actualmente en varias categorías, y que se caracteriza por un debut temprano, de predominio en niñas y con gran tendencia a desarrollar uveítis. Este último sería un subgrupo propio de la edad pediátrica, que no tendría equivalencia en el adulto. La nueva clasificación, pendiente de validar, se basa evidencia científica, en función de manifestaciones clínicas y pruebas analíticas que

diferenciaría las formas de artritis crónicas que son propias de la infancia de aquellas que suponen un debut precoz de una enfermedad que también vemos en los adultos (Tabla 4) (25).

Tabla 3. Clasificación de la artritis idiopática juvenil (Edmonton 2001) (22)

SUBTIPO AIJ	DEFINICIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*
AIJ sistémica	Artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida por fiebre de al menos dos semanas de duración, que se documenta a diario durante al menos tres días, acompañada de uno o más de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Exantema eritematoso evanescente. 2. Linfadenopatía generalizada. 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia. 4. Serositis. 	a, b, c y d
AIJ Oligoarticular	Artritis que afecta cuatro articulaciones o menos durante los primeros seis meses de evolución Existen dos subcategorías: <ol style="list-style-type: none"> 1. AIJ oligoarticular persistente: no afecta a más de cuatro articulaciones durante todo el curso de la enfermedad. 2. AIJ oligoarticular extendida: afecta a más de cuatro articulaciones después de los primeros seis meses de enfermedad. 	a, b, c, d y e
AIJ Poliarticular con factor reumatoide negativo	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. La determinación de factor reumatoide es negativa.	a, b, c, d y e

AIJ Poliarticular con factor reumatoide positivo	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. La determinación de factor reumatoide es positiva en al menos dos ocasiones separadas tres meses entre sí en los primeros seis meses de enfermedad.	a, b, c, e
AIJ Psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes: 1. Dactilitis. 2. Punteado ungueal u onicolisis. 3. Psoriasis en un familiar de primer grado.	b, c, d y e
Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes: 1. Presencia o antecedentes de dolor sacroilíaco y/o de dolor lumbosacro de características inflamatorias. 2. Presencia del antígeno HLA-B27. 3. Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón. 4. Uveítis anterior aguda (sintomática). 5. Antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado.	a, d y e
Artritis indiferenciada	Artritis que, o no cumple criterios de ninguna categoría, o los cumple en dos o más de las categorías expuestas.	

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

* CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

a) Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado.

- b) Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón HLA-B27 positivo.
- c) Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado.
- d) Presencia de factor reumatoide IgM en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí.
- e) AIJ sistémica en el paciente.

Tabla 4. Propuesta reclasificación (PRINTO) (25)

SUBGRUPOS AIJ	DEFINICIÓN
A. AIJ sistémica	<p>Fiebre de origen desconocido (exclusión de infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o monogénicas autoinflamatorias) diaria, durante 3 días consecutivos y recurre al menos a las 2 semanas (debe alcanzar g 39°C y descender a f 37 °C) acompañada de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores.</p> <p>- <u>Criterios mayores:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rash eritematoso evanescente. 2. Artritis <p>- <u>Criterios menores:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. adenopatías generalizadas y/o hepatomegalia y/o esplenomegalia 2. Serositis. 3. Artralgias durante al menos 2 semanas (en ausencia de artritis) y 4. Leucocitosis g 15.000 mm³ con neutrofilia.
B. AIJ FR positivo	Artritis de 6 o más semanas y 2 test positivos para el FR separados al menos 3 meses o al menos un test positivo para anticuerpos antipéptido citrulinado.

C. AIJ relacionada a entesitis/espondilitis	Artritis periférica y entesitis o artritis o entesitis más dolor lumbar inflamatorio g 3 meses y sacroilitis en prueba de imagen, o artritis o entesitis junto a 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Dolor sacroilíaco. - Dolor lumbar inflamatorio - HLAB27 positivo - Uveítis anterior aguda (sintomática) - Historia de espondiloartritis en familiar de primer grado
D. AIJ ANA positivo de inicio temprano	Artritis de g 6 semanas de duración e inicio a edad temprana (f 6 años de edad) y la presencia de 2 determinaciones por inmunofluorescencia de ANA g 1/160, separados al menos 3 meses. <u>Exclusiones:</u> <ul style="list-style-type: none"> - AIJ sistémica - AIJ poliarticular FR positivo - AIJ relacionada con entesitis/espondilitis.
E. Otras AIJ	Artritis g 6 semanas de evolución y que no reúne criterios para las categorías A-D.
F. AIJ sin clasificar	Artritis de g 6 semanas de evolución, que reúne criterios de más de una categoría A-D.

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

1.3. Epidemiología

Se estima una incidencia global de AIJ entre 1,6 y 23 casos por 100.000 niños. No se ha descrito predominancia por ningún país o continente, aunque gran parte de los estudios están llevados a cabo en Europa y Norte América. En una revisión sistemática de 33 trabajos se estableció una incidencia de 8,3 por 100.000 niños caucásicos según criterios ACR, EULAR e ILAR.

En nuestro país, los estudios de incidencia y prevalencia de AIJ son muy pocos y todos ellos han tenido lugar en regiones específicas de nuestro país. En estos estudios señalan una incidencia que oscila entre 3,5 (26) y 6,9 (27) casos/100.000 niños con una edad inferior a 16 años, y una prevalencia que va de 39,7 (27) a 51,4 (26) casos/100.000 personas de menos de 16 años/año.

Las incidencias estimadas por subtipos de AIJ serían 4,5; 0,5; 0,7; 0,5; 2,0 y 0,4 por 100.000 niños, para los subtipos oligoartricular, poliartritis FR positivo, poliartritis FR negativo, AIJ de inicio sistémico, espondiloartritis incluyendo AIJ artritis-entesitis y artritis psoriásica respectivamente. Por tanto, la AIJ oligoartricular parece ser la categoría más común y la AIJs la menos frecuente.

En cuanto al género, existe una predisposición femenina en general con una ratio de 0,57:1 niños respecto a niñas. Aunque en algunos subtipos como la AIJ artritis- En la mayoría de categorías, predomina el sexo femenino, excepto en la AIJ sistémica en las que no existe diferencias en el número entre niños y niñas, tan sólo en la AIJ tipo ARE, existe una tendencia mayor a favor del sexo masculino.

La prevalencia total estimada es de 32,6 por 100.000 niños caucásicos. Gran parte de los trabajos están realizados en habitantes caucásicos. Cuando se analizan los diferentes subtipos de AIJ, existe una mayor representación de la poliartritis FR positivo en población nativa Americana y Afroamericana; y mayor presencia de AIJ artritis-entesitis en el este Asiático (28).

1.4. Etiopatogenia

La epidemiología y patogenia de la AIJ se complica por el hecho de que son varias enfermedades muy heterogéneas y con grandes diferencias en el fenotipo, lo que hace pensar que existen diferentes fundamentos subyacentes en su fisiopatología (tabla 5) (29). Se observa que en subtipos como las AIJ oligoarticular y poliarticular predominan los trastornos en la inmunidad adquirida, característico de los procesos autoinmunes, en contraste con la AIJs, que se considera un trastorno autoinflamatorio con implicación de la inmunidad innata.

- Como en otras enfermedades reumáticas se observa que hay niños genéticamente predispuestos y parece tener un origen multifactorial. Las distintas manifestaciones clínicas muestran diversos patrones de herencia no mendeliana, y la interacción de numerosos genes proporciona el sustrato genético a partir del cual se desarrollaría la enfermedad (30). Las infecciones se consideran los factores ambientales más determinantes entre todos los factores implicados, (31,32), basándose su intervención en la hipótesis del mimetismo molecular.

Tabla 5. Diferencias patogénicas en AIJ

	AIJ SISTÉMICA	AIJ OLIGO/ POLIARTICULAR	AIJ ARTRITIS- ENTESITIS/PSORIÁSICA
Inmunidad	Innata	Adaptativa	Adaptativa
Principal célula patogénica implicada	Fagocitos	Linfocitos T CD4 +	Linfocitos T CD8 +
Mecanismo	Activación anómala fagocitos	Desequilibrio entre células Th1/Th17 y células T reguladoras Fallo tolerancia a autoantígenos	Activación CD8

Mediadores	Aumento de IL-1, IL-6 e IL-18 Aumento de proteínas proinflamatorias S100	Aumento de citocinas proinflamatorias, interferón y e IL-17	TNF-a
<Asociación genética	No asociación con genes HLA Asociación con polimorfismo con genes il-6 y del factor de inhibición del macrófago	Asociación con genes HLA (HLA-2, oligoarticulares, HLA-DRB1, poliarticulares con FR negativo, HLA-DR4, poliarticulares con FR positivo)	Asociación con genes HLA (HLA-B27) Asociación con polimorfismo en gen del receptor IL-23

Tomada de: Urbaneja E, Solis Pediatr Integral. 2017; XXI: 170-82

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

Predisposición genética

La influencia de los genes del sistema mayor de histocompatibilidad, se pone de manifiesto al encontrar varios pacientes dentro de una misma familia . Se han descrito numerosas asociaciones con los antígenos HLA, entre ellas HLA-A2, HLA-DRB1*11, -DRB1*08 y -DPB1*02 con las categorías de AIJ oligoarticular y poliarticular FR negativo, y de HLA-DR4/DR14 con la AIJ poliarticular FR positivo (27). Esta influencia genética es menor , en la AIJs aunque los últimos años se ha descrito una asociación con HLA-DRB1*04 y HLA-DQB1*04 (27). Fuera del complejo mayor de histocompatibilidad, también se ha relacionado esta enfermedad con polimorfismos en genes de la IL-6 y del factor inhibidor de macrófagos (30), considerándose por tanto una enfermedad autoinflamatoria poligénica con participación del sistema inmune innato.

Citoquinas y mediadores proinflamatorios

AIJ formas oligoarticular y poliarticular

La alteración en el equilibrio entre las células T efectoras y las reguladoras da lugar a la pérdida de tolerancia a los autoantígenos. Asimismo, los linfocitos T activados propios del sistema inmunitario adquirido inducen la activación del sistema inmune innato y hacen participar a neutrófilos, macrófagos y sinoviocitos (31). Así, se incrementa de forma significativa la producción y liberación de más mediadores inflamatorios, IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF α) (26). Los fármacos antiTNF α son tan eficaces en esta patología por el bloqueo de dichos mediadores. La participación de la inmunidad innata explica la buena respuesta de este grupo de pacientes al tratamiento con fármacos que bloquean el TNF α (32).

AIJ sistémica

Desde que empieza el proceso inflamatorio se produce una estimulación de los fagocitos de forma preferente, que liberan interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-18) y proteínas proinflamatorias (S100A8, S100A9 y S100A12) (33).

A diferencia del mecanismo de transporte intracelular clásico, estas moléculas utilizan una vía de secreción diferente. Se cree que la inflamación sistémica se produce por la pérdida de control de esta vía alternativa (33). La AIJ comparte características clínicas con las enfermedades autoinflammatorias como fiebre, adenopatías, megalias, elevación de RFA, debido a la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-18 y proteínas S-100. Además, se ha comprobado que la IL-1 es la citoquina efectora fundamental en la AIJ, actuando a nivel de la médula ósea (responsable de la neutrofilia), el centro termorregulador (fiebre) y las células endoteliales (exantema). Además, favorece la secreción de IL-6, cuyos niveles se encuentran elevados en estos pacientes, tanto en sangre como en la sinovial, y se han relacionado con manifestaciones como la fiebre, trombocitosis, anemia, elevación de reactantes de fase aguda, retraso del crecimiento, destrucción articular y osteopenia (34) (figura 2). Los fármacos inhibidores de la IL-1 y la IL-6, son la base del tratamiento de la AIJ (35,36). Por otro lado, los niveles de IL-18, otra citoquina que contribuye a perpetuar el proceso inflamatorio por un mecanismo de retroalimentación, se han postulado como predictores del desarrollo de síndrome de activación macrofágica (SAM) (37,38), que es la complicación más grave

de esta forma de AIJ. Las proteínas S-100, son una familia de proteínas que se expresan en los granulocitos, monocitos y macrófagos durante la activación del sistema inmune innato con efectos proinflamatorios. La unión de la proteína S100 (o proteínas MRP; myeloid related proteins) al receptor TLR4 induce la expresión de TNF α . Estas proteínas MRP se han propuesto como marcador de actividad y de respuesta terapéutica en la AIJs, así como de herramienta diagnóstica en el estudio de la fiebre de origen desconocido. Los niveles de las proteínas MRP8/14 serían significativamente mayores en la AIJs que en infecciones, enfermedades linfoproliferativas o personas sanas (39,40). La IL-18 es miembro de la familia IL-1, regula a los macrófagos y permite liberación de citoquinas por los neutrófilos. Los niveles de IL-18 son significativamente mayores en la AIJs respecto a la AIj oligo y poliarticular y parece puedan predecir el desarrollo de SAM. La mayor comprensión de la patogenia, con la interacción entre IL-18 con el interferón y la mayor comprensión de los inmunofenotipos, abre las puertas a nuevas moléculas en el tratamiento como inhibidores de quinasas y bloqueo de interleuquina-18 o IFN γ (41). La IL-37, que forma parte de la superfamilia IL-1, se ha observado que se expresa en células mononucleares de pacientes con AIJs y se relacionaría con la actividad de la enfermedad y la producción de citoquinas proinflamatorias (42).

Figura 2. Fisiopatología de la AIJs. Efectos de la IL-1 y IL-6 sobre los órganos diana

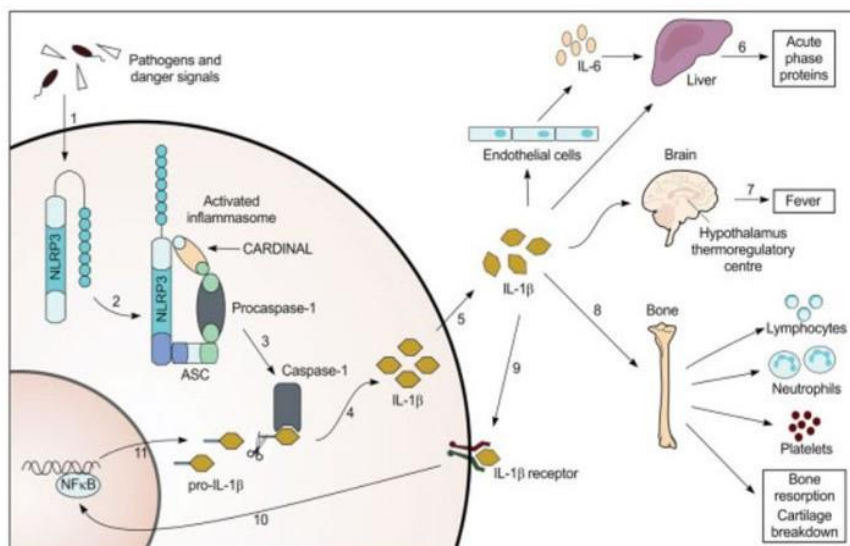


Imagen extraída de: Lachmann H.J et al., *Arthritis Rheum.* 2011, 63: 314324 (34)

1.5. Tratamiento

El tratamiento precoz e intensivo, con la incorporación de las terapias biológicas, ha supuesto un avance o en el tratamiento a corto y largo plazo en la AIJ. Se recomienda el control de la enfermedad lo más precozmente posible, conseguir un crecimiento y desarrollo adecuados y evitar las secuelas.

Opciones terapéuticas

- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*: Forma parte del manejo inicial permitiendo un control sintomático aunque sin llegar a modificar el curso natural de la enfermedad (43) Utilizados e durante el diagnóstico y en las reagudizaciones de la patología.
- *Corticoides sistémicos*: Son eficaces y seguros si son empleados en periodos cortos, aunque su uso prolongado, posee múltiples efectos secundarios como hipertensión arterial, obesidad, osteoporosis y talla baja entre otros. Se suelen utilizar por vía oral (prednisona/prednisolona) o intravenosa en forma de pulsos (metilprednisolona). La dosis va a depender del subtipo de AIJ y de la gravedad de las manifestaciones, oscilando entre 0,2-0,5 mg/kg/día en las formas oligo/poliarticulares (43) y en la AIJs, especialmente cuando existen complicaciones como el SAM (44) en pulsos de 30 mg/kg/día *Infiltraciones intraarticulares*: muy empleada en las formas oligo/poliarticulares evitando así el uso de los corticoides sistémicos, y evitando por tanto los efectos secundarios de estos. Se recomienda, intentar no emplear más de 3 veces al año para evitar daño sobre el cartílago de crecimiento (43).
- *Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)*:
 - Sintéticos convencionales (FAMEsc): El metotrexato (MTX) (45) es el FAMEsc por excelencia, es un antagonista del ácido fólico ampliamente utilizado. Se considera el fármaco de primera línea, ampliamente utilizado en AIJ. Se administra semanalmente a dosis bajas con una eficacia ampliamente demostrada. La dosis se calcula en función de la superficie corporal; se recomienda entre 10-15 mg/m²/semana, y su incremento no aporta beneficios, pero sin embargo aumenta toxicidad. Cuando la actividad inflamatoria articular se asocia a otros signos de mal pronóstico, como puede ser la afectación de tobillos o la uveítis, se recomienda el inicio a una dosis de 15 mg/m² (46,47). Con frecuencia los niños presentan mala tolerancia gastrointestinal con náuseas y vómitos, y esto puede provocar la disminución

de dosis, cambio en la posología de administración del tratamiento o incluso su suspensión. El segundo efecto adverso más frecuente es la hepatotoxicidad, por lo que se realiza controles analíticos frecuentes. La toxicidad pulmonar o hematológica es anecdótica. Cuando se utiliza metotrexato a dosis altas ejerce un efecto antiproliferativo. Sin embargo, a dosis bajas tiene una acción predominante antiinflamatorio. Aunque en los pacientes con AIJ oligoarticular extendida y poliarticular es un tratamiento eficaz en un gran número de pacientes, en los pacientes con AIJs puede no ser igual de efectivo (48). Se han descrito algunos factores asociados a una mala respuesta: discapacidad funcional, inflamación sistémica, el dolor, la ausencia de ANA y la artritis activa del carpo (49). En el manejo de los pacientes con AIJ, Se encuentran disponibles otros FAMEsc como la leflunomida (inhibidor de la síntesis de la pirimidina) o la sulfasalazina, aunque es más limitada su experiencia en niños (43).

- Biológicos (FAMEb): Estos tratamientos han supuesto una transformación en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en general, concretamente en la AIJ, ya que modifican su patogenia. En la tabla 6 se recogen los FAMEb más utilizados actualmente en AIJ, así como sus indicaciones y efectos secundarios.

Tabla 6. FAMEb empleados en artritis idiopática juvenil

FÁRMACO		DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
	Etanercept	0,8 mg/kg/sem Subcutáneo	AIJp y AIJo extendida en > 2 años Artritis psoriásica y ARE en > 12 años	

Anti-TNF α	Adalimumab	<p>AIJp y ARE:</p> <p>< 30 kg: 20 mg/2 sem</p> <p>> 30 kg: 40 mg/2 sem</p> <p>Uveítis*¹:</p> <p>< 30 kg: 20 mg en sem 0,1 y después alternas</p> <p>>30 kg: 40 mg en sem 0,1 y después alternas</p> <p>Subcutáneo</p>	<p>AIJp en > 2 años y</p> <p>ARE en > 6 años</p> <p>Uveítis asociada a AIJ > 2 años</p>	<p>Reactivación TB,</p> <p>susceptibilidad a infecciones</p>
	Golimumab	<p>< 40 kg: 30 mg/m²/mes</p> <p>> 40 kg: 50 mg/mes</p>	<p>AIJp en > 2 años</p>	
Anti-IL-1	Anakinra	<p>1-5 mg/kg/ día</p> <p>Subcutáneo</p>	<p>AIJs en > 8 meses y peso corporal > 10 kg</p>	<p>Reacción local en lugar de inyección, cuadro pseudo-gripal, neutropenia, susceptibilidad infecciones</p>
	Canakinumab	<p>4 mg/kg/ 4 sem</p> <p>Subcutáneo</p>	<p>AIJs en > 2 años</p>	<p>Neutropenia, hipersensibilidad, toxicidad hepática transitoria.</p>
	Tocilizumab	<p>AIJs:</p> <p>< 30 kg: 12 mg/kg/2sem</p>	<p>AIJs y AIJp en > 2 años</p>	<p>Neutropenia, aumento de</p>

Anti- IL-6		> 30 kg: 8 mg/kg/2sem AIJp: < 30 kg: 10 mg/kg/4sem > 30 kg: 8 mg/kg/4sem Intravenoso		transaminasas e infecciones
Abatacept (Modula coestimulación linfocitos T- CTLA4 Ig)		Intravenoso: 10 mg/kg/dosis 0,2, 4 sem y cada 4 sem	AIJp en > 6 años	Infecciones
Secukinumab				
Tofacitinib				
* ¹ Se puede administrar dosis de carga de 40 mg en < 30 kg y de 80 mg en > 30 kg en semana 0				
AIJp: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular; AIJo: Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular, AIJs: Artritis Idiopática Juvenil Sistémica; Sem: semana; TB: tuberculosis; ARE: artritis relacionada con entesitis.				

En los últimos años, se ha producido un gran avance en el arsenal terapéutico de la AIJ . Actualmente tenemos disponibles nuevas alternativas terapéuticas como es la aprobación de Tofacitinib (50,51), igualmente el uso de Secukinumab, Golimumab iv (52354), Ustekinumab (antiIL12/23) (55) o Baricitinib (56,57).

Rehabilitación

Parece existir un efecto beneficioso del ejercicio y entrenamiento físico sobre la modelación de la actividad inflamatoria en los niños con AIJ. Esto supone una mejoría de los síntomas clínicos, de dolor, tumefacción y disminución del rango de movilidad articular. Esta mejoría podría estar mediada por la acción de la IL-6, procedente de la musculatura (58).

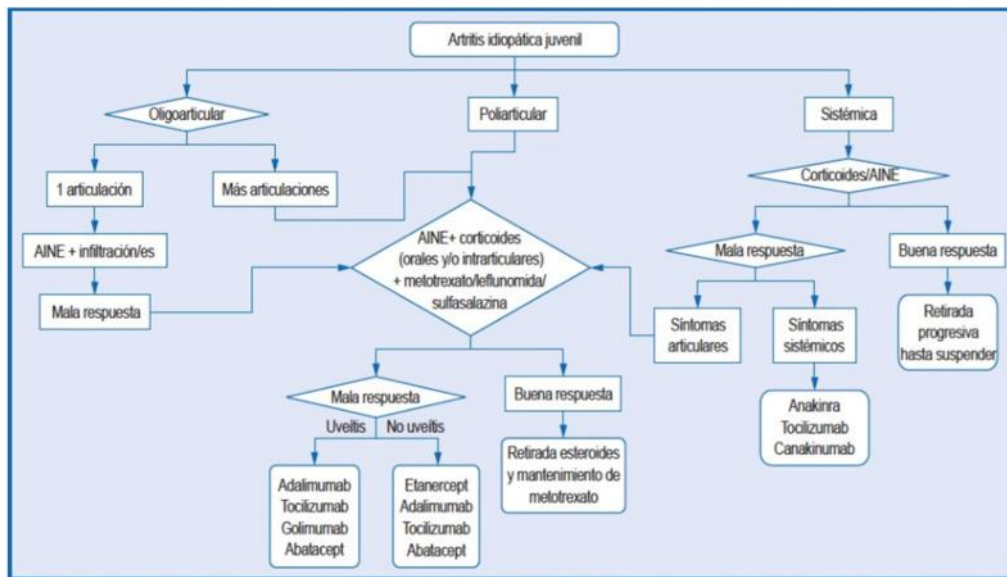
Estrategias terapéuticas

En 2011 se publicaron unas recomendaciones ACR para el tratamiento de la AIJ (59). Estas recomendaciones están basadas en la evidencia y en opiniones de expertos. En un principio, se definieron 5 categorías de tratamiento no coincidentes con la clasificación ILAR, pero que sí reflejaban situaciones comunes en la atención clínica. No obstante, en el año 2013 se actualizaron con dos algoritmos terapéuticos distintos según la existencia o no de signos sistémicos (60). En ambos algoritmos, las opciones terapéuticas están determinadas por la evaluación integral del médico y por el número de articulaciones afectadas (ya sea superior o inferior a 4). Además, en el año 2012, la Alianza de Investigación en Artritis Infantil y Reumatología (CARRA, por sus siglas en inglés) publicó un acuerdo sobre el tratamiento de la AIJ que presenta 4 planes estandarizados de tratamiento, que comienzan con el uso de corticosteroides sistémicos, seguidos por la combinación de corticosteroides con metotrexato, anti-TNF, anti-IL-1 y anti-IL-6, respectivamente (61). El objetivo de estas directrices era simplificar la realización de estudios observacionales que comparasen la eficacia de las diversas opciones terapéuticas. Asimismo, el mismo grupo publicó en el año 2014 unas guías sobre el tratamiento de la AIJ poliarticular, en las que se establecieron tres algoritmos terapéuticos diferentes según el momento en que se iniciara el uso de FAMEb (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) (62).

Luego de examinar la bibliografía mencionada y ajustar sus sugerencias para adaptarlas a la práctica clínica, se presenta en la figura 3 una propuesta de algoritmo terapéutico para la AIJ.

En 2018 se llevaron a cabo unas recomendaciones basadas en objetivos, los cuales permiten mejores resultados. En este documento tanto la frecuencia como el momento en que se realizan las evaluaciones de seguimiento varían según el tipo de AIJ y la actividad inflamatoria. De esta forma, se asegura alcanzar y mantener los objetivos (63).

Figura 3. Algoritmo terapéutico según la categoría de AIJ



Modificado de: Díaz-Cordovés Rego G, Avilés Tirado MA, Núñez E. Artritis idiopática juvenil. En: Urda AL, Núñez E, Jurado A. Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. Guía de actuación. 2ª Edición. Ed Panamericana 2017. pág 1092-1103.

1.6. Valoración de la actividad inflamatoria

Con los nuevos avances en el tratamiento de la AIJ se ha conseguido alcanzar la remisión o baja actividad de la enfermedad como objetivo de la enfermedad. De esta forma, se han puesto en marcha herramientas que nos permitan definir de manera precisa el estado inflamatorio de cada paciente. En este sentido, en 2004 se publicaron los criterios preliminares internacionales para la definición de remisión e inactividad, tanto con tratamiento como sin terapia (64). Los criterios de Wallace son utilizados para definir si un paciente con AIJ se encuentra en estado de "enfermedad clínicamente inactiva". Para cumplir con estos criterios, el paciente no debe presentar ninguno de los siguientes; evidencia de artritis activa, fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ, uveítis activa, y los valores de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva deben estar normales. En caso de valores elevados en los reactantes de fase aguda, estos no deben ser atribuidos a la AIJ, si no a otra causa. La evaluación global de la enfermedad realizada por el médico también debe tener la mejor puntuación posible en la escala utilizada. También se definió la "remisión con tratamiento" como la inactividad clínica mantenida durante 6 meses con tratamiento para la AIJ, y "remisión clínica sin tratamiento" cuando el paciente se mantiene inactivo durante 12 meses en ausencia del mismo. En relación con algunas manifestaciones de la AIJ, en el año 2011 se revisaron estos criterios, y se dio una definición de uveítis

clínicamente inactiva para la estandarización de la nomenclatura de uveítis. Así mismo, se añadió la rigidez matutina inferior o igual a 15 minutos como criterio de inactividad (65) (Tabla 7).

Tabla 7. Criterios de Enfermedad Clínicamente Inactiva

Criterios de Enfermedad Clínicamente Inactiva
<ul style="list-style-type: none"> • No evidencia de artritis activa en ninguna articulación. • No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ. • No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo al Grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis. (Menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura). • VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ. • Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice. • Rigidez matutina f15 minutos.
Todos los criterios deben cumplirse.

Extraído de: Wallace et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(7):929336 (65).

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

A pesar de que los nuevos tratamientos empleados para la AIJ han supuesto una mejoría de forma global en la enfermedad, el estado de inactividad clínica es un objetivo exigente y difícil de alcanzar (66). Esto ocurre predominantemente en las formas poliarticulares y sistémicas. Es por esto, que un objetivo más factible sería el estado de "mínima actividad inflamatoria" definido como un punto intermedio entre la remisión clínica y un alto grado de actividad inflamatoria, pero más próximo a la remisión. Este estado se describe en la tabla 8 (67).

Tabla 8. Criterios de Mínima Actividad Inflamatoria para AIJ oligoarticular y poliarticular

	AIJ oligoarticular	AIJ poliarticular
Valoración global de la actividad de la enfermedad por el medico (cm)* ¹	< o = 2.5	3,4
Valoración global del estado general de los padres (cm) * ¹	-	< o = 2,1
Número de articulaciones activas	0	< o = 1

Cada subtipo de AIJ debe cumplir simultáneamente los 3 criterios para ser clasificada como estado de mínima actividad inflamatoria. Además de los criterios descritos arriba, los pacientes con AIJs deben no tener fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia ni linfadenopatía atribuibles a la actividad de la enfermedad.

*¹Medidos en Escala Visual Analógica de 10 cm, donde 0 = Lo mejor y 10 = Lo peor.

Extraído de: Magni-Manzoni S et al. Arthritis Rheum. 2008; 59(8):112037 (67).

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

En el manejo de los pacientes con AIJ, es esencial realizar evaluaciones periódicas del nivel de actividad inflamatoria para el control de la enfermedad, ver la efectividad y seguridad de los tratamientos empleados (68). Actualmente no tenemos un único parámetro que nos indique cual es la actividad inflamatoria global de los diferentes tipos de AIJ. Por esto último, se han desarrollado índices compuestos que tratan de dar una medida resumen de la actividad inflamatoria de la enfermedad. Estos índices de actividad son una combinación de diferentes parámetros individuales que integran varios aspectos de la enfermedad y han demostrado ser útiles tanto para medir la actividad de la enfermedad, como para realizar comparaciones entre grupos y ver la eficacia de las terapias empleadas.

Estos índices compuesto de actividad han sido previamente utilizados en otras artritis inflamatorias crónicas, como en la AR o espondiloartritis (69,70). De esta forma, en 2009 se desarrolló el índice <Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Activity Score= (JADAS), con el objetivo de valorar la actividad inflamatoria en AIJ (71). Este índice se compone de cuatro parámetros diferentes: (1) la valoración global de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico en una escala visual analógica de 0 a 10 cm, (2) también la valoración del niño (o de los padres según la edad del paciente) en relación a su bienestar

general en una escala visual analógica de 0 a 10 cm, (3) número de articulaciones activas y (4) la velocidad de sedimentación globular, utilizando una escala normalizada de 1 a 10 (71).

Actualmente contamos con 3 versiones de JADAS y se diferencian principalmente en el número de articulaciones que evalúan. Estas serían el JADAS10, JADAS27 y JADAS71. El JADAS10 evalúa el número total de articulaciones activas hasta un máximo de 10, independientemente de cuáles sean. El JADAS27, por su parte, incluye la columna cervical, codos, muñecas, articulaciones metacarpofalángicas (de primera a la tercera), articulaciones interfalángicas proximales, caderas, rodillas y tobillos. Finalmente, el JADAS71 evalúa todas las articulaciones excepto la columna lumbar y las sacroilíacas, y fue validado para su uso en la evaluación de la actividad inflamatoria en la AIJ (72). La suma aritmética de la puntuación de las diferentes variables dará un valor de 0-101, 0-57 ó 0-40 para JADAS71, JADAS27 y JADAS10, respectivamente.

Existe también una versión que utiliza PCR en lugar de VSG y ha obtenido la misma sensibilidad (73). El grupo de Consolaro A. *et al.* (74) publicó unos puntos de corte para catalogar la enfermedad en cuatro niveles diferentes: remisión clínica, mínima actividad o síntomas aceptables para padres y pacientes, que establece diferencias según el subtipo de AIJ (Tabla 9).

Tabla 9. Valores de corte de JADAS en función del estado de la enfermedad

Estado de la enfermedad	Todas las AIJ	Oligoartritis	Poliartritis
Inactiva	1	1	1
Remisión clasificada por el médico	2	2	2
Remisión clasificada por los padres	2,3	2,3	2,3
Remisión clasificada por el niño	2,2	2,2	2,2
Mínima actividad inflamatoria	-	2	3,8
Síntomas aceptables por los padres	4,7	3,2/3,5* ¹	5,2/5,4* ¹
Síntomas aceptables por el niño	4	3	4,3/4,5* ¹
* ¹ Punto de corte para JADAS 27/ Punto de corte para JADAS10 y JADAS71			

Extraído de: Consolaro A *et al.* *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2366374 (74)

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

Además, es importante definir qué se entiende por mejoría en la AIJ. En este sentido, el ACR pediátrico ha desarrollado un conjunto de 6 variables para valorar la respuesta al tratamiento:

- Número de articulaciones con artritis activa.
- Número de articulaciones con limitación de la movilidad y dolor.
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el médico (0-10cm).
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el paciente/familia (0-10cm).
- Capacidad funcional valorada mediante el cuestionario *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ).
- VSG.

Esta definición de mejoría se utiliza principalmente en ensayos clínicos y se habla de ACR pediátrico 30/50/70/90 cuando se produce una mejoría del 30%, 50%, 70% o 90% respecto al valor basal en al menos 3 de las 6 variables. Esta definición tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85%.

Recientemente, otros autores (75)(76) La definición de los criterios de mejoría se ha llevado a cabo utilizando el JADAS10 y el JADAS27. Se ha cuantificado el descenso en la puntuación de estos índices en relación al nivel de actividad inicial del paciente, que se clasifica en baja (5-15), moderada (15-25) y elevada (25-40). Después de validar estos puntos de corte en una cohorte independiente de pacientes con AIJ, podrían utilizarse junto con los criterios del ACR, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica para la toma de decisiones.

1.7. Complicaciones y pronóstico

Las complicaciones más frecuentes de la AIJ son:

- *Síndrome de activación macrofágica (SAM)*: es una complicación devastadora de las AIJ. Desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por una actividad prominente de linfocitos T y macrófagos, lo que conduce a una respuesta inflamatoria incontrolada. Clínicamente, se manifiesta por la rápida aparición de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, disfunción hepática, encefalopatía, púrpura, equimosis y sangrado de mucosas. Analíticamente, se caracteriza por citopenias y el aumento de transaminasas, ferritina y triglicéridos.

En 2016 se validaron nuevos criterios para el diagnóstico del SAM en el contexto de las AIJ (77) (Tabla 10).

Tabla 10. Criterios para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJ

Un paciente febril con diagnóstico de sospecha o establecido de AIJs presenta un SAM si cumple los siguientes criterios:
Ferritina > 684 ng/ml
+
Dos de los siguientes:
Plaquetas f 181.000/ml
AST >48 U/L
Triglicéridos >156 mg/dl
Fibrinógeno f360 mg/dl

Extraído de Ravelli A et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3): 5663-76 (77)

AST: aspartato aminotransferasa

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil.

- *Amiloidosis*: actualmente se considera rara (prevalencia < 0,5%) (78), pero es muy a largo plazo, sobre todo en la AIJs. Provoca insuficiencia renal por depósito de amiloide A en el parénquima renal como consecuencia de la actividad inflamatoria mantenida y el tratamiento es el control de la enfermedad de base (79).

- *Retraso del crecimiento*: suelen alcanzar una talla adulta inferior a la población general. Sin embargo, no se han detectado alteraciones en el peso (80). El retraso ponderal puede estar causado por déficit nutricional, actividad de la enfermedad y uso de glucocorticoides sistémicos. Los pacientes con AIJs (hasta 50% de ellos) y poliarticular (11%) serán los más afectados (81).

- *Uveítis*: Las complicaciones más frecuentes secundarias a este tipo de uveítis son: cataratas, queratopatía en banda y glaucoma (46).

- *Osteoporosis*: causado por la actividad inflamatoria y los glucocorticoides.

Se conoce que hasta un 77% de los pacientes llegan a alcanzar la remisión (82,83). Sin embargo, las recaídas al retirar el tratamiento es alta, sobre todo en los que precisaron biológicos (84,85). Esto puede variar en función del tipo de AIJ. Según las distintas series, el 33- 83% en la AIJs (86,87), 43-80% en la AIJ oligoarticular (86,87) y un 12-50% de la AIJ oligoarticular extendida (87,88). En el caso de AIJ poliarticulares, mientras que sólo

el 23% y 52% remiten si son FR negativo (87,89), del 0 al 17% lo hacen si son FR positivas (87,88).

Aunque algunos pacientes con AIJ pueden alcanzar la vida adulta sin presentar actividad clínica, según un estudio reciente realizado en una cohorte nórdica con un seguimiento de 18 años, casi el 60% de los pacientes no logró remisión sin medicación, y el 46% presentaba enfermedad activa en ese momento (90), un 32% desarrollan discapacidad y un 13% daño articular crónico (91). Ello comporta dolor, alteraciones psicológicas y limitaciones en la vida diaria, de ahí la necesidad de un adecuado y precoz control de la enfermedad en la infancia para evitar daños en el futuro.

2. COMPOSICIÓN CORPORAL

2.1. Concepto e importancia

El conocimiento en composición corporal ha ido evolucionando a lo largo de los siglos hasta la actualidad. Hoy en día la investigación se ha centrado en validar los modelos clásicos de composición corporal en poblaciones específicas, realizar análisis de los determinantes genéticos, es decir, fenotipos y genotipos de la composición corporal (92); y también sobre la reactivación del estudio de la dinámica de la composición corporal. (93395).

El término composición corporal se refiere a la cuantificación de los diversos componentes estructurales del cuerpo humano que puede valorarse en los *niveles* atómico, molecular, celular, orgánico-tisular o corporal total (11,96). Desde un punto de vista molecular el cuerpo humano, como el de cualquier otro animal, está compuesto por 4 *componentes* que, ordenados de mayor a menor cuantía, serían el agua, la grasa, las proteínas y los minerales. Entre los distintos niveles y compartimentos existen conexiones bioquímicas y fisiológicas, con asociaciones cuantitativas durante un intervalo de tiempo específico para conseguir un estado estable. Su conocimiento pertenece a una rama de la biología humana que estudia los niveles de composición corporal y sus reglas organizativas, las técnicas de medición y los factores biológicos que influyen en la composición corporal (96).

Su estimación a nivel orgánico-tisular por métodos como IMC, las mediciones de pliegues cutáneos, la medición de circunferencias de cintura-cadera y la bioimpedancia eléctrica, hacen posible la valoración del estado de nutrición, la determinación de la cantidad de reserva energética y de masa muscular con la que cuenta el organismo. Adicionalmente proporcionan una estimación válida del porcentaje de grasa corporal y de los riesgos en salud derivados del exceso de masa grasa (9,11). De todos los componentes, es el estudio del tejido graso en el que se ha centrado la mayor atención, motivado por el reconocimiento claro que el exceso de grasa conlleva a un aumento de morbilidad. También porque es el tejido graso el que experimenta mayores variaciones entre individuos y en el mismo individuo a lo largo del tiempo (97).

El estudio de la composición corporal proporciona importantes aportaciones en práctica clínica y en promoción de la salud. Su conocimiento es una información clave en la valoración funcional del individuo ya que nos permite poder interpretar las adaptaciones que este realiza cuando es sometido a un cambio (e.g. un trasplante, ejercicio), establecer asociaciones con comorbilidades (98), poner en marcha planes estratégicos de salud, maximizar el potencial en salud, además de medir y evaluar con calidad la eficacia de la intervención (93).

Cuando se produce un cambio en el organismo, éste posee un componente estructural pero también morfológico, global y regional. No basta con cambiar la cuantía de un componente, también es importante su distribución; por ejemplo, existe diferencias en el RCV según la presencia de grasa a nivel central o periférico (93). Así mismo, es importante distinguir entre la grasa en general y lo que es tejido adiposo. Incrementos importantes del tejido adiposo visceral se relacionan con el riesgo cardiaco, la diabetes mellitus tipo 2, enfermedad hepática y el cáncer. Niveles elevados de grasa hepática, incrementan el riesgo de enfermedad hepática y diabetes mellitus tipo 2 e incrementos de tejido graso en las extremidades se han relacionado con mayor riesgo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (97).

Los componentes de composición corporal que clásicamente se han analizado han sido la masa grasa y en contraposición la masa muscular, aunque actualmente, se ha ampliado el estudio a otros componentes como son la masa ósea o la masa libre de grasa (MLG) (93). También, por activación nuclear de neutrones y valorando la velocidad de metabolización del nitrógeno, podemos establecer un índice de la masa celular corporal total,

distinguiendo entre tejido magro, muscular y no muscular. La relación de la masa celular corporal con la masa corporal magra se muestra a través de la relación de TBN (medida de proteína corporal total) y TBK (masa celular corporal) (99).

Como hemos mencionado anteriormente, la masa grasa es el elemento de la composición corporal en el que se ha centrado gran parte de la investigación, ya que la obesidad es un problema de Salud Pública considerado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como la nueva epidemia del siglo XXI. Se sabe que un 50-70% de la población en países industrializados sufre sobrepeso, siendo las cifras aún más preocupantes entre los menores (niños y adolescentes), en los que el sobrepeso y la obesidad se ha incrementado de forma alarmante en los últimos años. España tiene una cifra del 16% de obesos y ostenta el segundo lugar en niveles de obesidad infantil de la Unión Europea (más de un 20% de los niños de 10 a 14 años padecen sobrepeso u obesidad) (100). Lo más preocupante es que estos niños tenderán a ser adultos obesos, con alto riesgo de desarrollar las enfermedades y alteraciones asociadas al exceso de peso.

Además, la prevalencia del síndrome metabólico y la obesidad está sufriendo un rápido incremento en todos los grupos de edad. Entre los principales motivos de esta epidemia, destaca la falta de actividad física, en relación con el estilo de vida que se tenía en el siglo XX. El nivel de masa muscular en la infancia y adolescencia ha sido relacionado de forma inversa con los FRCV y este desacondicionamiento muscular parece perdurar en la vida adulta.

2.2. Métodos de estudio de composición corporal

Entre las distintas técnicas para la evaluación de la composición corporal destacan:

- *La antropometría* es un recurso muy sencillo y práctico para estimar la masa corporal aunque realmente no nos da información sobre la composición, que es la manera más precisa de valorar el crecimiento (93). Es un método simple para cuantificar el tamaño y las proporciones del cuerpo midiendo la longitud, el ancho, la circunferencia y el grosor del pliegue cutáneo del cuerpo. Wang et al. (101) valoraron diversas ecuaciones para predecir el porcentaje de grasa corporal con un rango de error estándar de estimación (SEE) de $\pm 3\%$ a $\pm 11\%$ de la medida del criterio; y detectaron que el sexo, la edad, la etnia y el lugar influían en las predicciones antropométricas. Las fiabilidades de predicción son consistentemente más altas para los blancos que para otros grupos étnicos,

y también por sitios axiales que periféricos (bíceps y pantorrillas). La fiabilidad de la antropometría depende de estandarizar el calibre y el sitio de medición, y de la habilidad de medición del antropometrista, que debería presentar una reproductibilidad de $\pm 2\%$ para circunferencias y $\pm 10\%$ para mediciones de pliegues cutáneos. La medición del perímetro abdominal refleja la grasa abdominal con mayor sensibilidad y especificidad que otros índices como la relación cintura/cadera, cintura/talla o índice de masa corporal (102). Se han desarrollado ecuaciones de regresión predictiva mejoradas para el contenido de grasa corporal derivadas de mediciones antropométricas comunes. García et al. (103) observaron que la combinación del grosor de los pliegues cutáneos con medidas de circunferencia y/o amplitud ósea proporciona una predicción más precisa del porcentaje de grasa corporal en comparación con las ecuaciones de pliegues cutáneos establecidas. Pero aún hoy día, el componente más citado y utilizado por la ciencia para la valoración de la composición corporal es el IMC. Éste sigue siendo también el más empleado, para la clasificación en obesidad o sobrepeso, a pesar de no realizar ajustes por edad ni por sexo, siendo su mayor inconveniente el no discriminar si el peso se debe al componente graso o al muscular, y pacientes con una gran proporción de tejido muscular, son erróneamente diagnosticados de sobrepeso. Otra gran desventaja del IMC, es no dar información sobre la distribución grasa (97) y actualmente se considera que ésta tiene mayor repercusión en el RCV, que la adiposidad en general. El estado hormonal, nutricional y el estilo de vida son factores que influyen en la distribución grasa (93).

- *La Bioimpedanciometría (BIA)* es un métodos rápido, no invasivo y seguro. Se realiza con un equipo portátil y es de gran utilidad para estudios de grandes poblaciones porque es rápido, económico y no requiere una gran formación del operador ni una validación cruzada. La naturaleza empírica de la relación entre la resistencia y la reactancia medida por BIA de la composición corporal ha llevado al desarrollo de ecuaciones que traducen los datos brutos en litros de agua corporal o kilogramos de masa libre de grasa o masa grasa. Es posible que estas ecuaciones no se transfieran fácilmente de una población a otra si las poblaciones difieren significativamente en factores importantes de la composición corporal como la edad, la obesidad y la propia enfermedad. Robunenoff et al. (104) revisaron dos grandes estudios utilizando la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) como técnica de validación, y luego comparó los datos con el índice de masa corporal como una estimación alternativa de la grasa corporal. La BIA fue un buen predictor de MLG derivado de DEXA ($r = 0,850-0,880$; $P < 0,001$) y fue superior al

IMC como estimador de grasa corporal. Hofsteenge et al. (105) evaluaron las ecuaciones de predicción de MLG relacionadas con el análisis de BIA en adolescentes obesos (de 11 a 18 años de edad) en comparación con la MLG medida por absorciometría de rayos X de energía dual y determinó que, la ecuación de Gray-FFM parece ser la ecuación más precisa. Pero aun con lo descrito, el 63% no tiene un nivel de precisión aceptable para los adolescentes obesos. Por lo que la medición de DEXA seguiría siendo el método de elección para la MLG en adolescentes obesos. Así mismo, Wells et al. (106) valoraron los distintos métodos de composición corporal en la edad pediátrica, sugiriendo que el uso de BIA en práctica clínica en esta población es limitada ya que presenta un error predictivo alto, que requiere uso de ecuaciones específicas. Para la monitorización de composición corporal de forma individualizada a lo largo del tiempo nos da información sobre la dirección del cambio, pero no de su magnitud ni de los cambios que tienen lugar en la masa muscular.

-La pletismografía por aire: fue valorada por Elberg et al. (107) y establecieron que podría resultar útil para medir los cambios en la adiposidad en los niños, con mejores resultados de los que obtienen con pliegues cutáneos o impedanciometría.

-La absorciometría dual de rayos X (DEXA): se utiliza cada vez más, a pesar de requerir un equipo costoso y no portátil (102). Supone una mayor precisión en la medida del componente proteico y mineral (108), y nos informa de la distribución de la grasa. En comparación con la DEXA, no parece haber un método simple y no invasivo para medir mejor los cambios en el porcentaje de grasa corporal de los niños (107). Es además, un método seguro con un nivel de exposición a la radiación muy bajo (1/10 respecto al de una radiografía de tórax (102). Su validez científica ha sido ampliamente comprobada por diversos autores. Es la herramienta considerada gold standard en el estudio de la composición corporal (109,110). Disponemos actualmente de medidas de referencia en niños y adultos pero hay que tener en cuenta las versiones de software y los factores de corrección por talla (102).

-Recientemente la resonancia magnética cuantitativa promete ser una herramienta poderosa para la evaluación avanzada de la composición corporal. Presenta una buena correlación con DEXA en las mediciones del tejido graso y muscular, excepto en la medición del tejido adiposo visceral. La resonancia magnética es capaz de medir también los volúmenes musculares, la infiltración de tejido adiposo muscular y la grasa ectópica,

en combinación con protocolos de escaneo rápido y herramientas de análisis de imágenes eficientes (12).

En resumen, existen múltiples métodos para valorar la composición corporal, pero hoy consideramos que la DEXA es la que nos proporciona más información sobre la composición corporal.

2.3. Composición corporal en niños y adolescentes

Varios aspectos de la composición corporal, concretamente la cantidad y distribución de masa grasa y masa magra, son considerados importantes resultados de salud en niños. La utilización combinada de diversos métodos de composición corporal nos daría una información más fiable en este rango de edad (106).

La evaluación de la composición corporal en niños y jóvenes es compleja y cambiante. El crecimiento origina cambios cuantitativos en el tamaño corporal, cambios en las proporciones y en las densidades de los distintos componentes, y cambios cualitativos en su composición química (102). Podemos observar cómo desde el nacimiento hasta los 22 años de edad, la densidad de MLG se incrementa de forma regular. La hidratación disminuye desde el 80% del primer año de edad, hasta el 74% a los 20 años y el mineral óseo de la MLG aumenta desde el 3,7% en la niñez hasta un 7% en la edad adulta. El tejido graso es el componente más variable de la composición corporal y puede oscilar entre un 6 a un 60% del total del peso corporal. Diversos estudios apoyan el hecho de que existen tres periodos críticos para el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones: 1) en la gestación, 2) en la primera infancia (de los 5 a 7 años) y 3) en la adolescencia. La obesidad que tiene lugar en estos tres periodos tiene más probabilidad de perdurar en la edad adulta y desarrollar complicaciones.

Los estudios con DEXA no distinguen entre la grasa visceral y subcutánea, pero sí nos dan información por regiones anatómicas, permitiéndonos establecer una aproximación más precisa de la distribución grasa. Aguado et al. (105), realizó un estudio transversal con DEXA en 1.113 sujetos sanos de la comunidad de Madrid (397 varones y 716 mujeres), con el objetivo de establecer diferencias en la distribución grasa por regiones anatómicas según edad y sexo. La edad de los sujetos comprendió desde el nacimiento hasta los 80 años y fueron divididos en 16 grupos en intervalos de 5 años. Se observó que, en los prepúberes de 0 a 10 años, hubo un aumento progresivo de depósito graso en ambos

sexos que tendió a ser superior en las extremidades de las niñas, pero no en las restantes áreas. Hammami et al. (111) objetivaron en estudios con DEXA, que los neonatos varones, presentaban mayor proporción de tejido muscular en relación a la grasa, a nivel periférico, que las niñas de la misma edad. De manera similar, Koo et al. (112) también confirmaron con DEXA la influencia del sexo al nacimiento en la composición corporal. Este se comportaba como un factor predictivo independiente en la proporción que se adquiere de tejido muscular y grasa.

Las diferencias en la composición corporal según el sexo parecen aumentar a lo largo de la infancia. Durante esta etapa, las niñas adquieren una mayor proporción de grasa y una disminución del componente muscular en comparación con los niños de su misma edad. Existen estudios contradictorios sobre la grasa total corporal en la edad prepuberal. Algunos no encuentran diferencias por sexo, mientras que otros observan una mayor deposición de grasa en las niñas con una cantidad similar de tejido muscular que los niños, y otros observan que las niñas tienen más grasa y menos tejido muscular. Estas diferencias pueden deberse a las diferencias en las muestras estudiadas, como la edad, la localización geográfica, la raza, el estado hormonal, la actividad física o el estilo de vida.

En comparación con los niños, las niñas muestran una mayor proporción de grasa, principalmente en la región periférica, que se acentúa a lo largo de la vida y se acompaña de una pérdida acelerada de tejido muscular. Los dos componentes tienden a equilibrarse entre los 51 y los 65 años. En cuanto a la distribución grasa, las niñas presentan una distribución ginoide desde el nacimiento, mientras que los niños, a partir de los 16 años, comienzan a depositar grasa en la región central, con distribución androide. Entre los 11 y los 20 años, los niños alcanzan la mayor proporción de tejido muscular en relación con la grasa. La distribución de grasa también es mayor en el tronco de los niños, con una diferencia significativa a partir de los 16 años.

Estos resultados ponen de manifiesto que el IMC no es un indicador preciso de la obesidad porque no tiene en cuenta las importantes diferencias en la distribución de grasa que se producen con la edad y el sexo. En cambio, la DEXA proporciona información más precisa y permite comprender la compleja relación entre los depósitos grasos, la masa magra y los riesgos de salud asociados con la obesidad.

3. COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA PATOLOGÍA INFLAMATORIA REUMÁTICA DEL ADULTO

3.1 Composición corporal en artritis reumatoide

En muchos de los estudios que analizan la composición corporal en AR el estándar de evaluación ha sido el IMC. El IMC es una herramienta de bajo coste y fácil aplicación, así como la prueba recomendada por la OMS como el estándar de categorización de la composición corporal y estimación de los riesgos a la salud desde el punto de vista poblacional. Sin embargo, su aplicabilidad en los pacientes con AR parece estar en duda (11). Casi dos terceras partes de los pacientes con AR con un IMC normal, han mostrado una disminución de masa magra y un aumento de adiposidad al realizar un análisis de su composición corporal por DEXA. La caquexia reumatoide consiste en la reducción de la masa muscular coincidiendo con la acumulación de tejido graso, dando como resultado un peso normal o levemente aumentado. Los niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias, además de la atrofia muscular por desuso serían los responsables de dicha caquexia reumatoide y de la sarcopenia en la AR (113). Las definiciones actuales de sobrepeso y obesidad por IMC de la OMS subestiman la prevalencia de obesidad en los pacientes con AR (11). Por este motivo, Stavroupulos-Kalinoglu et al. (20) propusieron sustraer 2 unidades a los puntos de corte de los valores de categorización recomendados por la OMS para población sana, en el caso de que el IMC vaya a ser usado como medida en pacientes con AR. Nina Tello-Winniczuk et al. (110) evaluaron la obesidad mediante el IMC y composición corporal por DEXA en 101 pacientes con AR con buen control de la actividad inflamatoria. En este estudio observaron que el IMC subestimó la detección de obesidad en comparación con DEXA, proponiendo un valor de corte de 22 kg/m² de IMC para la detección de la obesidad abdominal.

Así mismo, Ohno et al. (114) llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis sobre la adiposidad y el riesgo de desarrollar AR. En este análisis observaron un RR de 1,17 (IC del 95%: 1,01-1,36) de desarrollar AR por incremento de 5 kg / m² en el IMC; y el RR fue de 1,13 (IC 95%: 1,02-1,25) por aumento de 10 cm en la circunferencia de la cintura.

Book et al. (115) observaron en un estudio controlado con 132 pacientes con AR precoz, que existía una disminución de la masa magra de brazos y piernas tanto en mujeres

($p=0,007$), como en hombres ($p<0,001$). Por otro lado, los pacientes con AR mostraron valores más elevados de IMC ($p = 0,012$), masa grasa total ($p = 0,014$) y la grasa del tronco ($p <0,001$). Por un lado, el aumento de la masa grasa corporal total se asoció con la alteración de la función física medida por HAQ y la duración de la enfermedad en hombres ($p = 0,033$); así como con la actividad inflamatoria por DAS28 en mujeres ($p = 0,011$). Por otro lado, la elevación de la grasa del tronco se asoció con antecedentes de diabetes y enfermedades cardiovasculares en hombres con AR ($p = 0,005$).

En relación a la actividad inflamatoria y su relación con la composición corporal, D. George et al. (116), también analizaron las asociaciones del IMC con los niveles de PCR y la VSG en 2 cohortes de AR en comparación con la población general. En este estudio objetivaron que la obesidad se asociaba con niveles más altos de PCR y VSG en mujeres con AR. Además, esta asociación se relacionó con la masa grasa por DEXA. Las mujeres con AR mostraron un IMC más elevados, que se asoció a niveles de PCR más altos, y esta asociación alcanzó significación estadística en el caso de mujeres con obesidad severa ($P <0,001$ para IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ frente a $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$).

Tanto los factores relacionados con la enfermedad como otros factores, entre los que se incluyen los tratamientos farmacológicos, la actividad física y la nutrición, contribuyen a modificar la composición corporal en la AR. El efecto de los tratamientos farmacológicos, y en particular de los fármacos anti-TNF, sobre la composición corporales controvertido (117).

3.2 Composición corporal en artritis psoriásica

En pacientes con psoriasis y artritis psoriásica (APs) se ha identificado un mayor riesgo de obesidad y a su vez ser obeso aumenta el riesgo de desarrollar una APs. Por otro lado, los pacientes con APs además, presentan mayor riesgo de obesidad que los que tienen psoriasis sin artritis, que los pacientes con AR y que la población general. También en población pediátrica se ha observado que niños y adolescentes con psoriasis cutánea presentan mayor riesgo de síndrome metabólico y sobrepeso. Los pacientes obesos con APs tienen un riesgo disminuido de alcanzar una baja actividad de la enfermedad y, a su vez, una pérdida de peso se ha asociado con baja actividad de la enfermedad en pacientes que inician tratamiento con anti-TNF. Esto puede deberse a una disminución de los mediadores inflamatorios o por cambios de farmacodinamia (en relación al cambio de

volúmenes de distribución) que sufren estos medicamentos, secundarios a la pérdida de peso (8).

La obesidad se considera un predictor del desarrollo de APs especialmente en adultos jóvenes. Los pacientes obesos con psoriasis a los 18 años tienen el doble de probabilidad de desarrollar APs que aquellos con psoriasis e IMC normal (118). Obesidad y psoriasis parecen vinculadas por un mecanismo fisiopatológico común, que se explica por una inflamación crónica y elevación de marcadores inflamatorios a nivel local y sistémico.

A su vez, la obesidad, se asocia a una mayor incidencia (119) y gravedad de la psoriasis, influyendo en la respuesta terapéutica. En una revisión sistemática de la literatura, se concluyó que la obesidad se comportaba como un factor predictivo negativo de la respuesta clínica en pacientes con APs con anti-TNF-alfa (8).

4. COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Las enfermedades inflamatorias crónicas que se desarrollan durante la infancia, como la AIJ, pueden afectar a la composición corporal de los pacientes. Por tanto, el tratamiento de la AIJ requiere no sólo controlar la actividad de la enfermedad, sino también conseguir un crecimiento y desarrollo adecuados para disminuir la comorbilidad a largo plazo (120).

En los pacientes con AIJ se ha observado que a menudo hay retrasos en el crecimiento (121), que van desde una ligera disminución en la velocidad de crecimiento hasta formas severas de baja estatura. La prevalencia de talla baja en la AIJ varía del 10,4 % en niños con enfermedad poliarticular al 41% de pacientes con forma sistémica, mientras que la oligoartritis se asocia principalmente con un crecimiento óseo excesivo localizado de la extremidad que da lugar a disimetrías (122). El retraso del crecimiento (123,125), la disminución de la masa muscular y ósea (126,128) y el déficit nutricional (129,131) han sido complicaciones a largo plazo bien conocidas en la AIJ. Estas han sido descritas sobre todo en aquellos subtipos con mayor carga inflamatoria, como la AIJ poliarticular (132) y sistémica (120,133,134), seguidas por la forma oligoarticular (135). Estas alteraciones se han relacionado con periodos de actividad de la enfermedad, con una menor actividad física (126) y con los tratamientos, sobre todo con el uso de corticoides (124,136). También, el retraso del inicio puberal o la progresión puberal lenta, el efecto sistémico sobre el eje GH/IGF-1 y sobre el eje GnRH-gonadotropina-gonádica, o una influencia local sobre la homeostasis y función de la placa de crecimiento se han asociado con las

alteraciones de crecimiento (122). El tratamiento precoz e intensivo de la AIJ con FAMEsc, así como la incorporación de las terapias biológicas, ha supuesto una gran mejoría del pronóstico de la enfermedad (24), con un mejor control de la actividad inflamatoria, del crecimiento y de la composición corporal (24,120,123,134,1363138). Sin embargo, en los últimos años, se están comunicando cifras preocupantes de sobrepeso y obesidad en pacientes con AIJ (18,1393142). Entre las posibles causas de este cambio destacarían una mayor ingesta calórica (143), un menor ejercicio físico, el desarrollo de discapacidad (144), la presencia de articulaciones inflamadas en miembros inferiores (116), subtipos más agresivos de la enfermedad, algunos de los tratamientos utilizados (141) o cualquier combinación de varios de ellos (140).

En Finlandia, Grönlund et al.(18), en 2014 analizaron 40 pacientes de niños con AIJ y 40 controles sanos, con una edad media de 6 años y un tiempo de evolución de la enfermedad de 3,5 años. En este trabajo observaron que los pacientes con AIJ no presentaban retraso del crecimiento ni malnutrición en comparación con los controles sanos, sino que por el contrario presentaban cifras numéricas mayores de sobrepeso/obesidad, con mayor adiposidad central y periférica. Esto fue relacionado con un balance energético positivo y con una mayor ingesta calórica en el grupo de AIJ. Aunque no valoraron el nivel de actividad física, observaron una correlación positiva entre la proporción de tejido graso y el cHAQ (r Pearson=0,48; $p=0,002$) y el número de articulaciones activas (r Pearson=0,34, $p=0,034$), lo que sugirió cierta implicación de la actividad de la enfermedad en cambios de composición corporal relativos al concepto de caquexia reumatoide.

Estos datos coinciden con los datos de Pelajo et al. (139), en el cual en 2012 en USA observaron en 154 niños con AIJ de edad media de 10 años, unas cifras elevadas de obesidad y sobrepeso según IMC (30% en total: 18% obesidad y 12 % sobrepeso). Así mismo, describieron que un 3% de los pacientes presentaban desnutrición. A pesar de utilizar el JADAS como marcador de actividad inflamatoria, no encontraron asociación de la obesidad con la actividad inflamatoria, ni con los reactantes de inflamación, o con los tratamientos.

El grupo de Caetano et al., estudiaron en 2012 mediante composición corporal por DEXA a 42 niñas con AIJ con una media de edad de 13 años y una media de evolución de la enfermedad de 7 años, y se comparó con controles sanos. Ellos mostraron que las

pacientes con AIJ en comparación con los controles presentaban mayor adiposidad (Z-IMC 0,17 vs -0,48, $p=0,034$), con mayores porcentajes de grasa total (26,5% vs 16,4%, $p=0,001$), grasa en tronco (4,52 vs 2,32, $p=0,011$) e índice de masa grasa (4,83 vs 2,23, $p=0,001$) (145). La AIJ poliarticular fue la categoría más frecuente, no encontraron asociación con el subgrupo ni con el tiempo de evolución de la enfermedad, ni con los tratamientos como corticoides (sólo un 17%, los había utilizado) o metotrexato. Tampoco encontraron asociación con el número de articulaciones activas o limitadas. El bajo número de pacientes incluido en el estudio podría ser una de las causas de la falta de asociación. Además, en niñas mayores de 15 años no se encontraron estas diferencias descritas en el índice de masa grasa con sus controles sanos. Esta normalización, sugieren que pueda deberse a la misma enfermedad o a los cambios en el tejido graso propios a los cambios hormonales de la pubertad. Tampoco describieron diferencias en el tejido magro, que sugieran sarcopenia o que apoyen el concepto de caquexia reumatoide, como sí ha ocurrido en otros estudios de adultos con AR (115). En este estudio resaltan la importancia de estudiar la fisiopatología del tejido graso con la enfermedad, en concreto con producción de citoquinas como TNF-alfa, interleuquina-6 y adiponectinas, así como la resistencia a la insulina (146).

Estos resultados contradicen a estudios previos en los que predominaba el déficit nutricional. El estudio de Haugen et al. (136) evaluó el estado nutricional y de composición corporal por DEXA en 220 pacientes, en este caso, adultos mayores de 20 años, diagnosticados en la infancia de AIJ y los comparó con controles sanos. En cuanto a los resultados, observaron que el peso y la talla se encontraban en cifras normales, excepto entre las mujeres con AIJ sistémica y aquellos que habían tenido o mantenían tratamiento con corticoides. En el análisis por DEXA, se objetivó una significativa reducción de la masa grasa en los pacientes con AIJ de ambos sexos respecto a controles sanos. El largo tiempo de evolución de estos pacientes podría explicar las diferencias con los resultados de composición corporal que observaron. Lofthouse et al. (131), en estudios realizados por Bioimpedancia eléctrica, objetivaron en niños y adolescentes con AIJ poliarticular, menor masa magra y mayor grasa total, que en controles sanos, aunque no realizaron ajustes por talla en el análisis, lo cual hubiera sido importante dado que un 18% presentaban talla baja.

Sin embargo estudios recientes como el de Wiecht et al. (132) analizaron el estado nutricional, también por Bioimpedancia eléctrica, de 46 niños y adolescentes con AIJ y

los compararon con controles sanos. En este caso, no encontraron diferencias en los parámetros antropométricos ni de composición corporal de forma aislada, pero sí en parámetros seleccionados o indicadores nutricionales calculados como el ángulo de fase, más manifiesto en el subtipo poliarticular, mostrando mayor riesgo de desnutrición. Amine et al. (144) en 2011 encontraron unas cifras elevadas de sobrepeso (41%) y de obesidad (22%) en 58 niños con AIJ marroquíes, observando una correlación del sobrepeso con la limitación funcional y el dolor articular intenso. Y, Asmae et al. (147), también en niños con AIJ marroquíes analizaron la composición corporal y observaron una ingesta rica en carbohidratos se correlacionaba con el tejido magro pero no con el tejido graso o el contenido mineral óseo.

Por otro lado, Schenck et al. (141), en 2015, utilizaron un registro nacional alemán, por lo que pudieron identificar en un número elevado de pacientes, una prevalencia de sobrepeso en AIJ similar a la población de referencia, con una disminución en los porcentajes de sobrepeso y obesidad a lo largo del tiempo (del 2003 al 2012). Esta disminución fue sobre todo gracias a la reducción de cifras de sobrepeso/obesidad en la AIJ sistémica. El aumento de IMC se asoció a la discapacidad funcional, a la menor actividad física y al uso de corticoides. La AIJ sistémica y la AIJ artritis-entesitis, fueron las categorías con mayores cifras de sobrepeso/obesidad y se consideraron predictores de obesidad el sexo masculino, tener mayor limitación funcional, mantener una alta actividad de la enfermedad, altas dosis de corticoides y baja participación en actividades deportivas escolares.

Giani et al (148), en 2019, realizaron un análisis retrospectivo del 2009 al 2017 y evaluaron a 110 niños con AIJ, y encontraron una proporción de sobrepeso/obesidad similar a la población de referencia (30%). Excluyeron a las AIJ sistémicas por considerarlas heterogéneas respecto al resto de AIJ y a las que presentaban uveítis. Evaluaron la posible influencia de la obesidad en la actividad de la enfermedad, pero no la encontraron al relacionar las cifras de sobrepeso/obesidad con la VSG, PCR o número de articulaciones activas pero sí hallan una correlación con el número de articulaciones activas en miembros inferiores ($p=0.025$). También observaron que aquellos con mayor IMC tendían a presentar mayor número de recaídas y menores cifras de remisión, tanto con FAME sintéticos y biológicos, lo que les sugiere una influencia negativa de la obesidad en el curso de la enfermedad y la respuesta terapéutica. En la misma línea, Makay et al (149), en 2016, estudió a 72 pacientes con AIJ artritis relacionada con

entesitis tratados con FAME, y observaron que aquellos que presentaron sobrepeso (27%), mostraron más tarsitis y afectación de tobillo, así como más actividad inflamatoria medida por índices. Otro estudio que evaluó la obesidad en relación a la actividad inflamatoria fue el de Samad et al. (119), que en 2018 evaluó el registro CARRA (que engloba población de Estados Unidos y Canadá) con 320 pacientes con AIJ psoriásica (AIJps). En este análisis encontraron una proporción significativamente mayor de sobrepeso (36%) en los pacientes con AIJ psoriásica a lo esperado en la población general y en otros subtipos de AIJ. Los pacientes del registro CARRA con AIJ psoriásica con sobrepeso presentaron de forma significativa una edad mayor al debut de la enfermedad y peores puntuaciones en la evaluación del estado general del médico y del paciente, pero sin objetivar asociación entre los cambios de IMC, los cambios clínicos y las medidas de desenlace, durante un año de seguimiento. El fenotipo de los niños con sobrepeso fue más parecido al de las APs del adulto con mayor proporción de varones, sacroileitis, psoriasis y entesitis que aquellas AIJ psoriasis con un debut precoz. No se observaron diferencias en la toma de corticoides, pero sí con el tratamiento anti-TNF, con una mayor proporción de niños con sobrepeso en tratamiento con Etanercept.

Entre las hipótesis que explicarían unos peores desenlaces y respuesta a los tratamientos en los pacientes obesos se hallarían las variaciones en farmacocinética y farmacodinámica que originaría el tejido graso, así como la mayor dificultad para identificar artritis activas, retrasando el inicio de un correcto tratamiento (148). También las alteraciones mecánicas que origina la discapacidad articular y alteraciones en la microbiota se han propuesto como causas que expliquen mayores cifras de sobrepeso en los pacientes con AIJ (150).



JUSTIFICACIÓN



JUSTIFICACIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) presenta una etiopatogenia compleja y, al igual que la artritis reumatoide (AR), comparten una base inmune con sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, e IL-6 (116,146). Hoy se sabe que el tejido graso se comporta como tejido inflamatorio. La liberación de mediadores inflamatorios por el tejido graso tendría gran relevancia en la patogenia de enfermedades inflamatorias y contribuiría al inicio y persistencia de la sintomatología.

De hecho, algunos estudios realizados en AR y artritis psoriásica del adulto han mostrado que el tejido graso tiene implicaciones en el curso de la enfermedad y en la respuesta terapéutica (8,150). En los pacientes con AR, además de la acumulación del tejido graso, se produce una disminución de la masa muscular, debida al efecto de citoquinas proinflamatorias y a la atrofia muscular por desuso. Esta alteración puede pasar desapercibida si solo tenemos en cuenta el índice de masa corporal (IMC) porque no discrimina entre componentes graso y muscular (11,13,110,113,151). A pesar de ello, el IMC es el método de valoración más citado y utilizado por la literatura médica para clasificar a los pacientes en obesidad o sobrepeso (20). La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es la herramienta considerada gold standard en el estudio de la composición corporal para la práctica clínica (109,110). Sin embargo, los estudios que identifican factores asociados a una mayor masa grasa en composición corporal mediante DEXA en AIJ y la posible asociación entre tejido graso, IMC y actividad inflamatoria son escasos debido a dificultades en el acceso a esta tecnología (116,133).

El establecimiento de una relación entre la masa grasa corporal y la actividad inflamatoria es trascendente por la posible optimización de las recomendaciones en el manejo de la AIJ.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

En la presente tesis doctoral hemos examinado 2 hipótesis de estudio:

H1: El contenido adiposo de los pacientes con AIJ con buen control de la enfermedad no difiere cuantitativamente de los controles sanos.

H2: El contenido adiposo (tejido graso y/o obesidad/sobrepeso) en AIJ se relaciona con el grado de inflamación sistémica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Analizar la composición corporal mediante DEXA y las medidas antropométricas en pacientes con AIJ y en un grupo control e identificar factores asociados a mayor tejido graso (adiposidad) y sobrepeso/obesidad en AIJ.

2.2. Objetivos operativos

1. Describir las características clínico-analíticas, inflamatorias y terapéuticas en una muestra de pacientes con AIJ.
2. Comparar la composición corporal, índice de masa corporal y la actividad física en pacientes con AIJ con sujetos sanos.
3. Identificar los factores asociados a una mayor proporción de tejido graso y sobrepeso/obesidad en los pacientes con AIJ.



MATERIAL Y MÉTODOS



IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Estudio observacional transversal de pacientes con AIJ controlado con un grupo control externo de sujetos sin enfermedad inflamatoria, pareados por edad y sexo.

2. MARCO DEL ESTUDIO

Este estudio fue llevado a cabo en el instituto de investigación biomédica de Málaga (IBIMA)-plataforma en nanomedicina y biotecnología (BIONAND), en el Departamento de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) y en la Unidad de Reumatología pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga. Nuestro centro es un hospital pediátrico de tercer nivel y centro de referencia para la provincia de Málaga, campo de Gibraltar y Melilla. Dentro de la provincia de Málaga atiende a una población pediátrica de referencia de 262.946 niños menores de 16 años y tiene en seguimiento activo alrededor de 150 pacientes con AIJ. La Unidad de Reumatología pediátrica está compuesta por 2 pediatras con experiencia en Reumatología pediátrica y una reumatóloga con experiencia en pediatría. Las principales variables de laboratorio se determinaron en la unidad de investigación de lípidos y aterosclerosis del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Málaga, cuyo laboratorio de investigación se encuentra ubicado en el CIMES (Centro de investigaciones médico-sanitarias). Las densitometrías fueron llevadas a cabo en el servicio de Reumatología del HRUM.

El servicio de Reumatología del HRUM atiende un área poblacional de 591.285 habitantes y tiene en seguimiento activo de alrededor de 1.600 pacientes con AR. Está compuesto por 12 reumatólogos, 1 especialista interno residente por año (i.e. 4 en total), 2 enfermeras, 1 secretaria, 4 auxiliares de clínica y un técnico auxiliar de radiología. Dos de las reumatólogas se dedican solo a ensayos clínicos. La principal área de investigación del Servicio de Reumatología es la investigación de las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune (IMID), particularmente la AR, AIJ y el lupus eritematoso sistémico.

3. SUJETOS

3.1 Pacientes

- Población diana: pacientes de ambos sexos con AIJ.

- Población de estudio: pacientes con AIJ atendidos por la unidad de Reumatología pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

- Muestra de estudio: Entre la población de estudio se reclutó consecutivamente una muestra de 80 pacientes con las formas más frecuentes de AIJ (oligoarticular persistente/extendida, poliarticular y de inicio sistémico) que cumplieron los criterios de selección.

3.1.1 Criterios de selección.

Se consideraron elegibles todos aquellos pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión

Criterios de inclusión:

- Capaz y dispuesto a cumplir los requerimientos de este estudio
- Edad 16 años y 4 años
- AIJ clasificados según criterios de la ILAR (22), activos o en remisión, independientemente del tratamiento que reciban
- Que hayan firmado el consentimiento informado de participación en este estudio (los propios participantes si g 12 años), o sus representantes legales en el resto.

Criterios de exclusión:

- AIJ oligoarticular de curso monoarticular.
- Artritis relacionada con entesitis, artritis psoriásica o artritis indiferenciada.
- Enfermedad autoinmune distinta de la AIJ.
- Infección activa u otra comorbilidad significativa del sistema nervioso o endocrino (hipo o hipertiroidismo, Diabetes Mellitus), hígado, riñón o tracto gastrointestinal, que pudiera ser también causa de enfermedad sistémica o interferir con la interpretación de los casos.

3.2 Controles

Los controles fueron de base poblacional, seleccionados de una muestra de población española sana recogido en la ciudad de Alcalá de Henares, donde se reclutaron 1.113 voluntarios sanos (397 hombres y 716 mujeres) entre 1998 y 2003, a través de un llamamiento en prensa local. La edad de los participantes estuvo comprendida desde el nacimiento hasta los 80 años y todos eran caucásicos y con un estatus social similar (bajo-medio). Estos pacientes se dividieron en 16 grupos con intervalos de 5 años. El intervalo de edad del estudio estaba compuesto por 193 sujetos (101 niños y 92 niñas) y se emparejaron con la muestra de AIJ por edad y sexo.

3.2.2 Criterios de selección de los controles

Criterios de inclusión

- Sujetos comparables con edad y sexo con las AIJ y que contaran con datos de composición corporal.

Criterios de exclusión

- Patologías como diabetes, enfermedad hepática, renal, endocrina, inflamatoria o reumática, y la toma de tratamientos que pudiesen afectar al metabolismo (105).

4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

De enero 2014 a diciembre 2015 se reclutaron consecutivamente los casos entre los pacientes con AIJ. Los pacientes con AIJ incluidos son regularmente seguidos en una unidad mixta entre Pediatría y Reumatología donde se realiza un seguimiento ajustado a su situación clínica que por término medio oscila entre 3 y 6 meses. Tras firmar el consentimiento informado (Anexo 1), todos los pacientes fueron entrevistados, explorados y rellenaron un cuestionario prediseñado para la recogida de datos. Se recolectaron muestras biológicas después de un ayuno de 8- 12 horas antes de las 10:00 a.m., y los pacientes luego se sometieron a una prueba de DEXA de cuerpo entero. Posteriormente accedimos por convenio a los datos demográficos, clínicos y de DEXA de cuerpo entero de forma desagregada de los controles sanos, pareados por edad y sexo.

5. VARIABLES DE ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERATIVAS

5.1 Variables de desenlace principal

Las variables de desenlace principal incluyeron medidas antropométricas y composición corporal obtenidas mediante DEXA de cuerpo entero. Las medidas antropométricas incluyeron el IMC ($\text{peso (kg) + talla (m)}^2$) y obesidad según la definición de la OMS, que establece las siguientes categorías: delgadez extrema ($\text{IMC} < - 3 \text{ DS}$), delgado ($\text{IMC} < - 2 \text{ DE}$), normopeso ($\text{IMC} < - 2 \text{ e IMC} + 1 \text{ DS}$), sobrepeso ($\text{IMC} > + 1 \text{ DS}$) y obesidad ($\text{IMC} > + 2 \text{ DS}$) (152). En los pacientes la composición corporal se midió mediante DEXA (GE Lunar Prodigy con la aplicación de software CORETM 2006) y en los controles con un densitómetro Norland modelo XR-26-software versión 2.3. En ambas poblaciones se incluyó la masa total (kg), la masa grasa (kg), la masa magra (kg) y la medición de la masa grasa androide y ginoide y la masa magra (kg). El índice de masa grasa (IMG) se definió como $[\text{masa grasa (kg) / altura al cuadrado (m}^2)]$, y el índice de masa libre de grasa (IMLG) como $[\text{masa grasa (kg) / altura al cuadrado (m}^2)]$ (153).

5.2 Otras Variables:

5.2.1 Datos identificativos, epidemiológicos y antropométricos

- Nombre, apellidos y teléfono.
- Número de historia.
- Fecha de realización del protocolo: fecha de inclusión del paciente.
- Sexo: varón o mujer.
- Raza: caucásica o no caucásica.
- Fecha de nacimiento.
- Cuestionario sobre ejercicio físico (apéndice 5): adaptado para las diferentes edades: PAQ-C (*Physical Activity Questionnaire for Children*) para menores de 12 años PAQ-A (*Physical Activity Questionnaire for Adolescents*) para adolescentes entre 12-17 años (154) . Está formado por 9 preguntas que valoran distintos aspectos de la actividad física realizada por el adolescente mediante una escala de Likert de 5 puntos, si bien sólo se utilizan 8 preguntas para calcular la puntuación final. Valora la actividad física realizada en los últimos 7 días durante su tiempo libre, durante las clases de educación física, durante los días de clase (comida, tardes y noches) y durante el fin de semana. La puntuación final se obtiene mediante la media aritmética de las puntuaciones obtenidas en las 8 preguntas. La pregunta 9 sólo sirve para conocer si el adolescente estuvo enfermo

o existió alguna circunstancia que le impidió realizar actividad física esa semana, en cuyo caso se invalidarían los resultados anteriores.

- Peso (Kg), percentil y SDS (standars desviation score).
- Talla (m), percentil y SDS.
- Índice de masa corporal [IMC = peso (Kg) ÷ talla (m)²], percentil y SDS. Como población de referencia se utilizaron los datos del Estudio transversal de crecimiento de 2008 (155), actualizados en 2010.

5.2.2 Datos clínicos de la AIJ.

- Categoría de AIJ: sistémica, poliarticular FR positivo/negativo, oligoarticular persistente/extendida.
- Fecha de inicio de los síntomas.
- Fecha de diagnóstico de la AIJ.
- Presencia de uveítis: si/no.
- Datos sobre la artritis:
 - Escala visual analógica (EVA) del dolor valorado por el paciente/padres (0-10 cm).
 - EVA de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico (0-10 cm).
 - Número de articulaciones dolorosas (NAD) 0-27.
 - Número de articulaciones tumefactas (NAT) 0-27.
 - Número de articulaciones limitadas (NAL) 0-27.
 - CHAQ (*Childhood Health Assesment Questionnaire*) 0-3. Es una medida específica de enfermedad sobre el estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y falta de confort. Fue cumplimentado por niños mayores de 9 años o los padres en menores de esta edad. Ha demostrado su utilidad en pacientes de 1-19 años (156). Ver anexo 3.
 - JADAS 27 (*Juvenile arthritis disease activity score*) (71) 0-57. Se consideraron los siguientes grupos de actividad:
 - **Enfermedad clínicamente inactiva:** Definida por el ACR (56) como la presencia simultánea de los siguientes ítems:
 - No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.

- No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.
- No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo al Grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis (menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura)
- VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.
- Rigidez matutina f15 minutos.
- En esta categoría podemos diferenciar si el paciente se encuentra o no con tratamiento sistémico:
 - **Remisión con tratamiento:** inactividad articular y oftalmológica durante al menos 6 meses con tratamiento farmacológico.
 - **Remisión sin tratamiento:** inactividad durante al menos 12 meses tras la suspensión del tratamiento.
 - **Enfermedad clínicamente activa:** Cuando no se cumple cualquiera de los ítems anteriores. La cuantificación de la actividad se lleva a cabo mediante el índice JADAS27.
- Tiempo de evolución de la enfermedad (años).
- Tiempo de actividad clínica de la enfermedad (meses).
- Tratamiento farmacológico de AIJ: Uso de fármacos para tratar el AIJ en el momento de la fecha de corte y tratamiento previo. Se consideraron los siguientes fármacos: Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalacina, Antipalúdicos, Azatioprina, fármacos anti-TNF alfa y otros fármacos biológicos como Tocilizumab, Rituximab, Abatacept o Jakinibs.
- Tratamiento con corticoides sistémicos: Edad inicio/ Dosis total de corticoides recibida (mg/kg) / Dosis media recibida (mg/kg/año) desde el diagnóstico/ Dosis media recibida (mg/kg/año) desde el nacimiento/ Duración total (días).

5.2.3 Datos analíticos de la AIJ.

- VSG (mm en la 1ª hora).
- PCR ultrasensible (PCR-hs) (mg/l):
 - Técnica de látex de alta sensibilidad; Reactivos BioSystems.

- Límite de detección: 0.06 mg/l.
- Intervalo de medida: 0.06-15 mg/l.
- En ficha técnica ofrece como valores de referencia:
- Varones: 5-13 años: < 1.45 mg/l; 14-18 años: < 2.13 mg/l
- Mujeres: 5-18 años: < 1.90 mg/l
- Factor reumatoide (UI)
- ANA (título):
 - Técnica Inmunofluorescencia Indirecta Reactivos WERFEN (IZASA)
 - Autoanalizador Sustrato Línea celular Hep-2.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos han sido tratados de forma confidencial en todo momento dentro del entorno hospitalario por personal médico del propio hospital. La base de datos construida con los datos de los pacientes se mantuvo en todo momento en el hospital con carácter confidencial, para lo cual se estableció una contraseña de acceso al mismo y se disociaron los datos clínicos de los identificativos. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión. Asimismo se siguieron las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991;* puede bajarse desde <http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica según las cuales este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio fue sometido y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital (CEIC) (Código 4/14-PIA2) (Anexo 2). Todos los sujetos firmaron consentimiento informado.

7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se realizó un análisis descriptivo usando las frecuencias absolutas y porcentaje para las variables cualitativas y la media o mediana \pm desviación estándar (DE) o amplitud intercuartílica (IQR), respectivamente. El ajuste de la normalidad se confirmó con la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Se compararon las características entre pacientes con AIJ y controles mediante la prueba de la χ^2 de Pearson o la prueba t, según correspondiera.

Posteriormente se realizó un análisis bivariante mediante la χ^2 de Pearson o la prueba t entre pacientes con AIJ con y sin sobrepeso/obesidad. También se realizó una correlación (r Pearson) entre masa grasa, IMG y masa magra con las características clínicas de la AIJ.

Se llevaron a cabo dos modelos multivariantes, uno de regresión logística para identificar los factores asociados al sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ y otro análisis de regresión lineal múltiple para identificar factores asociados de forma independiente al IMG en pacientes con AIJ. Las variables introducidas en el modelo fueron las que resultaron significativas en el análisis bivariado y las de interés clínico. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Para el cálculo de tamaño muestral aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisaron 78 pacientes y 78 controles para detectar una diferencia que para los pacientes con AIJ se esperaba que fuese de 31% de obesidad y para el grupo control de 12.5% de obesidad (18).

En todos los análisis se utilizó un test de 2 colas y un 5% de nivel de significación. Los análisis se realizaron utilizando un software SPSS 22.0 para MAC OS X (IBM Corp.) propiedad de la Universidad de Málaga.

8. MEMORIA ECONÓMICA

Este proyecto ha contado con la aportación económica de una beca de la asociación <Moving4 niños con artritis= otorgada en el congreso de la Sociedad Española de Reumatología pediátrica.

RESULTADOS



V. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS BASALES DE AMBOS GRUPOS

La población de estudio estuvo compuesta por 160 sujetos, 80 pacientes con AIJ y 80 controles sanos. La tabla 11 muestra que los pacientes con AIJ y los controles estaban bien pareados por sexo y edad.

Tabla 11. Características epidemiológicas de 80 pacientes con AIJ y 80 controles

Variable	AIJ (n=80)	Controles (n=80)	P-valor
Epidemiológicas			
Sexo, mujer n (%)	56 (70,0)	57 (71,3)	0,862
Edad, media (DE)	10,7 (3,2)	10,2 (3,2)	0,893

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar.

1.1 Características clínico-analíticas de los pacientes

La mayoría de los pacientes eran niñas (70%), con una media de edad (DE) de 10,2 (3,2) años y con un tiempo medio (DE) de evolución de la enfermedad de 6,5 (3,7) años. El grupo más numeroso fue la AIJ oligoarticular persistente (47%), seguida de poliarticular FR negativo (24%) (tabla 12).

Tabla 12. Características clínico-analíticas de 80 pacientes con AIJ

Variable	AIJ (n=80)
Clínico-analíticas	
Tiempo evolución AIJ, años, media (DE)	6,5 (3,7)
Tipo de AIJ	
Sistémica, n (%)	9 (11,3)
Oligoarticular persistente, n (%)	38 (47,5)
Oligoarticular extendida n (%)	13 (16,3)
Poliarticular FR positivo, n (%)	1 (1,3)

Poliarticular FR negativo, n (%)	19 (23,8)
FR +, n (%)	1 (1,2)
ANA +, n (%)	15 (18,7)
ANA título, media (ELISA) (DE)	0.3 (0,3)
Uveítis, n (%)	20 (25,0)

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; FR: factor reumatoide; ANA: anticuerpos antinucleares.

1.2 Actividad inflamatoria de los pacientes

Como puede verse en la tabla 13, más de la mitad se encontraban en remisión o baja actividad de la enfermedad por JADAS (73%), estando la mitad de ellos inactivos con tratamiento, según criterios de Wallace; con una media de baja discapacidad por CHAQ (0,17). La enfermedad estuvo activa de media más de 20 meses. Entre los que presentaban actividad de la enfermedad, en más del 80% ésta se localizaba a nivel articular y sólo en 3 casos presentaban uveítis.

Tabla 13. Actividad inflamatoria de 80 pacientes con AIJ

Variable	AIJ (n=80)
Control de la enfermedad	
PCR (mg/l), media (DE)	4,8 (9,5)
VSG (mm/h), media (DE)	8.8 (7,3)
NAD (0-27), media (DE)	0.25 (0,6)
NAI (0-27), media (DE)	0.21 (1,2)
JADAS27, media (DE)	2 (4,0)
Remisión/ inactividad sin tratamiento, n (%)	19 (23,8)
Remisión/ inactividad con tratamiento, n (%)	40 (50,0)
Activa, n (%)	21 (26,3)
CHAQ, media (DE)	0,17 (0,4)

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; JADAS27: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire.

1.3 Tratamiento de los pacientes

En relación con el tratamiento que habían recibido a lo largo de la enfermedad, casi en su totalidad (98,7%) habían precisado un FAME sintético (FAMEs), siendo metotrexato el más usado. Sin embargo, los FAME biológicos (FAMEb) se habían indicado en algo menos del 50% de casos (tabla 14). En el momento de la realización del estudio, estos porcentajes se modificaron ya que casi un 25% se encontraban en remisión sin tratamiento. Por lo que, el empleo de metotrexato se redujo prácticamente a la mitad de los pacientes 42/80 (52%) y el de fármacos biológicos a un tercio de ellos, 24/80 (30%), en su mayoría anti-TNF.

En cuanto al uso de corticoides sistémicos, sólo 9 pacientes no los habían precisado. La dosis media de corticoides (mg/kg/día) utilizada durante los brotes tuvo una mediana (RIC) de 0,2 (0,01-2,6) y la mediana (RIQ) de dosis acumulada de corticoides, desde el debut de la enfermedad fue de 11,3 mg (0,12-87,0). La media (DE) del tiempo total que habían precisado corticoides fue de 185,8 (245,5) días, siendo la AIJ la que recibió dosis mayores y durante más tiempo de corticoides sistémicos.

Tabla 14: Características terapéuticas de 80 pacientes con AIJ

Variable	AIJ (n=80)
Tratamiento	
Tratamiento actual	
FAMEsc actual, n (%)	42 (52,5)
FAMEb actual, n (%)	24 (30,0)
Tipo FAMEb	
Anti IL-1, n (%)	4 (16,7)
Anti IL-6, n (%)	2 (8,3)
Anti TNF-a, n (%)	18 (75,0)
Duración del tratamiento	
Duración FAMEs (meses), media (DE)	51 (37,5)
Duración FAMEb (meses), media (DE)	19.7 (28,4)
Duración total FAME (meses), media (DE)	55.8 (38,0)
Dosis acumulada corticoides (mg/kg/año) desde el debut, mediana (RIC)	11.3 (0,12-87,0)

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; FAMEsc: fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional; FAMEb: fármaco modificador de la enfermedad biológico.

2. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN AMBOS GRUPOS

2.1 Características antropométricas

En la tabla 15 se muestran las características antropométricas de los pacientes con AIJ y controles. Como puede verse, pacientes y controles tenían valores de peso, talla e IMC similares y la mayoría se encontraban en normopeso (84% vs 87%; $p=0,515$).

Tampoco hubo diferencias en la actividad física medida mediante PAQ-C/ PAQ-A entre ambos grupos de sujetos ($p=0,582$).

Tabla 15: Características antropométricas de 80 pacientes con AIJ y 80 controles

Variable	AIJ (n=80)	Controles (n=80)	P valor
Medidas antropométricas			
Peso, media en kg (DE)	38,4 (16,0)	38,7 (14,3)	0,888
Talla, media en cm (DE)	141,8 (19,8)	143,0 (19,7)	0,554
IMC			
Media en kg/m ² (DE)	18,2 (4,2)	18,1 (2,9)	0,936
Percentil, media (DE)	42,0 (29,9)	46,4 (26,8)	0,329
SDS, media (DE)	-0,10 (1,3)	-0,10 (0,8)	0,994
Clasificación IMC (OMS)			0,515
Delgadez extrema, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Delgadez, n (%)	0 (0,0)	1 (1,3)	
Normopeso, n (%)	67 (83,8)	70 (87,5)	
Sobrepeso, n (%)	10 (12,5)	8 (10,0)	
Obesidad, n (%)	3 (3,8)	1 (1,3)	
Actividad física			
PAQ-C/ PAQ-A (puntuación), media (DS)	2,7 (0,6)	2,6 (1,2)	0,582

Abreviaturas: AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; KG: kilogramo; PAQ-C/PAQ-A: Physical Activity Questionnaire.

2.2 Composición corporal

En la tabla 16 se muestran las características de composición corporal por DEXA de los pacientes con AIJ y controles. No hubo diferencias en la masa grasa total ($p=0,449$), masa magra total ($p=0,793$) ni en masa grasa y magra de piernas, brazos y tronco de pacientes y controles.

Tabla 16: Composición corporal de 80 pacientes con AIJ y 80 controles

Variable	AIJ (n=80)	Controles (n=80)	P valor
Composición corporal medida por DEXA			
Masa grasa total (kg), media (DE)	11,2 (8,9)	12,2 (7,5)	0,449
IMG (kg/m ²), media (DE)	5,5 (3,5)	5,6 (2,6)	0,760
Masa magra total (kg) media (DE)	25,4 (9,2)	25,0 (8,8)	0,793
IMLG (Kg/m ²), media (DE)	12,2 (2,1)	11,9 (1,5)	0,294
Masa grasa brazos (kg), media (DE)	1,0 (0,9)	1,1 (0,6)	0,287
Masa grasa piernas (kg), media (DE)	4,5(3,4)	3,7 (2,3)	0,265
Masa grasa tronco (kg), media (DE)	5,1 (4,7)	5,2(3,0)	0,464
Masa magra brazos (kg), media (DE)	2,2 (1,1)	2,1 (0,7)	0,157
Masa magra piernas (kg), media (DE)	8,1 (3,3)	7,3 (3,3)	0,130
Masa magra tronco (kg), media (DE)	11,5 (4,4)	10,5 (4,0)	0,117

Abreviaturas: AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; IMG: índice de masa grasa; IMLG: índice de masa libre de grasa.

2.3 Características antropométricas y composición corporal de pacientes con AIJ con baja actividad, moderada-alta actividad y controles

Al comparar a los pacientes con AIJ con moderada-alta actividad clínica y AIJ baja actividad (según valores de JADAS27) con los controles, observamos que los pacientes con moderada-alta actividad clínica mostraron valores superiores de IMC en comparación con AIJ de baja actividad y controles sano (media [DE] 20,8 [6,0] vs 17,6 [3,3] vs 18,1

[2,9] mg/dl; p=0,006) (tabla 17). Aunque hubo un mayor número de pacientes con AIJ con alta-moderada actividad que tenían sobrepeso/obesidad en comparación con el resto de los grupos, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (p=0,137). Tampoco encontramos diferencias entre grupos en la actividad física (p=0,805).

Tabla 17: Características antropométricas de pacientes con AIJ con baja actividad, moderada-alta actividad y controles

Variable	AIJ baja actividad (n=65)	AIJ Moderada-alta actividad (n=15)	Controles (n=80)	P valor
Medidas antropométricas				
Peso, media en kg (DE)	36,9 (13,7)	45,0 (12,8)	38,7 (14,3)	0,175
Talla, media en cm (DE)	144,0 (19,0)	149,8 (13,9)	143,0 (19,7)	0,581
IMC	17,6 (3,3)	20,8 (6,0)	18,1 (2,9)	0,006
Clasificación IMC (OMS)				0,137
Normopeso, n (%)	56 (86,2)	11 (73,3)	71 (88,8)	
Sobrepeso/ Obesidad, n (%)	9 (13,8)	4 (26,7)	9 (11,3)	
Actividad física				
PAQ-C/ PAQ-A (puntuación), media (DE)	2,7 (0,6)	2,6 (0,7)	2,6 (1,2)	0,805

Abreviaturas: AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; KG: kilogramo; IMC: índice de masa corporal; PAQ-C/ PAQ-A: Physical Activity Questionnaire.

Así mismo, en cuanto a composición corporal, en la tabla 18 podemos ver como los pacientes con AIJ de alta actividad mostraron valores superiores en comparación con baja actividad y controles en masa grasa (media [DE] 18,1 [13,2] vs 9,7 [6,9] vs 12,2 [7,0] mg/dl; p=0,003), IMG (media [DE] 8,7 [4,6] vs 4,7 [2,8] vs 5,6 [2,6] mg/dl; p=0,001), grasa en piernas (media [DE] 6,7 [5,0] vs 3,7 [2,6] vs 3,7 [2,3] mg/dl; p=0,001), tronco (media [DE] 8,3 [8,1] vs 3,9 [3,4] vs 5,2 [3,0] mg/dl; p=0,001), brazos (media [DE] 1,6 [1,4] vs 0,9 [0,8] vs 1,1 [0,6] mg/dl; p=0,002). Así mismo no observamos diferencias en la masa magra entre grupos.

Tabla 18: Composición corporal de pacientes con AIJ con baja actividad, moderada-alta actividad y controles

Variable	AIJ baja actividad (n=65)	AIJ Moderada- alta actividad (n=15)	Controles (n=80)	P valor
Composición corporal medida por DEXA				
Masa grasa total (kg), media (DE)	9,7 (6,9)	18,1 (13,2)	12,2 (7,5)	0,003
IMG (kg/m ²), media (DE)	4,7 (2,8)	8,7 (4,6)	5,6 (2,6)	0,001
Masa magra total (kg) media (DE)	24,8 (8,7)	28,5 (11,3)	25,0 (8,8)	0,396
IMLG (Kg/m ²), media (DE)	12,0 (2,1)	13,0 (2,1)	11,9 (1,5)	0,160
Masa grasa brazos (kg), media (DE)	0,8 (0,8)	1,6 (1,4)	1,1 (0,6)	0,002
Masa grasa piernas (kg), media (DE)	3,7 (2,6)	6,7 (5,4)	3,7 (2,3)	0,001
Masa grasa tronco (kg), media (DE)	3,9 (3,4)	8,3 (8,1)	5,2 (3,0)	0,001
Masa magra brazos (kg), media (DE)	2,3 (1,2)	2,5 (1,3)	2,1 (0,7)	0,117
Masa magra piernas (kg), media (DE)	7,9 (3,0)	8,9 (4,1)	7,3 (3,3)	0,192
Masa magra tronco (kg), media (DE)	11,1 (4,1)	13,6 (5,4)	10,5 (4,0)	0,078

Abreviaturas: AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; IMG: índice de masa grasa; IMLG: índice de masa libre de grasa.

3. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE AIJ CON SOBREPESO/OBESIDAD

De los 80 pacientes con AIJ, 13/80 (16%) tenían sobrepeso/obesidad (IMC>1 DE) según la OMS.

3.1 Características epidemiológicas, clínico-analíticas y terapéuticas de los pacientes con AIJ con sobrepeso/obesidad

En la tabla 19 se muestran el análisis bivalente con las características epidemiológicas y clínico-analíticas de los pacientes con AIJ con y sin sobrepeso/obesidad. Los pacientes con sobrepeso/obesidad tenían similares características epidemiológicas al resto, pero tenían niveles más altos de PCR ultrasensible (media [DE] 4,2 [2,9] vs 1,9 [3,3] mg/dl; $p=0,048$). En cuanto a la actividad inflamatoria medida por JADAS27, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, pero los pacientes con sobrepeso/obesidad tuvieron más tiempo de actividad inflamatoria que los pacientes con normopeso, con tendencia a la significación estadística (media [DE] 116,7 [76,4] vs 78,2 [37,1]; $p=0,079$).

Tabla 19: Factores epidemiológicos y clínico-analíticos asociados con sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ

Variable	AIJ sobrepeso/obesidad (n=13)	AIJ normopeso (n=67)	P-valor
Epidemiológicas			
Sexo, mujer n (%)	7 (53,8)	49 (73,1)	0,165
Edad, media (DE)	9,7 (3,1)	10,9 (3,2)	0,241
Clínico-analíticas			
Tiempo evolución AIJ, años, media (DE)	6,8 (4,0)	6,4 (3,5)	0,721
Tipo de AIJ			0,135
Sistémica, n (%)	1 (7,7)	8 (11,9)	
Oligoarticular persistente, n (%)	4 (30,8)	34 (50,7)	
Oligoarticular extendida n (%)	3 (23,1)	10 (14,9)	
Poliarticular FR positivo, n (%)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Poliarticular FR negativo, n (%)	4 (30,8)	15 (22,4)	
Uveítis, n (%)	4 (30,8)	16 (23,9)	0,600
Control de la enfermedad			
PCR, media (DE)	3,7 (2,2)	3,9 (6,3)	0,688
PCR ultra (mg/l), media (DE)	4,2 (2,9)	1,9 (3,3)	0,048
VSG (mm/h), media (DE)	12,2 (6,5)	8,0 (6,5)	0,066
JADAS27, media (DE)	2,4 (3,8)	1,8 (4,0)	0,676

Tiempo de actividad, media (DE)	116,7 (76,4)	78,2 (37,1)	0,079
CHAQ, media (DE)	0,03 (0,1)	0,0 (0,0)	0,677

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; FR: factor reumatoide; ANA: anticuerpos antinucleares; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; JADAS27: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire.

En la tabla 20 se muestran las diferencias en el tratamiento empleado entre pacientes con AIJ con y sin sobrepeso/obesidad. Los pacientes con sobrepeso/obesidad utilizaron con mayor frecuencia FAMEb (n [%] 7 [53,8] vs 17 [25,4]; p=0,040) y durante más tiempo (media [DE] 37,1 [20,2] vs 16,2 [14,4] meses; p=0,014).

Tabla 20: Factores terapéuticos asociados con sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ

Variable	AIJ sobrepeso/obesidad (n=13)	AIJ normopeso (n=67)	P-valor
Tratamientos			
Tratamiento actual			
FAMEs actual, n (%)	6 (46,2)	36 (53,7)	0,617
FAMEb actual, n (%)	7 (53,8)	17 (25,4)	0,040
Tipo FAMEb			0,038
Anti IL-1, n (%)	0 (0,0)	4 (23,5)	
Anti IL-6, n (%)	2 (28,6)	0 (0,0)	
Anti TNF-a, n (%)	5 (71,4)	13 (76,5)	
Duración del tratamiento			
Duración FAMEs (meses), media (DE)	52,0 (33,9)	50,8 (36,2)	0,912
Duración FAMEb (meses), media (DE)	37,1 (20,2)	16,2 (14,4)	0,014
Duración total FAME (meses), media (DE)	54,1 (35,3)	56,1 (36,7)	0,861

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; FAMEsc: fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional; FAMEb: fármaco modificador de la enfermedad biológico.

3.2 Características en la composición corporal de los pacientes con AIJ con sobrepeso/obesidad

Como puede verse en la tabla 21, no hubo diferencias significativas en la composición corporal medida por DXA, actividad física, ni en las citoquinas inflamatorias entre pacientes con AIJ con y sin sobrepeso/obesidad.

Tabla 21: Composición corporal y citoquinas inflamatorias asociados con sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ

Variable	AIJ sobrepeso/obesidad (n=13)	AIJ normopeso (n=67)	P-valor
Composición corporal medida por			
DEXA			
Masa grasa total (kg), media (DE)	11,3 (0,9)	10,5 (8,4)	0,779
IMG (kg/m ²), media (DE)	5,5 (3,6)	5,1 (3,7)	0,733
Masa magra total (kg) media (DE)	23,3 (7,4)	25,8 (9,5)	0,442
IMLG (Kg/m ²), media (DE)	12,2 (2,3)	12,3 (1,0)	0,836
Masa grasa brazos (kg), media (DE)	1,0 (1,2)	0,9 (0,8)	0,848
Masa grasa piernas (kg), media (DE)	4,3 (1,4)	4,2 (3,3)	0,913
Masa grasa tronco (kg), media (DE)	5,2 (4,4)	4,6 (3,6)	0,711
Masa grasa ginoide (kg), media (DE)	2,1 (1,9)	2,1 (1,5)	0,943
Masa grasa androide (kg) media (DE)	0,8 (1,0)	0,7 (0,6)	0,488
Masa magra brazos (kg), media (DE)	2,0 (0,7)	2,4 (1,3)	0,246
Masa magra piernas (kg), media (DE)	7,3 (2,4)	8,3 (3,4)	0,352
Masa magra tronco (kg), media (DE)	11,7 (4,1)	11,9 (4,5)	0,898
Masa magra ginoide (Kg) media (DE)	2,7 (0,9)	3,1 (1,5)	0,178
Masa magra androide (kg) media (DE)	1,4 (0,3)	1,4 (0,5)	0,677
Actividad física			
PAQ-C/PAQ-A, media (DE)	2,6 (0,6)	2,9 (0,5)	0,080

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; DE: desviación estándar; IMG: índice de masa grasa; IMLG: índice de masa libre de grasa; PAQ-C/ PAQ-A: Physical Activity Questionnaire.

3.3 Análisis multivariante

En la tabla 22, se muestra un análisis multivariante de regresión logística para la variable dependiente sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ. El tiempo con FAMEb y actividad física se asociaron de forma independiente a sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ. Estos factores explicarían un 24% de la variabilidad de la presencia de obesidad/sobrepeso en estos pacientes ($R^2 = 0,242$).

Tabla 22: Modelo de Regresión logística de factores asociados al sobrepeso/obesidad en pacientes con AIJ

Variable	Univariante B (IC 95%)	Multivariante (95%CI)	p-valor
Edad, años	0,898 (0,750, 1,075)		
Sexo, mujer	0,429 (0,127, 1,447)		
Duración de la enfermedad (meses)	1,030 (0,878, 1,209)		
Tiempo actividad (semanas)	1,006 (0,999, 1,013)		
Duración FAMEb (meses)	1,022 (1,003, 1,041)	1,121 (1,019-1,043)	0,042
PCR ultrasensible (mg/l)	1,123 (1,009, 1,268)		
Actividad física (<600 METs)	2,372 (1,886, 6,349)	3,503 (1,185-7,359)	0,023

Naglekerke $R^2 = 0,242$

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; PCR: proteína C reactiva; JADAS27: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; FAMEb: fármaco modificador de la enfermedad biológico.

4. FACTORES ASOCIADOS A MASA GRASA Y MAGRA DEL GRUPO DE AIJ

4.1 Correlación entre las características epidemiológicas, clínico-analíticas y terapéuticas de los pacientes con AIJ con masa grasa y magra

En la tabla 23 se muestra las correlaciones entre la masa grasa, índice de masa grasa y masa magra de pacientes con AIJ con variables clínicas, analíticas y terapéuticas. Se

encontró una correlación positiva entre el IMG y la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el JADAS27, la PCR ultrasensible y el tiempo con FAME. Así mismo, hubo una correlación negativa con la actividad física. La masa grasa mostró correlaciones similares al IMG. En cuanto a la masa magra, se observó una correlación positiva con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo con FAME sintético y actividad física.

Tabla 23: Correlación entre el índice de masa grasa, masa grasa y masa magra con las características en pacientes con AIJ

Variable	Masa grasa <i>Spearman p</i>	IMG <i>Spearman p</i>	Masa magra <i>Spearman p</i>
Clínicas			
Edad (años)	0,350**	0,545**	0,774**
IMC percentil	0,028*	0,066*	-0,130*
Tiempo de evolución (meses)	0,263**	0,382**	0,463***
JADAS28	0,395**	0,394**	0,109*
CHAQ	0,185*	0,198*	0,135*
PCR (mg/l)	0,212*	0,099*	-0,077*
PCR ultrasensible (mg/l)	0,194*	0,260**	-0,180*
VSG (mm/h)	0,201*	0,121*	-0,121*
Tiempo FAMEsc (meses)	0,137*	0,269**	0,456***
Tiempo FAMEb (meses)	0,012*	0,040*	0,176*
Tiempo FAME (meses)	0,137*	0,251**	0,456***
Tiempo con corticoides (meses)	0,118*	0,111*	0,132*
Actividad física (METs)	0,438***	-0,438***	0,317**

* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; PCR: proteína C reactiva; JADAS27: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; FAMEsc: fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional; FAMEb: fármaco modificador de la enfermedad biológico.

4.2 Análisis multivariante

En la tabla 24 se muestra el análisis multivariante de regresión lineal (variable dependiente: IMG) en todos los pacientes con AIJ. El valor del IMG se asoció de forma independiente a la edad, actividad inflamatoria medida por JADAS y actividad física. De tal forma que el IMG aumenta de media 0,30 por cada año del paciente, 0,44 unidades

por cada punto de aumento de JADAS y disminuye 0,2 unidades por cada punto de actividad física.

Tabla 24: Modelo de Regresión lineal de factores asociados al IMG en pacientes con AIJ

Variable	Univariante B (IC 95%)	Multivariante OR (IC 95%)	p-valor
Edad, años	0,545 (0,910, 1,952)	0,301 (0,167- 1,411)	0,014
Sexo, mujer	0,278 (0,958, 9,625)		
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)	0,382 (0,393, 1,466)		
JDAS27	0,324 (0,249, 1,371)	0,448 (0,163-1,080)	0,009
Tiempo FAME (meses)	0,251 (0,050, 1,118)		
PCR ultrasensible /mg/l)	0,284 (0,168, 1,625)		
Actividad física (METs)	-0,438 (-0,879, -3,045)	-0,224 (-5,758-0,287)	0,031

Naglekerke R2 = 0.430

Abreviaturas; AIJ: artritis idiopática juvenil; PCR: proteína C reactiva; JDAS27: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; FAME: fármaco modificador de la enfermedad.



DISCUSIÓN



VI. DISCUSIÓN

La AIJ es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuente en la infancia y se ha descrito que en torno al 50% de estos pacientes mantendrán una enfermedad inflamatoria crónica durante la vida adulta (90). Bajo el término de AIJ se engloban todas las formas de artritis crónicas de origen desconocido que comienzan antes de los 16 años de edad. Estas enfermedades inflamatorias idiopáticas comparten la artritis como expresión clínica común y suelen asociar un componente sistémico con diferente forma de expresión (i.e. exantema, uveítis, dactilitis, entesitis, sacroilitis, megalias, psoriasis, etc.). Según las diferentes manifestaciones que encontramos podemos clasificar a los pacientes en una categoría o subtipo. Se trata, por tanto, de un grupo heterogéneo de enfermedades con diferencias no sólo en la clínica, sino también en su etiopatogenia, respuesta terapéutica y pronóstico (22,157).

En la últimas décadas han aparecido una serie de evidencias que demuestran que el exceso en el contenido corporal de masa grasa así como el sobrepeso y la obesidad según IMC, además de incrementar el riesgo para enfermedades metabólicas, neoplásicas y cardiovasculares, se pueden considerar factores proinflamatorios (19). Esto se debe a que los adipocitos hipertróficos liberarían diversos mediadores solubles conocidos como adipocinas, entre ellos la IL-1, IL-6, y el TNF alfa, que son citoquinas relevantes en la patogenia de las artritis inflamatorias (158) (figura 4); y por tanto cruciales para el inicio y la persistencia de la sinovitis destructiva que las caracteriza (11). En este sentido, el objetivo principal de nuestro estudio fue identificar aquellos factores asociados con una mayor proporción de sobrepeso/obesidad según IMC y de masa grasa, evaluada mediante DEXA, en pacientes con AIJ, así como su relación con la actividad inflamatoria. La comprobación de una relación sinérgica entre sobrepeso u obesidad y actividad inflamatoria podría justificar la inclusión rutinaria para el control y la optimización de la composición corporal como medidas auxiliares en el manejo de la AIJ, entre cuyos objetivos se encuentran no sólo el control de la enfermedad, sino conseguir un crecimiento (122) y desarrollo adecuados, disminuyendo la comorbilidad a largo plazo (120).

Figura 4: Relación entre la obesidad con la artritis inflamatoria

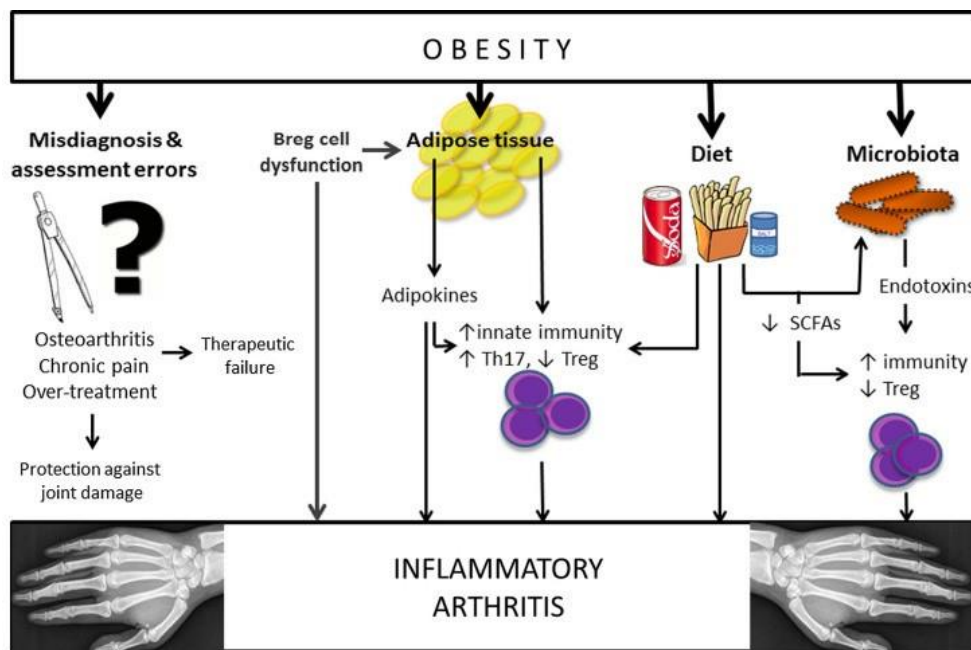


Imagen tomada de Claire I et al. Obesity and inflammatory Arthritis, RMD Open; 2015.

1. Adiposidad e índice de masa corporal en AIJ

En las artritis crónicas del adulto, como la AR o la artritis psoriásica, se ha puesto de manifiesto que existe una influencia negativa de la obesidad y adiposidad en el control de la enfermedad y en la respuesta terapéutica (8,10). Así, diversos estudios muestran una correlación positiva significativa entre el número de articulaciones inflamadas y los parámetros de masa corporal, siendo considerada la obesidad un factor predictivo negativo de respuesta clínica (8). Sin embargo, son escasos los estudios que evalúan la relación entre obesidad con la actividad inflamatoria en la AIJ. Además, estos estudios se han basado en la evaluación de valores antropométricos como índice de masa corporal, y no valores DEXA(132,139,141,148,159). El tener en cuenta únicamente el índice de masa corporal y no la composición corporal puede no reflejar adecuadamente el contenido de grasa de los pacientes. De hecho, sólo un estudio abordó el análisis de la composición corporal con DEXA en pacientes con AIJ, aunque este fue restringido únicamente a niñas (145), y otro utilizó un análisis de impedancia bioeléctrica (132). En nuestro estudio, sin embargo, utilizamos tanto valores antropométricos como de composición corporal por DXA, que actualmente se considera el gold estándar para evaluar adiposidad (160).

De acuerdo con los hallazgos observados en otros estudios controlados recientes (132,159) y no controlados (141,148), nuestros resultados mostraron que los pacientes

con AIJ no diferían de los controles con respecto al IMC (Anexo 4). Incluso, el porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad en nuestro estudio fue más bajo que el informado en otros trabajos (18,139,142). En este sentido, el seguimiento estrecho y control inflamatorio de estos pacientes podría estar relacionado con este resultado; aunque habría también que tener en cuenta las diferencias en las población estudiadas(119,141), la metodología y las distintas definiciones de obesidad utilizadas. Todos estos factores mencionados podrían dificultar la comparación entre las muestras de pacientes.

Otros estudios tampoco han mostrado diferencias en el IMC entre pacientes con AIJ y controles sanos. En el estudio de Wiech et al. (132) analizaron el estado nutricional de 46 niños y adolescentes con AIJ polacos respecto a un grupo control sano y no encontraron diferencias significativas en parámetros demográficos no antropométricos en ambos grupos. De hecho, tanto pacientes como controles presentaron un IMC similar (19,4 vs 19,2; $p=0,827$). De forma similar, Schenck et al. (141) analizaron un número elevado de AIJ ($n=19.048$) procedentes de un registro nacional alemán y observaron unas cifras de sobrepeso similares a las de la población de referencia. Aunque con una disminución significativa a lo largo del tiempo en el % de pacientes que tenían sobrepeso u obesidad, con una evaluación desde el 14% en 2003 al 8% en 2012. Así mismo, Gianni et al. (148) en 2019, realizaron un análisis retrospectivo entre el año 2009 al 2017 e incluyeron a 110 niños con AIJ y describieron una proporción de sobrepeso/obesidad similar a la población de referencia. Las proporciones de sobrepeso y obesidad en ambos grupos de pacientes estaban en torno al 27%.

Sin embargo, otros estudios si han encontrado diferencias en parámetros antropométricos entre pacientes con AIJ y controles, y por tanto difiere de lo anteriormente descrito. Por ejemplo, en el estudio de Grönlund et al (18) observaron en niños finlandeses un mayor porcentaje de obesidad/sobrepeso entre los pacientes con AIJ que en controles sanos (30,0% vs. 12,5%; $p=0,056$). Además, en este estudio describieron que los pacientes con AIJ tenían un aumento significativo de adiposidad central y periférica respecto a los controles sanos, tras comparar los cm de cintura (4,9 % vs 3,7%; $p<0,0001$) y el grosor del pliegue bicipital (2,3 vs 5,3; $p=0,035$). También en los datos publicados por Pelajo et al.(139) en EEUU, en el que evaluaron el IMC en 154 niños con AIJ y observaron unas cifras elevadas de sobrepeso/obesidad. En este caso, las cifras son superiores a las que nosotros hemos observado en nuestro estudio (18% obesidad, 12 % sobrepeso y un 3% de desnutrición). Algo parecido se describió en el estudio de Amine et al. (144), en el cual

mostraron cifras elevadas de sobrepeso (41%) y de obesidad (22%) en 58 niños con AIJ marroquíes. Así mismo, en el estudio de Caetano et al. (142) realizado en población de Brasil donde analizaron la composición corporal de 42 niñas con AIJ mediante DEXA, objetivaron mayor adiposidad en las pacientes con AIJ en comparación con controles sanos (Z-IMC 0,17 vs -0,48; $p=0,034$). Además de mayores porcentajes de grasa total (26,5% vs 16,4%; $p=0,001$), grasa en tronco (4,5 vs 2,3; $p=0,011$) e índice de masa grasa (4,8 vs 2,2; $p=0,001$). Como hemos comentado previamente en estos trabajos hay que tener en cuenta que han sido realizados en poblaciones de diferentes características raciales y con diferentes definiciones de obesidad.

Además de las diferencias metodológicas, tendríamos que destacar otras razones de las posibles diferencias encontradas con nuestro estudio. Entre los pacientes incluidos en nuestro trabajo, el 81% tuvo actividad inflamatoria leve o enfermedad inactiva, de hecho, el 25% de los casos se encontraban en remisión sin tratamiento. Este buen control clínico podría explicar la baja frecuencia que encontramos de sobrepeso y obesidad. Este hallazgo además fue consistente con otros resultados que encontramos en nuestros pacientes, porque los pacientes con una alta actividad de la enfermedad, según JADAS27, tenían un IMC más alto y una masa total, troncal y apendicular más alta que los pacientes con menor actividad de la enfermedad. Por el contrario, en el estudio realizado por Caetano et al. (142) encontraron mayor adiposidad con DEXA en niñas con AIJ que no se asoció con la actividad inflamatoria. Sin embargo, los autores no informaron el grado de control de la inflamación en su muestra y no aplicaron el índice JADAS27 para medir la actividad inflamatoria, que es el parámetro más preciso para evaluar la actividad inflamatoria en pacientes con AIJ (161).

Estos resultados a su vez difieren de estudios más antiguos en los que predominaba el déficit nutricional en pacientes con AIJ. Haugen et al. (136) evaluaron el estado nutricional y la composición corporal por DEXA en 220 pacientes mayores de 20 años con AIJ y los compararon con controles sanos. Solo encontraron diferencias de peso y talla en las mujeres con AIJ sistémica y en los pacientes que habían tomado o mantenían tratamiento con corticoides. Sin embargo, en el análisis por DEXA, se objetivó una significativa reducción de la masa grasa en los pacientes con AIJ de ambos sexos respecto a los controles sanos. Esto podría explicarse por el largo tiempo de evolución de estos pacientes. Otros autores, como Lofthouse et al. (131), estudiaron este tema por bioimpedancia eléctrica y encontraron que niños y adolescentes con AIJ poliarticular

tenían menor masa magra y mayor grasa total que los controles sanos, aunque no se realizaron los necesarios ajustes por talla en el análisis, ya que el 18% de los pacientes con AIJ incluidos presentaban talla baja.

2. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y actividad inflamatoria

Como hemos comentado anteriormente, los pacientes de nuestro estudio con una alta actividad de la enfermedad según JADAS27, tenían un IMC más alto y una masa total, troncal y apendicular más alta que los pacientes con menor actividad inflamatoria de la enfermedad. De manera que mostramos que existe una relación entre la actividad inflamatoria con la adiposidad. Hay otros estudios que también han tratado de evaluar la inflamación en AIJ, medida mediante diferentes parámetros, y su asociación con el sobrepeso/obesidad y la composición corporal. Por ejemplo, en el estudio de Grönlund et al. (159) evaluaron la actividad inflamatoria mediante el número de articulaciones activas en pacientes con AIJ y observaron que se relacionaba con la proporción de grasa corporal ($r=0,34$; $p=0,034$). Tras esta asociación los autores sugieren cierta relación de la actividad de la enfermedad con cambios de la composición corporal, aunque no se objetiva relación clara asociación entre la grasa con la inflamación (basado en reactantes de fase aguda como VSG o PCR). A pesar de que el análisis multivariante del presente nuestro estudio no mostró en que los reactantes de fase aguda se asociaran de manera independiente al sobrepeso/obesidad ni adiposidad, los valores de PCR ultrasensible fueron mayores en los pacientes con AIJ con sobrepeso/obesidad en comparación con los pacientes con AIJ con normopeso ($p=0,040$). Así mismo, observamos que la PCR ultrasensible se correlacionó de manera directa con el índice de masa grasa ($0,260$; $p<0,005$).

En nuestro estudio, tal como se ha descrito previamente, la actividad inflamatoria medida por JADAS27 se asoció de forma independiente a la adiposidad valorada por DEXA (masa grasa e IMG) pero no con las medidas antropométricas de sobrepeso/obesidad según IMC, que ha sido el parámetro más empleado en la mayoría de los estudios. Estos resultados concuerdan con los encontrados por Pelajo et al. (139) en los que se evaluaron a 154 niños con AIJ estadounidenses, y observaron la relación entre actividad inflamatoria (por JADAS) y adiposidad, pero al utilizar medidas antropométricas como el IMC (obesidad) no encontraron dicha asociación. Igualmente Giani et al. (148) tampoco

observaron una asociación significativa entre el IMC de pacientes con AIJ y la actividad inflamatoria basal medida por reactantes de fase aguda o por número de articulaciones inflamadas. En este caso sí observaron que aquellos pacientes con AIJ con mayor IMC tienden a presentar mayor número de recaídas y peores respuestas con FAME sintéticos y biológicos. Con estos datos los autores sugieren una influencia negativa de la obesidad sobre el curso de la enfermedad y la respuesta terapéutica. Probablemente el hecho de evaluar la obesidad por IMC, en lugar de incluir el índice de masa grasa, sea responsable de su falta de asociación, ya que no distingue si el peso se debe a un tejido graso o magro. Además, a pesar de no encontrar diferencias en nuestro estudio en IMC, masa grasa, ni en IMG, entre AIJ y controles, encontramos una diferencia numérica de mayor IMG, masa grasa e IMG entre pacientes con AIJ activa y controles. Probablemente el bajo número de pacientes con AIJ activos, sea la causa de no encontrar estas diferencias. De hecho en el estudio de Giani et al. (148) observaron que existía una asociación significativa entre el IMC y la presencia de artritis en MMII en pacientes con AIJ ($p=0,025$). Además, en el trabajo de Makay et al. (149), donde estudiaron a 72 pacientes con AIJ tipo artritis relacionada con entesitis, observando que aquellos que presentaban sobrepeso (27%) mostraban más tarsitis y afectación de tobillo y menores índices de inactividad en AIJ.

3. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y factores terapéuticos

Por otro lado, el análisis multivariante de nuestro estudio reveló que el sobrepeso/obesidad se asociaba con una mayor duración de la terapia biológica y una actividad física reducida. Estos resultados concuerdan con los informados por Schenck et al. (141), quienes observaron una disminución en la prevalencia de pacientes con sobrepeso y obesidad del 6,1% en 2003 al 1,7% en 2012, y esto ocurrió en paralelo con un mejor control de la enfermedad y a la disponibilidad de nuevos tratamientos. Por tanto, parece lógico pensar que un mejor control de la actividad de la enfermedad facilitaría la vuelta a la actividad física normal en los niños y el desarrollo normal.

La asociación que encontramos en nuestro estudio entre la duración de la terapia con FAMEb en los pacientes con AIJ con sobrepeso-obesidad podría explicarse por la mayor necesidad de tratamiento que surge de una enfermedad más grave. Asimismo, se ha descrito que en pacientes adultos con AIJ en remisión clínica, pueden presentar signos

subclínicos de inflamación mostrados por un aumento de las citoquinas inflamatorias y mayor riesgo cardiovascular (5). Previa a la era de los biológicos, los niños con AIJ con frecuencia mostraban como complicaciones a largo plazo alteraciones en la composición corporal consistentes en retraso del crecimiento, el déficit nutricional y la disminución de la masa muscular y ósea. La disminución de la masa muscular y ósea producida en estos pacientes puede estar relacionada con la actividad inflamatoria de la enfermedad, el menor ejercicio físico por la discapacidad, así como debido a la necesidad de un mayor uso de esteroides. Estas alteraciones han sido objetivadas principalmente en los subtipos con mayor carga inflamatoria, como las AIJ poliarticular y sistémica, pero también en los niños con AIJ oligoarticular.

Con la incorporación de los nuevos agentes terapéuticos y el mejor control de la enfermedad, se ha descrito una mejoría del crecimiento y composición corporal de estos niños, pero también unas cifras preocupantes de sobrepeso y obesidad. Entre las posibles causas propuestas de este cambio de composición corporal estarían: una mayor ingesta calórica, menor ejercicio físico, la presencia de discapacidad o artritis en MMII, el subtipo de la enfermedad, los tratamientos utilizados o una combinación de todos ellos.

De acuerdo con nuestros resultados, Samad. et al (150) también observaron que en pacientes con AIJ psoriásica el tratamiento con anti-TNF en comparación con los pacientes no tratados, se asoció con sobrepeso (47,4% vs 31,4%; $p=0,004$). Aunque no se observó relación en cuanto al tratamiento con esteroides. En nuestro estudio, analizamos la dosis de corticoides utilizada desde el debut de la enfermedad y observamos que los pacientes tenían promedio de dosis media baja a lo largo de la enfermedad. En este sentido, tampoco encontramos asociación entre el tratamiento con corticoides en los pacientes con AIJ de nuestro estudio con el tejido graso o con las cifras de sobrepeso-obesidad. Sin embargo, en el estudio de Schenck et al. (141), el uso de esteroides se consideró predictor de obesidad, particularmente en los pacientes con AIJ sistémica, ya que esta es una de los subtipos que con mayor frecuencia requiere corticoides de forma prolongada. Las diferencias con los pacientes de nuestro estudio pueden deberse al menor número de pacientes con AIJ sistémica evaluados en nuestro trabajo.

La asociación que hallamos entre tiempo con FAMEb y sobrepeso/obesidad, por tanto, podría explicarse por una mayor necesidad de tratamiento, debido a una enfermedad más severa. Entre las hipótesis que explicarían los peores desenlaces y respuesta a los

tratamientos entre los pacientes obesos se hallarían las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que originarían un exceso de tejido graso, así como la mayor dificultad para identificar artritis activa, retrasando el inicio de un correcto tratamiento (148). También debemos tener en cuenta que las alteraciones mecánicas originan discapacidad articular y alteraciones en la microbiota que se han propuesto como otras causas que podrían explicar mayores cifras de sobrepeso en los pacientes con AIJ (150).

4. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y actividad física

Así mismo, en nuestro estudio, tanto la obesidad como la masa grasa se asoció en los pacientes con AIJ con la menor actividad física. En este sentido, entre los factores que se han asociado con la obesidad y la adiposidad en la AIJ se encuentra el grado de discapacidad y de actividad física. En el estudio de Grönlund et al.(18) observaron una correlación positiva entre la proporción de grasa y el CHAQ en pacientes con AIJ ($r=0,480$; $p=0,002$). De tal manera que los pacientes con AIJ con más grasa presentaban mayor deterioro de la función física. El rango de discapacidad que presentaban los pacientes de este estudio variaba de 0 a 2,25, lo que significa que algunos niños presentaban un muy alto grado de discapacidad. Esto podría explicar algunas diferencias en resultados del porcentaje de sobrepeso y obesidad respecto a nuestro estudio, ya que nuestros pacientes con AIJ mostraban una menor discapacidad, con una media de CHAQ de 0,17. Esta media de discapacidad tan baja observada en nuestros pacientes, puede ser también motivo por el que probablemente no encontramos asociación entre discapacidad y adiposidad. Sin embargo, sí que observamos diferencias en obesidad y adiposidad en los datos de nuestro estudio al valorar el nivel de actividad física. En nuestro trabajo se llevaron a cabo encuestas validadas de actividad física en todos los pacientes (PAQ-C/PAQ-A), y observamos que los pacientes con AIJ más sedentarios. tenían mayor porcentaje de sobrepeso/obesidad que los pacientes con normopeso ($p=0,010$). Además, esto se comprobó en el análisis multivariante, ya que la menor actividad física se asoció de forma independiente con la presencia de sobrepeso/obesidad en los pacientes($p=0,010$). Así mismo, también pudimos describir que el sedentarismo se asociaba de forma independiente a la masa grasa. Esto es consistente con lo hallado en el registro alemán de Schenck et al. (141). En este registro, la limitación funcional, junto con el bajonivel de actividad física y la baja participación en las actividades escolares de los pacientes con AIJ se comportaron junto con otros factores como importantes predictores de sobrepeso en el análisis multivariante. Así mismo, en el trabajo de Amine et al. (144),

se halló la existencia de una correlación positiva entre el sobrepeso, la limitación funcional y dolor articular en pacientes con AIJ.

5. Asociación entre adiposidad, índice de masa corporal y factores clínico-epidemiológicos

Entre todos los factores clínico-epidemiológicos evaluados en nuestro trabajo, la edad también se asoció de forma independiente a la masa grasa en pacientes con AIJ. Varios estudios han mostrado en pacientes con artritis inflamatorias crónicas, como la AR, la edad más avanzada presenta formas más agudas de la enfermedad con mayor actividad inflamatoria, peores valores en la función física y coexistencia de otras comorbilidades. Otros estudios han encontrado que las respuestas de estrés o daño celular aumentan con la edad, con liberación de citoquinas que contribuyen a la persistencia de la inflamación observada con el envejecimiento. Sin embargo, en el estudio de Caetano et al. (142), compararon la masa grasa en pacientes con AIJ de diferente edad con controles y observaron que, mientras las niñas menores de 15 años diferían de sus controles, en las mayores de 15 años no se encontraron estas diferencias. Estos autores sugieren que esta diferente composición corporal asociada a la edad puede deberse al control de la enfermedad o a los cambios en el tejido graso propios a una edad concreta donde existen cambios hormonales en relación con la pubertad. Así mismo en lo referente a no encontrar diferencias con el tejido magro en aquellos pacientes mayores de 15 años con AIJ en comparación con controles, comentan que no existen datos que sugieran sarcopenia o que apoyen el concepto de caquexia reumatoide, como sí ha ocurrido en otros estudios de adultos con AR (115).

En contraste con la AR, cabe destacar la compleja etiopatogenia de la AIJ. Por un lado, al igual que ocurre en las artritis inflamatorias sistémicas crónicas del adulto (i.e artritis reumatoide o la artritis psoriásica), comparten una etiología inmune, con sobreproducción de citoquinas proinflamatorias que conllevan a inflamación y proliferación de la membrana sinovial articular, que, dejada a su evolución natural, resulta en destrucción articular, deformidades características, discapacidad y disminución de la expectativa de vida. Sin embargo, la heterogeneidad clínica mostrada en la AIJ es mayor. Cada vez existe más evidencias de que algunas de estas categorías corresponden al debut precoz de enfermedades del adulto. Así la AIJ poliarticular FR positivo correspondería a una AR, la AIJ artritis-entesitis correspondería a una forma de espondiloartritis indiferenciada y la

AIJ sistémica a la enfermedad de Still del adulto, caracterizándose esta última por un perfil altamente inflamatorio. Pero bajo esa nomenclatura, se incluyen otras formas que no tendrían equivalente a ninguna enfermedad en el adulto, con unas características clínicas bien definidas (iridociclitis crónica, predominio femenino, inicio temprano, asociación de anticuerpos ANA y determinados HLA característicos). Esto supone que haya una nueva categoría de AIJ propuesta pendiente de validación. Otras como la AIJ psoriásica se considerarían altamente heterogéneas y son objeto de estudio para una mejor definición (25).

En este sentido, al evaluar la relación de la adiposidad con el subtipo de AIJ, en el estudio de Grönlund et al. (18) no se objetivan diferencias pero no incluye AIJ psoriásica ni AIJ sistémica, que se han descrito en otros estudios como las categorías con mayores porcentajes de obesidad. Por otro lado, Giani et al. (148), también excluyeron en su trabajo a las AIJ sistémica por considerarla heterogénea respecto al resto de AIJ, así como a las AIJ que presentaban uveítis. Ellos tampoco observaron asociación entre sobrepeso/obesidad con el subtipo de AIJ. En el estudio de Caetano et al. (142), a pesar de ser la AIJ poliarticular su subtipo más frecuente, tampoco encontró esta asociación. Sin embargo, Schenck et al. (141), sí observaron que el descenso de las cifras de sobrepeso y obesidad de los últimos años se debe a la disminución en la prevalencia de las cifras de sobrepeso/obesidad en la AIJ sistémica. La AIJ sistémica y la AIJ artritis-entesitis fueron las categorías con mayores cifras de sobrepeso/obesidad. Por otro lado, en el estudio de Samad et al. (150), sólo evaluaron pacientes con AIJ psoriásica y encontraron una mayor proporción de sobrepeso (36%) a lo esperado en la población general y en otros subtipos de AIJ. Los pacientes de estudio con AIJ psoriásica que tenían sobrepeso presentaban de forma significativa una edad mayor al debut de la enfermedad y peores puntuaciones en la evaluación del estado general del médico y del paciente, pero sin objetivar asociación entre los cambios de IMC, inflamación y las medidas de desenlace durante un año de seguimiento. El fenotipo de los niños con sobrepeso era más similar al de la artritis psoriásica del adulto con mayor proporción de varones, sacroilitis, psoriasis y entesitis que aquellas con un debut precoz. En nuestro estudio tampoco observamos diferencias en el subtipo de AIJ, aunque sí se incluyeron las AIJ sistémicas y con uveítis. No obstante, no se incluyeron las formas monoarticulares, la psoriásica ni las AIJ artritis-entesitis, lo que seguramente ha influido en la falta de asociación entre adiposidad y subtipo de AIJ. Así mismo, el número de AIJ sistémica tampoco fue el tipo

predominante. Como tampoco lo fue el tipo poliarticular, que se ha descrito en el estudio de Wiech et al. (140) con el tipo de AIJ con mayor riesgo de desnutrición basado en un estudio nutricional por bioimpedancia eléctrica.

6. Fortalezas y limitaciones

Nuestro estudio tiene fortalezas y limitaciones. En cuanto a las limitaciones, en primer lugar, se trata de un estudio transversal donde hemos estudiado la asociación entre adiposidad e IMC con la actividad inflamatoria en pacientes con AIJ, por lo que serían necesarios estudios longitudinales y con un mayor número de pacientes para confirmar los hallazgos encontrados en nuestro trabajo y establecer causalidad de los hallazgos. Por otro lado, los controles de nuestro estudio no pertenecen al mismo centro por lo que el densitómetro no fue el mismo. Se realizó en una ciudad diferente y en años diferentes. Sin embargo, teníamos las mismas mediciones de adiposidad y los controles pertenecían a una población española emparejada por edad y sexo.

En el diseño de nuestro trabajo excluimos las formas monoarticulares por ser AIJ con muy baja carga inflamatoria, y los tipos psoriásica, artritis-entesitis por considerarse grupos heterogéneos, esto puede haber afectado a los resultados y explicar por qué no se encontró relación con los diferentes subtipos de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que existen otros factores que se han descrito asociados de forma significativa a una mayor obesidad y adiposidad tanto en pacientes con AIJ como en otras artritis inflamatorias y que nosotros no hemos abordado en nuestro estudio. Entre ellos se encuentra enfermedad de tiroides, factores genéticos o la ingesta calórica (Kcal/día). En el estudio de Grönlund et al. (18), se observó que existía una mayor ingesta calórica en pacientes con AIJ frente a controles; y además, la ingesta calórica se asociaba con mayor adiposidad en los pacientes ($p=0,036$) y también con mayor discapacidad. Así mismo, en el estudio de Asmae et al. (162), realizado en niños con AIJ marroquíes, observaron que una ingesta rica en carbohidratos se correlacionaba con el tejido magro pero no con el tejido graso o el contenido mineral óseo. Sin embargo, el objetivo principal de nuestro estudio era mostrar la relación entre la obesidad-sobrepeso y, sobre todo, adiposidad con la actividad inflamatoria. Por último, los pacientes se encontraban en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad que pueden interactuar con la actividad inflamatoria y también con la adiposidad. Sin embargo, este factor actuaba en todos los

pacientes por igual y a pesar de esto, hemos observado diferencias en nuestro objetivo principal.

Así mismo, nuestro estudio presenta fortalezas. Una fortaleza de nuestro estudio es que permite la comparación de la composición corporal mediante DEXA en pacientes y controles, lo cual es un logro, ya que hay que tener en cuenta que, al ser un estudio realizado en población pediátrica, llevar a cabo una intervención como DEXA a niños sanos supone un reto importante. Además, es el primer estudio que relaciona la evaluación de la composición corporal mediante DEXA con la actividad inflamatoria en AIJ medida por JADAS. Otros estudios habían intentado demostrar dicha asociación, pero no habían utilizado un índice compuesto como el JADAS y lo habían hecho con la valoración de reactantes de inflamación o articulaciones activas.

A pesar de las limitaciones antes descritas, hemos podido demostrar nuestro objetivo principal, confirmando la existencia de una relación entre adiposidad y actividad inflamatoria, mostrando que aquellos que estaban más activos son los que tenían mayor adiposidad. Sin embargo, serían necesarios estudios longitudinales y con un mayor número de pacientes para confirmar los hallazgos encontrados en nuestro trabajo y establecer causalidad de los hallazgos.

CONCLUSIONES



VII. CONCLUSIONES

- Los pacientes con AIJ que consiguen un buen control de la enfermedad y una baja discapacidad, no muestran diferencias significativas con los controles en cuanto a obesidad (según IMC) e índices de masa grasa (por DEXA).
- Sin embargo, los pacientes que mantienen una alta actividad inflamatoria presentaron valores más altos de IMC, masa grasa total, grasa en piernas tronco, y brazos que los controles.
- El sobrepeso/obesidad en los pacientes con AIJ varía con la actividad física y la duración del tratamiento con fármacos biológicos, lo cual puede ser debido a una mayor gravedad de la enfermedad.
- Los factores que se asociaron a una mayor proporción de masa grasa fueron la edad y la actividad física. Ambos son factores clásicos y ampliamente estudiados en relación con los depósitos grasos.
- Son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos, así como posibilidad de incorporar estrategias de intervención para el manejo de nuestros pacientes.



ABREVIATURAS



VIII. ABREVIATURAS

ACR: American College of Rheumatology

ADA: Adalimumab

AIJ: Artritis idiopática juvenil

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

Anti TNF-a: Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa

APs: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

DAS28: Disease activity score

DM: Diabetes Mellitus

DMO: Densitometría ósea

E.G.: ejemplo

ETN: Etanercept

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escala visual analógica

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FAMEb: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

FAMEs: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

FR: Factor reumatoide

FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares

GC: Glucocorticoides

GOLI: Golimumab

cHAQ: Cuestionario de evaluación de salud

IMC: Índice de masa corporal

LFN: Leflunomida

MTX: Metotrexato

NAD: Número de articulaciones dolorosas

NAI: Número de articulaciones inflamadas

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

RCV: Riesgo cardiovascular

VSG: Velocidad de sedimentación glomerular

AGRADECIMIENTOS



IX. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna u otra manera han hecho posible este trabajo.

A mi tutor de tesis, Antonio Fernandez Nebro, por su persistencia e infinita paciencia para llevar a cabo este trabajo, así como por todas sus enseñanzas y su inestimable contribución en muchos sentidos. Por perseverar en lo importante que es medir, evaluar y mejorar nuestra práctica clínica.

A mis directoras de tesis Sara y Natalia, siempre dispuestas a ayudar. Por su optimismo, entusiasmo, dedicación, cercanía, humanidad y ejemplar trabajo, sin las que hubiera sido del todo imposible, poder finalizarlo. Muchas gracias por toda vuestra ayuda, sin la cual este trabajo no habría visto la luz.

A mis compañeros/as del servicio de Reumatología del Hospital Regional de Málaga, por todo el apoyo e ilusión que me han transmitido para trabajar e investigar, en especial a Isa, dispuesta a solventar todos los problemas técnicos y siempre animando con una sonrisa. A Mavi por inculcarme el amor y la dedicación al paciente reumático.

A mis compañeras de la unidad de reumatología pediátrica, a Esmeralda, Rocio y Laura, a las que les debe tanto, en este trabajo y en otros muchos, y que abrieron la luz de un túnel que veía muy oscuro. Gracias por hacer que ir a trabajar sea un placer, transmitiendo la ilusión por esforzarnos, mejorar y luchar por cada uno de nuestros pacientes y siendo en ejemplo de vida, en el que me inspiro continuamente. Muchas gracias.

A la Dra Soledad Aguado, que de forma inmediata, tuvo la generosidad de compartir su base de datos, imprescindible en este trabajo, siempre dispuesta para apoyar y colaborar. Muchas gracias.

A todos los pacientes del servicio de Reumatología y Reumatología pediátrica, y a sus familias, por confiar en nosotras y estar siempre dispuestas a participar de forma altruista en los estudios.

A todos los compañeros de la sociedad española de reumatología pediátrica, por su espíritu colaborador y de trabajo en equipo, impulsando con ilusión las ganas de desarrollar nuevos proyectos por la mejora de la vida de nuestros pacientes, por hacerme

sentir que, en cada reunión, estoy con una familia con la que compartir un objetivo común por el que merece la pena luchar y con quien también compartir buenos momentos. A la sociedad española y andaluza de reumatología, por su apoyo en difundir dichos conocimientos.

Al padre Paredes, que siempre me animó a esforzarme en la investigación en los más pequeños y a toda la ayuda espiritual recibida.

A mis amigos por el tiempo no compartido y su comprensión.

A toda mi familia, por todo el amor recibido. En especial a mis padres, por inculcarme el amor a la medicina y al cuidado integral del paciente, en especial a mi padre por enseñarme desde niña, el manejo clínico, incluso en diferentes idiomas y a mi madre por enseñarme lo importante que es la empatía y escucha del paciente. A mis hermanas, apoyo y ejemplo continuo de dedicación y superación continua. A mi cuñado Jose, por su ayuda en mis primeros pasos de la Reumatología y su ejemplo vocacional.

A mi marido, mis hijos Alejandro, Miriam y Pedro, por todos los momentos robados, su comprensión, apoyo y amor.

Muchas gracias a todos.

*“Nada te turbe, nada te espante.
La paciencia todo lo alcanza,
quien a Dios tiene,
nada le falta”*

Santa Teresa de Jesús

BIBLIOGRAFÍA



X. BIBLIOGRAFÍA

1. Coulson EJ, Ng W-F, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1163371.
2. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2022 Jan;8(1):5.
3. Clasificación de la artritis idiopática juvenil de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología: segunda revisión, Edmonton, 2001 - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760812/>
4. Arsenaki E, Georgakopoulos P, Mitropoulou P, Koutli E, Thomas K, Charakida M, et al. Cardiovascular Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):580391.
5. Aranda-Valera IC, Arias de la Rosa I, Roldán-Molina R, Ábalos-Aguilera MDC, Torres-Granados C, Patiño-Trives A, et al. Subclinical cardiovascular risk signs in adults with juvenile idiopathic arthritis in sustained remission. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Jul;18(1):59.
6. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;59(12):169037.
7. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17328.
8. Galíndez E, Carmona L. Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug? *Reumatol Clin*. 2016;12(6):307312.
9. Alvarez-Nemegyei J, Pacheco-Pantoja E, González-Salazar M, López-Villanueva RF, May-Kim S, Martínez-Vargas L, et al. Association between

Overweight/Obesity and Clinical Activity in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2020;16(6):46237. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.005>

10. Manrique-Arija S, Mena-Vazquez N, Ureña I, Rioja J, Valdivielso P, Ginel-Mendoza L, et al. Cumulative inflammatory burden and obesity as determinants of insulin resistance in patients with established rheumatoid arthritis: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021 Feb;11(2):e044749.
11. Alvarez-Nemegyei J, Buenfil-Rello FA, Pacheco-Pantoja EL. Association between body composition and disease activity in rheumatoid arthritis. A systematic review. *Reumatol Clin*. 2016;12(4):19035.
12. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
13. Alvarez-Nemegyei J, Pacheco-Pantoja E, González-Salazar M, López-Villanueva RF, May-Kim S, Martínez-Vargas L, et al. Association between Overweight/Obesity and Clinical Activity in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 2020;16(6):46237.
14. Castañeda S, Vicente-Rabareda EF, García-Castañeda N, Prieto-Peña D, Dessein PH, González-Gay MA. Unmet needs in the management of cardiovascular risk in inflammatory joint diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jan;16(1):23336.
15. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997 Jan;43(1):5238.
16. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JWR, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151.
17. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Sep;6(3):129343.

18. Grönlund M-M, Kaartoaho M, Putto-Laurila A, Laitinen K. Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2014 Nov 2 [cited 2019 Jun 20];43(6):488392. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178152>
19. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2012 May;71(2):33238.
20. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KM, Jamurtas A, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66(10):1316321.
21. Manrique-Arija S, Ureña I, Valdivielso P, Rioja J, Jiménez-Núñez FG, Irigoyen MV, et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1).
22. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):39032.
23. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis/: Second Revision, Edmonton, 2001 rigsse. *J Rheumatol*. 2001;31(2):39032.
24. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* (London, England). 2007 Mar;369(9563):767378.
25. 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;46(2):19037.
26. Martinez Mengual L, Fernandez Menendez JM, Solis Sanchez G, Fernandez Diaz M, Fernandez Gonzalez N, Malaga Guerrero S. Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain). *An Pediatr*. 2007/02/03. 2007;66(1):24330.

27. Modesto C, Anton J, Rodriguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010/09/23. 2010;39(6):47239.
28. 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):206322.
29. Lin Y-T, Wang C-T, Gershwin ME, Chiang B-L. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011 Jun;10(8):48239.
30. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:113324.
31. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):253361.
32. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A319-24.
33. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(7):4163 26.
34. Lane T, Lachmann HJ. The emerging role of interleukin-1³ in autoinflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Oct;11(5):36138.
35. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SKF, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):21913 201.
36. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*

- (London, England). 2008 Mar;371(9617):99831006.
37. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2015 Oct;160(2):277381.
 38. Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Ikawa Y, Nakagishi Y, Yasuoka R, et al. Clinical significance of interleukin-18 for the diagnosis and prediction of disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov;
 39. Schulze zur Wiesch A, Foell D, Frosch M, Vogl T, Sorg C, Roth J. Myeloid related proteins MRP8/MRP14 may predict disease flares in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3):368373.
 40. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):883391.
 41. Yasin S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):514320.
 42. Feng M, Kang M, He F, Xiao Z, Liu Z, Yao H, et al. Plasma interleukin-37 is increased and inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *J Transl Med*. 2018 Oct;16(1):277.
 43. de Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil poliarticular. *Protoc diagn ter pediatri*. 2014;1:2136.
 44. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015 Jan;22(132):11238.
 45. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, De Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis

- idiopática juvenil. In: *Anales de Pediatría*. 2016. p. 177e138.
46. Bou Torrent R, García de Vicuña Muñoz de la Nava C. Uveítis asociada a artritis idiopática juvenil. In: Books MM, editor. *Artritis idiopática juvenil*. Barcelona (España); 2011. p. 123334.
 47. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015 May;35(5):777385.
 48. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1849357.
 49. Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, Ravelli A, Buoncompagni A, Bica B, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1479383.
 50. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. In *Treasure Island (FL)*; 2022.
 51. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017 Mar;69(3):668375.
 52. Onel K, Rumsey DG, Shenoi S. Juvenile Idiopathic Arthritis Treatment Updates. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Nov;47(4):545363.
 53. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1008315.
 54. Paroli M, Spadea L, Caccavale R, Spadea L, Paroli MP, Nante N. The Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Pathogenesis to Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct;58(11).

55. Leu JH, Shiff NJ, Clark M, Bensley K, Lomax KG, Berezny K, et al. Intravenous Golimumab in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis and Subcutaneous Ustekinumab in Patients with Juvenile Psoriatic Arthritis: Extrapolation of Data from Studies in Adults and Adjacent Pedi. *Paediatr Drugs*. 2022 Nov;24(6):6993714.
56. Ramanan A V, Guly CM, Keller SY, Schlichting DE, de Bono S, Liao R, et al. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clini. *Trials*. 2021 Oct;22(1):689.
57. Gillard L, Pouchot J, Cohen-Aubart F, Koné-Paut I, Mouterde G, Michaud M, et al. JAK inhibitors in difficult-to-treat adult-onset Still9s disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug;
58. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Jan;17(1):6137.
59. 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):465382.
60. 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 . *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):24993512.
61. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jul;64(7):1001310.

62. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1063372.
63. 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):819328.
64. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):229034.
65. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):929336.
66. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3554362.
67. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;59(8):112037.
68. Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct;23(5):609324.
69. Prevoo ML, van 9t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):4438.
70. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical

- practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):244357.
71. 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 May;61(5):658366.
 72. Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A, Viola S, Magni-Manzoni S, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):183390.
 73. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):112237.
 74. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2366374.
 75. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1229334.
 76. Bulatović Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):307312.
 77. Ravelli A, Minoia F, Davi 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 Collaborat. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016 Mar;68(3):566376.

78. Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 May;11(5):575388.
79. Calvo Penades I. Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico. *Protoc diagn ter pediater*. 2014;1:27336.
80. Packham JC, Hall MA, Pimm TJ. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Dec;41(12):144439.
81. Garcia-Consuegra Molina J, Merino Munoz R, Lama More R, Coya Vina J, Gracia Bouthelie R. [Growth in children with juvenile idiopathic arthritis]. *An Pediatr (Barc)*. 2003 Jun;58(6):529337.
82. Kearsley-Fleet L, McErlane F, Foster HE, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, et al. Effectiveness and safety of TNF inhibitors in adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD open*. 2016;2(2):e000273.
83. Anink J, Dolman KM, Merlijn van den Berg J, van Veenendaal M, Kuijpers TW, van Rossum MAJ. Two-year outcome of juvenile idiopathic arthritis in current daily practice: what can we tell our patients? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):97238.
84. Postepski J, Kobusinska K, Olesinska E, Osinska V, Opoka-Winiarska V. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2657360.
85. Pratsidou-Gertsi P, Trachana M, Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidou F. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6):919322.
86. 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 followup. *J Rheumatol*. 2003 Mar;30(3):579384.
87. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flato B. Disease progression into adulthood

- and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):19035.
88. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):23923401.
 89. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1989399.
 90. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr;72(4):507316.
 91. Rypdal V, Arnstad ED, Aalto K, Berntson L, Ekelund M, Fasth A, et al. Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: results from the Nordic cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 May;20(1):91.
 92. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Curr Opin Genet Dev*. 2018 Jun;50:86395.
 93. Carnero EA, Alvero-Cruz JR, Giráldez García MA, Sardinha LB. ["In vivo" body composition assessment; part I: a historic overview]. *Nutr Hosp*. 2015 May;31(5):1957367.
 94. Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet*. 2018 Jan;50(1):26341.
 95. Walker CG, Goff L, Bluck LJ, Griffin BA, Jebb SA, Lovegrove JA, et al. Variation in the FFAR1 gene modifies BMI, body composition and beta-cell function in overweight subjects: an exploratory analysis. *PLoS One*. 2011 Apr;6(4):e19146.
 96. Wang ZM, Pierson Jr RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 1992 Jul 1;56(1):19328. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.1.19>

97. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2018 Jun;66(5):139.
98. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug;168(3):268377.
99. Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, Vaswani AN, Ellis KJ. Indexes of body cell mass: nitrogen versus potassium. *Am J Physiol*. 1983 Mar;244(3):E305-10.
100. Arriscado D, Muros JJ, Zabala M, Dalmau JM. [Physical activity habits in schoolchildren: influential factors and relationships with physical fitness]. *Nutr Hosp*. 2014 Oct;31(3):123239.
101. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RNJ. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 May;904:317326.
102. Rodríguez PN, Bermúdez EF, Rodríguez GS, Spina MA, Zeni SN, Friedman SM, et al. [Body composition by simple anthropometry, bioimpedance and DXA in preschool children: interrelationships among methods]. *Arch Argent Pediatr*. 2008 Apr;106(2):10239.
103. Garcia AL, Wagner K, Hothorn T, Koebnick C, Zunft H-JF, Trippo U. Improved prediction of body fat by measuring skinfold thickness, circumferences, and bone breadths. *Obes Res*. 2005 Mar;13(3):626334.
104. Roubenoff R. Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1996 Sep;64(3 Suppl):459S-462S.
105. Henche SA, Torres RR, Pellico LG. An evaluation of patterns of change in total and regional body fat mass in healthy Spanish subjects using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Eur J Clin Nutr*. 2008 Dec;62(12):144038.
106. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006 Jul;91(7):61237.

107. Elberg J, McDuffie JR, Sebring NG, Salaita C, Keil M, Robotham D, et al. Comparison of methods to assess change in children's body composition. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):6439.
108. Wells JC, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M, Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr.* 1999 May;69(5):904-312.
109. Haarbo J, Gotfredsen A, Hassager C, Christiansen C. Validation of body composition by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Clin Physiol.* 1991 Jul;11(4):331-341.
110. Tello-Winniczuk N, Vega-Morales D, García-Hernandez PA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Arana-Guajardo AC. Value of body mass index in the diagnosis of obesity according to DEXA in well-controlled RA patients. *Reumatol Clin.* 2017;13(1):173-20.
111. Hammami M, Koo WWK, Hockman EM. Body composition of neonates from fan beam dual energy X-ray absorptiometry measurement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(6):423-36.
112. Koo WWK, Walters JC, Hockman EM. Body composition in neonates: relationship between measured and derived anthropometry with dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Pediatr Res.* 2004 Nov;56(5):694-3700.
113. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: A complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):536.
114. Ohno T, Aune D, Heath AK. Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2020 Sep;10(1):16006.
115. Book C, Karlsson MK, Akesson K, Jacobsson LTH. Early rheumatoid arthritis and body composition. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Sep;48(9):1128-332.
116. George MD, Giles JT, Katz PP, England BR, Mikuls TR, Michaud K, et al. Impact of Obesity and Adiposity on Inflammatory Markers in Patients With Rheumatoid



- Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Dec;69(12):1789398.
117. Challal S, Minichiello E, Boissier M-C, Semerano L. Cachexia and adiposity in rheumatoid arthritis. Relevance for disease management and clinical outcomes. *Jt bone spine*. 2016 Mar;83(2):127333.
 118. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):127337.
 119. Samad A, Stoll ML, Lavi I, Hsu JJ, Strand V, Robinson TN, et al. Adiposity in Juvenile Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jun 20];45(3):41138. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170598>
 120. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2014 Nov;34(11):148338.
 121. de Zegher F, Reynaert N, De Somer L, Wouters C, Roelants M. Growth Failure in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Prolonged Inflammation despite Treatment with Biologicals: Late Normalization of Height by Combined Hormonal Therapies. Vol. 90, *Hormone research in paediatrics*. Switzerland; 2018. p. 337343.
 122. d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, Chiarelli F. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Mar;19(1):28.
 123. Kotaniemi A. Growth retardation and bone loss as determinants of axial osteopenia in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(1):1438.
 124. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur A-M. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2002 Jun;29(6):12963300.
 125. Lien G, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum*. 2003

Aug;48(8):2214323.

126. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Roth J, Häfner R, Michels H, et al. Dynamics of body composition and bone in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):178385.
127. Górska A, Urban M, Konstantynowicz J, Bartnicka M, Chlabcicz S, Górski S, et al. [Relationship between bone mineral content and growth disorders in children with juvenile idiopathic arthritis]. *Pol Merkur Lekarski.* 2008 Mar;24(141):227330.
128. Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. The association between lean mass and bone mineral content in the high disease activity group of adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2014;15(1):138. Available from: *BMC Musculoskeletal Disorders*
129. Haugen MA, Høyeraal HM, Larsen S, Gilboe IM, Trygg K. Nutrient intake and nutritional status in children with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(4):165370.
130. Helgeland M, Svendsen E, Førre O, Haugen M. Dietary intake and serum concentrations of antioxidants in children with juvenile arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):637341.
131. Lofthouse CM, Azad F, Baidam EM, Akobeng AK. Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. *Rheumatology.* 2002;41(10):117237.
132. Wi+ch P, Sałacińska I, Bazaliński D, Dabrowski M. Body composition and phase angle as an indicator of nutritional status in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2018;16(1):137.
133. Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res.* 2009 Nov;72 Suppl 1:1339.
134. Guzman J, Kerr T, Ward LM, Ma J, Oen K, Rosenberg AM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: Results from the

- ReACCh-Out cohort. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15(1):1311.
135. Cleary AG, Lancaster GA, Annan F, Sills JA, Davidson JE. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):15693-73.
 136. Haugen MA, Lien G, Flatø B, Kvammen JA, Vinje O, Sørskaar D, et al. Minor impact of juvenile arthritis on nutritional status in young adult patients. *Arthritis Care Res*. 2002;47(6):62339.
 137. Billiau AD, Loop M, Le P-Q, Berthet F, Philippet P, Kasran A, et al. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):155038.
 138. Sherman G, Nemet D, Moshe V, Consolaro A, Ravelli A, Ruperto N, et al. Disease activity, overweight, physical activity and screen time in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):111036.
 139. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol [Internet]*. 2012;10(1):3. Available from: <http://www.ped-rheum.com/content/10/1/3>
 140. Wiech P, Salacinska I, Bazalinski D, Dabrowski M. Body composition and phase angle as an indicator of nutritional status in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Dec;16(1):82.
 141. Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):288395.
 142. Caetano MC, Sarni ROS, Terreri MTL, Ortiz TT, Pinheiro M, De Souza FIS, et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol [Internet]*. 2012 Jun 24 [cited 2021 Apr 23];31(6):9673-71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-012-1947-y>
 143. Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MTSLR, Sarni ROS, Silva SGL, Souza FIS, et al.

- Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):509315.
144. Amine B, Ibn Yacoub Y, Rostom S, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence of overweight among Moroccan children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Jt bone spine*. 2011 Dec;78(6):58436.
 145. Caetano MC, Sarni ROS, Terreri MTL, Ortiz TT, Pinheiro M, de Souza FIS, et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Jun;31(6):967371.
 146. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - Novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):505328.
 147. Hari A, Rostom S, Hassani A, El Badri D, Bouaadi I, Barakat A, et al. Body composition in children with juvenile idiopathic arthritis: effect of dietary intake of macronutrient: results from a cross sectional study. *Pan Afr Med J*. 2015;20:244.
 148. Giani T, De Masi S, Maccora I, Tirelli F, Simonini G, Falconi M, et al. The influence of overweight and obesity on treatment response in juvenile idiopathic arthritis. *Front Pharmacol*. 2019;10(JUN):136.
 149. Makay B, Gücenmez ÖA, Ünsal E. Inactive Disease in Enthesitis-related Arthritis: Association of Increased Body Mass Index. *J Rheumatol*. 2016 May;43(5):937343.
 150. Samad A, Stoll ML, Lavi I, Hsu JJ, Strand V, Robinson TN, et al. Adiposity in juvenile psoriatic arthritis. *J Rheumatol [Internet]*. 2018 Mar [cited 2019 Jun 20];45(3):41138. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170598>
 151. Santo RCE, Fernandes KZ, Lora PS, Filippin LI, Xavier RM. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(5):816325.
 152. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000

May;320(7244):124033.

153. Taylor AE, Kuper H, Varma RD, Wells JC, Bell JD, V Radhakrishna K, et al. Validation of dual energy X-ray absorptiometry measures of abdominal fat by comparison with magnetic resonance imaging in an Indian population. *PLoS One*. 2012;7(12):e51042.
154. Kowalski KC, Crocker PRE, Kowalski NP. Convergent validity of the Physical Activity Questionnaire for Adolescents. *Pediatr Exerc Sci* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2021 Mar 24];9(4):342352. Available from: <http://journals.humankinetics.com/view/journals/pes/9/4/article-p342.xml>
155. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jun;68(6):552369.
156. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4 Suppl 23):S1-9.
157. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Vol. 369, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2007. p. 767378.
158. Conde J, Scotece M, López V, Gómez R, Lago F, Pino J, et al. Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discov Med*. 2013 Feb;15(81):73383.
159. Grönlund M-M, Kaartoaho M, Putto-Laurila A, Laitinen K. Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2014 Nov 2 [cited 2019 Jun 20];43(6):488392. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009742.2014.918171>
160. Glickman SG, Marn CS, Supiano MA, Dengel DR. Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *J Appl Physiol*. 2004 Aug;97(2):509314.

161. Sarkar S, Alam MM, Das G, Datta S. Inflammatory Markers and Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr.* 2017 May;84(5):349356.
162. Hari A, Rostom S, Hassani A, El Badri D, Bouaadi I, Barakat A, et al. Body composition in children with juvenile idiopathic arthritis: effect of dietary intake of macronutrient: results from a cross sectional study. *Pan Afr Med J.* 2015;20:244.



ANEXOS



XI. ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO/INFORMACIÓN PARA LA FAMILIA

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

- **NOMBRE DEL ESTUDIO:** "RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL. FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS"

- **TIPO DE ESTUDIO:**

Se trata de un estudio transversal que tiene como objetivo estudiar si los niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) tienen más riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, angina de pecho, trombosis cerebral,...) en el futuro que niños sanos que no padecen este tipo de enfermedad. Para averiguar esto le haremos unas cuantas preguntas sobre la dieta y el ejercicio que realiza su hijo, analizaremos su sangre y le haremos una densitometría para valorar la distribución de la grasa corporal.

- **IMPORTANCIA DEL ESTUDIO**

La importancia de este estudio radica en que podremos identificar los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con AIJ y algunos de los mecanismos que los favorecen, de tal forma que intentaremos prevenir a largo plazo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

- **IMPLICACIONES PARA EL PACIENTE:**

- La participación es totalmente VOLUNTARIA y el niño podrá ser retirado del estudio en cualquier momento, sin que esto implique cambios en su asistencia sanitaria.
- En análisis de sangre se llevará a cabo con la misma muestra de sangre que se le extraiga a su hijo para controles habituales de la consulta de Reumatología pediátrica. La densitometría se realizará en la unidad de Reumatología del Hospital Civil.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

- **RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN PARA EL PACIENTE:**

Los riesgos de la extracción de sangre son mínimos, sin embargo, pueden aparecer leves molestias en la zona del pinchazo, como dolor o sangrado. Los riesgos de una densitometría DEXA son prácticamente nulos ya que la radiación que emite es muy inferior a la de una radiografía convencional.

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a las PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS): Ginebra 2002.

estudio están a su disposición para contestarlas, ahora y a lo largo de todo el estudio.

Investigadores responsables de la recogida de datos: **Dra. Esmeralda Núñez Cuadros, Dra. Gisela Diaz Cordovés Rego, Dra. Rocio Galindo Zavala.**

Hospital Materno-Infantil de Málaga

Unidad de Reumatología Pediátrica

Teléfono de contacto: 951 292192/ 2190

Sr./Sra.....padre/madre/
tutor de.....

Declara haber sido informado/a sobre el proyecto:

- Que tiene por objetivo tomar una muestra de sangre de pacientes con AIJ y a niños sanos, para buscar los factores de riesgo que determinan la predisposición a sufrir accidentes cardiovasculares en el futuro
- Que he sido informado convenientemente de las condiciones de participación. He tenido la oportunidad de hacer las preguntas que me han parecido y comprendo los riesgos y beneficios que se desprenden del estudio. Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores del estudio si lo preciso.
- Que mi participación es totalmente voluntaria y puedo retirarme del estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. Accedo a someter a mi hijo/a a la extracción de sangre, a una densitometría DEXA y a aportar la información necesaria al médico o al personal del equipo de investigación, cuando se me solicite.
- Que he recibido una copia del consentimiento informado a fin de que obre en mi poder.

Firma del padre/madre/tutor:

Fecha:

Nombre del investigador:.....

Firma:

ASENTIMIENTO INFORMADO (pacientes de 12 o más años)
(anexo al Consentimiento informado del padre/madre/tutor)

**“RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL:
FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS”**

D/Dña

Provisto/a de DNI:

y nacido/a en fecha:.....

Declaro que:

Las Dras Esmeralda Núñez/Gisela Díaz Cordovés/Rocío Galindo, como Médicos Especialistas en Reumatología Pediatría del Hospital Materno-infantil de Málaga, en presencia de mis padres o representantes legales me han explicado las características del estudio **“RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL: FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS”** de forma detallada y comprensible.

- He leído la hoja de información que se le ha entregado a mi padre/madre/tutor.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Se me propone y acepto mi participación en dicho estudio.
- Soy consciente que mi participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de mi enfermedad. Mi decisión será respetada en todo momento.
- Tengo derecho a ser informado (al igual que mis padres) de los resultados obtenidos de las analíticas que se me extraigan. Para recibir dicha información marcaré la casilla correspondiente:

SI deseo ser informado NO deseo ser informado

En Málaga, a de de 201

ANEXO 2: Aprobación por el comité de ética



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOLICIALES

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día: 24/04/2014 ha evaluado la propuesta de Dra. Esmeralda Núñez Cuadros, referido al Proyecto de Investigación: "Riesgo cardiovascular en niños con artritis idiopática juvenil: factores de riesgo y mecanismos moleculares implicados."

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)
- Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)
- Dr. Domingo Hernández Marrero (UGC Nefrología)
- D. José Vallejo Triano (Biblioteca)
- Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)
- Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)
- Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)
- Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)
- Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)
- Dra. Blanca O'Donnell Cortés (UGC Med. Preventiva)
- Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental)
- Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera)
- Dra. M^a Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)
- Dra. M^a José Torres Jaén (UGC Alergia)
- Dr. José M. Trigo Pérez (UGC Oncología)
- D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)
- Dr. Faustino R. Monis Delgado (Médico de Familia)
- Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UMI)

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 25 de Abril de 2014

ANEXO 3: CHAQ. Childhood Health Assessment Questionnaire

NOMBRE: INICIALES: Fecha de la visita: ___/___/___

1

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

2 Hemos confeccionado este cuestionario para tener un mejor conocimiento del modo en que la enfermedad que padece su hijo/a le afecta en su vida diaria. Escoja la respuesta a cada pregunta que describa el grado de dificultad que tuvo su hijo/a **DURANTE LA SEMANA PASADA**. Indique tan solo las dificultades o limitaciones **DEBIDAS A SU ENFERMEDAD** (por ejemplo, si su hijo/a no puede o le cuesta realizar cierta actividad por ser muy pequeño y no por su enfermedad, marque **NO PROCEDE**). Puede añadir al final los comentarios que desee.

3

		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
4	VESTIRSE Y ASEARSE*					
5	¿Su hijo/a es capaz de?:					
6	¿Vestirse, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	¿Enjabonarse el pelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	¿Quitarse los calcetines?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	¿Cortarse las uñas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	LEVANTARSE**					
11	¿Su hijo/a es capaz de?:					
12	¿Levantarse de una silla baja o del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	¿Acostarse y levantarse de la cama o ponerse de pie en la cuna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	COMER***					
15	¿Su hijo/a es capaz de?:					
16	¿Cortar la carne con el cuchillo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	¿Llevarse una taza o un vaso a la boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	¿Abrir una caja de cereales nueva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	CAMINAR****					
20	¿Su hijo/a es capaz de?:					
21	¿Caminar al aire libre en terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	¿Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades					
24	Bastón de puño****	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas para vestirse(gancho para botones, tirador de cremallera, calzador de mango largo, etc.)*		<input type="checkbox"/>	
25	Andador****	<input type="checkbox"/>	Adaptaciones para o cubiertos o lápices***		<input type="checkbox"/>	
26	Muletas****	<input type="checkbox"/>	Silla adaptada****		<input type="checkbox"/>	
27	Silla de ruedas****	<input type="checkbox"/>	Otros (especificar: _____)		<input type="checkbox"/>	
28	Señale para qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD					
29	Vestirse y asearse*	<input type="checkbox"/>	Comer***	<input type="checkbox"/>		
30	Levantarse**	<input type="checkbox"/>	Caminar****	<input type="checkbox"/>		

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

31		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
32	HIGIENE PERSONAL ♦					
33	¿Su hijo/a es capaz de?:					
34	¿Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	¿Entrar y salir de la bañera?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	¿Sentarse y levantarse del váter u orinal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	¿Cepillarse los dientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	¿Peinarse o cepillarse el pelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	DESTREZA ♦					
40	Su hijo/a es capaz de?:					
41	¿Coger y bajar de una estantería, situada justo por encima de la cabeza, un objeto pesado como un libro o una caja de juegos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42	¿Agacharse para recoger un papel del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43	¿Ponerse un jersey por la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44	¿Girar la cabeza y mirar hacia atrás por encima del hombro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45	PRENSIÓN ♦					
46	¿Su hijo/a es capaz de?:					
47	¿Escribir o hacer garabatos con un lápiz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48	¿Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49	¿Abrir un tarro abierto previamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50	¿Abrir y cerrar un grifo (no monomando)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51	¿Girar el pomo de una puerta y empujarla para abrirla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52	ACTIVIDADES ♥					
53	¿Su hijo/a es capaz de?:					
54	¿Hacer recados o compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55	¿Subir y bajar de un coche, de un coche de juguete o de un autobús?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56	¿Montar en bicicleta o en triciclo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57	¿Hacer tareas domésticas como lavar los platos, sacar la basura, hacerse la cama o limpiar su habitación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58	¿Correr y jugar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59	Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades					
60	Adaptación para elevar la taza del váter ♦	<input type="checkbox"/>	Barra en la bañera ♦			<input type="checkbox"/>
61	Asiento en la bañera ♦	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del suelo ♦			<input type="checkbox"/>
62	Abeidor de botes de cristal ♦	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del baño ♦			<input type="checkbox"/>
63	Señale par qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD					
64	Higiene personal ♦	<input type="checkbox"/>	Agarrar y abrir cosas ♦		<input type="checkbox"/>	
65	Coger cosas ♦	<input type="checkbox"/>	Recados y tareas domésticas ♥		<input type="checkbox"/>	

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

- 66 Estamos interesados en conocer el grado de dolor que tiene su hijo a causa de la enfermedad que padece.
En la siguiente línea horizontal **graduada de 0 (SIN DOLOR) a 100 (DOLOR MUY INTENSO)**, señale con un cruz el grado de dolor que usted piensa que ha tenido su hijo/a **A CAUSA DE SU ENFERMEDAD DURANTE LA SEMANA PASADA.**
- 67 Ningún dolor 0 _____ 100 Dolor muy intenso
- 68 Considerando todos los aspectos en que la enfermedad afecta a su hijo/a, valore cómo se desenvuelve en su vida diaria.
Señálelo con una cruz en la siguiente línea horizontal, **graduada de 0 (SE DESENVUELVE MUY BIEN) a 100 (SE DESENVUELVE MUY MAL).**
- 69 Muy bien 0 _____ 100 Muy mal

ANEXO 4: Artículos científico y publicaciones a congresos del trabajo



Article

Adiposity Is Related to Inflammatory Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis

Gisela Diaz-Cordovés Rego ^{1,2}, Esmeralda Núñez-Cuadros ³, Natalia Mena-Vázquez ^{1,2,*} , Soledad Aguado Henche ⁴, Rocío Galindo-Zavala ³, Sara Manrique-Arija ^{1,2} , Laura Martín-Pedraz ³, Rocio Redondo-Rodríguez ^{1,2}, Francisco Javier Godoy-Navarrete ^{1,2} and Antonio Fernández-Nebro ^{1,2,5}

- ¹ Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), 29010 Málaga, Spain; gisela.d.cordoves@hotmail.com (G.D.-C.R.); sarama_82@hotmail.com (S.M.-A.); rocioredondo91@hotmail.com (R.R.-R.); ffgodoynavarrete@gmail.com (F.J.G.-N.); afnebro@gmail.com (A.F.-N.)
- ² UGC de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, 29009 Málaga, Spain
- ³ UGC de Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, 29009 Málaga, Spain; esmenunez@gmail.com (E.N.-C.); rociogalin@hotmail.com (R.G.-Z.); Pedraz88@hotmail.com (L.M.-P.)
- ⁴ Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, 29009 Madrid, Spain; soledad.aguado@uah.es
- ⁵ Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, 29010 Málaga, Spain
- * Correspondence: nataliamenavazquez@gmail.com; Tel.: +34-952-290-360



Citation: Diaz-Cordovés Rego, G.; Núñez-Cuadros, E.; Mena-Vázquez, N.; Aguado Henche, S.; Galindo-Zavala, R.; Manrique-Arija, S.; Martín-Pedraz, L.; Redondo-Rodríguez, R.; Godoy-Navarrete, F.J.; Fernández-Nebro, A. Adiposity Is Related to Inflammatory Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3949. <https://doi.org/10.3390/jcm10173949>

Academic Editor: Isao Matsumoto

Received: 19 August 2021

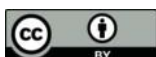
Accepted: 23 August 2021

Published: 31 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Abstract: Objective: To identify factors associated with the higher proportion of fatty tissue and overweight/obesity observed in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Patients and methods: We performed a cross-sectional study of 80 JIA patients aged 4–15 years with 80 age- and sex-matched healthy controls. Body composition was assessed using dual-energy x-ray absorptiometry. The 27-joint Juvenile Arthritis Disease Activity score (JADAS27) was calculated. Two multivariate models were constructed to identify factors associated with overweight/obesity and fat mass index (FMI). Results: No differences were found between cases and controls in body mass index (BMI) or body composition. However, compared with controls, patients with a high inflammatory activity (JADAS27 > 4.2 for oligoarticular JIA or >8.5 for polyarticular disease) had higher values for BMI ($p = 0.006$); total fat mass ($p = 0.003$); FMI ($p = 0.001$); and fat in the legs ($p = 0.001$), trunk ($p = 0.001$), and arms ($p = 0.002$). The factors associated with overweight/obesity in patients were the duration of therapy with biological drugs, measured in months (OR [95% CI] = 1.12 [1.02–1.04]; $p = 0.037$), and physical activity (OR [95% CI] = 0.214 [0.07–0.68]; $p = 0.010$), while the factors associated with FMI were age (β [95% CI] = 0.30 [0.17–1.41]; $p = 0.014$), JADAS27 (β [95% CI] = 0.45 [0.16–1.08]; $p = 0.009$), and physical activity (β [95% CI] = -0.22 [-5.76 to 0.29]; $p = 0.031$). Conclusion: Our study revealed no differences between JIA patients with well-controlled disease and low disability and the healthy population in BMI or body composition. Furthermore, the association observed between inflammatory activity and adiposity could be responsible for poorer clinical course.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; adiposity; inflammatory disease activity



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most frequent chronic inflammatory rheumatic disease in childhood. It encompasses a heterogeneous group of inflammatory conditions comprising various categories or subtypes whose common clinical manifestation is arthritis [1,2]. New criteria intended for classification are currently being validated. These could identify more homogeneous groups and better distinguish between childhood rheumatic diseases and those that represent the earlier onset of adult disease [3]. Their etiology and pathogenesis are complex and, as in rheumatoid arthritis (RA), they have an immunologic basis in which proinflammatory cytokines are overexpressed [4,5]. The objectives

!7#%&70&#<_#<_#<#0%

Annals of the Rheumatic Diseases

The EULAR Journal



Annual European Congress of
RHEUMATOLOGY

EULAR 2017

Madrid, 14–17 June 2017

Abstracts

ard.bmj.com

eular
fighting rheumatic & musculoskeletal
diseases together

70
anniversary
1947 - 2017

BMJ

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1745

THU0488 THE IMPACT OF OLIGOARTICULAR AND POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS OVER THE FIRST FIVE YEARS FOLLOWING DIAGNOSIS

S.J.W. Shoop-Worrall^{1,2}, S.M. Verstappen¹, J.E. McDonagh^{2,3,4}, W. Thomson^{2,5}, K.L. Hyrich^{1,2} on behalf of CAPS. ¹Arthritis Research UK Centre for Epidemiology, the University of Manchester; ²NIHR Manchester Musculoskeletal BRU, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Manchester Partnership; ³Centre for MSK Research, the University of Manchester; ⁴Manchester Academic Health Science Centre; ⁵Arthritis Research UK Centre for Genetics and Genomics, the University of Manchester, Manchester, United Kingdom

Background: Information regarding longer-term outcomes in JIA largely pre-date the introduction of biologic therapies and have been cross-sectional.

Objectives: The aim of this study was to assess outcomes over the first 5 years of disease in children diagnosed with oligoarticular and polyarticular JIA since 2001.

Methods: Children with oligoarthritis, rheumatoid-factor (RF) negative or positive polyarthritis were selected if recruited to the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), a UK multicentre inception cohort, between October 2001 and January 2011. The following outcomes were assessed annually to five years and included in this analysis: functional ability (Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)), the absence of limited joints, overall psychosocial health (psychosocial scale on the Child Health Questionnaire (CHQ)) and the proportion of children with CHQ psychosocial scores two standard deviations below the population mean (CHQ psychosocial <30).

Outcomes were assessed descriptively over time and differences between subtypes were assessed by applying multilevel (patient-level) zero-inflated negative binomial (CHAQ), logistic (absence of limited joints, percent CHQ psychosocial <30) and linear (CHQ psychosocial) regression analyses, adjusting for gender, age at presentation and hospital.

Results: Of 832 children, 70% were female, 68% had oligoarticular, 28% RF-negative and 5% RF-positive polyarticular JIA. Eighty four percent had ever been treated with NSAIDs, 74% corticosteroids, 55% with DMARDs and 21% with biologics within follow-up.

Baseline CHAQ was good to moderate (median 0.8, IQR 0.1 to 1.4) and only 21% of children had no limited joints reported at this time. CHQ psychosocial scores (median 50, IQR 39 to 55) were moderate, with 11% children scoring at least two standard deviations under the population mean. Overall improvements were evident in all outcomes over the first year then remained stable with no further improvements at the cohort level evident to five years.

Patients with RF-negative polyarthritis experienced significantly poorer outcomes across all variables than those with oligoarthritis. Those with RF-positive polyarthritis recorded similar CHAQ scores to patients with RF-negative polyarthritis but had the lowest odds of no limited joints (OR: 0.4, 95% CI 0.3 to 0.7) and the poorest CHQ psychosocial scores (4.8 points worse and 4.7 times the odds of scores <2 standard deviations of population mean), compared with those with oligoarthritis.

Conclusions: On average, the largest improvement in functional ability, limited joints and psychosocial health occur in the first year following diagnosis, perhaps confirming the importance of early treat-to-target strategies. Patients with polyarticular JIA subtype have poorer parent and physician-reported outcomes than those with oligoarthritis.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3785

THU0489 ADIPOSITY AND INFLAMMATORY ACTIVITY IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS COULD THEY BE RELATED?

G. Diaz-Cordoves Rego¹, R. Galindo-Zavala², E. Nuñez-Cuadros², S. Manrique-Arija¹, N. Mena Vazquez¹, C. Domic-Bueno¹, M. Rojas-Gimenez¹, C. Fuego-Varela¹, R. Caparros-Ruiz¹, L. Cano-Garcia¹, A. Fernandez-Nebro¹. ¹Rheumatology, University Regional Hospital of Malaga (HRUM). Institute Biomedical Research In Malaga (IBIMA). Malaga University. Málaga, Spain; ²Paediatric Department, University Children Hospital of Malaga, Málaga, Spain

Background: Adults with rheumatoid arthritis have been shown to have a reduction in lean mass and increased adiposity, despite presenting normal Body Mass Index (BMI). Several studies have shown increased adiposity induces a proinflammatory state which lead to a worse response to treatment. There are few publications about this subject in juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Objectives: Describing body composition and anthropometric parameters in JIA patients, and evaluating relationship between adiposity and inflammatory in these children.

Methods: Observational cross-sectional study, in JIA patients from 4 to 15 years, monitored by a Pediatric Rheumatology Unit. Monoarticular forms were excluded. Anthropometric, clinical and treatment data were recorded. DXA (measuring bone and fat mass) were obtained. Fat Mass Index (FMI) was defined as fat mass (kg)/height (m²) and fat-free mass index (FFMI) as lean mass (kg)/height (m²). JADAS27 index was used to evaluate inflammatory activity.

Results: We analyzed 80 patients, whose characteristics are shown in table 1. The most frequent JIA subtype was oligoarticular (16.3% extended, 47.5% persistent) followed by polyarticular (25.1%). Twenty five percent of patients had uveitis. Fifty percent them had inactive disease with treatment, 26% had activity and 23% were inactive without treatment. Regarding the treatment, 52.5% were on methotrexate and 30% on a biological drug (22.5% antiTNF α , 5% antiIL-1, 2.5% antiIL-6). Disease duration average was 6.6 years (\pm 3.7SD). JADAS27 index mean score was 2 (\pm 4SD), CRP 4.7mg/l (\pm 9.5SD), ESR 8.7mm (\pm 7.2SD) and CHAQ 0.17 (\pm 0.38SD). Anthropometric parameters are shown in table 1. Mean JADAS27 index score in patients with normal BMI was lower (1.7 \pm 3.6 SD) than mean JADAS27 index score in overweight and obese patients (3.3 \pm 6.0SD), although this difference was not significantly (p=0.255). In multiple linear regression, an increase of 0.3 JADAS27 was observed for each unit of FMI increase (p=0.03). This relationship was maintained in the multivariate analysis (B0.015; p0.01) independently of JIA subtype and received treatment.

Variable	n=80
Age in years, median (\pm SD)	10,7 (3,3)
Sex, female; n (%)	56 (70)
Race caucasian, n (%)	76 (95)
BMI Median kg/m ² (\pm SD)	18,2 (4,2)
BMI Percentile, median (\pm SD)	42,0 (29,9)
Waist perimeter, median, cm (\pm SD)	64,8 (11,3)
Hip perimeter cm (\pm SD)	77 (13,6)
Index waist/hip (\pm SD)	0,84 (0,06)
Obesity*, n (%)	6 (7,5)
Overweight*, n (%)	12 (15)
Abdominal obesity, n (%)	12 (15)
Total fat (kg), median (\pm SE)	11,36 (8,9)
Total Lean (kg), median (\pm SD)	26,1 (8,9)
Total mass (kg), median (\pm SD)	38,8 (16,7)
Trunk fat/total fat, median (\pm SD)	0,42 (0,5)
Legs fat/ total fat, median (\pm SD)	0,42 (0,44)
FMI (%) median (\pm SD)	7,5 (5,3)
FFMI (%) median (\pm SD)	17,8 (3,8)

Conclusions: In JIA patients, there is a linear relationship between FMI and disease activity measured by JADAS27, but most patients had a normal BMI. The establishment of this relationship (fat-inflammatory activity) would be transcendental due to the need to optimize the recommendations in the JIA approach.

References:

[1] Alvarez-Nemecye J, Buenfil-Rello FA, Pacheco Pantoja EI. Association between body composition and disease activity in rheumatoid arthritis. A systematic review. *Reumatol Clin.* 2016;12(4):190-5.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6014

THU0490 MULTICENTRE STUDY OF LUPUS NEPHRITIS URINARY BIOMARKERS IN ADULT AND PAEDIATRIC PATIENTS

P. Costa Reis^{1,2}, K. Maurer², L. Schanberg³, J.M. Burnham², E. von Scheven⁴, K. O'Neil⁵, M. Klein Gitelman⁶, M. Petri⁷, K.E. Sullivan². ¹Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal; ²The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia; ³Duke University, Durham; ⁴University of California San Francisco, San Francisco; ⁵Indiana University, Indianapolis; ⁶Children's Hospital of Chicago, Chicago; ⁷Johns Hopkins University, Baltimore, United States

Background: Glomerulonephritis is an important cause of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus, particularly in children. Presently, renal histology is used for the diagnosis of lupus nephritis (LN), but it only offers a description of a confined area of the kidney and is seldom repeated for monitoring due to its invasiveness. Urinary biomarkers that reflect LN activity and have prognostic value are much needed to guide the judicious use of immunosuppressive drugs in these patients.

We focused on three potential LN biomarkers: HER2, TWEAK and VCAM1. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) controls cell proliferation by regulating the intracellular levels of miR-26a and miR-30b, which inhibit the expression of cell-cycle related genes. HER2 was recently shown to be dramatically overexpressed in the kidneys of LN patients and in NZM2410 mice. TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis) is involved in pro-inflammatory responses, angiogenesis and fibrosis. TWEAK is increased in the kidneys of LN patients.

VCAM1 (vascular cell adhesion molecule 1) participates in the acute phase of inflammation, controlling leukocyte infiltration. Urinary VCAM1 has emerged as a reliable indicator of the LN activity index.

Objectives: To determine the clinical value of urinary HER2, TWEAK and VCAM1 as biomarkers of LN activity.

Methods: A multicentre study is being performed in an adult and paediatric cohort. All patients have biopsy-proven LN. Clinical data and urine samples are being collected in each visit. Controls are age and sex matched individuals without renal disease. Flares are identified with the SELENA-SLEDAI flare index. Urine supernatants are analysed by commercial enzyme-immunoassays for HER2, TWEAK and VCAM1.

Results: Currently, we have studied 83 LN paediatric patients and 38 controls.



Sociedad Española
de Reumatología
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



COMUNICACIONES ORALES

XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Bilbao, 23-26 de mayo de 2017

1.ª sesión

Miércoles, 24 de mayo

CO01. RESULTADOS A 3 AÑOS DE UNA PAUTA DE OPTIMIZACIÓN DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE. RESULTADOS DEL REGISTRO CREATE

P. Font Ugalde¹, M.C. Castro Villegas¹, M. Romero Gómez¹, R. Ortega Castro¹, J. Calvo Gutiérrez¹, D. Ruiz Vélchez¹, M. Cárdenas Aranzana², R. Alejandre Altamirano³, P. Carreto Font⁴ y E. Collantes Estévez¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Reumatología; ²Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía/IMBIC/ Universidad de Córdoba. ³Universidad de Córdoba. ⁴Gerencia MFyC Área Este de Valladolid.

Introducción: La optimización de dosis de la terapia biológica (TB) (tanto la reducción de dosis como el espaciado del intervalo de administración) se presenta hoy en día como una estrategia terapéutica a seguir en el enfermo con artritis reumatoide (AR) que ha logrado alcanzar y mantener durante un tiempo la remisión clínica. De esta manera se consigue disminuir la frecuencia de aparición de efectos adversos y promover el ahorro de costes.

Métodos: Los pacientes con AR (Criterios ACR 1987) del registro CREATE (cohorte de pacientes con AR tratados con TB en condiciones de práctica clínica habitual) que a 1 de noviembre de 2013 presentaban remisión clínica (DAS28 < 2,6) durante al menos 6 meses constituyeron la cohorte de pacientes a quienes se les optimizó la dosis recibida. De acuerdo al consenso de las Sociedades Española de Reumatología y Farmacia Hospitalaria, la optimización de dosis suponía la reducción de entre un 20 y un 50% de la misma. La toma de decisiones sobre el tratamiento y la reducción de dosis la realizó un equipo multidisciplinar de reumatólogos y farmacéuticos clínicos en un hospital de tercer nivel, lo que supuso la aplicación de protocolos y la revisión-seguimiento de los pacientes al menos cada dos meses.

Resultados: Se realizó un seguimiento prospectivo de 70 pacientes con AR optimizados durante 3 años, con una edad media de 56,9 (13,7) años, de los cuales 78,6% eran mujeres, el 68,8% factor reumatoide positivo y el 66,7% ACPA +. La recaída se produjo en el 41,8% (al año), 56,7% (a los 2 años) y 62,7% (a los 3 años) no encontrando diferencias estadísticas entre estos 2 últimos porcentajes. La mediana de tiempo de supervivencia de la pauta de optimización fue de 15,24 (4,65) meses (IC95%: 4,66-25,83). No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas al comparar a los pacientes según el fármaco optimizado (anti-TNF versus no anti-TNF) (test log rank: 0,239, p: 0,625). Cuando se produjo la recaída, el paciente volvió a dosis normales previas a la optimización del fármaco y el 62,7% de los pacientes que recayeron a los 3 años, mantuvieron cifras de DAS28 < 2,6 (p < 0,05). El 37,3% (IC95%: 26,72%, 49,28%) de los pacientes mantuvieron la pauta de optimización durante todo el seguimiento sin sufrir recaída, con un DAS28 medio de 1,99 (1,07) a los 3 años. Comparando a estos pacientes con los que sufren recaída, consiguieron valores de DAS28 significativamente más bajos tanto a los dos (p: 0,028) como a los tres años (p: 0,025).

Conclusiones: La estrategia de reducción de dosis de terapias biológicas en pacientes con AR establecida que alcanzan remisión sostenida es posible en el 37,3% de los casos en la práctica clínica real (Registro CREATE) y se mantuvo durante 3 años. La probabilidad de aparición de recaída disminuye a partir de los 2 años de tratamiento con pauta optimizada en aquellos pacientes que no han recaído antes. Esta estrategia es posible cuando la enfermedad está controlada de forma persistente y a la vista de nuestros resultados, resulta independiente del fármaco administrado (anti-TNF versus no anti-TNF). Tras 3 años de seguimiento el total de los pacientes mantuvieron la remisión clínica (DAS 28 < 2,6) a pesar de las recaídas, por lo que, tras reanudar la dosis habitual, todos ellos alcanzaron de nuevo el objetivo terapéutico. Los pacientes que mantienen la remisión clínica durante 3 años, consiguen valores de DAS28 estadísticamente más bajos que los que no lo hicieron, a partir de los 2 años.

CO02. ¿ESTÁ DISMINUYENDO LA INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA? DATOS DE LA EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE FRACTURA DE CADERA EN LOS ÚLTIMOS 17 AÑOS EN ALCORCÓN

R. Mazzucchelli¹, N. Crespi², E. Pérez-Fernández³, R. Almodóvar¹, J. Quirós¹ y P. Zarco¹

¹Servicio de Reumatología; ²Unidad de Investigación. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ³Centro de Salud de La Rivota. Alcorcón.

Introducción: En España existe una alta variabilidad geográfica en la incidencia de fractura de cadera, por lo que los datos generales a nivel de país pueden no ser aplicables a nivel local. Tampoco existen datos inequívocos sobre la tendencia de la incidencia de fractura de cadera.

Objetivos: Conocer la incidencia y tendencia de la fractura de cadera durante los últimos 17 años el área de influencia de nuestro hospital.



manual revisando congresos internacionales (EULAR y ACR) y las referencias de los estudios incluidos. Se utilizó la escala de Oxford para determinar la calidad de los estudios.

Resultados: Se recuperaron 509 artículos, excluyendo 459 tras eliminar duplicados y la lectura por título y resumen. Finalmente 24 se revisaron en detalle y 17 cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios seleccionados eran 2 estudios de casos y controles, 11 transversales y 4 de cohortes, siendo la calidad de los estudios moderada-baja y buena en los estudios de cohortes. Se evaluaron 4.878 pacientes. El tabaco se asoció con mayor intensidad de dolor, mayor actividad de la enfermedad, menor movilidad y peor calidad de vida en los pacientes con EA (NE 4, GR C). Los pacientes con EA fumadores activos tenían peor capacidad funcional que los pacientes no fumadores (aumento del HAQ-S: 0,025 unidades/año en los pacientes fumadores en comparación con los no fumadores, IC95%: 0,0071-0,0429, p = 0,007) (NE 2, GR B). Tanto el tabaquismo activo como el número de cigarrillos/día, se asociaron de forma independiente con la progresión radiográfica espinal en los pacientes con EspA (mSASSS = 2 unidades/2 años; OR: 2,75; IC95% 1,25 a 6,05; p = 0,012; progresión de mSASSS en pacientes fumadores de más de 10 cigarrillos al día: OR: 3,57; IC95% 1,33 a 9,60; p = 0,012) (NE 1, GR 4).

Conclusiones: El tabaco tiene un impacto dosis dependiente en la progresión del daño radiológico en los pacientes con EspA. Los pacientes con EA fumadores activos tienen una capacidad funcional peor que los no fumadores. Aunque el nivel de evidencia era bajo, parece que el tabaco también influye en la intensidad de dolor, en la actividad de la enfermedad, en la movilidad y calidad de vida de los pacientes con EA.

Esta revisión sistemática forma parte de las revisiones para la Guía de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica (Espoguía) de la Sociedad Española de Reumatología.

CO14. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

G. Díaz-Cordovés Rego, S. Manrique-Arija, N. Mena-Vázquez, E. Núñez-Cuadros, R. Galindo Zavala, F.G. Jiménez-Núñez, C. Domic, C. Fuego, M. Rojas-Giménez, I. Ureña-Garnica, M.C. Ordóñez-Cañizares, L. Cano-García, R. Caparrós Ruiz, M.V. Irigoyen-Oyarzábal y A. Fernández-Nebro

UGC de Reumatología y Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Materno Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga.

Introducción: La artritis idiopática juvenil es una enfermedad inflamatoria articular de base autoinmune y etiología desconocida. Gran parte de su conocimiento procede de la artritis reumatoide, enfermedad en la que se ha descrito que los pacientes presentan una disminución de la masa magra y un aumento de adiposidad, con un peso aparentemente normal, cuando se valora por índice de masa corporal (IMC). Diversos estudios demuestran que los estados de hiperadiposidad corresponden a estados de actividad proinflamatoria, que condicionarían menores índices de respuesta a los tratamientos.

Objetivos: Describir la composición corporal y parámetros antropométricos de pacientes con AIJ, así como datos clínicos de actividad de la enfermedad.

Métodos: Estudio observacional transversal en niños con AIJ (criterios ILAR 2001) de 4-15 años, en seguimiento en una unidad de Reumatología Pediátrica de un Hospital de tercer nivel. Los pacientes fueron evaluados mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) de cuerpo total para la evaluación de la composición corporal y se recogieron datos relativos a la actividad clínica desde el inicio de la enfermedad. Desenlace primario: Describir el índice de masa grasa (IMG) y el índice de masa libre de grasa (IMLG). IMG se definió como la masa grasa (kg)/talla (m²) y IMLG como masa magra (kg)/talla (m²).

Desenlace secundario: descripción de los parámetros antropométricos en relación con obesidad; percentiles IMC (índice de masa corporal), ICC (índice cintura-cadera), así como medición de tejido graso y magro. Variables: socio-demográficas, clínico-analíticas de actividad: J- Disease Activity Score of 27 joints (J-DAS27: rango 0-57), Children Health Assessment Questionnaire CHAQ; continua (rango 0-3).

Resultados: Se analizaron 80 pacientes, cuyas características se muestran en la tabla. El subtipo más frecuente fue el oligoarticular (16,3% extendidas y 47,5% persistentes) seguido de la forma poliarticular. El 25% habían presentado uveítis a lo largo de su evolución. En tratamiento con FAME químico, en ese momento, 42 niños (52,5%) y 24 (30%) con FAME biológico (22,5% anti-TNF, 5% antiinterleuquina 1 y 2,5% antiinterleuquina 6) pero durante su evolución habían recibido FAME químico el 97,5% y 45% FAME biológico. La mayoría, 40 (50%) se encontraban con enfermedad inactiva con tratamiento, 21 (26%) presentaban datos de actividad y 19 (23%) estaban inactivos sin tratamiento. La duración media de la enfermedad de los pacientes con AIJ fue de 6,6 (3,7%) años. Con una media de JADAS de 1,9 (3,9%), media de PCR de 4,7 (9,5%) media de VSG 8,7 (7,2%) media CHAQ de 0,17 (0,38%). Las características de los parámetros antropométricos clínicos y densitométricos se muestran en la tabla. La media de JADAS en AIJ normopeso fue inferior 1,7 (3,6%) a los que tenían sobrepeso u obesidad 3,3 (6,0), p = 0,255. En la regresión lineal simple se observó que por cada unidad de aumento de IMG aumenta por término medio 0,3 el valor del JADAS (p = 0,03) y esta relación se mantuvo en el análisis multivariante (B 0,015; p 0,01) independientemente del subtipo de AIJ y del tipo y duración del tratamiento recibido.

Variable	Casos n = 80
Edad en años, media (± DE)	10,7 (3,2)
Sexo, mujer; n (%)	56 (70)
Raza caucásica, n (%)	76 (95)
Composición corporal	
Percentil IMC	
Bajo peso n (%)	3 (3,8)
Normopeso, n (%)	67 (83,8)
Sobrepeso, n (%)	6 (7,5)
Obeso, n (%)	4 (5)
DEXA	
Grasa total (kg), media (± DE)	11,36 (8,9)
Magro total (kg), media (± DE)	26,1 (8,9)
Masa total (kg), media (± DE)	38,8 (16,7)
Grasa tronco/grasa total, media (± DE)	0,42 (0,5)
Grasa piernas/grasa total, media (± DE)	0,42 (0,44)
IMG (%) media (± DE)	7,5 (5,3)
IMLG (%) media (± DE)	17,8 (3,8)

Conclusiones: Existe una relación lineal entre el índice de masa grasa (IMG) y la actividad de la enfermedad medida por JADAS, encontrándose la mayoría en normopeso, por percentiles de índice de masa corporal. El establecimiento de esta relación (grasa-actividad inflamatoria) es trascendente por su potencial de optimización del tratamiento, en las recomendaciones de manejo de la AIJ.

CO15. VALOR PREDICTIVO DE LA SINOVITIS SUBCLÍNICA DETECTADA POR ECOGRAFÍA DOPPLER EN RELACIÓN CON LOS BROTES EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL TRATADA CON TERAPIA BIOLÓGICA TRAS ESPACIAR EL TRATAMIENTO

J.C. Nieto-González¹, A. Rodríguez², J.C. López-Robledillo³, P. Collado⁴, I. Monteagudo¹, A. Boteanu², D. Clemente³, M.L. Gamir⁴ y E. Naredo⁵

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³Hospital Niño Jesús. Madrid. ⁴Hospital Severo Ochoa. Madrid. ⁵Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción: El tratamiento con fármacos biológicos ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con artritis idiopática juve-

