

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA

FACULTAD “GENERAL CALIXTO GARCÍA”

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO

“PEDRO BORRÁS ASTORGA”

**BIOPSIA SINOVIAL POR ACCESO ARTROSCÓPICO
EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL MONOARTICULAR
INDIFERENCIADA**

**Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias
Médicas**

Autor: Dra. Dolores Teresa Cantera Ocegüera

Tutores: Dr.C. Felipe Neri Piñol Jiménez

Dra.C. Olga María Piera Rocillo

Asesores: Dr.C. René Suárez Martínez

Prof. Manuel Antón Lolo

La Habana

2013

DEDICATORIA

A mi familia

A mis pacientes con enfermedades reumatológicas

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por la ternura y ejemplo de sus vidas en mi vida.

A mi familia, por acompañarme con amor y apoyo incondicional en todos los momentos de mi desarrollo científico.

A mis maestros de la artroscopia, la reumatología pediátrica y la anatomía patológica, así como a las instituciones que apoyaron las diferentes etapas de esta investigación.

A mis tutores, Dra.C. Olga M. Piera Rocillo y Dr.C. Felipe Neri Piñol Jiménez por su amor, paciencia y sabiduría para conducirme con la interpretación de los resultados histológicos y endoscópicos procesados.

A mis asesores, Dr.C. René Suárez Martínez y Prof. Manuel Antón Lolo por sus habilidades científicas con el procesamiento de datos que permitió el análisis de las imágenes estudiadas de forma sensible y rigurosa para la búsqueda de los resultados necesarios para la atención de los niños afectados.

A mis pacientes y sus familias por su participación en la investigación, al confiar en la artroscopia como una ruta clínica segura para el diagnóstico y tratamiento de algunas artritis en la infancia.

A todos mis amigos, colegas, alumnos y compañeros de trabajo por el apoyo y aliento brindado para culminar esta etapa de investigación científica.

SÍNTESIS

La artritis idiopática juvenil agrupa siete subtipos clínicos en menores de 16 años de edad; pertenece a las enfermedades crónicas no transmisibles que generan discapacidad músculo-esquelética y oftalmológica. La forma clínica monoarticular indiferenciada no ha recibido consenso internacional para el uso de procedimientos diagnósticos que permitan su clasificación. *Objetivo:* Determinar la eficacia topográfica de la biopsia sinovial por acceso artroscópico en el diagnóstico histológico de sinovitis compatible con artritis idiopática juvenil con inicio monoarticular indiferenciado. Se realiza investigación de corte transversal, en 133 menores de 16 años de edad, con monoartritis persistente de rodilla, distribuidos en dos grupos clínicos, clasificados de manera secuencial no probabilística, en el período de 2000 hasta 2010. Se realiza la búsqueda de coeficiente de concordancia, análisis de varianza, significación estadística ($p = 0,005$), intervalos del 95 % de confianza y pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Las variables artroscópicas e histológicas relevantes se estiman mediante la prueba chi-cuadrado, análisis multivariado y regresión logística. *Conclusiones:* Las alteraciones sinoviales relacionadas con inflamación sinovial crónica en la unión membrana-cartílago, poca resistencia al corte, necrosis fibrinoide, folículos linfoides y edema estromal, deben considerarse como criterios de sinovitis compatible con artritis idiopática juvenil.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ACC: Presencia de anticuerpos cíclicos citrulinados

ACR: Colegio Americano de Reumatología

AIJ: Artritis idiopática juvenil

ANA: Anticuerpos antinucleares

APCC: Anticuerpos antiproteínas cíclicas citrulinadas

AR: Artritis reumatoidea

FR: factor reumatoideo

Grupo Experto Iniciativas 3E: conocido por sus siglas en inglés *Evidence, Expertise, Exchange*

HLA: Antígeno leucocitario de histocompatibilidad

Hsp60: Proteína de choque térmico (del inglés, *heat shock proteins*)

ILAR: Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (por sus siglas en inglés)

MRLO: Modelo de regresión logística

MMP: metaloproteinasas

PANLAR: Liga Panamericana de Reumatología

PRCSG: Grupo de Estudios Colaborativos para la Reumatología Pediátrica

PRINTO: Organización Internacional para la Investigación en Reumatología
Pediátrica

RMI: Resonancia magnética imagen

SNRP: Servicio Nacional de Reumatología Pediátrica

TAC: Tomografía axial computarizada

USAR: Ultrasonido de alta resolución

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	12
1.1. Etiología e inmunopatogenia	15
1.2. Epidemiología de la AIJ	19
1.3. Procedimientos actuales para el diagnóstico de las artritis AIJ	20
2. PACIENTES Y MÉTODOS	28
3. RESULTADOS	47
3.1. Objetivo 1	48
3.2. Objetivo 2	52
3.3. Objetivo 3	69
5. DISCUSIÓN	81
6. CONCLUSIONES	99
7. RECOMENDACIÓN	100
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
9. ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término que abarca un grupo heterogéneo de artritis de tipo autoinmune, cuyo inicio ocurre antes de los 16 años de edad y cuya etiología es aún desconocida, aunque se ha relacionado con factores inmunogenéticos y ambientales.¹

Las siete categorías clínicas de artritis definidas se consideran como subtipos de AIJ y quedan determinadas por el patrón articular que se manifiesta por persistencia de la inflamación durante las seis primeras semanas y sin modificación durante 6 meses de observación clínica, mientras se eliminan de forma simultánea otras enfermedades articulares de la infancia.²⁻⁶ Estos subtipos se diagnostican de acuerdo con criterios definidos por la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR), Edmonton, Canadá [2001], con validación en el 2004.² En el séptimo grupo, se incluyen aquellos pacientes portadores de artritis indiferenciada u otras artritis que cumplen criterios para más de una categoría o los presentan incompletos (11-21 % de las AIJ), condición que impide su clasificación en los primeros 6 meses de iniciada la artritis.^{2, 3, 7, 8}

B. Prakken y colaboradores,⁹ destacaron la importancia del progreso científico alcanzado en la caracterización de los subtipos clínicos, al considerar a la AIJ sistémica como una entidad autoinflamatoria adquirida, a la inflamación sinovial como un desbalance entre las células efectoras proinflamatorias y las células reguladoras antiinflamatorias; además, se refirieron a la presencia de biomarcadores inmunogenéticos en la membrana, el líquido sinovial y en la sangre periférica en cada subtipo definido.^{1,10-14}

Diferentes investigadores se refieren a la importancia de los anticuerpos antinucleares (ANA), al factor reumatoideo (FR), la presencia de anticuerpos cíclicos citrulinados (ACC) en sangre periférica y la lectura oftalmológica con lámpara de hendidura, como elementos diagnósticos esenciales y mutuamente excluyentes para clasificar el inicio de los diferentes subtipos de AIJ.^{15, 16}

En 2012 en Italia, A. Martini realizó un análisis crítico de la clasificación ILAR 2001, al comparar los primeros seis subtipos de AIJ con la artritis reumatoidea (AR) y otras formas afines de artritis en el adulto.¹ El autor propone que la forma AIJ de inicio oligoarticular temprano (27-56 % de todas las AIJ), es la única variedad «*exclusiva*» de la infancia y se describe como una artritis asimétrica, frecuente en niñas menores de 6 años de edad, con ANA seropositivos, daño ocular y constante asociación al antígeno leucocitario de histocompatibilidad (antígeno leucocitario humano, conocido por sus siglas en inglés HLA); este autor sugiere que algunos aspectos de la clasificación y la nomenclatura ILAR deben ser reconsiderados.^{2,9}

La AIJ representa de 1,3-1,6 % de la morbilidad pediátrica entre 1-3 años de edad y su incidencia oscila entre 2 a 20 casos nuevos por 100 000 niños en riesgo por año, con prevalencia entre 16 a 150 enfermos por 100 000 individuos menores de 16 años de edad, según estimaciones de estudios epidemiológicos realizados por diferentes grupos de trabajo en la especialidad.^{1, 8-10,17-19}

En Cuba, el Sistema Nacional de Salud la considera como una enfermedad crónica no trasmisible, aunque no se conoce hasta la actualidad su incidencia ni prevalencia.^{20, 21}

Según el *Anuario estadístico de salud 2012*,²² se reportan los trastornos sistémicos del tejido conjuntivo —término que incluye las artritis autoinmunes— entre las primeras 35 causas de muerte, con tasa ajustada de 0,9 por cada 100 000 habitantes en ambos sexos; sin embargo, esta categoría no representa causa de muerte en la población pediátrica cubana menor de 20 años de edad, pero las secuelas de AIJ sí implican discapacidades que afectan a pacientes y sus familias, y que repercuten en la calidad de vida desde el comienzo de la enfermedad.²³⁻²⁶

La artroscopia es un procedimiento endoscópico, cuya indicación principal en la infancia son las monoartritis de causa no definida, útiles para el diagnóstico diferencial, la realización de la biopsia sinovial y procedimientos terapéuticos por mínima invasión articular.^{27, 28} El consenso internacional reconoce evidencias históricas, epidemiológicas y clínicas que la catalogan como una herramienta eficaz en la identificación de lesiones intraarticulares, con alta sensibilidad y especificidad en todas las edades y se considera segura por el bajo índice de complicaciones inherentes al procedimiento (hemartrosis secundaria a técnicas quirúrgicas, inhibición de cuádriceps y sepsis, entre otras).²⁹⁻³⁴

En Cuba, este procedimiento endoscópico se utiliza en la población adulta desde la sexta década del siglo pasado,³⁵ y en la década de los ochenta de esa misma centuria en pacientes pediátricos, con validación sistemática de su eficacia, definición de la anatomía endoscópica de la rodilla inmadura y la caracterización de las lesiones más frecuentes, en ambos sexos y grupos de edades.^{36, 37}

J. González y A. Chico,^{35, 38-40} reportaron los hallazgos artroscópicos e histológicos considerados como alteraciones morfológicas compatibles con la inflamación sinovial en pacientes con AR, que a su vez, reafirman los resultados de otros autores.^{29,30,34} No obstante, se consideran alteraciones inespecíficas para el diagnóstico de esa enfermedad, si no se complementan con lectura inmunohistoquímica de la membrana sinovial; evidencia requerida en los estudios biotecnológicos recientes para la confirmación de esa afección.^{28, 41-43}

Diferentes grupos de trabajo de la reumatología pediátrica, dedicados al diagnóstico de las artritis tempranas y la evolución de los daños erosivos en pacientes con AIJ, se pronuncian por el uso de procedimientos imaginológicos considerados no invasores, preferentemente la resonancia magnética (RM), el ultrasonido *Doppler* de alta resolución (USAR) y la tomografía axial computarizada (TC) con emisión de fotones o de positrones.^{44,45}

Los resultados carecen de consenso para validación, debido a las dificultades encontradas entre los investigadores con las interpretaciones de imágenes para esqueletos inmaduros, al compararlas con los resultados alcanzados en pacientes adultos con AR, así como la no correlación con las alteraciones histopatológicas de la membrana sinovial. Estos argumentos refuerzan la vigencia de la radiografía simple, constituye la regla de oro para las nuevas propuestas de imagen evolutiva relacionadas con los cambios epifisarios erosivos, secundarios a la presencia de AIJ en los ensayos clínicos actuales.⁴⁴⁻⁴⁹

Chicova²⁷ y Finnegan²⁸ y colaboradores defienden la práctica vigente de la biopsia sinovial por acceso artroscópico o por guías ecográficas, para el

diagnóstico temprano de las monoartritis persistentes de rodillas pediátricas en pacientes portadores de AIJ reciente y antes de iniciar tratamiento modificador de la inflamación, con apoyo de estudios inmunohistoquímicos en membrana sinovial, lo que permite sugerir los subtipos de AIJ en su forma indiferenciada.

Otros investigadores utilizan los criterios artroscópicos e histopatológicos definidos para la AR, como regla de oro en el análisis de los resultados del daño sinovial relacionado con la artritis juvenil de posible causa autoinmune.⁵⁰⁻⁵⁷

Vordenbäumen y colaboradores,⁵⁷ consideran que la histología de la membrana sinovial se requiere en algunos pacientes con artritis carentes de otros criterios clínicos, para acercarse a un diagnóstico precoz e iniciar tratamientos con drogas modificadoras de la enfermedad.

La histología sinovial desempeña su papel primordial en el diagnóstico de las artritis indiferenciadas, las que deben quedar clasificadas en el primer año de establecida la artritis, por visualización directa de la cavidad articular y ante la necesidad de diferenciarla de otros procesos que comprometen a la membrana sinovial.^{41, 42, 58, 59}

Algunos investigadores prefieren la artroscopia, al utilizar protocolos de anestesia ambulatoria, ambiente estéril, ofrecer el sitio exacto para la toma de muestras de biopsias y la solución quirúrgica de las lesiones visualizadas en un mismo momento de abordaje, con bajo índice de complicaciones.⁶⁰⁻⁶⁴

El impacto que produce la AIJ en la población pediátrica depende de la edad, de la presentación clínica y de la precocidad diagnóstica.^{65, 66} A pesar de lo anterior, el pronóstico es reservado cuando origina una afectación irreversible de la función articular,^{67, 68} ceguera,⁶⁹⁻⁷³ amiloidosis⁷⁴ y crisis inflamatorias

sistémicas (síndrome de activación macrofágica),^{75, 76} que comprometen la calidad de vida del paciente, consideradas como complicaciones primarias de la enfermedad. Estas demandan la necesidad de una asistencia multidisciplinaria y protección económica por los sistemas de salud, situación social que constituye una preocupación entre los reumatólogos pediátricos de países desarrollados.^{77, 78}

Justificación del estudio: El diagnóstico de los subtipos de AIJ, definidos internacionalmente, se fundamenta en criterios clínicos e inmunológicos (ILAR) y no artroscópicos, histológicos e imaginológicos.^{1, 27,28} La variedad clínica monoarticular indiferenciada afecta a un grupo de niños que inician la enfermedad con artritis persistente de la rodilla, entre otras formas de presentación y que reciben tratamiento sin tener evidencia de que el daño sinovial esté relacionado con la presencia de una enfermedad autoinmune.^{57, 79-81}

La determinación del diagnóstico basado en los criterios clínicos e inmunológicos no parece ser suficientemente confiable para el diagnóstico de AIJ en niños y adolescentes con formas incompletas de subtipos definidos. Empíricamente, durante la práctica clínica en la Consulta de Artroscopia y Reumatología Pediátrica de referencia nacional durante más de dos décadas, se han observado múltiples lesiones en niños con monoartritis persistente de rodilla sin diagnóstico clínico definitivo. Al ser evaluados estos niños según los criterios de la ILAR y por artroscopia e histología, se han podido diagnosticar las artritis compatibles con AIJ en subtipos, así como su diagnóstico diferencial, sin considerar criterios imaginológicos e inmunohistoquímicos de avanzada, pero sí el valor de la biopsia sinovial por artroscopia.

El valor diagnóstico y excluyente de la biopsia sinovial por acceso artroscópico para el diagnóstico de AIJ monoarticular indiferenciada requiere de estudios propios de la edad, que utilicen criterios topográficos y tipológicos de la inflamación sinovial de posible causa autoinmune. Esta forma de presentación clínica quedaría definida en categorías, mediante el reconocimiento de criterios artroscópicos e histológicos que favorecen el pronóstico y tratamiento precoz.

Problema científico: ¿Las alteraciones morfológicas determinadas mediante artroscopia e histología en la inflamación sinovial crónica de posible causa autoinmune, pueden considerarse útiles en el diagnóstico de la AIJ?

Objeto de estudio: Proceso de identificación de criterios clínicos, artroscópicos e histológicos, para caracterizar la sinovitis compatible con AIJ por cada rodilla investigada de pacientes afectados con monoartritis persistente, como parte de la realidad objetiva que estudiamos.

Hipótesis: *Las características de inflamación sinovial crónica de posible origen autoinmune, de acuerdo con los resultados de la artroscopia e histología mediante una selección adecuada de la toma de muestras para biopsia sinovial, permiten sugerir el diagnóstico de la sinovitis crónica compatible con AIJ con presentación monoarticular indiferenciada.*

A partir de la interrogante científica y la hipótesis formulada se elaboró el objetivo general de la investigación.

Objetivo general:

- Determinar la eficacia topográfica de la biopsia sinovial por acceso artroscópico para el diagnóstico histológico de sinovitis compatible con artritis idiopática juvenil con inicio monoarticular indiferenciado.

Para ello se plantearon los siguientes objetivos específicos:

Objetivos específicos:

1. Identificar si los niños con diagnóstico clínico de artritis idiopática juvenil presentan una estructura similar a los afectados por monoartritis persistente de causa no precisada (no AIJ), según edad y sexo.
2. Determinar la distribución y asociación de lesiones macroscópicas y microscópicas que caracterizan la tipología y topografía sinovial para dirigir la toma de muestras de biopsias en el diagnóstico histológico de sinovitis compatible con artritis idiopática juvenil, según edad y grupos clínicos.
3. Determinar los criterios artroscópicos e histológicos relevantes de la artritis reumatoide en ambos grupos, que permitan proponer las alteraciones sinoviales compatible con artritis idiopática juvenil definida según su forma de presentación monoarticular indiferenciada.

Tareas: Las tareas para el desarrollo de esta investigación, de acuerdo con los objetivos planteados, se ejecutaron en tres momentos:

- Identificación de las tendencias mundiales con respecto al diagnóstico de la sinovitis compatible con AIJ, biopsia por acceso artroscópico y artritis indiferenciadas.
- Conocer los criterios artroscópicos e histológicos validados para artritis reumatoide y determinar su posible aplicación para la identificación de este tipo de daño en la membrana sinovial para las edades pediátricas.
- Ejecución de la investigación.

Diseño de la investigación: Para validar la hipótesis, se realizó una investigación de corte transversal (series de casos), conformada por una

muestra de 133 pacientes menores de 16 años de edad, comparados y clasificados de manera secuencial no probabilística como portadores de monoartritis persistente de rodilla. Estos pacientes tenían indicación de artroscopia de rodilla por sus médicos de asistencia. En un universo de 447 pacientes atendidos en la Consulta de Referencia Nacional para la Reumatología y Artroscopia Pediátrica del Hospital Infantil Universitario “Pedro Borrás Astorga”, durante el período comprendido entre enero de 2000 hasta diciembre 2010.

A los pacientes seleccionados y reunidos en dos grupos (AIJ y no AIJ de acuerdo con la clasificación de la ILAR) se les realizó artroscopia y biopsia dirigida de la membrana sinovial y se clasificaron posteriormente basados en los resultados de ambos procedimientos. Con los métodos estadísticos seleccionados, se construyó un modelo de probabilidades para el diagnóstico presuntivo de AIJ definida con inicio monoarticular indiferenciado (Ver anexo 1).

Actualidad, novedad científica y aporte social: La reumatología pediátrica continúa realizando consensos que perfeccionen el diagnóstico de los subtipos clínicos de AIJ para el inicio precoz de tratamientos modificadores de la inflamación. Sin embargo, no hemos encontrado publicaciones sobre el uso de la biopsia sinovial mediante el acceso artroscópico que, al utilizar los criterios establecidos para adultos, permitan caracterizar las alteraciones histológicas relacionadas con la inflamación sinovial de posible causa autoinmune en articulaciones pediátricas, hasta el cierre de este estudio.

La investigación propone criterios artroscópicos e histológicos para apoyar el diagnóstico de artritis idiopática juvenil con inicio monoarticular indiferenciado en la práctica clínica, lo que permite sugerir subtipos clínicos definidos para el

diagnóstico AIJ en pacientes afectados y por exclusión de otras afecciones articulares de la infancia.

Los destinatarios de la investigación son los pacientes con monoartritis persistente de rodilla, cuyo diagnóstico precoz, preciso y el tratamiento adecuado, pueden mejorar su calidad de vida por modificación de la discapacidad articular. Otros beneficiarios finales son los familiares de los pacientes, los profesionales de otros servicios similares y las diferentes instituciones de salud involucradas en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados por este trastorno.

Aporte teórico: Selección de criterios topográficos y tipológicos de la sinovitis crónica persistente de posible causa autoinmune en rodillas pediátricas, con la utilización de un modelo diagnóstico de probabilidades artroscópicas e histológicas para profundizar los estudios de membrana sinovial en las artritis de la infancia.

En el cuerpo de la tesis se presentan los resultados de la investigación en tres capítulos relacionados con el desarrollo y discusión de los objetivos específicos, métodos y procedimientos.

También se han presentado resultados preliminares de la investigación en publicaciones y eventos nacionales e internacionales (Ver anexo 2).

1. MARCO TEÓRICO

La monoartritis de rodilla en la infancia y su clasificación precoz representan una tarea vigente en la práctica clínica. En un grupo de pacientes con inicio monoarticular AIJ la artritis es indolora, y los tutores la relacionan con antecedentes de trauma directo o indirecto; otros enfermos resultan evaluados en consultas pediátricas por dolor crónico, limitación del movimiento articular, cojera o desarrollo de posiciones anómalas de la articulación.^{81, 82}

Los subtipos clínicos AIJ son: sistémica, oligoartritis, poliarticular FR positivo, poliarticular FR negativo, artritis sorriásica, artritis relacionada con entesitis y otras artritis (indiferenciadas).^{2, 9, 15-19, 83-85}

Algunos investigadores consideran que la AIJ sistémica (4-17 % de las AIJ) es un síndrome con criterios clínicos particulares relacionados con la activación del sistema inmune innato y la acción de la interleucina 1 y 6 (IL-1, IL-6) en la patogenia de esta forma clínica, razones que la incluyen entre las enfermedades poligénicas autoinflamatorias y explica las manifestaciones clínicas con repercusión sistémica en esta categoría AIJ, así como la complejidad del tratamiento para su control. Los pacientes que no desarrollan artritis deben quedar renombrados como portadores de la enfermedad de Still, de acuerdo con los estudios de Martini y Parken.^{1, 9}

El subtipo AIJ poliarticular con FR positivo (2-7 %) es equivalente a la AR del adulto FR positivo, asociada a la presencia de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (APCC) en esta forma clínica, no así en el resto de los subtipos.⁸⁶⁻⁸⁹

El subtipo artritis relacionada con entesitis (3-11 %) es una forma indiferenciada de espondiloartropatía del adulto con sus diferentes patrones clínicos. Se le debe

agregar el término “juvenil” a esta variedad de artritis infantil, con independencia de las formas de inicio y evolución, según otros investigadores.^{6, 90, 91}

El subtipo AIJ oligoarticular temprano (27-56 %) es la forma más frecuente y representa la variedad exclusiva de la infancia, con la condición de que el ANA positivo debe quedar establecido con dos o tres lecturas de títulos superiores a 1/160 en intervalos mayores de 3 meses entre las evaluaciones para este criterio, asociado a evaluación oftalmológica. Este tiempo para su clasificación justifica la observación durante los primeros 6 meses de iniciada la artritis y antes de comenzar el tratamiento modificador de la enfermedad. La literatura consultada reporta la existencia de enfermos mal clasificados en esta categoría, que en la etapa adulta se presentaron como portadores de AR poliarticular FR negativo con patrón oligoarticular durante toda la evolución de la enfermedad, o resultaron afectados de artropatía psoriásica (2-11 %) que puede manifestar positividad a los ANA con diferentes patrones de presentación clínica durante la clasificación inicial en la infancia.^{1, 92-95}

La condición de persistencia o extensión de la artritis descrita en la clasificación ILAR 2001, entre 6 meses y 2 años posteriores al inicio, se considera una misma variedad de AIJ para ese patrón oligoarticular con presencia de ANA positivo y con independencia del número de articulaciones afectadas posteriormente.^{6, 9, 65, 66, 68}

El seguimiento clínico de los pacientes pediátricos con oligoartritis y ANA negativo durante la infancia también se relaciona con las formas de AR con FR negativo y representa un inicio oligoarticular con o sin extensión del número de articulaciones afectadas en la vida adulta.⁹³⁻⁹⁶

El subtipo poliarticular FR negativo (11-28 %), es una forma heterogénea de la AIJ. Se reportan diferentes formas de presentación clínica, comienzo temprano, ausencia de ANA, distribución asimétrica inicial de la artritis, predominio en el sexo femenino y baja frecuencia de iridociclitis crónica, como rasgos fundamentales en este subtipo. Algunos pacientes de este grupo inician el cuadro clínico con monoartritis recurrente hasta su establecimiento extendido a varias articulaciones.⁹⁵⁻⁹⁹

Los investigadores consideran que tanto en niños como en adultos existen formas de presentación indiferenciadas (11-21 %) con criterios clínicos e inmunológicos incompletos y diferentes patrones articulares de presentación. El seguimiento de estas artritis depende del número de articulaciones afectadas, la aparición de nuevos criterios que permitan diferenciarlas en subtipos definidos y la respuesta clínica a drogas modificadoras de la enfermedad.⁹

La evolución de la AIJ es crónica, el pronóstico depende de la variedad clínica y de las secuelas físico-motoras y oftalmológicas, entre otras. El criterio de considerarlas como formas exclusivas de la infancia debe ser abandonado, ya que las formas clínicas descritas en la clasificación ILAR solo se corresponden con variantes fenotípicas de las artritis autoinmunes del adulto.^{1, 90-95}

1.1. Etiología e inmunopatogenia

La etiología se desconoce, aunque se describen factores que contribuyen a su patogénesis como factores medioambientales, genéticos, inmunológicos y componentes vinculados a estrés psicológico.^{1, 7, 9}

Factores ambientales. Se propone la relación con algunas infecciones como antecedentes, tanto por virus *Epstein-Baar*, parvovirus B19, lentivirus, virus de la hepatitis C y bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Proteus mirabilis*, *Yersinia* y *Micoplasma proteus*. En general, cualquier agente infeccioso que cause daño hístico o necrosis local desencadena una respuesta inmune autorreactiva al descubrir epítopes crípticos y crear nuevos autoantígenos para los cuales no existía tolerancia, relacionados por el mimetismo molecular que se establece entre péptidos propios y péptidos derivados de dichos agentes patógenos, como se describe para la AR y otras enfermedades autoinmunes.^{1,3,7,9, 100-112}

Factores genéticos e inmunológicos. Se han descrito diversos genes, incluyendo al menos uno en la región de histocompatibilidad (HLA), como resultado de estudios genómicos recientes que identifican asociación en la presentación de algunos subtipos clínicos.^{3-9,113}

En la práctica, se desconoce la predisposición genética del individuo para padecer de AIJ; se pudiera inferir que el control natural de los mecanismos estabilizadores de la integridad de la membrana sinovial contribuye a que no aparezcan lesiones, con independencia de la existencia de cierta condición individual. La hipótesis más aceptada propone que el daño sinovial se origina a través del reconocimiento de un antígeno por el sistema HLA, proveniente de virus, bacterias o presente en el propio organismo (autoantígeno).^{1, 3, 7, 9}

Estas respuestas se describen con algunas variedades del HLA, como los subtipos HLA-A2, HLA-DRB1*11 y HLA-DRB1*08, aunque también se han incluido al HLA- B27 y HLA-DR4. Además, se han asociado simples polimorfismos nucleotídicos en la región reguladora del gen para la interleucina 6 (IL-6) en la

región 5' flanqueada del factor inhibidor de macrófagos y en los genes que codifican para la tirosina fosfatasa N22.^{6-10,114-120}

Las artritis relacionadas con AR y AIJ dependen de tres elementos principales en la membrana sinovial como escenario fundamental del inicio y establecimiento de la enfermedad: inflamación crónica, hiperplasia con infiltración del tejido sinovial o *pannus* y la angiogénesis. En los pacientes con artritis AIJ los cambios se caracterizan por la hiperplasia, el amplio tejido vascular sinovial y una activa infiltración de células T inflamatorias activadas, así como células B, macrófagos y células dendríticas. Estas células migran al sitio de la inflamación a través de la barrera endotelial por interacción molecular entre varios complejos ligando-receptor, combinada con secreción de citocinas quimioatrayentes que se encuentran vinculadas al tráfico linfoide.¹¹⁰⁻¹¹³

Las células T infiltradas son esencialmente células T CD4⁺ y Th1, las cuales expresan un fenotipo memoria y una amplia concentración de receptores de quimocinas CCR5 y CXCR3. La interacción de dichos receptores con sus respectivas moléculas lleva a la producción y liberación de interferón gamma (IFN- γ) por células T y a la activación de células dendríticas.^{5, 6, 8}

Estas citocinas inflamatorias son capaces de incrementar la activación de las células T durante la interacción con la célula presentadora de antígeno (CPA), con liberación de IL-6, la cual está relacionada con la extensión de la enfermedad, manifestaciones extraarticulares como la anemia y el retardo del crecimiento en pacientes afectados.^{1, 3, 7, 9, 121-125}

La destrucción articular que caracteriza la enfermedad se inicia con la formación de *pannus* en la unión membrana-cartílago, considerado como un

tejido de granulación que se comporta de forma similar a un tumor multicéntrico e invasor, y su presencia indica actividad de la enfermedad con erosión irreversible en los sitios de contacto, por penetración en el cartílago de revestimiento e invasión hasta el hueso subcondral, que origina quistes subcondrales, osteoporosis local y deformidad de las epífisis por acción de enzimas degradativas como las metaloproteinasas (MMP) liberadas por este tejido inflamatorio.¹²⁶⁻¹³²

El factor de crecimiento endotelial vascular aumentado favorece el crecimiento de nuevos vasos en la red capilar sinovial, hiperemia de la membrana y una mayor infiltración de células inflamatorias en el intersticio para garantizar los requerimientos metabólicos de esa inflamación.¹³⁰⁻¹³⁹

En la rodilla se comprueba su presencia en las zonas de inserción de los meniscos, la cara anterior de ambos cóndilos, cara articular de la rótula y el espacio fémoro-tibial, con un aumento de la producción de líquido sinovial que explica el dolor y el derrame descrito en la exploración clínica.^{20, 30, 35}

Se describen, además, a las células T reguladoras (Treg), como poblaciones celulares que exhiben una acción inmunosupresora, tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre otras células del sistema inmunológico. En la AIJ se presentan con fenotipo regulador (expresión de Foxp3 y CD30) en el líquido sinovial.¹⁴⁰⁻¹⁴⁷

Según Kleer y colaboradores, en los pacientes con AIJ oligoarticular, durante la fase activa de la enfermedad, existen células CD30+ que responden a la proteína de choque térmico 60 humana (Hsp60) con función reguladora y contribuyen a la remisión de la enfermedad.¹⁴⁷⁻¹⁵²

Estas proteínas, a pesar de ser altamente inmunogénicas, presentan propiedades inmunorreguladoras que favorecen la restauración de la tolerancia y podrían constituir blancos estratégicos para el desarrollo de terapias contra varios procesos inflamatorios como la AR y la AIJ.¹⁵³⁻¹⁶²

Los estudios epidemiológicos y el establecimiento de las terapias biológicas en la práctica clínica reumatológica desde las últimas décadas del siglo XX han transformado, por actualidad científica, los nuevos enfoques de la investigación para las artritis autoinmunes en todas las edades.^{1-12,163-166}

En el año 2012, Domínguez,¹⁶⁷ en su tesis doctoral, propone estrategias terapéuticas novedosas por los mecanismos de inducción de tolerancia para la AR en ensayo clínico controlado para pacientes cubanos y ha demostrado que los niveles de células Treg en sangre periférica están disminuidos en pacientes con AR y AIJ al compararlos con donantes sanos, lo que refuerza la evidencia de los resultados encontrados por otros investigadores en los reportes internacionales revisados para esta investigación.^{1, 14, 157,159,165}

1.2. Epidemiología de la AIJ

Los datos epidemiológicos internacionales relacionados con los trastornos reumatológicos pediátricos, en su mayoría se corresponden con poblaciones infantiles de países desarrollados. Si se tiene en cuenta que el 30 % de la población mundial es pediátrica, por los estudios realizados en esos países se estima que la prevalencia de las enfermedades reumáticas pediátricas oscila entre 2 500 a 3 000 por cada millón de niños en el planeta, o sea que

existen aproximadamente de 6-7 millones de niños en el mundo con enfermedades reumáticas.

Sin embargo, en el contexto de pobreza actual en que vive el 20 % de la población mundial, las afecciones músculo-esqueléticas ocupan el 0,1 % entre todas las causas de mortalidad en la población entre 5 y 14 años de edad, sin que se conozca su morbilidad, dado que la población infantil de los países pobres no se ha incluido en los estudios epidemiológicos realizados por las sociedades internacionales, como la Organización Mundial de la Salud.^{3, 168-172}

Los estudios epidemiológicos realizados en series representativas de países como Italia, Suecia, Finlandia, Noruega, Japón y Norteamérica estiman que la incidencia de AIJ oscila entre 3,5 a 22,6 casos nuevos por cada 100 000 niños, con prevalencia de 16 a 148 por cada 100 000 niños.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Saurenmann y colaboradores,¹⁹ en Toronto proponen una relación entre etnicidad y subtipos de AIJ, lo que representa un aporte para los estudios epidemiológicos actuales en diferentes regiones del mundo; mientras que la Liga Panamericana de Reumatología (PANLAR) informa la existencia de 5 000-10 000 pacientes con AIJ que cada año necesitan atención médica.^{90,119, 175}

1.3. Procedimientos actuales para el diagnóstico de las artritis AIJ

En 2007, Foster y colaboradores,⁶⁵ en un estudio retrospectivo de 3 años notifican la existencia de demora en el diagnóstico clínico de AIJ en 152 pacientes con un tiempo de evolución sin asistencia reumatológica de 20 semanas como promedio, afectación monoarticular y poliarticular, con antecedentes de visitas especializadas a pediatras y ortopedicos que no

efectuaron la clasificación oportuna de la enfermedad, al no realizar la búsqueda de indicadores de actividad relacionados con el diagnóstico de AIJ como el examen oftalmológico y la presencia de anticuerpos antinucleares. Otros estudios epidemiológicos refuerzan el retraso entre el inicio de los síntomas, la primera visita al reumatólogo y el inicio de terapias modificadoras de la artritis.^{66, 168-170}

La presencia del factor reumatoide positivo se ha evidenciado en el 5 % de los pacientes AIJ y los anticuerpos antiproteínas cíclicas citrulinadas (APCC) no son considerados como indicadores de confirmación y predicción, como ocurre en la artritis reumatoide.^{1,9, 86}

En 2011, Ravelli y colaboradores,⁹⁴ en una serie de 256 pacientes, señalan la relación entre anticuerpos antinucleares y los subtipos clínicos definidos de AIJ, y notifican 74,2 % de enfermos con ANA positivo portadores de oligoartritis asociada a iridociclitis y 25,8 % de adolescentes con subtipos clínicos poliarticular FR negativo y oligoartritis sin daño ocular que tenían ausencia de este anticuerpo. La rodilla resultó la articulación más afectada tanto para los AIJ con ANA positivo (89,7 %), como para los AIJ con ANA negativo (81,8 %) en los primeros 24 meses de iniciada las manifestaciones clínicas. Estos coinciden con los de otros autores, según los cuales la rodilla es la articulación más comprometida en todos los subtipos AIJ.^{9,65}

Imaginología en la AIJ. Las evidencias históricas, clínicas y epidemiológicas en la práctica pediátrica definen a la radiografía simple como regla de oro para el diagnóstico diferencial de lesiones óseas en el estudio de problemas músculo-

esqueléticos, con estandarización reciente por ensayos clínicos para evaluar la progresión de las artritis erosivas relacionada con AIJ.^{47,82,163,164,170}

Comienza a preocupar el interés reciente por otros procedimientos imaginológicos de avanzada en niños con AIJ por su condición no invasora, en detrimento de propuestas intervencionistas para realizar biopsias bajo control ecográfico con el uso de anestesia general.^{28,45, 61,62}

El procedimiento imaginológico de avanzada preferido es la resonancia magnética, ya que ofrece mayor definición de imágenes compatibles con daño de membrana y cartílago, tanto en adultos como en pacientes pediátricos, especialmente en carpos y tejido periarticular. Se describen edema óseo, erosión ósea y un patrón morfológico de sinovitis como criterios predictivos de AR, con ventajas sobre el ultrasonido Doppler, pero aún carecen de evidencias, al comparar los resultados de algunos grupos de trabajos sobre el uso de ambos procedimientos en la infancia.^{44-49, 63, 176-81}

La resonancia magnética y el ultrasonido tienen pocas probabilidades de reemplazar a la radiografía simple como prueba estándar para evaluar la progresión del daño articular en AIJ para las formas clínicas erosivas, aunque se reconoce su utilidad en el seguimiento de pacientes de AIJ para evaluar de tratamiento biológico.^{1, 25, 163-168}

AIJ indiferenciada y artroscopia. En la práctica diaria los especialistas clasifican a un grupo de pacientes como portadores de formas clínicas indiferenciadas o formas tempranas de la enfermedad con criterios clínicos incompletos. Esta condición clínica representa motivo de investigaciones para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas por diferentes grupos de trabajo.¹⁸²⁻¹⁸⁶

El grupo de iniciativas 3E (del inglés: *Evidence, Expertise, Exchange*) realizó entre 2008-2009 una investigación cualitativa dirigida a promocionar el rigor de la medicina basada en evidencias para mejorar los cuidados de pacientes adultos con artritis indiferenciadas y señalan la importancia de un examen clínico exhaustivo (método clínico) para determinar posteriormente las investigaciones complementarias que se deben realizar a esos pacientes.^{128-131, 187}

Otra recomendación de interés define que la biopsia sinovial debe apoyarse en lectura inmunohistoquímica para diferenciar a la AR de otras artritis, ya que los resultados de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en sangre periférica presentaron mayor evidencia que en la membrana sinovial.^{28, 55-64, 188}

En general, el grupo de expertos propone que la biopsia sinovial no debía recomendarse como un procedimiento de rutina, pero señalaron que si la toma de muestras se realiza por acceso artroscópico puede ofrecer en la etapa de clasificación propuestas para el diagnóstico diferencial en pacientes portadores de monoartritis refractarias o formas crónicas persistentes. Los patrones vasculares propuestos para diferenciar AR, espondiloartritis y osteoartritis no han resultado validados adecuadamente para tenerlos en cuenta.^{34,43, 55, 57-59}

Gerlag y colaboradores¹³¹ consideran que la artroscopia es una “ventana de oportunidad” para el acercamiento al diagnóstico certero. Esto se debe a su capacidad de abordaje de las estructuras dañadas con la toma de muestras dirigidas para biopsia y lecturas histológicas iniciales que pueden quedar perfeccionadas por análisis de biomarcadores de la inflamación en la membrana sinovial como etapa siguiente, para caracterizar los subtipos clínicos compatibles con los daños encontrados.

Vordenbäumen y colaboradores estiman que aproximadamente el 30 % de los pacientes con AR y AIJ debutan con la variedad indiferenciada y no reciben tratamiento adecuado hasta que reúnen el resto de los criterios definidos. En el seguimiento clínico durante los primeros 12 años en pacientes con formas indiferenciadas, este grupo de trabajo notificó que el intervalo entre las primeras manifestaciones y la definición de los criterios de AR u otras categorías de artritis resultó de 5 años promedio en la observación clínica.⁵⁷

No se encontraron investigadores dedicados al seguimiento clínico ni al estudio de la biopsia sinovial por acceso artroscópico en pacientes pediátricos para diagnosticar las formas indiferenciadas de AIJ. Además, no están validados los criterios artroscópicos e histológicos que definen a las artritis AIJ como patrón morfológico que sustenten la aplicación de recursos inmunohistoquímicos propuestos como actualidad del diagnóstico.⁵⁰⁻⁵³

Valor de la biopsia sinovial en pacientes pediátricos. La membrana sinovial es la estructura más afectada en la AR y AIJ, y por definición anatómica es un revestimiento celular carente de membrana basal, fusionada a la cara interna de la cápsula articular, que es una capa fibrosa de tejido conectivo denso. Esa capa sinovial celular interna es altamente vascularizada y algunos autores prefieren llamarla membrana sinovial.⁵⁰⁻⁵³ Sus células se denominan sinoviocitos A y B, y tienen forma cúbicas dispuestas de una a cuatro capas superpuestas que no cubren la superficie del cartílago articular, similares a macrófagos y fibroblastos, respectivamente, con modificación de su fenotipo de acuerdo con sus demandas funcionales (macrofágicas, secretorias u otras).

El aspecto anatómico de la membrana sinovial en rodillas maduras es de color rosado, con contornos lisos y pliegues en las cercanías de las inserciones óseas y su fino espesor permite la visualización del patrón vascular. En rodillas inmaduras de adolescentes y adultos, se observa mediante artroscopia una coloración rosada intensa, engrosada y ausencia definida de vasos, con excepción de las caras laterales de ambos cóndilos, donde se presenta un aspecto de red o encaje vascular extendido en sus superficies, como sitios que se corresponden por anatomía con la unión epífiso-metafisaria. Esta distribución se explica por sus funciones de nutrición al cartílago y contribución al remodelado óseo propios del crecimiento.^{20,36,37} La presentación anatómica de la membrana sinovial en rodillas inmaduras, sumada al aumento de la vascularización natural en los bordes libres de meniscos e inserciones anteriores y posteriores de estos, así como en las zonas correspondientes a las líneas de crecimiento óseo, representan argumentos biológicos que soportan las controversias de los investigadores en los estudios imaginológicos para diagnosticar artritis temprana con esos procedimientos, y dificultades encontradas con la superposición de imágenes para definir conclusiones precisas para el diagnóstico precoz de AIJ en niños.¹⁹¹

En 1932 Forestier¹⁹² utilizó técnicas percutáneas para realizar biopsias sinoviales a ciegas y dejó establecido en sus estudios que la biopsia sinovial está indicada en todos los pacientes con sinovitis dudosas con formación de derrame recidivante. En la práctica clínica reumatológica esta ruta de acceso articular continúa utilizándose.¹⁹³ En 1985, Lindblad y Hedfords¹⁹⁴ demostraron la utilidad de la biopsia por acceso artroscópico, porque en una articulación la

intensidad de la inflamación no se desarrolla por igual en todos los lugares de la membrana sinovial. La reacción inflamatoria es intensa cerca del cartílago, pero la intensidad es mínima en zonas anatómicas alejadas de este o es variable en zonas intermedias a otras estructuras articulares, lo que coincide con otros investigadores^{129,194,195} dedicados al estudio de la membrana sinovial que en diferentes ensayos clínicos recientes⁵⁵⁻⁶⁹ declaran a la unión membrana-cartílago como el sitio anatómico donde se inician los procesos de inflamación con posible causa autoinmune en la artritis reumatoidea.¹⁹⁵⁻¹⁹⁹ Sin embargo, este antecedente de resultados en la población adulta no se ha validado adecuadamente en pacientes con AIJ.⁵⁰⁻⁵³

Histología en la artritis reumatoide. Los hallazgos histológicos descritos en la AR son utilizados para el diagnóstico de AIJ. La descripción de lesiones sinoviales se caracteriza por un infiltrado inflamatorio crónico, con un denso infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular, edema del intersticio con formación de folículos linfoides y células plasmáticas en su periferia, necrosis fibrinoide, presencia de mastocitos, aumento de la vascularización por vasodilatación y angiogénesis con depósitos de hemosiderina en la superficie, grumos de fibrina flotando en el líquido (granos de arroz) y depositados en la superficie de la membrana, acumulación de neutrófilos en líquido y superficie sin penetrar en el estroma sinovial.²⁸⁻³⁰

Estos elementos se acompañan de formación de *pannus*, que es una masa fibrocelular de membrana sinovial y estroma formada por células inflamatorias y tejido granulomatoso que erosionan el cartílago subyacente, forma puentes con los extremos óseos y produce anquilosis fibrosa inicial y ósea final.^{35-41, 200}

En general, la ausencia de un patrón histológico definido de daños inflamatorios en la membrana sinovial compatibles con la AIJ representa una necesidad diagnóstica esencial para pacientes con presentación indiferenciada de la enfermedad.

La no aceptación actual de los reumatólogos pediátricos del uso de la biopsia sinovial por acceso artroscópico para el diagnóstico de AIJ indiferenciada puede estar asociada con la ausencia de investigaciones sinoviales para contribuir a la clasificación de subtipos definidos, sumado a las intenciones experimentales de los laboratorios productores de fármacos novedosos, en grupos de pacientes seleccionados para el uso de biomarcadores sinoviales y su lectura por medios invasores por abordaje articular con agujas artroscópicas o ecográficas .

Hasta el cierre de esta investigación, la literatura consultada carecía de investigaciones para el diagnóstico inicial de las formas indiferenciadas de AIJ con factibilidad y eficacia en la práctica diaria de la reumatología pediátrica.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

Clasificación del estudio: Es una investigación de corte transversal, conformada por una serie de pacientes, comparables y seleccionados de manera secuencial no probabilística.

Universo de estudio: Estuvo constituido por 447 niños menores de 16 años de edad cumplidos, de uno u otro sexos, portadores de monoartritis persistente de rodilla que representó el dato clínico común a todos los pacientes, procedentes de cualquier lugar del país y remitidos por sus especialistas de asistencia con indicación de artroscopia diagnóstica y terapéutica, para ser atendidos en la Consulta de Referencia Nacional para la Reumatología y Artroscopia Pediátrica del Hospital Infantil Universitario “Pedro Borrás Astorga”, en el período comprendido entre enero de 2000 hasta diciembre de 2010.

Todos los pacientes recibieron evaluación clínica por el investigador principal para la clasificación de subtipos AIJ (ILAR 2001) y conformar los grupos clínicos de estudio (Ver anexo 3).

Los criterios de indicación y contraindicación para la realización del procedimiento endoscópico y biopsia sinovial se cumplieron de acuerdo con el protocolo asistencial de artroscopia y anestesia general ambulatoria del Servicio Nacional de Reumatología Pediátrica (SNRP), que define los requisitos para la realización de procedimientos diagnósticos y quirúrgicos por acceso artroscópico en pacientes con artritis autoinmunes.

Muestra: Se conformó por una serie de 133 pacientes (serie de casos) comparables, clasificados de manera secuencial, no probabilística, a los cuales se les realizó artroscopia diagnóstica y terapéutica como sistema de visualización y abordaje articular, lo que facilitó la toma de muestras para

biopsia de la membrana sinovial dirigidas en sitios anatómicos (topografía) predefinidos como primarios (unión membrana-cartílago) y secundarios (otros sitios de la cavidad articular alejadas del cartílago articular), así como el registro de las alteraciones artroscópicas en la membrana sinovial de acuerdo con los criterios establecidos por el Departamento de Artroscopia del Servicio Nacional de Reumatología para el diagnóstico de sinovitis compatible con artritis reumatoide (Ver anexo 4).

Se leyeron las muestras sinoviales extraídas mediante microscopía óptica en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez y en el Hospital Universitario General Calixto García de acuerdo con los criterios histológicos que definen intensidad de la inflamación sinovial (tipología), para el diagnóstico de sinovitis crónica de posible causa autoinmune y otras afecciones articulares (Ver anexo 5).

Los pacientes fueron distribuidos en subgrupos de edades por cada 4 años cumplidos de forma consecutiva, de forma que pudieran relacionarse las variables artroscópicas e histológicas encontradas con las diferentes etapas de crecimiento y desarrollo, de acuerdo con el sexo biológico y diagnóstico clínico: quedaron los subgrupos de edades en años: 1-4, 5-8, 9-12 y 13-16.

Grupos clínicos de comparación. Se asignaron los pacientes a dos tipos diferentes de categoría clínica, lo que permitió conformar los grupos concurrentes de comparación:

1. Categorizados como **Grupo no AIJ**: Constituido por pacientes con monoartritis persistente de rodilla, cuya evaluación clínica no permitía clasificarlos como niños afectados por AIJ ni por otras enfermedades

articulares, durante 1 año o más de observación. Fueron catalogados como portadores de monoartritis de causa no definida (no AIJ).

2. Categorizados como **Grupo AIJ**: Constituido por pacientes con diagnóstico clínico de AIJ según los criterios de ILAR-2001, durante 2 años de evolución con tratamiento modificador de la artritis, con independencia del subtipo clínico, sexo y edad.

El criterio tiempo de evolución clínica de AIJ se precisó a partir de los criterios establecidos por C.A. Wallace en 2005,⁹³ para remisión clínica de artritis AIJ que define tres categorías para control de la inflamación: inactividad de la enfermedad (5 años sin uso de fármacos), remisión clínica con medicamentos (entre 6 meses y 2 años) y remisión clínica sin medicamentos (entre 2 y 5 años), a partir del inicio de la terapia modificadora con fármacos no biológicos y biológicos.

Criterios de inclusión para ambos grupos:

1. Consentimiento de los tutores y de pacientes adolescentes que permitieron la realización de la artroscopia diagnóstica y terapéutica de rodilla con biopsia sinovial, de acuerdo con el protocolo asistencial de artroscopia y anestesia ambulatoria pediátrica.
2. Pacientes de uno u otro sexo con edad hasta 16 años cumplidos, como límite de edad establecido en la clasificación de AIJ por ILAR-2001.
3. Pacientes con diagnóstico clínico de AIJ que cumplieran criterios de la clasificación ILAR-2001, con independencia del subtipo clínico, con 2 años o más de diagnóstico y tratamiento modificador de la enfermedad, de acuerdo con el protocolo asistencial para el diagnóstico y seguimiento terapéutico de AIJ en el Servicio Nacional de Reumatología Pediátrica por

ILAR-2001, que recibieron la indicación de su médico de asistencia para artroscopia diagnóstica y terapéutica ante la presencia de monoartritis persistente y limitación funcional de la rodilla.

4. Pacientes sin diagnóstico clínico definido, portadores de monoartritis persistente de rodilla de causa no precisada, con 1 año o más de evolución clínica de la inflamación, con dos lecturas negativas en intervalos de 3 meses para: eritrosedimentación, factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares y examen oftalmológico por lámpara de hendidura, considerados como criterios definidos en el diagnóstico de artritis AIJ según ILAR-2001.
5. Biopsia de membrana sinovial en sitios anatómicos correspondientes a la unión membrana-cartílago en cualquier localización (inserción de meniscos, cara anterior de ambos cóndilos, cara articular de la rótula y tróclea) como selección obligatoria, por considerarse el área de mejor expresión de daño inflamatorio para el inicio y establecimiento de la enfermedad, así como las muestras correspondientes a otras áreas anatómicas con alteraciones sinoviales, si existieran, en recesos subcuadricipital (suprapatelar), medial y lateral de la articulación.

Criterios de exclusión para ambos grupos:

1. Pacientes con criterios de contraindicación de la artroscopia, según protocolos de actuación del Departamento de Anestesia Pediátrica Ambulatoria y del Departamento de Artroscopia y Reumatología de referencia nacional, como sepsis sistémica o local, trastorno de la coagulación, enfermedades crónicas no controladas (respiratorias, cardiovasculares, endocrinas, u otras).

2. Pacientes con monoartritis persistente de rodilla de causa no precisada que presentaron criterios para diagnóstico de AIJ establecidos en la clasificación ILAR-2001, u otras enfermedades articulares y que no requerían la realización de artroscopia ni biopsia sinovial.
3. Pacientes con inflamación persistente en la articulación de causa no definida y menos de 1 año de evolución, o con diagnóstico AIJ y menos de 2 años con tratamiento modificador de la artritis.
4. Pacientes que no cumplieron con la selección de la unión membrana-cartílago como sitio anatómico obligatorio para la toma de muestras de biopsia dirigida en membrana sinovial.

Criterios de salida para ambos grupos: No se retiraron pacientes de la base de datos registrados en la investigación.

Criterios de diagnóstico clínico, artroscópico e histológico. La consulta realizada en la literatura, tanto internacional como nacional, en la presente investigación facilitó la utilización de los criterios diagnósticos siguientes:

Artritis idiopática juvenil (AIJ): Cuadro clínico caracterizado por artritis en una o más articulaciones acompañado de otras manifestaciones clínicas de daño extraarticular y de acuerdo con los criterios de exclusión para los subtipos clínicos de presentación según la validación de ILAR-2004^{1,2,7,9} (Ver anexo 3).

Monoartritis de rodilla de causa no definida (No AIJ): Cuadro clínico caracterizado por dolor, aumento de volumen e impotencia funcional de una de las rodillas, que una vez evaluada por examen físico y estudios complementarios, no permitió concluir un diagnóstico definido de enfermedad articular.^{20,31-33, 36,37}

Daño de membrana sinovial por visualización artroscópica en artritis reumatoide (regla de oro): Son todos los hallazgos o lesiones macroscópicas presentes en la membrana sinovial durante la artroscopia, que definen la existencia de anomalías estructurales relacionadas con inflamación crónica de posible causa autoinmune de la membrana sinovial, descritas en la imagen artroscópica de artritis reumatoide y que justificaban las manifestaciones clínicas^{30,35} (Ver anexo 4).

Daño de membrana sinovial por visualización histológica (regla de oro): Son todos los hallazgos o lesiones microscópicas presentes en la membrana sinovial descritas en la sinovitis crónica compatible con artritis reumatoide y que justificaban las manifestaciones clínicas⁵⁰⁻⁵⁶ (Ver anexo 5).

Daño de otras estructuras intraarticulares desde el punto de vista artroscópico: Hallazgos o lesiones macroscópicas presentes en la superficie de cartílagos, fibrocartílagos, ligamentos intraarticulares, estructura grasa y restos embrionarios presentes durante el recorrido artroscópico: plicas sinoviales, grasa hipertrófica, lesión de menisco, menisco discoide, mal alineamiento patelo-femoral, condromalacias, hiperpresión lateral de la rótula, fracturas condrales y cuerpo libre³¹⁻³⁷ (Ver anexo 6).

Biopsia dirigida en sitio de unión membrana-cartílago: Considerada como zona anatómica de localización definida para el hallazgo de alteraciones patológicas iniciales y de establecimiento de la enfermedad, compatibles con sinovitis crónica de posible causa autoinmune.¹³²⁻¹³⁹

Procedimientos: En el análisis de cada paciente, se realizó el registro de los datos personales (nombre, apellidos, edad, sexo biológico, historia clínica y

procedencia), el interrogatorio realizado tanto al niño como a sus tutores, así como el examen físico exhaustivo y procedimientos diagnósticos de la enfermedad (hemograma completo, eritrosedimentación, FR, ANA, radiografía simple vistas anteroposterior y lateral en ambas rodillas, examen oftalmológico con lámpara de hendidura), definidos en el protocolo asistencial para diagnóstico de la AIJ en la institución donde se realizó la investigación, que permitió categorizarlos clínicamente como portadores de monoartritis de rodilla no definida (No AIJ) o portadores de artritis idiopática juvenil (AIJ). Los datos clínicos de cada paciente se detallaron en una base de datos.

Procedimiento artroscópico: Se confeccionaron fichas estructuradas individuales con una guía de 36 alteraciones artroscópicas al finalizar el procedimiento, por el investigador principal e interobservadores que observaron la imagen de forma simultánea, con reporte individual de cada paciente de las variables artroscópicas observadas para evitar sesgos en el momento de clasificar las alteraciones totales descritas en cada ficha (Ver anexo 7).

La artroscopia se realizó en los quirófanos centrales del Hospital Pediátrico Docente Marfan, previa anestesia general orotraqueal con sedación y relajación, aprobada en los protocolos pediátricos para régimen ambulatorio, según las normas del Grupo Nacional de Anestesiología Pediátrica.

El paciente quedó acomodado en la mesa operatoria en posición de decúbito supino y ajuste de la articulación en ángulo de 30° de flexión. Seguidamente se realizó lavado y asepsia de la piel con soluciones desinfectantes de iodopovidona desde el tercio medio del muslo hasta el tercio inferior de la pierna y se cubrió el miembro con campos estériles; no se utilizó isquemia.

El equipamiento empleado se corresponde con el módulo de endoscopia general de la firma Karl-Storz alemana y telescopios con ángulo de visión de 30° grados y dimensiones 2,4 mm o 4 mm de diámetro, seleccionados de acuerdo con el tamaño de la rodilla, así como los instrumentos accesorios propios de la artroscopia pediátrica. Con el paciente sedado y la autorización del anestesiólogo principal, se realizó una incisión menor que 5 mm con bisturí No. 11 en la región inferoexterna de la articulación a 1 cm por encima del reborde tibial, por fuera de la tuberosidad de la tibia y por debajo de la rótula, lo cual permitió la introducción de un trocar accesorio para lograr la distensión articular con instilación de solución salina isotónica al 0,9 %, según el tamaño de la cavidad articular, o sea, de 30-50 mL para rodillas de niños menores de 6 años de edad y de 60-100 mL para niños de edades mayores.

Una vez retirado el trocar, se profundizó la incisión hasta comunicar con la cápsula articular distendida y luego se introdujo la vaina del artroscopio en posición diagonal al eje de la rótula hasta acomodar su extremo distal en la bolsa subcuadricipital. Después, se retiró el mandril como de la vaina y se introdujo en la vaina el telescopio de 30° de visión, se acopló el cable de fibra óptica conectado a la fuente de luz, la endocámara de televisión al telescopio como medio de visualización y el sistema de irrigación de la solución por conexiones a las puertas de entrada y salida de la vaina artroscópica para garantizar el flujo, lavado y la distensión de la cavidad por una sola puerta de entrada, lo que posibilitó iniciar el recorrido endoscópico.

El volumen de solución seleccionado facilita la distensión con isquemia intraarticular permanente durante el procedimiento y su circulación dentro de la

cavidad con una presión entre 30-50 cm de acuerdo con el tamaño de la rodilla, que asegura el control de la nitidez de la imagen, con las llaves de entrada y salida de la solución en la vaina del artroscopio durante el procedimiento.

El recorrido diagnóstico de la cavidad se inició desde el espacio subcuadricipital en toda su extensión con descenso del telescopio en sentido igual o contrario al de las manecillas del reloj, según la rodilla derecha o izquierda, respectivamente, para visualizar desde la tróclea femoral los espacios fémoro-tibiales, patelo-femoral, intercondíleo, ligamentos cruzados, región infrarrotuliana y recesos, e identificar las alteraciones de la anatomía normal endoscópica o la presencia de lesiones.

Al finalizar las acciones diagnósticas de exploración para cada estructura y técnicas terapéuticas de acuerdo con los diagnósticos de lesiones encontradas, se realizó la toma de muestras de la membrana sinovial con una pinza de biopsia larga (3,5 mm de diámetro) introducida por la puerta de entrada accesoria en la región inferior medial de la cavidad articular. Se realizaron entre ocho y diez ponches superficiales de la membrana sinovial en sitios anatómicos predefinidos, para evaluar los componentes de la inflamación y evitar el tejido graso subsinovial o fibroadiposo perteneciente a la cápsula articular.

El procedimiento artroscópico finalizó con lavado de la articulación para remover los restos de tejidos por acciones quirúrgicas y sangrado. Seguidamente se administró anestesia intraarticular con bupivacaína al 1,5 %, a razón de 2 mg/kg combinado con fentanilo (derivado opioide), 1 mL/20 kg de peso sin exceder de 2 mL, para aliviar el dolor posoperatorio. Después se cerraron las puertas de

entrada por suturas, y se administró una cubierta de gentamicina en crema en la zona de las punturas y vendaje estéril por 72 horas.

La deambulación y apertura de la vía oral con líquidos al finalizar los efectos de la sedación del paciente se cumplió en la sala de observación posoperatoria con evaluación del especialista principal en anestesiología del equipo de trabajo, al comprobar la recuperación plena de los efectos anestésicos sistémicos e intraarticulares, quien autorizó el regreso del paciente a su domicilio acompañado de sus tutores. A los 3 días de realizada la artroscopia, los padres retiraron el vendaje de la articulación y a los 4 días siguientes, en la consulta del investigador principal se retiraron las suturas realizadas durante el procedimiento artroscópico. Se realizó la evaluación clínica pertinente para detectar complicaciones y explicar las orientaciones rehabilitadoras del complejo muscular cuádriceps a cada paciente y sus padres, y autorizar la incorporación a la rutina diaria de juegos y actividades escolares de acuerdo con la edad y a las acciones terapéuticas realizadas.

Procedimiento histológico: La visualización microscópica de las muestras de membrana sinovial y recogida de los datos en fichas estructuradas por paciente se realizó en dos momentos de lecturas por las dos instituciones que participaron en esta fase de la investigación, de acuerdo con una guía de 33 alteraciones declaradas en el primer momento de lectura por el patólogo principal de la investigación y también en el Hospital General Calixto García. En cada institución se utilizaron interobservadores con dos patólogos independientes de la especialidad, para cada paciente y antes de llenar la ficha final con todas las alteraciones descritas por ambas instituciones (Ver anexo 8).

Todas las muestras sinoviales fueron depositadas en dos frascos independientes con formol neutro, rotulados con el número de historia clínica, sexo biológico y edad, acompañados del modelo para orden de biopsia sin declarar el diagnóstico clínico; frasco uno: muestras de la unión membrana-cartílago y frasco dos: muestras de membrana sinovial alejadas del cartílago.

Los tubos se enviaron sellados para evitar su contaminación al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez” donde fueron procesadas por el investigador principal para su lectura con participación de un interobservador. Las muestras se colocaron en parafina y se les realizaron cortes histológicos de 4 µm con micrótomo convencional, se colocaron en láminas portaobjetos, y se realizó la tinción con hematoxilina de Harris-eosina, que pone en evidencia la estructura celular. Esto permitió la descripción según criterios histológicos para definir las lesiones encontradas y ofrecer un diagnóstico morfológico de la membrana sinovial. La lectura histológica se realizó con un microscopio de luz óptica marca Olympus en ambos departamentos de patología.

Consideraciones éticas: En la investigación se cumplieron los principios y las normas de la ética médica para edades pediátricas. Los estudios se realizaron conforme a los principios establecidos en la declaración de Helsinki 2013,²⁰⁹ y la ratificación de la Convención sobre los Derechos del Niño en su parte No. I, artículo 3 y artículo 6 presentado por UNICEF desde 1990²¹⁰ (Ver anexo 9).

Variables del estudio: Las variables se agruparon de la forma siguiente:

1. De clasificación y diagnóstico clínico: Historia clínica, diagnóstico clínico de AIJ o No AIJ, sexo biológico y edad.

2. Diagnóstico artroscópico para ambos grupos (daño de membrana sinovial y de otras estructuras).
3. Diagnóstico histológico (daño de membrana sinovial).

Variables de clasificación y diagnóstico clínico: Se determinó el número de pacientes con diagnóstico clínico de AIJ y No AIJ, y las frecuencias absolutas y relativas en cada una de ellas, que proporcionó las categorías para seleccionar los grupos de estudios, así como las edades por años cumplidos distribuidos en frecuencias de 4 años continuos y el sexo biológico (cuadro 1) (Ver anexo 10).

Variables de diagnóstico artroscópico para ambos grupos (daño de membrana sinovial y de otras estructuras): A todos los pacientes se les realizó una sola artroscopia y se determinó la presencia o no de lesiones en la membrana sinovial y otras estructuras anatómicas. Las variables se midieron cualitativamente de forma dicotómica o politómica y se categorizaron según las escalas propuestas para cada una. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas por cada una de las variables. Los resultados se expresaron en el cuadro 2 de acuerdo con las categorías declaradas, teniendo en cuenta los criterios del Departamento de Artroscopia del Servicio Nacional de Reumatología. Las localizaciones anatómicas y cualidades quedaron distribuidas según cada variable para facilitar el análisis topográfico de las alteraciones más relevantes (36 variables), así como cualidades relacionadas con la intensidad de la inflamación observada (tipología) en algunos hallazgos, para facilitar su correlación con las variables histológicas (cuadro 2) (Ver anexo 11).

Variables de diagnóstico histológico para ambos grupos (daño de membrana sinovial): A todos los pacientes se les realizó toma de muestra de la membrana sinovial por artroscopia (8 a 10 ponches) en dos localizaciones anatómicas (unión membrana-cartílago y alejada del cartílago), y se determinó la presencia o no de lesiones en la membrana sinovial desde el punto de vista histológico. La variable se midió cualitativamente de forma dicotómica o politómica y se categorizó según las escalas propuestas para cada una (33 variables), lo que permitió definir el diagnóstico histológico de las lesiones por topografía anatómica y su intensidad, según criterios estructurales establecidos por la especialidad de anatomía patológica para describir el daño de esa estructura. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas por cada una de las variables y se consideró como patológico presente (escala del 1 al 3) cuando se cumplieron los criterios morfológicos y de intensidad para algunas variables asignadas por los patólogos de la investigación (cuadro 3) (Ver anexo 12).

Daño de otras estructuras articulares (artroscópico). Se determinó la presencia o no de lesiones en otras estructuras articulares, de acuerdo con los criterios del Departamento de Artroscopia del Servicio Nacional de Reumatología (ver anexo 11).

Métodos y plan de análisis estadístico: La evaluación de la estructura de ambos grupos para análisis de los resultados tanto artroscópicos como histológicos, según el diagnóstico clínico inicial, permitió la agrupación y correlación de las distintas lesiones macroscópicas y microscópicas. Todo esto facilitó la respuesta al primer objetivo específico. A continuación y partir de los

resultados fue necesario definir las variables relacionadas con los criterios o signos de inflamación sinovial crónica, de acuerdo con su tipología, que define las características macroscópicas y microscópicas de la inflamación. También se hizo el análisis topográfico de las alteraciones encontradas para localizar el sitio anatómico que representó la mayor significación de los datos procesados por ambos procedimientos, de acuerdo con el diagnóstico clínico, sexo y edad, lo que favoreció la detección de los pacientes portadores de criterios comunes definidos en la artritis reumatoide por criterios artroscópicos e histológicos. El reconocimiento de otras lesiones articulares en el grupo No AIJ permitió identificar las variables confusoras de sinovitis persistente que no quedaron relacionadas con los criterios de sinovitis compatible con inflamación de posible causa autoinmune declarada por ambos procedimientos y quedaron como diagnóstico diferencial de las alteraciones compatibles con AIJ para obtener la respuesta al objetivo número dos.

Los resultados de criterios comunes en ambos grupos de comparación para detectar la sinovitis compatible con artritis reumatoide permitió su redistribución para el análisis del diagnóstico final, considerada como nueva variable generada en la investigación. Esto permitió la construcción de un modelo de probabilidades de la imagen artroscópica e histológica, que de manera explícita brindara una panorámica general de las principales alteraciones involucradas y de sus agrupamientos por significación, lo cual implicó el empleo de diferentes procedimientos estadísticos avanzados para facilitar el cumplimiento del tercer objetivo propuesto.

Se utilizó el método clínico a partir del diagnóstico elaborado por los especialistas que estudiaron a los pacientes con monoartritis persistente de rodilla en ambos grupos clínicos que justificara la indicación de la artroscopia diagnóstica y terapéutica, así como el uso adecuado de criterios para el diagnóstico de la AIJ, de acuerdo con los protocolos asistenciales. De esta forma, logramos definir los criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico clínico preartroscópico en la conformación de la muestra por edades y sexos, y su relación con la selección de variables encontradas con los procedimientos artroscópico e histológico para sugerir el diagnóstico de sinovitis compatible con AIJ y para evitar sesgos de selección en la investigación.

El método histórico-lógico permitió establecer las tendencias mundiales alrededor del objeto y caracterizar los procedimientos actuales más frecuentes para el diagnóstico de las artritis en adultos y considerarlos para la población pediátrica, de acuerdo con los objetivos de la investigación. El análisis de la literatura permitió apreciar las tendencias actuales en el diagnóstico temprano de las artritis indiferenciadas con el uso de la imaginología, artroscopia y biopsia sinovial en la reumatología pediátrica, así como diferentes aspectos relevantes de los daños reconocidos en la membrana sinovial y sus diferentes interpretaciones por diversos investigadores para el mismo problema, reconocer lo ya expuesto en la población pediátrica e integrar los enfoques realizados por otras especialidades afines a la reumatología en los estudios para la artritis reumatoidea y las formas indiferenciadas en población adulta.

El método de la sistematización facilitó poder relacionar los procesos inmediatos con sus contextos y confrontar el quehacer práctico con los

presupuestos teóricos de la literatura nacional e internacional. Mediante este proceso dialéctico pudimos conocer, estudiar, interpretar y reflexionar los aportes y experiencias de otros autores para producir nuevos conocimientos con rigor científico para el diagnóstico de las artritis en la infancia.

La modelación fue utilizada mediante la fusión entre los cambios anatómicos de la rodilla en crecimiento y el reconocimiento de los criterios diagnósticos artroscópicos e histológicos relacionados con la inflamación de la membrana sinovial de posible causa autoinmune en las diferentes lesiones articulares encontradas, así como las particularidades tipológicas y topográficas de dichos criterios al realizar la toma de muestras dirigidas para biopsia sinovial por acceso artroscópico. Además, sirvió como necesidad de diferenciación entre lo normal y lo patológico en rodillas inmaduras durante el análisis del objeto de estudio.

Selección y asignación de la información: La selección de los pacientes asignables a uno u otro grupo estuvo centrada en los criterios preconizados para una selección secuencial en el universo de estudio (2000-2010), sin la utilización de métodos estadísticos para la selección de muestra, por lo que no se trata de una muestra probabilística. Esto garantizó una significación del 95 % de confianza para los contrastes o estimaciones sobre el nivel y la estructura con la presencia de alteraciones y su relación entre grupos, así como la identificación de factores o ítems por significación estadística seleccionados para el diagnóstico o desenlace final.

Estas posibilidades se alcanzaron porque la selección secuencial no necesita de una determinación a priori del tamaño muestral imprescindible para alcanzar el nivel de significación deseado, sino que este se fue controlando a lo largo del

experimento y a medida que se acumularon las evidencias u observaciones obtenidas de los sujetos que cumplían los requisitos de inclusión.

La pauta que permitió tomar una de las tres decisiones que se ofrecen a continuación se realizó en tres ocasiones, ya que era necesario haber acopiado a lo largo del desarrollo de la investigación un número suficiente de observaciones, motivo por el cual en determinados momentos se toma una de estas decisiones: 1. Aceptar la hipótesis, 2. Rechazar la hipótesis y 3. Continuar el acopio de datos con nuevas observaciones.

De estas opciones utilizamos una variable continua χ , cuya función de frecuencia $f(\chi;\theta)$ depende del parámetro θ que permite docimar la hipótesis: $H_0: \theta = \theta_0$. El primer corte fue efectuado con 50 pacientes, que proyectó una probabilidad similar para aceptar o rechazar p_{0m} o p_{1m} , por lo que fueron tomados otros 50 nuevos pacientes antes de efectuar el último contraste, que concluyó con un tamaño aceptable de 133 pacientes para cumplir los objetivos planteados.

Las variables cualitativas quedaron calculadas por las frecuencias absolutas y relativas acumuladas en caso de que estas fueran ordinales. Las variables cuantitativas quedaron procesadas con medidas de resumen de tendencia central y de dispersión, tales como la media y la desviación estándar, así como histogramas y distribuciones de frecuencia. Todas las estimaciones y pruebas de hipótesis estadísticas se realizaron con un nivel de significación de alfa = 0,05 ($\alpha = 0,05$). Para estos propósitos se realizó búsqueda de coeficiente de concordancia, análisis de varianza, significación estadística ($p = 0,005$), intervalos del 95 % de confianza y pruebas de normalidad de Kolmogorov-

Smirnov y Shapiro-Wilk. Para determinar la asociación entre las variables cualitativas se confeccionaron tablas de contingencia y la asociación se estimó mediante la prueba chi-cuadrado, análisis multivariado, análisis factorial, regresión logística y otros estadígrafos para buscar evidencia para la selección de criterios que conformaran el diagnóstico final.

La información fue digitalizada en una computadora personal mediante la confección de una base de datos con Microsoft Office Excel 2007. El procesamiento estadístico de los datos almacenados en la base general, se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 19 para Windows.

3. RESULTADOS

- 3.1. **OBJETIVO 1:** Identificar si los niños con diagnóstico clínico de artritis idiopática juvenil presentan una estructura similar a los afectados por monoartritis persistente de causa no precisada (no AIJ), según edad y sexo.

- 3.2 . **OBJETIVO 2:** Determinar la distribución y asociación de lesiones macroscópicas y microscópicas que caracterizan la tipología y topografía sinovial para dirigir la toma de muestras de biopsias en el diagnóstico histológico de sinovitis compatible con artritis idiopática juvenil, según edad y grupos clínicos.

- 3.3 **OBJETIVO 3:** Determinar los criterios artroscópicos e histológicos relevantes de la artritis reumatoide en ambos grupos, que permitan proponer las alteraciones sinoviales compatible con artritis idiopática juvenil definida según su forma de presentación monoarticular indiferenciada

3.1. Objetivo 1

Evaluar si los niños con diagnóstico clínico de artritis idiopática juvenil presentaban una estructura similar a los afectados por monoartritis de etiología no precisada (No AIJ), según edad y sexo

La muestra de estudio quedó conformada por 133 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de ellos se ubicó en el Grupo No AIJ (100 niños; 75,2 %), mientras que la cuarta parte de ellos (33 niños; 24,8 %) correspondieron a pacientes con AIJ.

Se distribuyó según diagnóstico clínico y sexo para determinar la contribución proporcional de cada sexo en cada grupo de estudio, con el criterio Chi cuadrado y predominio para la hipótesis de nulidad que planteaba que los grupos eran comparables ($X^2 = 0,310$; 1 gl, $p = 0,578$) (Ver tabla 1 y figura 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados según diagnóstico clínico y sexo

Sexo	Diagnóstico clínico				Total	
	AIJ		No AIJ			
	No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	14	42,4	48	48,0	62	46,6
Femenino	19	57,6	52	52,0	71	53,4
Total	33	100,0	100	100,0	133	100,0
% sobre el total	24,8		75,2		100,0	

Fuente: Historias clínicas pediátricas.

Nota: % sobre el total de cada tipo de diagnóstico. $X^2 = 0,310$; 1 gl, $p = 0,578$

En ambos grupos diagnósticos, la presencia femenina resultó algo mayor de la mitad, pero sin distanciarse de manera muy apreciable, ya que el sexo

masculino superó el 40 % en el diagnóstico AIJ y casi solapó el 50 % en el Grupo No AIJ, como se ilustra en la figura 1.

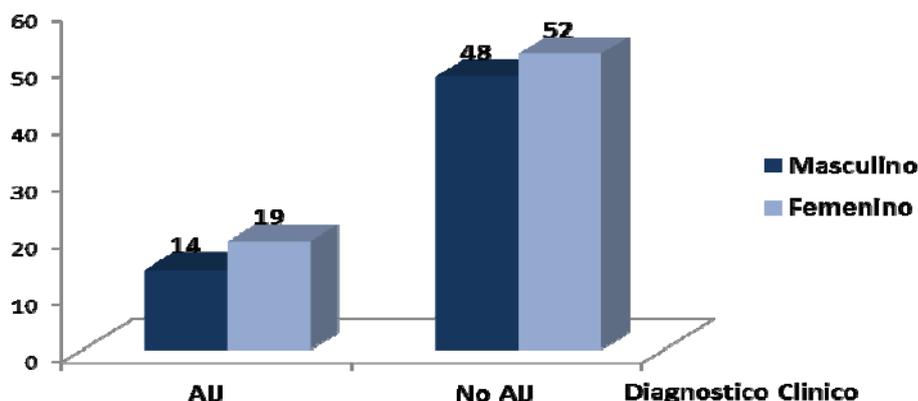


Figura 1. Distribución según grupo diagnóstico y sexo.

Una vez obtenida la comparación de la estructura, según el sexo en cada grupo diagnóstico, se tomó en cuenta el posible efecto que podría aportar la edad, como propiciadora de confusión y según su distribución en subgrupos de edades.

Cada grupo diagnóstico se analizó en una tabla de contingencia estratificada; en cada estrato se calculó la media aritmética de la edad y la correspondiente mediana. Mediante los resultados se conoció la influencia de esta variable en el diagnóstico clínico y se pudo explorar si, dentro de cada subgrupo etario, los resultados resultaban similares o comparables, con el uso de medidas específicas de tendencia central en cada estrato, así como los respectivos contrastes paramétricos y no paramétricos para muestras independientes.

La edad promedio resultó mucho menor para el grupo AIJ (AIJ = 8,3 años versus No AIJ = 11,1 años), al utilizar el criterio *T Student* para muestras independientes, con el cual rechazamos la hipótesis de que la edad media de los niños pertenecientes al grupo AIJ era similar a los del grupo No AIJ (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los diagnósticos, según edad y sexo

Grupos de edades	AIJ				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
1-4	3	21,4	6	31,6	9	27,3
5-8	5	35,7	5	26,3	10	30,3
9-12	2	14,3	2	10,5	4	12,1
13-16	4	28,6	6	31,6	10	30,3
Total	14	100,0	19	100,0	33	100,0
% sobre el total	42,4		57,6		100,0	
Edad media	8,6		8,1		8,3	
Edad mediana	8,0		6,0		7,0	

Fuente: Historias clínicas pediátricas. ANOVA no paramétrico Kruskal Wallis $H = 0,2434$; 1 gl , $p = 0,06217$. T_{Student} muestras independientes = $-0,3583$, 1 gl ; $p = 0,723$.

Grupos de edades	No AIJ				Total	
	Masculino		Femenino		No	%
	No.	%	No.	%		
1-4	2	4,2	3	5,8	5	5,0
5-8	12	25,0	8	15,4	20	20,0
9-12	18	37,5	13	25,0	31	31,0
13-16	16	33,3	28	53,8	44	44,0
Total	48	100,0	52	100,0	100	100,0
% sobre el total	42,4		57,6		100,0	
Edad media	10,5		11,7		11,1	
Edad mediana	11,5		13,0		12,0	

Fuente: Historias clínicas. Nota: % sobre el total de cada sexo. ANOVA no paramétrico Kruskal Wallis $H = 4,497$; 1 gl , $p = 0,04$, t_{Student} muestras independientes = $1,79798$, 1 gl ; $p = 0,075$.

La amplitud de los intervalos estuvo relacionada con el tamaño de los subgrupos etarios conformados, al observar la contribución específica de cada intervalo de edad dentro de cada grupo diagnóstico.

En el Grupo AIJ la contribución de cada intervalo resultó cercana al 30 %, excepto en las edades de 9-12 años (12,9), en relación con el total de pacientes de ese grupo. En la categoría No AIJ, se observó una franca tendencia al crecimiento proporcional, a medida en que se avanzaba en los grupos de edades, desde 1-4 años de edad (5,0), en contraste con las edades de 13-16 años de edad (44,0) que predominó en ese grupo.

Estos resultados se ilustran en la figura 2, mediante dos gráficos de cajas con intervalos de confianza del 95 % para la edad promedio. Se representa el grupo No AIJ con un intervalo desplazado hacia los límites superiores, indicativos de una mayor edad.

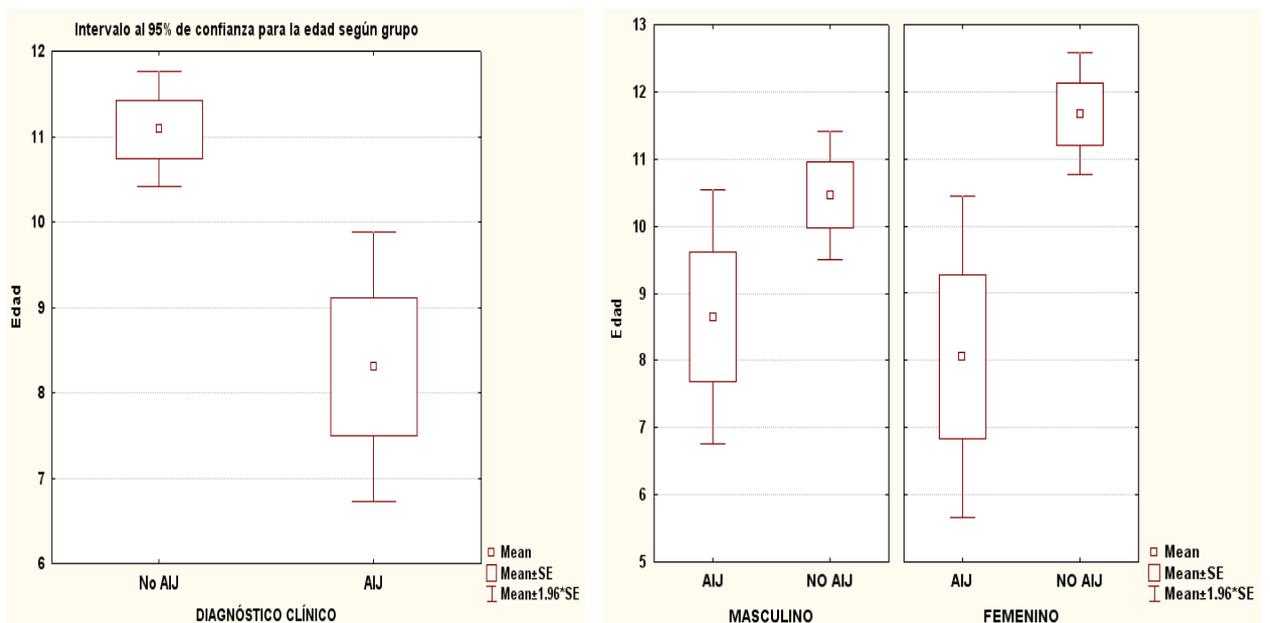


Figura 2. Intervalo de confianza para la edad promedio según grupo diagnóstico y sexo.

Los pacientes AIJ se ubicaron en la posición inferior, con solapamiento entre sus barras. Se advirtió que el sexo masculino para los pacientes No AIJ se localizó por debajo de su correspondiente del sexo femenino.

Las diferencias no son estadísticamente significativas, no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia entre las variables *diagnóstico clínico* y *sexo*. Como resumen, se calculó un ANOVA no paramétrico de Friedman para la edad, tomando en cuenta el sexo y el diagnóstico clínico, lo que contribuyó a la confirmación de los argumentos planteados, como se mostró en la figura 2.

3.2. Objetivo 2

Determinar la distribución y asociación de lesiones macroscópicas y microscópicas que caracterizan la tipología y topografía sinovial para dirigir la toma de muestras de biopsias en el diagnóstico histológico de sinovitis compatible con AIJ, según edad y grupos clínicos

Se analizaron 60 variables reportadas como alteraciones descritas por visualización artroscópica, para facilitar la descripción tipológica y las localizaciones anatómicas de las alteraciones sinoviales, en áreas cercanas y alejadas del cartílago articular, así como otras lesiones articulares.

Se precisó el nivel y la estructura de los índices específicos con los hallazgos observados en cada uno de los grupos clínicos, los cuales se ordenaron de manera descendente, de acuerdo con su índice general por 100 niños explorados (Ver tabla 3 en anexo 13).

El nivel de presencia de las alteraciones sinoviales alcanzó un índice cercano o superior a la cota (75,0) con su respectiva significación estadística. Las variables

más relevantes fueron: engrosamiento (Fisher=0,022), edema ($p = 0,001$), sinovitis ($p = 0,001$) e hiperemia ($p = 0,000$). Como se trataba de una tabla anidada, con contrastes específicos entre grupos, se pudo verificar que tales alteraciones artroscópicas no se manifestaban con igual representación en ambos grupos clínicos, con predominio de éstas (100,0) en todos los pacientes AIJ.

Se agruparon las lesiones sinoviales artroscópicas más importantes descritas en la imagen AR, utilizada como regla de oro para determinar la magnitud de las diferencias entre el Grupo AIJ y el Grupo No AIJ, por frecuencia de presentación en exceso (sobrepuntaje) y significación. La prueba de chi-cuadrado y la probabilidad exacta de Fisher confirmó con un alto nivel de certidumbre que tales diferencias no son producto del azar (tabla 3A).

Tabla 3A. Sobrepuntaje de los índices específicos sinoviales del Grupo AIJ para variables artroscópicas de AR

Alteraciones artroscópicas (imagen AR)	Sobrepuntaje de AIJ-No AIJ (%)	Significación
Poca resistencia al corte	51,8	$p = 0,000$
Pannus	50,8	$p = 0,000$
Invasión membrana-cartílago	46,8	$p = 0,000$
Edema membrana-cartílago	35,0	$p = 0,000$
Proliferación vellosidades	32,9	$p = 0,001$
Engrosamiento membrana - cartílago	30,0	$p = 0,001$
Hiperemia membrana -cartílago	32,0	$p = 0,000$
Fibrina	24,5	$p = 0,011$
Hemorragia en membrana	8,3	Fisher = 0,731

Fuente: Historias clínicas. Nota: % equivalente a un índice específico por 100 pacientes dentro del grupo dado. Significación: χ^2 o de Fisher según recomiende el número esperado de casos por celda.

Las variables sinoviales descritas en la imagen AR aparecen con notables índices de exceso en los pacientes AIJ sobre el Grupo No AIJ, con predominio de poca resistencia al corte (51,8), pannus (50,8), invasión de la membrana-cartilago (46,8) e invasión de la membrana sinovial en menisco (41,8), así como la presencia de vellosidades (32,9), que representa la variable que recibe mayor descripción entre los criterios de la imagen descrita en la artritis reumatoide, con aspectos relacionados con la forma y el color.

Estos resultados se ilustran en la figura 3, en un gráfico de barras simples con colores matizados, también se observa el resto de las variables sinoviales más representadas para determinar la magnitud de las diferencias, dispuestas de manera descendente de acuerdo con el nivel de contraste específico entre las variables, identificadas al final de cada barra (Ver figura 3 en el anexo 14).

Las alteraciones sinoviales encontradas en el espacio subcuadrípital y los recesos laterales de la rodilla manifestaron valores de sobrepuntaje inferiores al 20 %, con diferencias mínimas entre ambos grupos.

Se agruparon 16 variables procedentes de la tabla 3, categorizadas como otras lesiones articulares, reportadas en ambos grupos de estudios y no relacionadas con la imagen artroscópica AR, que representaron el diagnóstico diferencial en el Grupo No AIJ y pudieran explicar la presencia clínica de monoartritis persistente (Ver Tabla 3B en anexo 15).

En ese grupo de lesiones, se destacó la presencia de plica sinovial mediopatelar patológica ($p = 0,015$), grasa infrarrotuliana hipertrófica o enfermedad de Hoffa ($p = 0,020$) y la condromalacia en la cara anterior del

cóndilo interno ($p = 0,016$) en ambos grupos de estudio, aunque con mayor frecuencia de presentación en el Grupo No AIJ.

La presencia de otras afecciones primarias de la membrana sinovial en seis pacientes del Grupo No AIJ permitió evidenciar que el procedimiento artroscópico sirve para distinguir otras categorías de daño sinovial como causa de monoartritis persistente de la rodilla. Entre estas se hallan: sinovitis vellonodular pigmentada en cinco pacientes (Fisher = 0,322), condromatosis sinovial en un paciente (Fisher = 1,000) y malformaciones vasculares en un paciente (Fisher = 1,000).

Para encontrar las diferencias por visualización artroscópica entre la inflamación sinovial de origen autoinmune y la sinovitis crónica que acompaña otras lesiones articulares, se necesitó caracterizar la topografía y tipología de los criterios artroscópicos encontrados en el estudio.

Esta relación entre la localización y el tipo de alteración sinovial se presenta en la tabla 4, donde se analizan hallazgos como: engrosamiento, edema, hiperemia, hemorragia e invasión membrana-cartílago como criterios tipológicos. Las localizaciones anatómicas en inserción de meniscos, espacio subcuadricipital y cara anterior de cóndilos permitieron describir la topografía del daño inflamatorio, mediante el análisis por frecuencia de presentación y significación estadística.

Se evaluó la relación entre los criterios seleccionados mediante el método estadístico no paramétrico Q de Cochran, que contribuyó a fundamentar la presunción inicial de relación entre el tipo de alteración y el lugar de asiento anatómico en la cavidad articular, lo que solo es posible por visualización artroscópica ($Q = 194,00$ 1 gL; $p = 0,000$) (tabla 4).

Tabla 4. Relación entre la localización y el tipo de alteración sinovial detectada por artroscopia

Localización	Tipo de alteración									
	Engrosamiento		Edema		Hiperemia		Hemorragia		Invasión membrana-cartílago	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Inserción menisco	108	81,2	102	76,7	101	75,9	10	7,5	59	44,4
Subcuadricipital	102	76,7	95	71,4	93	69,9	7	5,3	0	0
Cara anterior cóndilo	99	74,4	94	70,7	93	69,9	7	5,3	50	37,6

Fuente: Historias clínicas pediátricas. Nota: % equivalente a un índice específico por 100 niños dentro de cada grupo, localización y tipo de alteración. Test no paramétrico Q de Cochran =194,00, gL1; p = 0,000

Los meniscos, estructuras consideradas como fibrocartílagos por definición, presentaron en su zona de inserción alteraciones sinoviales en las tres cuartas partes de las rodillas exploradas, en relación con la invasión de membrana a cartílagos de esta zona anatómica (44,4 %), reportada en ambos grupos.

Este dato evidencia que desde la inserción de los meniscos, la sinovitis se puede extender por invasión a superficies de mesetas tibiales y cóndilos, como zonas vecinas al área meniscal, descrita en el pannus incipiente de la artritis reumatoide.

Las afectaciones en las localizaciones alejadas del cartílago, como el espacio subcuadricipital, se reportaron para una tipología restringida: engrosamiento, edema e hiperemia y se destaca que desde esa zona anatómica no se encontró invasión de membrana a cartílago vecino (tróclea femoral). El hallazgo *hemorragia*, visualizada como punteado en el interior de las vellosidades y de

la membrana engrosada, no tuvo significación en ninguno de los grupos y se observó (7,5 %) con aspecto de pequeñas hemorragias en la membrana, relacionada con la inserción de meniscos.

Después de establecido el nivel de relación entre la topografía y la tipología de las afectaciones artroscópicas en la muestra estudiada, se determinó cómo estaban representadas en los grupos clínicos conformados (AIJ y No AIJ). En el calce de cada estrato hemos ubicado los resultados específicos presentados en la tabla 5 (Ver anexo 16)

El grupo AIJ mostró mayor nivel de presencia en todas las ubicaciones anatómicas, sobre todo en las relacionadas con la inserción en el menisco y la cara anterior de los cóndilos. Se ilustra en el gráfico de barras cromáticas, la información de los hallazgos artroscópicos tipológicos y topográficos que caracterizaron al grupo AIJ y al grupo No AIJ, respectivamente (figuras 4 y 5).

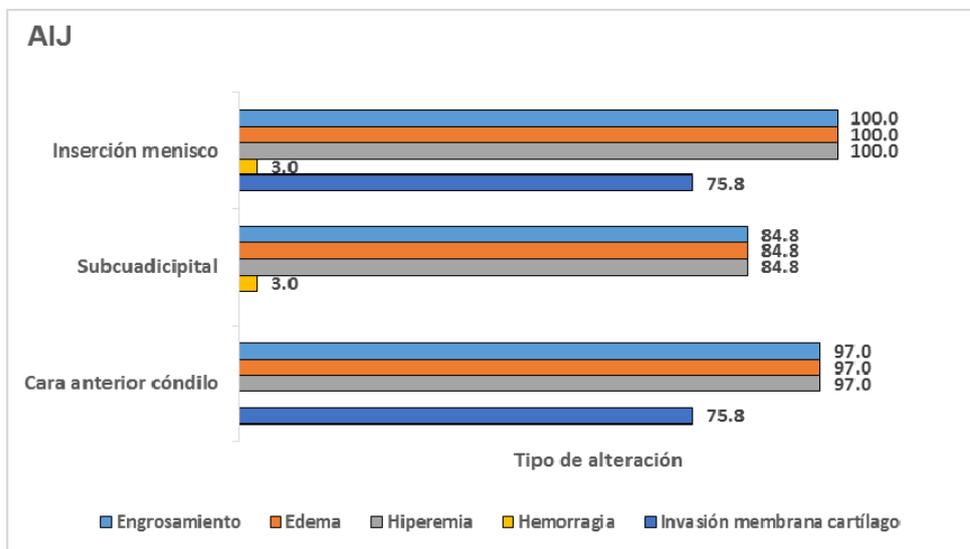


Figura 4. Tipología y topografía de las alteraciones artroscópicas en el Grupo AIJ.

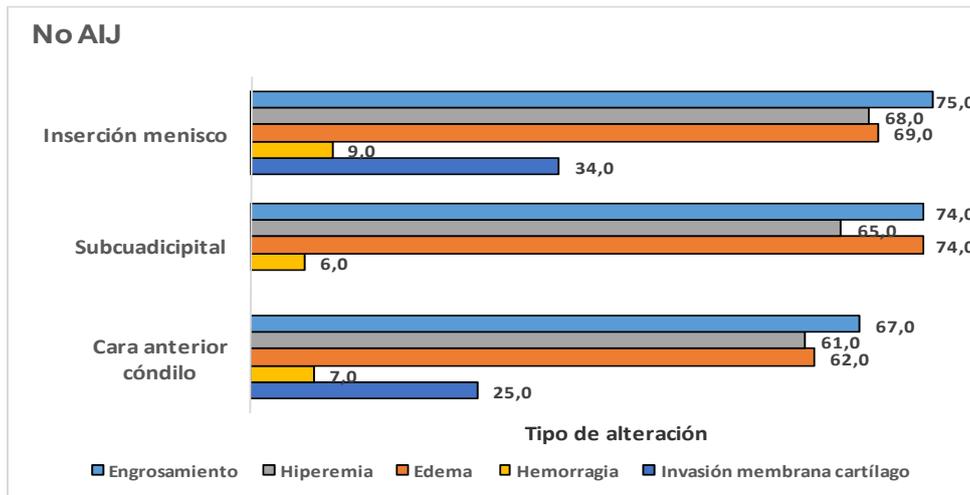


Figura 5. Tipología y topografía de las alteraciones artroscópicas en el Grupo No AIJ.

Otros aspectos tipológicos de la inflamación sinovial incluyen la forma y color de las vellosidades. Estas variables se describieron de acuerdo con los criterios descritos en la imagen AR, con mayor representación en el grupo AIJ (87,9) y en el Grupo No AIJ (55,0); el análisis se presenta en la figura 6.

En el Grupo AIJ se observó mayor frecuencia de las formas penacho (9,0) y racimos, en contraste con el aspecto deshilachado (21,0) y en racimos (16,0) reportados en el Grupo No AIJ.

La coloración de las vellosidades como criterio tipológico referido en la imagen AR se puede ver en los resultados presentados en la figura 7. Las categorías cromáticas rosada (10,0) y opaca (7,0) en el Grupo AIJ resultaron las más sobresalientes, en contraste con el Grupo No AIJ donde las opacas (14 %) y rojizas (11,0) dominaron la representación en esos pacientes.

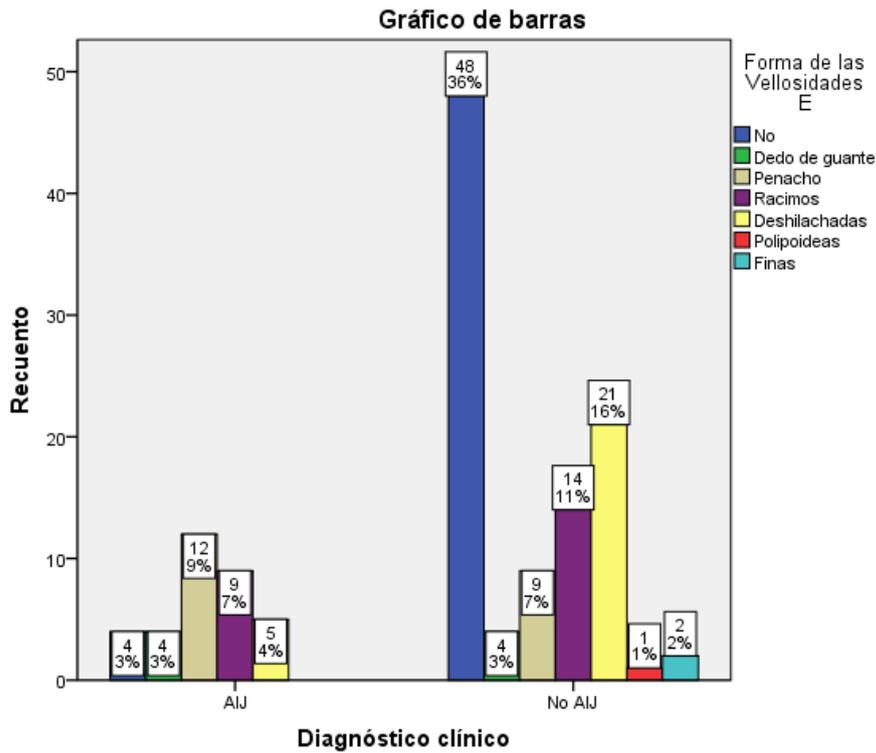


Figura 6. Forma de las vellosidades sinoviales en ambos grupos.

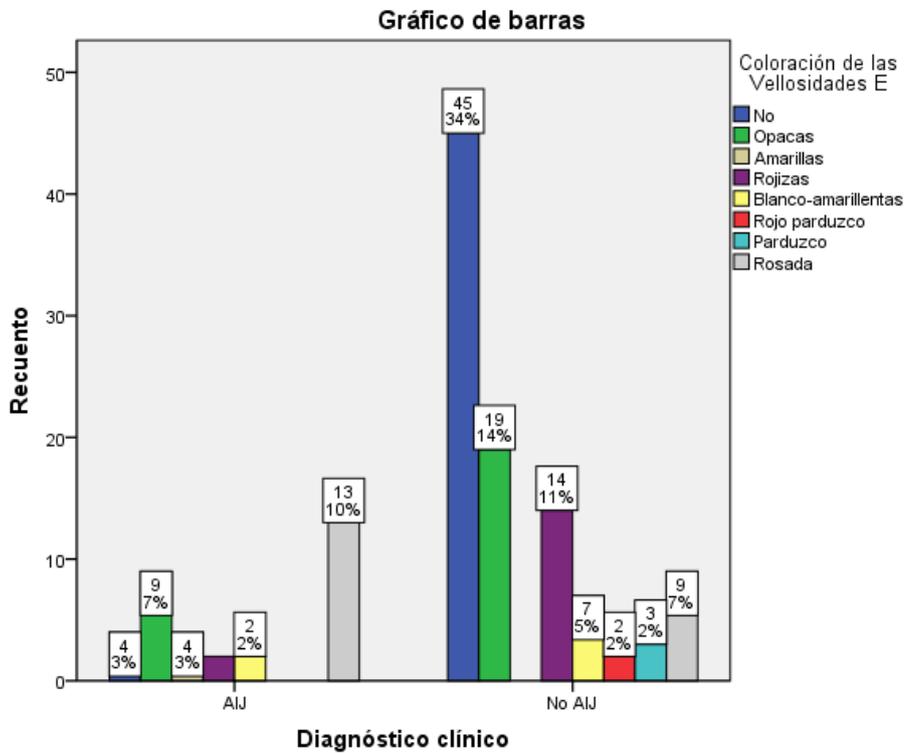


Figura 7. Coloración de las vellosidades sinoviales en ambos grupos.

Seguidamente se procedió a establecer el nivel y la estructura para la presencia de los hallazgos histopatológicos identificados en cada uno de los grupos, lo cual se muestra en tabla anidada con 32 variables (Ver tabla 6 en anexo 17).

Se observó que las primeras diez alteraciones alcanzaron una notoria diferencia entre los pares AIJ versus No AIJ, al corresponderle una proporción significativa superior en la frecuencia de hallazgos a los pacientes del grupo AIJ. La sinovitis crónica, el infiltrado inflamatorio crónico, el engrosamiento de la membrana sinovial y el aumento de la vascularización aparecieron en la totalidad de los pacientes AIJ (100,0 %), mientras que en el grupo No AIJ el mayor índice de presencia (74,0) le correspondió a la sinovitis crónica.

Para el total de la serie, el diagnóstico histopatológico más frecuente fue la sinovitis crónica en 107 pacientes (80,5 %), seguido de infiltrado inflamatorio crónico (79,7 %) y engrosamiento de la membrana sinovial con índice similar. Otro criterio destacable fue el aumento de la vascularización, que apareció en las tres cuartas partes del total de pacientes (75,9 %). Luego la serie disminuyó sus índices, hasta alcanzar niveles menos importantes a partir de degeneración mixoide estromal con otras alteraciones sinoviales poco representadas

Se realizó un gráfico de barras que representa el sobrepuntaje de los hallazgos histológicos observados en el Grupo AIJ en relación con el Grupo No AIJ (Ver figura 8 en anexo 18).

La significación específica aparece anotada en la última columna para cada alteración histológica, que representa una oscilación para tal diferencia porcentual entre 25,0 y 47,0 puntos porcentuales, y se notifican siete variables

con puntaje superior a 40,0: folículos linfoides (47,0), tejido de granulación y vasculitis (42,0), necrosis fibrinoide y edema estromal (41,0) y pannus (40,0), como las más destacadas entre otras alteraciones sinoviales.

Se agruparon los hallazgos histológicos más importantes descritos en la imagen AR, para determinar el sobrepuntaje de estos y su significación en el Grupo AIJ en relación con el Grupo No AIJ. La prueba de chi-cuadrado o la de probabilidad exacta de Fisher confirmó con un alto nivel de certidumbre que tales diferencias no son producto del azar (tabla 6A).

Tabla 6A. Sobrepuntaje de los índices específicos sinoviales del Grupo AIJ para variables histológicas de AR

Alteraciones histológicas (Imagen AR)	Sobrepuntaje de AIJ-No AIJ (%)	Significación
Folículos linfoides	47,0	p = 0,000
Vasculitis	42,0	p = 0,000
Necrosis fibrinoide	41,0	p = 0,000
Edema estromal	41,0	p = 0,000
Pannus	40,0	p = 0,000
Proliferación vegetaciones	38,0	p = 0,000
Mastocitos	36,0	p=0,000
Aumento vascularización	32,0	p=0,000
Infiltrado inflamatorio crónico	24,5	p=0,000

Fuente: Historias clínicas pediátricas. Nota: % equivalente a un índice específico por 100 pacientes dentro del grupo dado. Significación: χ^2 o de Fisher según recomiende el número esperado de casos por celda.

Esta información permitió confeccionar una nueva variable combinada, que tomaba en cuenta los hallazgos histológicos detectados en cada paciente para el conteo entre todas las alteraciones histológicas de la membrana sinovial. En el total de pacientes el mayor número de alteraciones resultó ser de 9, y se distribuyeron en cuatro subgrupos de cantidades donde quedaron incluidos los criterios descritos para la artritis reumatoide.

La notable densidad de puntajes para el grupo AIJ se expresó mediante un promedio de 7,1 alteraciones histopatológicas, al compararla con 4,0 registradas en el grupo No AIJ (tabla 7).

Tabla 7. Número de alteraciones histopatológicas según grupo

Número de hallazgos histológicos	Grupo				Total	
	AIJ		No AIJ		No.	%
	No.	%	No.	%		
Ninguno	-	0,0	25	25,0	25	18,8
1 a 3	2	6,1	23	23,0	25	18,8
4 a 6	6	18,2	14	14,0	20	15,0
7 a 9	25	75,8	38	38,0	63	47,4
Total	33	100,0	100	100,0	133	100,0
Promedio	7,1		4,0		4,7	
Mediana	8,0		4,0		6,0	

Fuente: Historias clínicas pediátricas. Nota: % por el total de cada grupo clínico.

ANOVA no paramétrico Kruskal Wallis $H= 14,188$; 1 gl, $p=0,0002$

Las medianas de puntajes positivos calculadas fueron congruentes con lo anterior, lo cual se presenta en filas específicas cercanas al calce de la tabla.

Esto fue confirmado adicionalmente por un análisis de correspondencias y ANOVA no paramétrico de Friedman, así como por un elevado coeficiente de concordancia de Kendall, que apoya los argumentos planteados.

La presencia positiva de hallazgos histopatológicos no es similar en los grupos, la representación es significativamente superior en los niños con diagnóstico de AIJ, en contraste con 25 pacientes que no presentaron daño sinovial crónico en el Grupo No AIJ. El intervalo del 95 % de confianza para tales puntajes, que se muestra en la figura 9 es explícito, ya que el intervalo del grupo AIJ no tiene solapamiento con el No AIJ, ubicado en el extremo superior del gráfico, mientras que los pacientes No AIJ aparecen muy por debajo de los cinco puntos positivos que solapa en su interior al grupo de niños que presentaron más de siete signos (38,0 %), en contraste con igual condición para el conteo de signos positivos en el grupo AIJ (75,8 %) como dato comparativo relevante para distinguir la magnitud del daño en ambos grupos (figura 9).

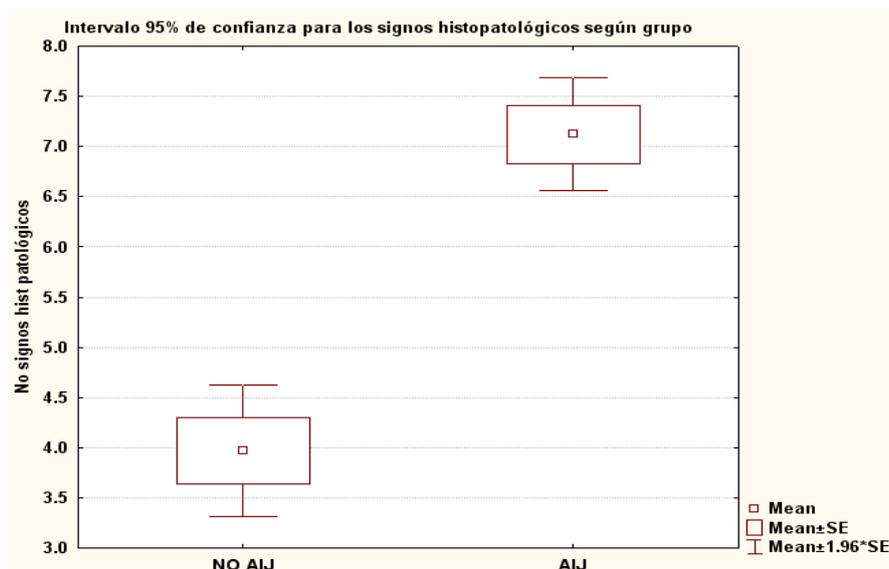


Figura 9. Intervalo 95 % de confianza para conteo de alteraciones histopatológicas según grupo.

La tabla 8, estratificada, con sus gráficos correspondientes muestra la relación existente entre la edad de los niños investigados dentro de cada grupo (AIJ y No AIJ) y la densidad de hallazgos histopatológicos detectados. Adviértase que en cada estrato se construyó una columna especial para presentar las medianas de los subgrupos de alteraciones, lo cual permitió observar en el grupo AIJ que las diferencias de las medianas de la edad no alcanzaron significación estadística ($H = 1,103$, 2 gl, $p = 0,576$), mientras que en el grupo No AIJ se produjo un decrecimiento de la mediana de los puntajes a medida que se avanzaba la edad ($H = 7,750$; 3 gl, $p = 0,051$) (Ver tabla 8 en anexo 19). Estos datos permiten proponer que la edad no genera influencia para la comprobación histológica de la sinovitis autoinmune, por eso no se aprecian cambios en la media con el conteo de hallazgos histológicos en el grupo AIJ. En los 33 pacientes con diagnóstico AIJ se evidencia la ausencia de daño sinovial, la mayor representación (75,8) de ese grupo manifestó 7-9 hallazgos histológicos. En el Grupo No AIJ, el mayor número de alteraciones histológicas resultó relevante en el subgrupo de 1-4 años de edad (80,0), lo cual es un argumento a favor de la biopsia sinovial para identificar la artritis con independencia de la edad del paciente.

El gráfico construido para representar los intervalos del 95 % de confianza de la edad media dentro de cada grupo de signos histopatológicos mostró una tendencia a la letra V, con dos ramas bien diferenciadas, o sea, una descendente de la edad promedio, a medida que se avanzaba en el grupo de hallazgos, típico de lo acontecido. En el grupo AIJ la tendencia fue que ocupase la rama ascendente, es decir una correlación positiva, aunque no se

pudo rechazar la hipótesis de que la edad no era el elemento clave en este grupo, ya que la densidad de pacientes se iniciaba tempranamente y su nivel de presencia oscilaba en torno a un valor central casi uniforme (figura 10).

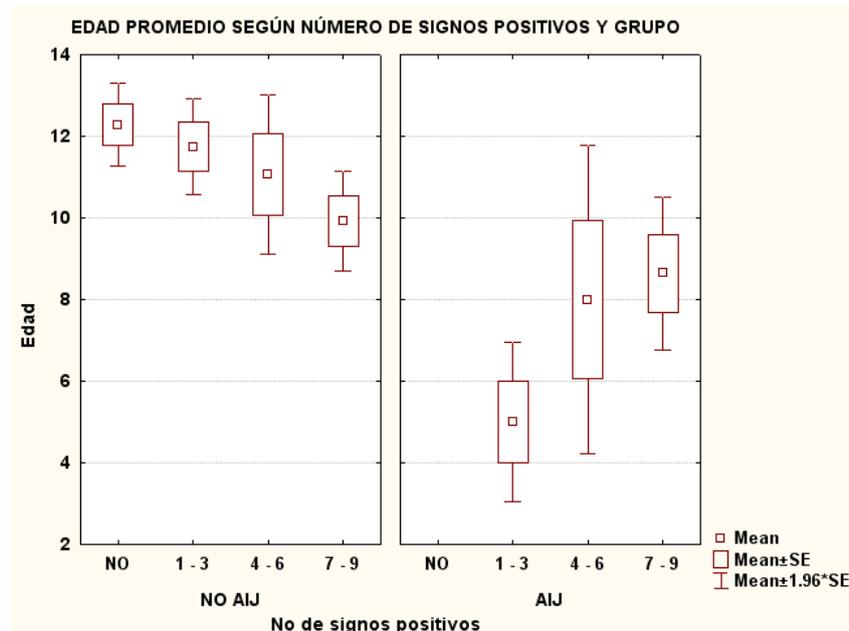


Figura 10. Intervalos del 95 % de confianza de la edad media dentro de cada grupo de hallazgos histopatológicos de acuerdo con los grupos clínicos establecidos.

Otro aspecto del estudio se focalizaba en establecer la relación o correspondencia de acuerdo con la intensidad de la sinovitis (ligera, moderada, intensa), declarada en el diagnóstico artroscópico y el efectuado por las observaciones histológicas derivadas de las biopsias obtenidas (correlación artroscópica-histopatológica). Se trataba de contrastar el resultado de las observaciones artroscópicas medidos en una escala ordinal, comparable con la homónima referida a los resultados histopatológicos.

El procesamiento detectó inicialmente a 28 pacientes que se consideraron con ausencia de criterios artroscópicos para sinovitis crónica. Sin embargo, al

realizar biopsia dirigida en los sitios definidos en la investigación posteriormente se les reclasificó desde el punto de vista histológico.

Esto provocó un discreto cambio, ya que 11 de ellos migraron a la próxima categoría, la ligera, y solamente un paciente pasó de no sinovitis artroscópica a la categoría intensa por histología. Otra categoría extrema fue la intensa artroscópica, que al inicio incluyó a 24 pacientes y luego de aplicar los criterios histológicos algunos de ellos migraron a categorías vecinas (tabla 9).

Tabla 9. Relación entre el diagnóstico artroscópico y el histológico para la intensidad de la sinovitis

Diagnóstico artroscópico	Diagnóstico histopatológico sinovitis								Total	
	No		Ligera		Moderada		Intensa			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
No	16	-	11	8,3	-	0,0	1	0,8	28	21,1
Ligera	10	-	7	5,3	5	3,8	-	0,0	22	16,5
Moderada	-	0,0	4	3,0	32	24,1	23	17,3	59	44,4
Intensa	-	0,0	-	0,0	5	3,8	19	14,3	24	18,0
Total	26	19,5	22	16,5	42	31,6	43	32,3	133	100,0

Fuente: Historias clínicas pediátricas. Nota: % sobre el total de cada grupo. Análisis de correspondencia inercia total 0,8607, $X^2 = 114,47$, 9 gl, $p=0,000$. Correlación rangos Spearman =0,786; $p=0,000$.

No obstante, un análisis profundo de estas relaciones permitió establecer que la clasificación artroscópica inicial no se distanciaba mucho de las conclusiones clasificatorias al aplicarse los criterios histopatológicos. En el calce de la tabla se presentan los resultados del análisis de correspondencia, que con un alto nivel de certidumbre manifestaron tales relaciones muy significativas.

En la figura 11 se muestra cómo las variables involucradas aparecen en pares muy cercanos, o sea, que ambos procedimientos expresan correspondencia. Estos resultados permiten realzar las acciones del artroscopista en la conducción de la pinza de biopsia hacia los sitios anatómicos predefinidos, para encontrar evidencias histológicas relacionadas con el inicio de inflamación de posible causa autoinmune, con independencia de la ausencia de criterios artroscópicos visualizados durante la exploración.

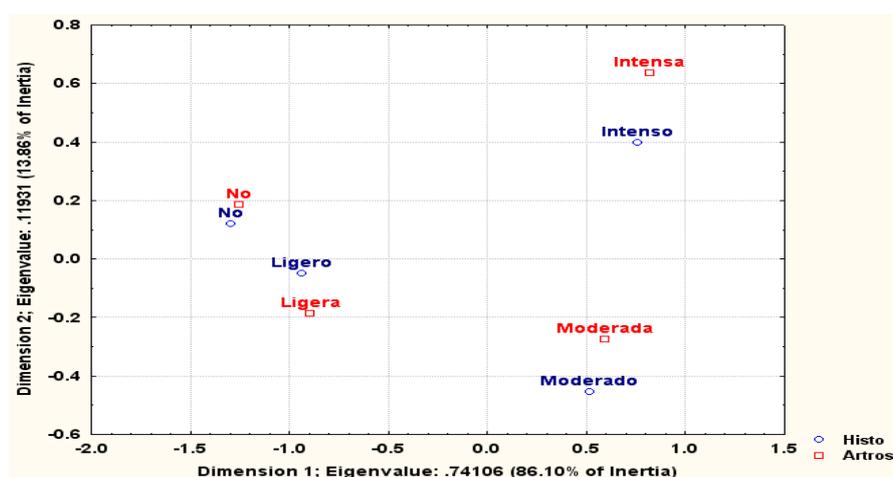


Figura 11. Correspondencia entre el diagnóstico artroscópico e histológico de acuerdo con la intensidad de la sinovitis.

Posterior a este análisis de las correlaciones entre los diagnósticos artroscópicos e histológicos para la intensidad de la sinovitis, se procedió a estratificar dicha información según grupos clínicos (Ver tabla 10 en anexo 20).

Lo más relevante para el Grupo AIJ resultó ser la densidad de pacientes ubicados casi exclusivamente en las categorías intensa y moderada, que tanto al inicio como al final fueron las más representadas. La correlación de rangos de Spearman no permitió rechazar la hipótesis de nulidad, aunque su valor se

acercó al significativo con solo dos puntos porcentuales de diferencia para identificar una correlación positiva significativa ($p = 0,040$).

El Grupo No AIJ se distribuyó con representación en todas las categorías, con una notable correlación y significativo índice de concordancia de Kendall ($p = 0,000$). El análisis de correspondencia para este grupo permitió establecer que los diagnósticos artroscópicos e histológicos guardaron un notable acercamiento.

En el gráfico seleccionado para este análisis se les muestra cercanos y ubicados en sus sitios específicos, que manifiestan la importancia relativa de la gradación diagnóstica (inercia total 0,9023, $\chi^2 = 90,203$; 9 gl, $p = 0,000$). A ello contribuyó el hecho de que las categorías polares resultaron congruentes en uno y otro estadio (artroscópico e histológico), ya que tanto al inicio como al final el grupo de pacientes con sinovitis intensa alcanzó proporciones comparablemente similares (figura 12).

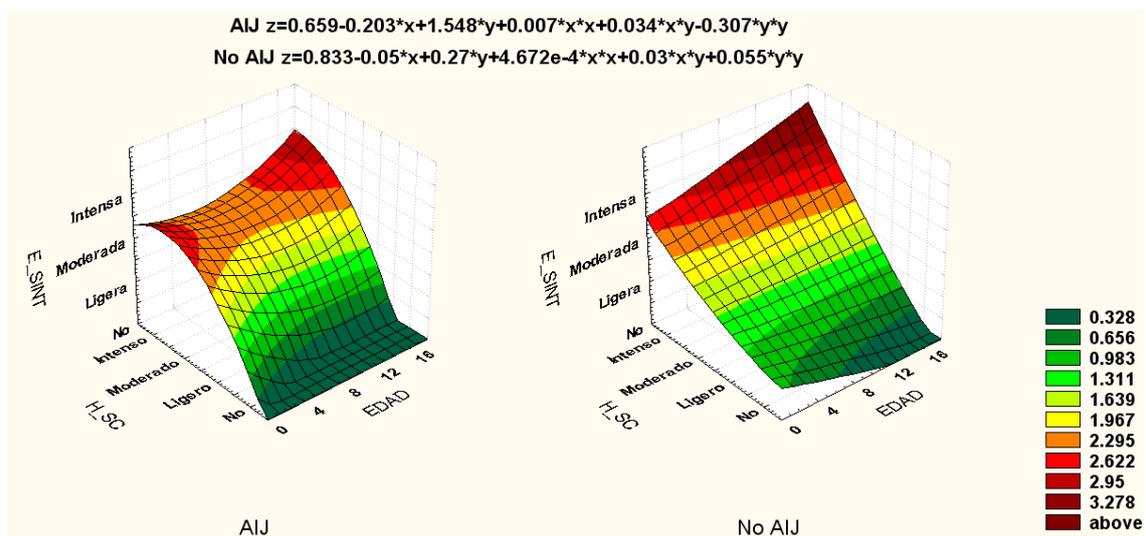


Figura 12. Imbricaciones de edad, diagnóstico artroscópico e histológico y grupos clínicos.

El gráfico de superficie permitió establecer la correspondencia de los signos artroscópicos e histopatológicos de acuerdo con la edad y grupos diagnósticos, mediante el empleo uso de ecuaciones de regresión específicas para imbricar todos estos resultados en el desenlace previsto.

3.3. Objetivo 3

Determinar los criterios artroscópicos e histológicos relevantes de la artritis reumatoide en ambos grupos, que permitan proponer las alteraciones sinoviales compatible con artritis idiopática juvenil definida para su forma de presentación monoarticular indiferenciada

Con la información procesada se procedió a efectuar un reordenamiento de las variables artroscópicas e histológicas que por frecuencia de presentación y significación estadística permitieran agrupar los criterios sinoviales relevantes que pudieran considerarse obligatorios en la propuesta de sinovitis compatible con AIJ. Esto permitió realizar la estimación del riesgo de padecer AIJ en presencia de valores positivos de las variables artroscópicas con significación relevante (12 hallazgos) (tabla 11).

Las variables con número de orden del uno al cuatro son hallazgos que siempre se presentaron en el Grupo AIJ (100,0), y forman parte de los criterios artroscópicos que se deben tener en cuenta en el diagnóstico final de AIJ, pero no tienen valor diferencial, por presentarse en las tres cuartas partes de los pacientes pertenecientes al Grupo No AIJ, por lo que no se consideran indiferenciadas.

Tabla 11. Estimación del riesgo relativo de las variables artroscópicas respecto al diagnóstico clínico de AIJ

Núm. orden	Variable	RR	OR	Significación
6	Invasión de membrana sinovial a cartílago	5,682	9,137	Sig.
8	Poca resistencia al corte de biopsia	5,618	10,042	Sig.
7	Pannus	5,435	9,551	Sig.
5	Presencia de vellosidades	3,968	5,469	Sig.
21	Componente subagudo	3,534	13,655	Sig.
20	Fibrosis	2,558	4,900	No sig.
16	Grano de arroz	2,481	4,460	No sig.
9	Fibrina	2,123	2,800	Sig.
11	Puentes de fibrina	1,653	1,992	No sig.
14	Hemorragia membrana sinovial	0,715	0,652	No sig.
1	Engrosamiento sinovial	Indef.	Indef.	
2	Sinovitis crónica	Indef.	Indef.	
3	Edema membrana sinovial	Indef.	Indef.	
4	Hiperemia membrana sinovial	Indef.	Indef.	

Fuente: Historias clínicas pediátricas. RR y OR \geq 1.000

Las celdas con número de orden del 5-9 presentaron en su totalidad RR > 1 por su elevada frecuencia de presentación en el grupo AIJ y forman parte del grupo de hallazgos con los señalados en las celdas del 1-4 que sugieren diagnóstico. Las variables 9, 11, 16 y 20 (fibrina, puentes de fibrina, granos de arroz y fibrosis, respectivamente) presentaron un RR > 1, pero la frecuencia absoluta es más bien baja en ambos grupos de estudio, por lo que no poseen una asociación significativa con el diagnóstico clínico. La variable 21, Componente subagudo, aunque tiene un RR alto y asociación significativa con el diagnóstico clínico, presentó una frecuencia absoluta muy baja, en cinco y cuatro pacientes

respectivamente, en el total de ambos grupos, por lo que desde el punto de vista estadístico no aporta información de valor.

De las 12 variables que se presentan con mayor frecuencia y con asociación significativa al diagnóstico clínico, solo 5 de ellas, las identificadas con los números del 5 al 8, tienen valor relevante para discriminar la imagen artroscópica de AIJ en el Grupo No AIJ. Todos los RR están incluidos en sus respectivos intervalos de confianza del 95 % de certidumbre.

Se realizó un análisis similar para la estimación del riesgo de padecer AIJ en presencia de valores positivos de las variables histológicas que tuvieron asociación relevante al diagnóstico clínico en ambos grupos (tabla 12).

Las variables con número de orden 1, 2 y 4 se presentaron en la totalidad de los pacientes del Grupo AIJ (100,0), pero no tienen valor diferencial por presentarse en las tres cuartas partes de los enfermos del Grupo No AIJ. Las 11 variables siguientes de la tabla y la 15 sombreadas en gris, todas tienen un RR > 1 que presenta asociación significativa con el diagnóstico clínico; su presencia concomitante con las variables sinovitis crónica, engrosamiento sinovial y aumento de la vascularización quedaron involucradas como sugerentes del diagnóstico de sinovitis AIJ de acuerdo con su significación estadística.

Las variables 14 y 24, cuyos RR ≥ 1 , tienen escaso valor para discriminar debido a su baja frecuencia total en ambos grupos. Las variables histológicas (total =11) presentadas tienen RR > 1 y asociación con el diagnóstico clínico AIJ con valor diferencial en el Grupo No AIJ. Todos los RR están incluidos en sus respectivos intervalos de confianza con un 95 % de certidumbre.

Tabla 12. Estimación del riesgo relativo de las variables histológicas respecto al diagnóstico clínico de AIJ

Núm	Variable	RR	OR	Significación
1	Sinovitis crónica	Indefinido	Indefinido	-
2	Engrosamiento membrana sinovial	Indefinido	Indefinido	-
4	Aumento de la vascularización	Indefinido	Indefinido	-
7	Tejido de granulación	16,920	26,182	*Sig.
9	Folículos linfoides	10,929	17,479	*Sig.
6	Proliferación de vegetaciones	8,195	12,179	*Sig.
3	Infiltrado inflamatorio crónico	8,151	11,243	*Sig.
5	Mastocitos	7,663	11,224	*Sig.
8	Aumento del tamaño de las vegetaciones	6,024	8,868	*Sig.
11	Necrosis fibrinoide	4,744	7,127	*Sig.
10	PANNUS	4,603	6,844	*Sig.
15	Edema estromal	3,657	6,626	*Sig.
12	Vasculitis	3,579	5,321	*Sig.
24	Fibrosis	2,560	4,900	No sig.
13	Linfangiectasia	2,149	2,873	*Sig.
14	Fibrinas	1,250	1,352	No sig.

Fuente: Historias clínicas pediátricas. RR y OR \geq 1.000

Las variables artroscópicas e histológicas con significación relevante para discriminar en el Grupo No AIJ los pacientes con hallazgos sinoviales sugestivos de presentar sinovitis compatible con AIJ se presentan en la tabla 13.

Tabla 13. Variables artroscópicas e histológicas relevantes para seleccionar alteraciones sinoviales en el Grupo No AIJ

Núm. de orden	Variable
5	Presencia de vellosidades
6	Invasión de membrana sinovial a cartílago
7	Pannus
8	Poca resistencia al corte de biopsia
9	Fibrina
3	Infiltrado inflamatorio crónico
5	Mastocitos
6	Proliferación de vegetaciones
7	Tejido de granulación
8	Aumento del tamaño de las vegetaciones
9	Folículos linfoides
10	Pannus
11	Necrosis fibrinoide
12	Vasculitis
13	Linfangiectasia
15	Edema estromal

Fuente: Historias clínicas pediátricas. RR y OR \geq 1,000

Estas alteraciones quedaron procesadas además, para evaluar la sensibilidad y especificidad con el diagnóstico clínico (curvas ROC) y por métodos estadísticos para análisis discriminante, que permitieron confirmar que la selección de variables artroscópicas e histológicas no expresaba variación en

las correlaciones por función en el total de la serie estudiada, con significación del Factor 1 en el Grupo AIJ (1,523) diferente al grupo No AIJ, como se expresa en los valores presentados en la tabla 13A (Ver anexo 21: tabla 13A y figuras 13 a, b, c, d).

Cuando se determinaron las variables artroscópicas e histológicas relevantes para el diagnóstico de sinovitis AIJ seleccionadas por significación con los métodos estadísticos, se procedió a reexaminar de forma individual y cuidadosa a los 100 pacientes portadores de monoartritis persistente de causa no definida, categorizados en el estudio como Grupo No AIJ.

Se identificaron 35 pacientes clasificados por criterios clínicos en el Grupo No AIJ (100 pacientes), que desde el punto de vista de la evidencia artroscópica e histológica presentaron los hallazgos antes señalados como relevantes, es decir, serían falsos negativos respecto al diagnóstico clínico de la AIJ.

Entre esos 35 pacientes, solamente 18 de ellos, es decir la mitad de ese grupo, presentaron daño exclusivo de membrana sin otras lesiones articulares, con valores significativos de las variables procesadas y el mayor conteo de alteraciones histológicas relacionadas con la imagen AR. Por lo tanto, se convirtieron en los verdaderos positivos por los criterios AR analizados en el Grupo No AIJ para la propuesta de formas indiferenciadas de AIJ con presentación monoarticular persistente.

El resto de los 17 pacientes (la otra mitad) con variables artroscópicas e histológicas significativas resultaron portadores de lesiones articulares combinadas con el daño de membrana sinovial por criterios AR, y

permanecieron dentro del Grupo No AIJ por presentar variables confusoras para seleccionar los criterios aislados de la sinovitis compatible con AIJ.

Estos pacientes recibieron tratamiento quirúrgico en correspondencia con las lesiones reportadas por visualización artroscópica como: lesión del menisco discoide, menisco lateral, fracturas condrales, entre otras. Al finalizar el procedimiento se les administró esteroide intraarticular y sinovectomía parcial de forma exclusiva en las áreas sinoviales proliferadas en zonas de invasión membrana-cartílago, al reunir criterios artroscópicos compatibles con la imagen descrita en la AR.

En el grupo AIJ, los 33 pacientes presentaron evidencia artroscópica e histológica de criterios descritos en la imagen AR. Entre ellos se identificaron 10 pacientes con otras lesiones articulares acompañadas de inflamación sinovial (plica sinovial, grasa hipertrófica, cuerpos libres y condromalacia en el cóndilo interno), y no fueron excluidos de ese grupo porque cumplían los criterios clínicos de inclusión para diagnóstico de AIJ por ILAR-2001. Los criterios artroscópicos e histológicos del estudio permitían confirmar la artritis autoinmune con lesiones articulares combinadas que podían explicar la presencia de monoartritis persistente en ellos. Esos pacientes recibieron acciones quirúrgicas de las lesiones encontradas y sinovectomía parcial en áreas de invasión membrana-cartílago con administración de esteroides intraarticular antes de finalizar el procedimiento.

Con estos pasos descritos, se pudo definir una nueva variable denominada *diagnóstico final* que generó una nueva distribución de pacientes en la serie, al modificarse el total de ambos grupos clínicos de estudio, o sea, quedaron 51 pacientes en el grupo AIJ y 82 pacientes en el grupo No AIJ, como se

muestra en la tabla de contingencia (tabla 14). No se observa modificación de la estructura para edad y sexo ya analizada en las tablas 1 y 2.

Los resultados de la tabla 14 recibieron análisis de contraste para los nuevos valores de los grupos clínicos, con una décima de homogeneidad y el criterio chi-cuadrado, por lo que cobró preponderancia la hipótesis de nulidad que planteaba que los grupos reclasificados eran comparables ($X^2 = 0,192$; 1 gl; $p = 0,661$).

Tabla 14. Tabla diagnóstico final de acuerdo con el grupo y sexo

Sexo	Diagnóstico final				Total	
	AIJ		No AIJ			
	No.	%	No.	%	No	%
Masculino	25	49,0	37	45,1	62	46,6
Femenino	26	51,0	45	54,9	71	53,4
Total	51	100,0	82	100,0	133	100,0
% sobre el total	38,3		61,7		100,0	

Fuente: Historias clínicas pediátricas. Nota: % sobre el total de cada tipo de diagnóstico.

$X^2 = 0,192$; 1 gl, $p = 0,661$. Estadístico exacto Fischer = 0,722; No sig.

La distribución en subgrupos de edades, sexo y diagnóstico clínico se presentan en la tabla 15 (Ver anexo 22).

Finalmente, se calcularon las probabilidades para las distintas configuraciones de valores en los 51 pacientes del grupo AIJ para la variable *diagnóstico final*, con los hallazgos artroscópicos e histopatológicos principales por significación estadística, compatibles con los criterios AR utilizados por los investigadores.

El empleo de la regresión logística, con la opción lineal múltiple paso a paso, permitió la selección analítica de las variables artroscópicas e histológicas más relevantes, según diferentes análisis de evidencia realizados en los capítulos anteriores. El procedimiento fue el más utilizado para eliminar variables

superfluas o de menor significación, lo que optimiza el proceso predictivo y favorece la ausencia de sesgos con otros criterios.

Los hallazgos principales seleccionados requirieron ajuste por significación, para seleccionar el menor número posible de parámetros, minimizar los errores de muestreo inherentes al proceso de estimación y lograr mayor precisión en las probabilidades obtenidas antes de este momento.

Ante esta nueva condición se estimaron los coeficientes de un modelo de regresión logística (MRLO) para el diagnóstico final con las variables artroscópicas que en procesos anteriores se presentaron como relevantes o principales. Los resultados se muestran en la tabla 16 (Ver anexo 23).

Las variables invasión de membrana-cartílago, poca resistencia al corte y fibrina, presentaron odds ratios mayores que 1, pero solo en la primera la estimación es significativamente diferente de cero. Esto reduce mucho la utilidad del modelo. La causa pudiera ser que hay algunas de esas variables relacionadas entre sí, lo cual introduce elementos confusores. Para discriminar ese efecto se realizaron métodos de estimación paso a paso con las mismas variables. Los resultados se muestran en la tabla 17 (Ver anexo 23).

Las variables finalmente seleccionadas por el modelo de regresión logística fueron la invasión de membrana a cartílago y la poca resistencia al corte. En ambas tanto el coeficiente B como el odds ratio son significativamente diferentes de cero. Lo mismo sucede con el término independiente o coeficiente constante del modelo. Para escribir la ecuación del modelo se formulan las ecuaciones correspondientes (Ver anexo 23). En la tabla 18 se muestran los resultados derivados de la ecuación para el modelo por selección final con las variables artroscópicas.

Tabla 18. Valores de probabilidades artroscópicas de AIJ para las configuraciones de valores de X_1 y X_2 según el modelo de regresión logística ajustado

X_1	X_2	p	p (sin X_2)
1	1	0,714	-
1	0	0,472	0,472
0	1	0,257	-
0	0	0,111	0,111

El modelo predice, a partir de las variables artroscópicas principales con 95 % que sí están presentes valores positivos de las variables invasión de membrana sinovial a cartílago (X_1) y poca resistencia al corte de biopsia (X_2). Hay una probabilidad de 0,71 de que el paciente padezca una AIJ, es decir, que en el 95 % de las observaciones a 71 pacientes de cada 100 que presenten valores positivos de estas variables se les debe proponer el diagnóstico de AIJ por criterios artroscópicos. La última columna muestra la estimación de las probabilidades si no se incluye X_2 (poca resistencia al corte de biopsia) en el modelo. Como se aprecia, esto limita notablemente en el momento de realizar el diagnóstico final.

Luego se estimaron los coeficientes de un modelo de regresión logística (MRLO) para el diagnóstico final con las variables histopatológicas que se han mostrado relevantes o principales en los procesos anteriores (Ver tabla 19 en anexo 24).

Las variables relevantes para el modelo son la necrosis fibrinoide y edema estromal, que son las únicas que tienen coeficientes significativamente distintos de cero y ambas tienen odds ratio mayores que 1. La estimación del modelo empleando métodos paso a paso confirma lo anterior.

Los resultados derivados de la ecuación para el modelo con variables histológicas se presentan en la tabla 20 (Ver anexo 24). Las ecuaciones correspondientes al modelo histológico se detallan también en el anexo 24.

Tabla 21. Valores de probabilidades histopatológicas de AIJ para las diferentes configuraciones de valores de X_1 , X_2 y X_3 , según el modelo de regresión logística ajustado

X_1	X_2	X_3	p	p (sin X_3)
1	1	1	0,812	-
1	1	0	0,406	0,406
1	0	1	0,578	-
1	0	0	0,178	0,178
0	1	1	0,350	-
0	1	0	0,078	0,078
0	0	1	0,146	-
0	0	0	0,026	0,026

Para las variables histológicas, el modelo predice con 95 % de confianza que si están presentes valores positivos para las variables necrosis fibrinoide (X_1), edema estromal (X_2) y folículos linfoides (X_3), respectivamente, hay una probabilidad de 0,81 de que el paciente sea portador de una AIJ (tabla 21). Es decir, que en 95 % de las observaciones 81 pacientes de cada 100 que presenten valores positivos de estas variables deben clasificarse como AIJ por criterios histológicos. La probabilidad baja si uno de los factores no está presente y se hacen muy pequeñas si no está ninguno. La última columna muestra la estimación de las probabilidades si no se incluye X_3 (folículos linfoides) en el modelo y como se aprecia, esto lo empobrece notablemente en el momento de realizar el diagnóstico final.

No se presentaron complicaciones relacionadas con la sedación ambulatoria, la aplicación del procedimiento artroscópico ni la toma de muestras sinoviales para biopsias.

5. DISCUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados en la investigación permitieron distinguir dos grupos diagnósticos: pacientes que cumplieran los criterios AIJ, clasificados por sus especialistas de asistencia (33 pacientes), con 2 años o más de diagnóstico clínico con independencia del subtipo, y pacientes con monoartritis de causa no precisada (100 pacientes), con 1 año o más de evolución.

Se compararon los grupos clínicos, como una necesidad estadística relacionada con los totales en cada uno de ellos (AIJ = 33, No AIJ = 100 pacientes) y para constatar la estructura presentada donde se comprueba que resultan comparables, para la búsqueda de criterios artroscópicos e histológicos comunes en el diagnóstico de sinovitis compatible con AIJ.

El criterio *tiempo de evolución de enfermedad*, con 2 años o más del diagnóstico clínico en los pacientes del grupo AIJ, con independencia del subtipo para considerar como criterio de actividad clínica la presencia de monoartritis persistente de rodilla quedó fundamentada en la investigación por los criterios de Wallace,⁹³ para remisión clínica de artritis AIJ, que define tres categorías para el control de la inflamación como: inactividad de la enfermedad (5 años sin uso de fármacos), remisión clínica con medicamentos (entre 6 meses-2 años) y remisión clínica sin medicamentos (entre 2-5 años), a partir del inicio de la terapia modificadora con fármacos no biológicos y biológicos.

El autor considera que el 6 % de los pacientes AIJ con las formas poliarticular seropositiva, poliarticular seronegativa y oligoarticular persistente no alcanzan el control de la artritis antes del primer año de la terapia convencional (metrotexate, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides intraarticulares, salazosulfapiridina y cloroquina). Por eso, necesitan vigilancia clínica para ajustes terapéuticos

oportunos y cuidados de la discapacidad articular. La forma poliarticular FR positiva es la más persistente y la oligoarticular la de mejor respuesta terapéutica.

A partir del segundo año de evolución con terapia modificadora, pero persistencia de la inflamación y limitación funcional de la articulación, se necesita reconsiderar el tratamiento impuesto, la secuela articular y todas las acciones que eviten el uso de esteroides por vía sistémica para el control de la inflamación, antes de iniciar terapia biológica.

Otro grupo de pacientes AIJ conservan la inactividad inflamatoria por acciones terapéuticas permanentes, pero no logran la remisión sin fármacos después de 5 años de evolución clínica, al comprobarse recidivas o persistencia de la artritis en algunas articulaciones como las rodillas, si se suspenden los medicamentos. En esas condiciones clínicas, se consideran las combinaciones de medicamentos, la entrada de fármacos biológicos, el uso de sinovectomías parciales u otras opciones rehabilitadoras de la articulación, entre otras.

En 2011 Beukelman y colaboradores⁵⁸ en el Colegio Americano de Reumatología, consideran iniciar tratamiento de la AIJ de acuerdo con el número de articulaciones afectadas y factores sistémicos (reactantes de fase aguda), como elementos relacionados con la actividad inflamatoria, con independencia de los subtipos definidos en la clasificación ILAR.

La validación posterior de estas propuestas, realizada por diferentes grupos de trabajo en la especialidad, permite conducir el uso de terapia no biológica, biológica, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides sistémicos e intraarticulares, de acuerdo con la categoría seleccionada: de una a cuatro articulaciones y cinco o más articulaciones, entre otras. En la propuesta realizada por los grupos de

trabajo, se incluye a la AIJ indiferenciada, con iguales criterios relacionados con el conteo de articulaciones activas para conducir el seguimiento clínico entre los subtipos clínicos definidos por la clasificación ILAR, con algoritmos para los pasos terapéuticos, de acuerdo con investigaciones validadas en el consenso.

En los resultados obtenidos con la estructura de los grupos clínicos, las variables demográficas del grupo clínico AIJ quedaron limitadas para comparación con lo declarado en la literatura por otros investigadores,^{7,9} al quedar representados todos los subtipos clínicos en el total de 33 pacientes AIJ estudiados, con 2 años de evolución del diagnóstico clínico y de terapia modificadora, portadores de una articulación activa definida como monoartritis persistente de rodilla entre los criterios de inclusión y según los criterios para conteo de articulaciones activas.

Se destaca en el estudio de ese grupo que la mayor representación de pacientes se encontró entre las edades de 5-8 años y de 13-16 años de edad (30,3 %, respectivamente) con predominio de sexo femenino (57,6 %) en el total de enfermos AIJ (edad promedio 8,3 años), que significa inicio temprano de la artritis, sobre todo en la adolescencia.

Estos resultados permiten inferir que el grupo AIJ estudiado presenta características similares a lo declarado por la clasificación ILAR-2001, en relación con edades de inicio de la artritis y sexos para las diferentes categorías definidas de AIJ, o sea, la forma oligoarticular temprana entre 2-4 años de edad con predominio de sexo femenino. El subtipo poliarticular FR negativo y la forma psoriásica tienen presentación bifásica entre 2-4 años y entre 6-12 años de edad, con predominio del sexo femenino, así como, la forma artritis-entesitis en el sexo masculino en edades adolescentes.

En estudios realizados en Costa Rica y la India, las formas de presentación de AIJ oligoarticular ANA negativo y poliarticular seronegativa sin daño oftalmológico, fueron las categorías más frecuentes, al comparar esos resultados con estudios de Europa del Este.^{19,84,85}

La forma poliarticular FR positivo se presenta al final de la infancia y toda la adolescencia, especialmente en el sexo femenino. Pero no existen referencias en la literatura revisada de este dato epidemiológico para el subtipo AIJ indiferenciada.^{1,7,9,205}

En el grupo No AIJ, se observó predominio de las edades adolescentes (media= 11,7 y mediana =13,0) y no existió significación ($p = 0,075$) del sexo y la edad para ese grupo clínico. Todos los pacientes de este grupo no tenían criterios ILAR-2001 para clasificar en subtipos de AIJ definida en el primer año de iniciada la artritis y como criterio de inclusión en el estudio .

Este grupo quedó conformado por pacientes portadores de sinovitis compatible con AIJ con criterios clínicos incompletos y pacientes con otras lesiones articulares, cuya biopsia sinovial y diagnóstico artroscópico permitieron diferenciar las lesiones encontradas y su relación clínica con la monoartritis persistente de rodilla establecida en 1 año de evolución, como criterio de inclusión.

Burgos-Vargas⁹⁰ realiza observaciones relacionadas con el inicio de la espondiloartritis juvenil (artritis-entesitis), caracterizada por ausencia de FR y ANA, artritis en articulaciones de miembros inferiores, monoartritis intermitente o formas persistentes, en pacientes menores de 16 años de edad.

Estos pacientes desarrollan en las edades adultas tempranas manifestaciones articulares en columna vertebral, sacroilíacas o extraarticulares como entesitis,

piel y mucosas. Por esas razones, los enfermos con esta variedad de artritis resultan inicialmente incluidos en otros subtipos clínicos AIJ (formas oligoartritis y poliartritis) con marcadores inmunológicos negativos.

La rodilla es la articulación más afectada desde el inicio en este subtipo clínico, seguida de tobillo, tarso y caderas por frecuencia de aparición; el resto de las manifestaciones clínicas que completan los criterios definidos de espondiloartritis se añaden después de 7,5 años (media: 5-10) de iniciada la artritis periférica en algunos pacientes.

En 2012, Cordingley, en un estudio prospectivo con 120 adolescentes, con 11,5 años de edad promedio, reporta que las causas de monoartritis de rodilla evaluadas por los médicos de asistencia quedaron agrupadas en: genéticas (27,1 %), del sistema inmune (21,3 %), traumas (15,6 %) e infecciosas (13,1 %), con el uso de diferentes procedimientos clínicos e imaginológicos utilizados para esta agrupación etiológica del diagnóstico clínico.⁸²

En investigaciones cubanas de la especialidad, realizadas para estudios de calidad de vida y caracterización psicosocial en pacientes con AIJ y familias, se evidencia el predominio del sexo femenino en las formas de presentación oligoarticular, pero los resultados no quedaron asociados a la presencia de indicadores inmunológicos definidos en la clasificación ILAR.^{20,21,24}

Las posibilidades del procedimiento artroscópico para diagnóstico y terapéutica de lesiones articulares en edades pediátricas ha recibido estudios de evidencia histórica y eficacia desde la segunda mitad de la pasada centuria. La indicación de este procedimiento representa entre el 5-7 % del total de artroscopias que se realizan en la población adulta.²⁷

Las indicaciones clínicas priorizadas en el estudio del dolor e inflamación articular de causa desconocida han quedado a favor de lesiones traumáticas para su diagnóstico y correspondientes ofertas terapéuticas. Entre las más frecuentes se encuentran: plicas mediopatelaes patológicas, reparaciones meniscales, lesiones de ligamentos cruzados, condromalacias de rótula, mal alineamiento patelo-femoral, defectos de superficie articular observados en osteocondritis disecante y fracturas condrales.

Los reumatólogos pediátricos utilizan el acceso artroscópico cuando se necesita realizar sinovectomías parciales en enfermos con afecciones primarias de la membrana sinovial como artritis idiopática juvenil, sinovitis vellonodular pigmentada, condromatosis sinovial, artritis séptica, entre otras.²²⁰ Estos adelantos forman parte del arsenal terapéutico que se ha establecido en la oferta convencional, con resultados clínicos validados en la práctica diaria y bajo índice de complicaciones para todas las edades.

En contraste con los avances quirúrgicos restauradores de la articulación, no ha quedado esclarecido por estudios de evidencia, la utilidad de la artroscopia y biopsia sinovial como medios diagnósticos complementarios para pacientes pediátricos, con enfermedades de posible origen autoinmune y criterios clínicos incompletos como ocurre en las formas indiferenciadas de AIJ, con intenciones de lograr la clasificación precoz de la inflamación, el diagnóstico diferencial con otras lesiones articulares y modificar el pronóstico de la discapacidad articular con el inicio de tratamientos definidos en la especialidad.

En estudios realizados en membrana sinovial, con muestras procedentes de sinovectomía artroscópica, en enfermos de AIJ con ANA positivo y forma

refractaria a tratamiento convencional, se relaciona la lectura de marcadores inmunohistoquímicos en la membrana sinovial con alteraciones morfológicas como necrosis fibrinoide, neogénesis linfoide con células plasmáticas, pero sin referencia a otras posibilidades diagnósticas por visualización artroscópica de la cavidad articular afectada, antes de realizar la sinovectomía indicada.^{27,28, 219,220}

El patrón morfológico de inflamación sinovial cuando están presentes otras lesiones articulares como sinovitis vellonodular pigmentada, condromatosis sinovial como enfermedades primarias de la membrana sinovial, presenta criterios definidos por artroscopia e histología en estudios de evidencia clínica, epidemiológica e histórica. Esas afecciones representan un diagnóstico diferencial con sinovitis de origen autoinmune como causas de monoartritis persistente en rodillas pediátricas, cuando se establecen en el tiempo con demora en el diagnóstico clínico para algunos pacientes.⁵¹⁻⁵⁶

Las alteraciones sinoviales de las condromalacias, plicas y rupturas de meniscos, se les considera como sinovitis crónica inespecífica, por presentar características morfológicas comunes, en relación con la intensidad y la presencia de vellosidades rosadas, pequeñas y deshilachadas, que permiten diferenciarlas de las que aparecen en la inflamación sinovial de origen autoinmune en algunos pacientes.^{27-33, 37, 119}

El estudio utilizó los criterios artroscópicos e histológicos validados en pacientes portadores de artritis reumatoide, como regla de oro para hallazgos comunes con la AIJ, así como las alteraciones de mayor significación en edades pediátricas, si se reconoce la edad de inicio de la artritis y las características anatómicas de los esqueletos inmaduros con daños inflamatorios comunes.

El patrón de daño sinovial validado en AR se utilizó en el estudio para siete categorías de AIJ definidas en la clasificación ILAR, cuatro de ellas relacionadas con la artritis reumatoide y las tres restantes con formas clínicas afines, como la artritis-entesitis, artritis soriásica y las formas indiferenciadas.

Los resultados encontrados en la serie estudiada en esta investigación permitieron determinar las características tipológicas y topográficas de las alteraciones sinoviales por visualización artroscópica para la realización de biopsia sinovial, con la conducción adecuada de la pinza para toma de muestras en los sitios definidos como escenarios anatómicos para inicio y establecimiento de la inflamación sinovial y su relación con el cartílago.

La literatura consultada muestra evidencias históricas de los cambios patogénicos que ocurren en la membrana sinovial como órgano de choque primario para el inicio y establecimiento de la sinovitis crónica observada en pacientes con AR. Los investigadores señalan a la unión membrana-cartílago como el sitio anatómico que debe seleccionarse como primario para la lectura de las muestras sinoviales obtenidas, para relacionar la correspondencia macroscópica descrita por visualización artroscópica con las alteraciones morfológicas descritas en esas afecciones autoinmunes.

Esta condición definida en el diseño de la investigación para obtener muestras sinoviales en las rodillas estudiadas permitió el análisis de correspondencia por métodos estadísticos seleccionados, para encontrar relación entre la intensidad de la sinovitis descrita por ambos procedimientos y la significación de los hallazgos artroscópicos e histopatológicos seleccionados por la imagen AR.

El sobrepuntaje de alteraciones sinoviales encontradas entre el Grupo AIJ y el Grupo No AIJ, para la tipología y topografía de los criterios diagnósticos relacionados con inflamación crónica de posible causa autoinmune y la magnitud de los cambios encontrados en la unión membrana-cartílago, refuerzan los resultados reportados por otros autores en la literatura consultada.^{30,138-144} Además, el análisis topográfico de los cambios inflamatorios sinoviales en rodillas inmaduras permitió destacar que no se presentan por igual en todas las localizaciones anatómicas de la cavidad articular. Se evidenció por significación estadística que la inserción de meniscos y cara anterior de cóndilos representó los sitios anatómicos con mayor frecuencia de presentación, al compararlos con el espacio subcuadrípital y recesos laterales.¹³²⁻¹³⁵

Baeten y colaboradores³⁴ en un estudio comparativo de las alteraciones artroscópicas e histológicas de la membrana sinovial encontrada en pacientes con AR, espondiloartritis y osteoartritis, esclarecen las diferencias y similitudes encontradas por ambos procedimientos relacionados con los patrones vasculares y la morfología sinovial, en relación con la actividad y duración de esas afecciones. González³⁹ y Chico⁴⁰ consideran que la artroscopia y la biopsia son útiles para juzgar el aspecto morfológico e intensidad de los cambios anormales de la articulación en pacientes con AR, así como planificar el tratamiento de lesiones no asociadas a la enfermedad, acciones regularizadoras de pannus invasor y aplicación de fármacos esteroideos en cavidad articular antes de retirar el artroscopio.

Los investigadores no realizaron análisis de correspondencia de sus resultados en las diferentes áreas anatómicas de la cavidad articular. Sin embargo,

destacan los cambios inflamatorios difusos en la cavidad articular, como poca resistencia al corte de biopsia, depósitos de fibrina, presencia de vellosidades con formas polipoideas y en penacho, así como erosiones en las superficies articulares y fibrosis. Estos hallazgos artroscópicos descritos en pacientes con artritis reumatoide no son concluyentes del diagnóstico clínico, aunque existen alteraciones morfológicas relativamente características de esa enfermedad. Por esas razones se utiliza el término de “compatibilidad” con artritis de posible causa autoinmune, utilizado por diferentes artroscopistas y patólogos en los estudios de membrana sinovial.^{29, 30, 35, 38-40,}

O’Connor,³⁰ en sus trabajos de membrana sinovial por visualización artroscópica, propuso que la AR en la rodilla evoluciona de acuerdo con cuatro etapas: inflamación aguda, sinovitis proliferativa, destrucción articular y anquilosis.

En la etapa de inflamación aguda se presenta el edema, hiperemia, las células proliferan y se engrosan las capas sinoviales con presencia de fibrina en fase de organización sobrenadando en el líquido sinovial. En la fase proliferativa, los cambios inflamatorios de la sinovial se extienden con desarrollo de múltiples vellosidades rojizas, edematosas, opacas, de diferentes formas que se proyectan dentro de la cavidad articular, depósitos de fibrina en los extremos de las vellosidades (puentes de fibrina), producción de pannus en la periferia de las superficies articulares, con crecimiento hacia el cartílago que invade e inicia su destrucción. En el tercer estadio, el tejido de granulación invade las diferentes estructuras de soporte (ligamentos cruzados), desde la unión menisco sinovial se erosiona la superficie de los meniscos por lisis hasta su desaparición, en las superficies articulares y zonas de carga desaparece el

cartílago por erosiones extensas y se forman cráteres con base en el hueso subcondral. La anquilosis es la etapa final, la sinovial es sustituida por tejido fibrótico, se oblitera el espacio subcuadrípital, femoro-tibial y patelo-femoral, con gruesas adherencias que se extienden hacia los recesos medial y lateral, bloqueo biomecánico de la articulación por la anquilosis, inicialmente segmentaria con evolución hasta el selle de la cavidad articular, que se corresponde con la deformidad y rigidez clínica que caracteriza las secuelas de la enfermedad.

Klint y colaboradores,²¹⁴ realizaron biopsias sinoviales por acceso artroscópico en 207 pacientes portadores de monoartritis persistente para determinar la eficacia de la artroscopia en el diagnóstico de daño sinovial. Las muestras de biopsias se realizaron en los sitios articulares con vellosidades, hiperplasia y aumento de la vascularización. Las conclusiones no quedaron relacionadas con grupos clínicos del estudio ni hubo correspondencia de los procedimientos en relación con el área anatómica donde se tomaron las muestras de membrana sinovial.

En el estudio realizado en los grupos clínicos AIJ y No AIJ, se analiza la importancia del sitio anatómico para realizar la biopsia sinovial en rodillas inmaduras, portadoras de monoartritis persistente (topografía), y se presenta a la zona de inserción de los meniscos, considerada como unión membrana-cartílago, como el área anatómica de mayor expresión de daño sinovial dentro de la articulación en pacientes del Grupo AIJ.

Estos resultados refuerzan las propuestas realizadas por otros investigadores y defienden su vigencia, por evidencias históricas y epidemiológicas durante el desarrollo de la artroscopia y la biopsia sinovial en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes.^{35, 209-213}

Los cambios inflamatorios sinoviales, relacionados con edema, engrosamiento, hiperemia, así como presencia de vellosidades de diferentes tamaños y coloración, se observan en la sinovitis crónica que caracteriza a la AR y AIJ, pero también aparecen como lesión secundaria a otras afecciones articulares en diferentes localizaciones de la articulación, cuando se realiza la visualización artroscópica en pacientes afectados.^{27, 28, 194}

Estos criterios de daño proliferativo en la membrana sinovial en esas afecciones se han reportado en estudios de diferentes investigadores, cuando utilizan algunos medios imaginológicos (USAR, RMI) para describir criterios diagnósticos para las formas indiferenciadas de artritis AIJ o AR.^{3,9, 44, 45,183}

La no correlación histopatológica de la imagen sinovial descrita por esos medios no resulta aceptada en la práctica clínica, por carecer de evidencia científica, que permita considerar la compatibilidad morfológica de las alteraciones imaginológicas descritas, como criterios del diagnóstico clínico de artritis indiferenciada reportados en la literatura consultada.⁴⁴⁻⁴⁹

La actualidad investigativa para el conteo de signos histopatológicos sinoviales entre patólogos y reumatólogos para análisis cuantitativo y semicuantitativo se inclina por los procedimientos computarizados con la lectura de la imagen digital, con inclusión de análisis cualitativos al compararla con las técnicas convencionales.^{28, 41, 54, 56, 61,211- 214}

En la serie estudiada con 133 pacientes portadores de monoartritis persistente de rodilla, se realizó el conteo de alteraciones histológicas encontradas de acuerdo con los criterios de sinovitis compatible con AR, utilizados como regla de oro por los investigadores del grupo de trabajo. Se evidencia que el Grupo AIJ (33

pacientes) no presentó niños sin alteraciones sinoviales, resultado a favor de los criterios clínicos de AIJ como criterio de inclusión, con presencia de cinco y hasta nueve alteraciones sinoviales en más de la mitad de los pacientes de ese grupo.

En el grupo No AIJ de la serie (100 pacientes), se identificaron pacientes sin alteraciones sinoviales relacionados con sinovitis crónica, mientras que cerca de la mitad del total del grupo presentaron alteraciones sinoviales en cantidades mayores de cinco por el análisis cuantitativo realizado. Estos resultados presentan evidencia por significación estadística, que no todas las monoartritis persistentes de rodilla están relacionadas con procesos autoinmunes, pero existen algunos pacientes que presentaban características similares en el conteo de alteraciones a las encontradas en el Grupo AIJ. Esto representó un acercamiento a la identificación de las formas indiferenciadas de presentación clínica monoarticular de AIJ.

Smith y colaboradores¹⁹⁵ realizaron un estudio de biopsia sinovial por acceso artroscópico en 22 rodillas adultas dolorosas consideradas como normales y describieron la arquitectura de la membrana sinovial para contribuir al diagnóstico de las artritis crónicas. Estos autores destacan la heterogeneidad que se encuentra en la estructura sinovial conformada por células presentadoras de antígenos, fibroblastos y citocinas protectoras de la integridad de la articulación, y proponen que estos componentes naturales no deben ser confundidos con los resultados inmunohistoquímicos reportados en las artritis autoinmunes, ante el auge creciente de la biopsia sinovial.

Ronney y colaboradores²⁰¹ reportan sus resultados en un estudio multicéntrico en 12 pacientes con AR, con lectura digital de las muestras histológicas en la

identificación y conteo de linfocitos marcados (CD3+ y CD68+) con técnicas inmunohistoquímicas. Destacan las ventajas de la biopsia de membrana a ciegas obtenida por los reumatólogos para este estudio con el objetivo de identificar vascularización, citoquinas y macrófagos involucrados en el tejido sinovial después del uso de esteroides, drogas modificadoras de la enfermedad y terapia biológica.

La comparación de estos resultados con el uso de procedimientos histológicos convencionales, para la descripción de signos positivos de inflamación sinovial, es histórica y se basa en evidencias; de acuerdo con las diferentes etapas del desarrollo biotecnológico, que describe y cuantifica diferentes marcadores y detalles morfológicos en el escenario sinovial, lo que refuerza su vigencia para diferentes propósitos investigativos relacionados con la patogenia y las asociaciones genéticas en estas categorías de artritis autoinmunes.^{28,54,56,135,145}

Los grupos de trabajo europeos dedicados a estudios de membrana sinovial compararon las diferentes modalidades de acceso articular para la biopsia sinovial, y refieren que la opción a ciegas aporta información en un sitio único de inflamación, generalmente la región suprapatelar (subcuadricipital) en pequeñas muestras de pacientes y con amplio margen de error.¹⁹⁹ Sin embargo, los investigadores destacan a la biopsia por acceso artroscópico, con posibilidades diferentes para la selección de zonas aleatorias al cartílago articular, ampliamente estudiadas e identificadas como muestras de tejido fino, identificar la presencia de fibroblastos y macrófagos activados en la sinovitis por AR, con alta sensibilidad y especificidad para las mediciones convencionales y con técnicas inmunohistoquímicas.¹³⁴⁻¹⁴⁵

Sin embargo, este grupo de investigadores declara que no se ha encontrado correspondencia entre los cambios macroscópicos y microscópicos de las muestras de membrana obtenida por los artroscopistas, pero representan el mejor procedimiento para selección de muestras de tejido fino para las investigaciones con lecturas biotecnológicas.¹³⁵ La cuantificación de signos histopatológicos positivos por métodos digitales ofrece posibilidades futuras de mayor objetividad, fiabilidad y rapidez al comparar los resultados con otros métodos.^{211, 213}

Finnegan y colaboradores²⁸ estudiaron las biopsias sinoviales obtenidas en 42 pacientes con AIJ por acceso artroscópico y sinovectomía, la presencia de poblaciones de células T, células B, macrófagos y vascularización por técnicas inmunohistoquímicas de acuerdo con las categorías clínicas antes de iniciar tratamiento modificador de la enfermedad, sin reportar los cambios visualizados por artroscopia ni su correlación con los cambios morfológicos encontrados.

Chicova, Avramenko y Kostik²⁷ notifican sus resultados de biopsia sinovial por acceso artroscópico en 29 niños (F: 15, M: 14) portadores de monoartritis persistente con identificación de la causa en 20 de ellos, relacionados con infecciones, pero en los restantes la sinovitis quedó asociada a causa desconocida. En la mitad de los pacientes se encontró hiperplasia sinovial, infiltración de células mononucleares y aumento de la vascularización como criterios de inflamación relacionados con las etiologías encontradas.

Gregorio y colaboradores²²⁰ describen en un estudio derivado del análisis de biopsias sinoviales y sinovectomías en 40 pacientes con artritis idiopática juvenil, la presencia de necrosis fibrinoide, folículos linfoides, células plasmáticas y neovascularización como los criterios de la inflamación sinovial

en este tipo de artritis. Estos hallazgos se relacionan con la presencia de ANA como criterios de inclusión en los pacientes estudiados, pero no con la intensidad de la inflamación sinovial encontrada.

La práctica clínica necesita de criterios diagnósticos que permitan identificar tanto a los pacientes definidos por validaciones de colegios y sociedades, como a los pacientes con formas indiferenciadas en el inicio de una enfermedad crónica.^{1,7,9}

El uso del método clínico, adecuadamente utilizado en niños con artritis crónica de causa no definida en la reumatología pediátrica necesita apoyarse en los medios diagnósticos establecidos como la presencia de ANA, FR y lectura oftalmológica con lámpara de hendidura para la clasificación de las formas de presentación en el grupo de artritis AIJ. Aunque existen otros procedimientos en la práctica clínica, como la artroscopia y la biopsia sinovial considerados como medios diagnósticos estandarizados para el estudio de las enfermedades esqueléticas de causa no precisada.⁵⁴⁻⁵⁹

La biopsia sinovial por acceso artroscópico en las artritis indiferenciadas de las edades pediátricas carecen de investigaciones que generen consenso para su uso, ya que se consideran como medios invasores para el diagnóstico temprano de AIJ. Sin embargo, el cierre de esta investigación coincide con nuevas propuestas para reclasificar los criterios diagnósticos establecidos por ILAR-2001 y en paralelo con el desarrollo de estudios biotecnológicos para el diagnóstico, terapias novedosas y de la imaginología intervencionista.

Diferentes investigadores representan las controversias entre el uso de la resonancia magnética con marcaje de células,^{60,62,177,180} lecturas *Doppler* por ultrasonido para el inicio de formas indiferenciadas y evolución de las artritis

definidas. Los resultados contemplan, además, la realización de biopsia sinovial por acceso ecográfico, con el uso de guías introducidas en la cavidad articular bajo anestesia general en articulaciones pediátricas en los ensayos clínicos controlados, como rigor de evaluación inmunohistoquímica de la membrana sinovial para la aplicación de las terapias biológicas.^{28,63} Esta revolución tecnológica se corresponde con las posibilidades económicas de países desarrollados, lo cual compromete la generalización de algunos resultados.¹⁶⁸

El grupo de iniciativa 3E para el diagnóstico de las artritis indiferenciadas ha recomendado que la biopsia sinovial no es un procedimiento de rutina, sino un apoyo diagnóstico para las monoartritis indiferenciadas, carentes de criterios clínicos e inmunológicos validados para las diferentes categorías.¹⁸⁵⁻⁸⁷

La literatura revisada está impregnada de análisis inmunohistoquímicos en los estudios de membrana sinovial, con fines investigativos y para el uso de las nuevas terapias. Por eso hubo dificultad para encontrar criterios morfológicos del procedimiento artroscópico e histológico con funcionalidad y eficacia para el diagnóstico de las formas indiferenciadas en la reumatología pediátrica.

Entre los avances clínicos recientes de la especialidad se destacan las propuestas realizadas por el Colegio Americano para la toma de decisiones terapéuticas en la AIJ. Los expertos llegaron a consenso, basados en el conteo de articulaciones afectadas, lecturas de reactantes de fase y evaluación clínica de pacientes, familiares y especialistas de asistencia para la actividad de la artritis, con independencia del subtipo articular presentado en la clasificación de AIJ. Estas propuestas favorecen el seguimiento de pacientes pediátricos con formas

indiferenciadas de artritis, carentes de criterios clínicos y con posibilidades de clasificación con el uso de la biopsia sinovial por acceso artroscópico.⁵⁸

Esta investigación se ha encargado de analizar los criterios artroscópicos e histológicos en el estudio clínico de las monoartritis persistentes de rodillas de causa no precisada, para su diagnóstico diferencial con otras lesiones articulares relacionadas con inflamación monoarticular, que incluyen el inicio de la artritis idiopática juvenil, como forma de presentación común a varios subtipos definidos en la clasificación de estas categorías de artritis.

La selección del sitio anatómico para biopsia sinovial, los aspectos tipológicos y topográficos de alteraciones sinoviales para AIJ y formas indiferenciadas procesadas en este estudio son evidencias del uso de criterios artroscópicos e histológicos que sugieren el diagnóstico de sinovitis compatible con AIJ en pacientes portadores de monoartritis persistente de rodilla.

Los medios diagnósticos de abordaje articular por mínimo acceso, con agujas artroscópicas o ecográficas representan una invasión justificada si se realiza con rigor ético en la infancia y con requerimientos de las buenas prácticas, con bajo índice de complicaciones.

Los artroscopistas nacionales e internacionales dedicados a la reumatología, utilizan protocolos de anestesia ambulatoria, seleccionan el sitio exacto de la toma de muestras para la biopsia y realizan solución quirúrgica de las lesiones encontradas en el mismo tiempo de abordaje articular, con realce de las bondades de la visualización directa de la lesión por los especialistas entrenados para estos fines.

CONCLUSIONES

- Los niños con diagnóstico clínico de AIJ presentan una estructura comparable a los afectados por monoartritis de causa no precisada (no AIJ), según edad y sexo.
- Los criterios sinoviales establecidos para adultos con AR permiten caracterizar las alteraciones artroscópicas e histológicas relacionadas con la inflamación sinovial de posible causa autoinmune en articulaciones pediátricas.
- La tipología sinovial (engrosamiento, edema e hiperemia) por visualización artroscópica, conduce a la toma de muestras para biopsia sinovial en las zonas de unión membrana-cartílago, como sitio anatómico de rigor para el diagnóstico histológico de sinovitis compatible con AIJ.
- La intensidad de la sinovitis crónica por diagnóstico artroscópico e histológico presentó correspondencia en ambos grupos de estudio según sexo y edades.
- Las alteraciones sinoviales artroscópicas e histológicas relacionadas con inflamación sinovial crónica en la unión membrana-cartílago como poca resistencia al corte, necrosis fibrinoide, folículos linfoides y edema estromal, deben considerarse como criterios de sinovitis compatible con AIJ.
- La selección de criterios sinoviales significativos para rodillas pediátricas, mediante topografía y tipología de la sinovitis crónica, contribuye al diagnóstico clínico compatible con AIJ con inicio indiferenciado, por exclusión de otras afecciones articulares.

RECOMENDACIONES

- Considerar la indicación de biopsia sinovial por acceso artroscópico en monoartritis persistente de rodillas pediátricas de causa no precisada, como procedimientos que contribuyen al diagnóstico de artritis que genera discapacidad articular, a su diagnóstico diferencial y a su terapéutica adecuada y, al mismo tiempo, generalizar su práctica en los diferentes servicios de artroscopia del país.
- Profundizar en la descripción de la inflamación sinovial en la zona de la unión membrana-cartílago por lectura inmunohistoquímica en pacientes portadores de AIJ de inicio monoarticular indiferenciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1437-9.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baun J, Glass DN, Goldenberg J y cols. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: second revision Edmonton 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-3.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet.* 2007;369 (9563):767-78.
4. Thompson SD, Barnes MG, Griffin TA, Grom AA, Glass DN. Heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis: Impact of molecular profiling based on DNA polymorphism and gene expression patterns. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62:2611-5.
5. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *PaedrRheumatol J.* 2008;6:11.
6. Hinks A, Martin P, Flynn E, Eyre S, Packham J, Barton A, et al. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):1-2.
7. Weiss JE, Ilowite N. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33:441-70.

8. Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum.* 2010;60:1781-91.
9. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet.* 2011;377:2138-49.
10. Lettre G, Rioux JD. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Hum Mol Genet.* 2008;17:116-21.
11. Hunter PJ, Nistala K, Jina N, Eddaoudi A, Thomson W, Hubank M et.al. Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression. *Arthritis Rheum.* 2010;62:11.
12. Domínguez MC, Lorenzo N, Barberá A, Darrasse-Jeze G, Hernández MV, Torres AM, et al. An altered peptide ligand corresponding to a novel epitope from heat-shock protein 60 induces regulatory T cells and suppresses pathogenic response in an animal model of adjuvant induced arthritis. *Autoimmunity.* 2011;44:471-82.
13. Cao D, Börjesson, Larsson P, Rudin A, Gunnarson I, Klareskog L y cols FOXP3 identifies regulatory CD25^{bright} CD4⁺ T cells in rheumatic joints. *Scand J Immunol.* 2006;63:444-52.
14. Lorenzo N, Barberá A, Cantera D, Alonso A, Chall E, Domínguez MC, et al. Un ligando peptídico alterado como novedoso fármaco para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *Rev Cubana Reumat.* 2009;11:13.

15. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni, S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, Viola S and Martini A. Patients with antinuclear antibody–positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52:826-32.
16. Wong KO, Bond K, Homik J, Ellsworth JE, Karkhaneh M, Ha C. Antinuclear Antibody, Rheumatoid Factor, and Cyclic-Citrullinated Peptide Tests for Evaluating Musculoskeletal Complaints in Children. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Comparative Effectiveness Reviews, March 2012;50.
17. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 1: Diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(5):441-8.
18. Prahalad S: Subtype-specific outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Current Medical Literature: Rheumatology*. 2006;25(1):1-9.
19. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56:1974-84.
20. Cantera DTO. Artritis Idiopática Juvenil. En: Cantera DTO. *Artroscopia diagnóstica de rodilla*. ECIMED.2011. Colección Pediatría. La Habana, Cuba; p.137-55.
21. Coto C, Varela G, Cantera DTO, Estrada G, Hernández V, Damil R. Validación de la versión cubana, en español, del cuestionario de evaluación de la salud (Childhood Health Assessment Questionnaire) en

- niños cubanos con Artritis Reumatoidea Juvenil. Rev Cubana de Reumatología. 1999;1(1):41-53.
22. Cuba. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Dirección Nacional de Estadística. Anuario estadístico de salud 2012. La Habana: ECIMED;2012;p:42.
 23. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *SeminArthritisRheum*.1996;26:575-91.
 24. Cantera DTO, Roucco O, Rodríguez O, Alonso A, Baños A. Impacto psicosocial de la artritis idiopática juvenil en pacientes y familias. *Rev Colombiana de Reumatología*. 2009. Vol 16 No, p. 218.
 25. Kobelt G. Economic studies in rheumatology: data, perspectives, challenges. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):208-9.
 26. Cobas M, Zacca P, Morales C, Icart P, Jordán H, Valdés S. Caracterización epidemiológica de las personas con discapacidad en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública* 2010;36(4):306-10.
 27. Chicova IA, Avramenko VV, Kostik MM. The using of arthroscopy and synovial biopsy in chronic knee monoarthritis in children. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6(1):82-9.
 28. Finneganm S, Clarke S, Gibson D, McAllister C, Rooney M. Synovial membrane immunohistology in early untreated juvenile idiopathic arthritis: differences between clinical subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1842-50.

29. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Synovial Disease. Atlas of arthroscopy, 3 ed. Igakushoin, Tokyo. 1979; p. 56-60
30. O'Connor's RL, Salisbury RB, Shahriaree H. Synovial Disease. O'Connor's Textbook of Arthroscopic Surgery. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1984; p. 277.
31. Eilert R. Arthroscopy of the knee joint in children. Orthop Rev. 1976;5:61.
32. Suman R, Stother I, Illingworth G. Diagnostic arthroscopy of the knee in children. J Bone Joint Surg Br. 1984;66(4):535-7.
33. Paus A, Pahle JA. The value of arthroscopy in the diagnosis and treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Ann Chir Gynaecol.1986;75(3):168-71.
34. Baeten D, Detmetter P, Cuvelier F, Van den Bosch F, Kruithof E, Van Danne N, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. Ann Rheum Dis. 2000;59(12):945-53.
35. González GJ. Afecciones de la membrana sinovial. En: González GJ. Artroscopia de la rodilla. Experiencia de un reumatólogo. ECIMED 1991. La Habana, Cuba.p:129-49.
36. Cantera DTO. Indicaciones de la artroscopia pediátrica. En: Cantera DTO. Artroscopia diagnóstica de rodilla. ECIMED 2011.Colección Pediatría, La Habana, Cuba; p. 177-200.
37. Cantera DTO. La artroscopia en Pediatría. En: Coto C. Reumatología Pediátrica. ECIMED 2012. Colección Pediatría, La Habana, Cuba; p. 74-87.

38. Chico A, Hernán M, Acuña W, Domínguez C, Jiménez R. Imagen artroscópica y biopsia sinovial como ayuda en el diagnóstico de la artritis reumatoidea. Rev Cubana Med [Internet]. 2004 Dic [citado 15 abr 2012];43(5-6):[aprox 7p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000500007&lng=es
39. González GJ. La artroscopia en el diagnóstico de las enfermedades articulares. [Tesis] para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas. Universidad Ciencias Médicas Habana. 1987.
40. Chico A. La artroscopia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades reumáticas de la rodilla [Tesis] para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas. Universidad Ciencias Médicas Habana. 2005.
41. Lindberg J, Klint E, Ulfgrén AK, Stark A, Andersson T, Nilsson P, et al. Variability in synovial inflammation in rheumatoid arthritis investigated by microarray technology. Arthritis Res Ther. 2006;8(2):47.
42. Hair MJ, Harty L, Gerlag DM, Pitzalis C, Veale D. Synovial tissue analysis for the discovery of diagnostic and prognostic biomarkers in early arthritis patients. J Rheumatol. 2011;38(9):2068-72.
43. Cañete J, Celis R, Moll C, Izquierdo E, Marsal S, Sanmartí R, et al. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(5):751-6.
44. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, Pistorio A, Valle M, Martinoli C, et al. Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional

radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1764-72.

45. Tok F, Demirkaya E, Za□akar L. Musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology. *Pediatric Rheumatology.* [internet] 2011;[citado 12 abr 2012];9(25):[aprox 7p]. Disponible en internet :<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24313/abstract;jsessionid=ABC6D85E3CB3B61F7B4E6B3AB7909556.d02t03>
46. Porta F, Vlad V, Micu M, Nestorova R, Petranova T, Iagnocco A. The role of Doppler ultrasound in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* [internet] 2012; [citado 13 abr 2012];7(51): [aprox 5p]. Disponible en Internet:<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/51/6/976.long>
47. Ravelli, A. The time has come to include assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2008;35(4):553-7.
48. Rebollo M, Koujok K, Weisser C, Jurencak R, Bruns A, Roth J. Ultrasound findings on patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *Arthritis Care & Research.* [internet] 2011;Jul [citado 19 may 2012];63(7):[aprox 7p]. Disponible en internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20478/abstract>
49. Valls OP, Hernández JC, Anillo RB. Ecografía de la rodilla. En: Valls OP. *Ecografía del aparato locomotor.* ECIMED; 2003. La Habana. p. 129-47.

50. Sokolov L, Hough J. Pathology of rheumatoid arthritis and allied disorders. En: McCarthy DJ. Arthritis and allied conditions. 10th Ed. Lea & Febiger 1985;6:571-92.
51. Cottran RS, Kunar V, Collins T. Articulaciones. En: Robbins. Patología funcional y estructural. 6ta.Ed. McGraw-Hill. Interamericana 2010. p. 1281-1304.
52. Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Disease of childhood. En: Kelly's Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania. 6th Ed. 2001; p. 1297-1313.
53. Hough JR, Aubrey J. Joints. En: Anderson's Pathology Vol2. Mosby 10th Ed. 1996; p. 2630-36.
54. Smeets T, Kraan M, Barge E, Smith M, Tak P. Comparison of the features of arthroscopy synovial biopsies with biopsy samples obtained at surgery. Arthritis Research & Therapy. 2002;4(1):459.
55. Gibson T, Fagg N, Highton J, Wilton M, Dyson M. The diagnostic value of synovial biopsy in patients with arthritis of unknown cause. Rheumatology (Oxford).1987;26 (1):5-8.
56. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, Kinne RW, Mueller-Ladner U, Muller B, et al . Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. Histopathology. 2006;49(4):358-64.
57. Vordenbäumen S, Joosten J, Friemann J, Schneider M, Ostendorf B. Utility of synovial biopsy. Arthritis Res Ther. 2009;11(6):256.

58. Beukelman T. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety monitoring of agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res(Hoboken)* 2011;63(4):465-82.
59. Van de Sande MG, Gerlag DM, Lodde BM, Van Baarsen LG, Alivernini S, Codullo V. Evaluating antirheumatic treatments using synovial biopsy: a recommendation for standardisation to be used in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* [internet] .2011;Mar [citado 15 may 2012];70(3):[aprox 7p]. Disponible en internet: <http://ard.bmj.com/content/70/3/423.long>
60. Miller E, Uleryk E, Doria AS. Evidence-based outcomes of studies addressing diagnostic accuracy of MRI of juvenile idiopathic arthritis. *AJR* [internet] 2009;may [citado 15 jun 2012];192(5):[aprox 5p]. Disponible en internet: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.08.2304>
61. Mand P, Balint P, Brault Y, Backhaus M, D'Agostino M, Grassi W. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: Results of a multicenter, randomized study. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(4):1272-82.
62. Malattia C, Damasio MB, Verri A, Magnaguagno F, Viola S, Gattorno M, et al . Dynamic contrast-enhanced of disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2012;49(1):178-85.
63. Iagnocco A, Naredo E. Ultrasound-guided corticosteroid injection in rheumatology: accuracy or efficacy? *Rheumatology.* 2012;49(8):1427-8.

64. Chatuverdi V. Safety and diagnostic value of medical arthroscopy: retrospective analysis of 100 medical arthroscopies performed by a rheumatologist. *Arthritis Research & Therapy*.2007;9(3):19.
65. Foster H, Eltrigham M, Kay L, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):921-7.
66. Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-MedwinJ, et Baildam E, Wedderburn L and Thomson W. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(7):991-9.
67. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2330-4.
68. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:116-22.
69. Joa E. Manifestaciones oftalmológicas de pacientes pediátricos con Enfermedades autoinmunes. En: Coto C. *Reumatología Pediátrica*. ECIMED 2012. Colección Pediátrica. La Habana, Cuba. p. 144.

70. Nordal EB, Songstad NT, Berntson L, Moen T, Straume B, Rygg M. Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1737-43.
71. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C. Ophthalmologic examination in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric.* 2006;117(5):1843-5.
72. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):840-6.
73. Sendagorta E, Peralta J, Romero R, García-Consuegra R, Abelairas J, Ortega I. Uveítis y artritis idiopática juvenil: Epidemiología, pronóstico y tratamiento. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet].* 2009Mar [citado 27 may 2012];84(3):[aprox 7p]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000300005&lng=es
74. Immonen K, Savolainen A, Kautiainen H. Long term outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(5):907-12.
75. Kelley A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(5):477-81.
76. Alonso A, Cantera D, Hernández V, Seigle F. Síndrome de activación macrofágica: simulación de una sepsis generalizada. *Rev Cubana Ped.* 2009;81(4):76-85.

77. Bernatsky S, Duffy C, Malleson P, Feldman DE, St Pierre Y, Clarke AE: Economic impact of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):44-8.
78. Henrickson M. Policy challenges for the pediatric rheumatology workforce: Part III the international situation. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;(12):9-26.
79. Prahalad S, Glass D. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.* 2002;4(3):303-10.
80. Gerlag DM, Tak PP. How useful are synovial biopsies for the diagnosis of rheumatic diseases? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(5):248-9.
81. Alonso J. Evaluación del niño con cojera. *Pediatr Integral.* 2010;XIV(7):533-40.
82. Cordingley L, Vracas T, Baidam E, Chieng A, Davidson J. Juvenile-onset inflammatory arthritis: a study of adolescents' beliefs about underlying cause. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2239-45.
83. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children-Edmonton 2001. *J Rheumatol.* 2005;32(3):559-61.
84. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: a community-based cohort study. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1756-62.

85. Stabile A, Avallone L, Compagnone A, Ansuini V, Bertoni B, Rigante D. Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology: an Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(5):229-34.
86. Aletaha D. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
87. Hromadnikova I, Vavrincova P, Stechova K, Hridelova D. Anti-keratin antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4):470-3.
88. Pruijn GM, Wiik A, Van Venrooij W. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):203.
89. Dewint P, Hoffman IA, Rogge S et al. Effect of age on prevalence of anticitrullinate protein/peptide antibodies in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(2):204-8.
90. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(3):531-60.
91. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):18-24.
92. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):198-204.

93. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Edward H. Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(11):3554-62.
94. Ravelli A., Varnier G, Oliveira S, Castell E, Argueda O, Magnani A, et al. Antinuclear antibody–positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):267-75.
95. Martini A. Are the numbers of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol.* 2003;30:1900-3.
96. Tsitsami E, Bozzola E, Magni-Manzoni S, Viola S, Pistorio A, Ruperto N, et al. Positive family history of psoriasis does not affect the clinical expression and course of juvenile idiopathic arthritis patients with oligoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):488-93.
97. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1824-8.
98. Zlacka D, Vavrincova P, Hien Nguyen TT, Hromadnikova I. Frequency of anti-hsp60, -65, y -70 antibodies in sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun.* 2006;27(2):81-8.
99. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, Ryan M, Tombragel EM, Shear ES. A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected

- sibpair families provides evidence of linkage. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2920-30.
100. Massa M, Masoli F, Picnatti P, De Benedetti F, Passalia M, Viola S, et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2721-9.
 101. Schett G, Mc Innes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
 102. Gare B. Juvenile arthritis-who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(3):367-74.
 103. Croia C, Serafini B, Bombardieri M, Kelly S, Humby F, Severa M, et al. Epstein–Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;25:345-8.
 104. Meharaein Y, Lennerz C, Edlhart S. Latent *Epstein-Barr virus* (EBV) infection and *cytomegalovirus* (CMV) infection in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis determined by RNA- and DNA-in situ hybridization. *Mod Pathol.* 2004;17(7):781-9.
 105. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C. Antibodies to a new viral citrullinated peptide, VCP2: fine specificity and correlation with anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) and anti-VCP1 antibodies. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(3):337-45.

106. Albani S, Ravelli A, Massa M et al. Immune responses to the *Escherichia coli* and heat shock protein in juvenile rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity. *J Pediatr.* 1994;124(4):561-5.
107. Anosova NG, Chabot S, Shreedhar V, Borawski JA, Dickinson BL, Neutra MR. *Cholera* toxin, *E. coli* heat-labile toxin, and non-toxic derivatives induce dendritic cell migration into the follicle-associated epithelium of Peyer's patches. *Mucosal Immunol.* 2008;1:59-67.
108. Appel H, Mertz A, Distler A. The 19 kDa protein of *Yersinia enterocolitica* O:3 is recognized on the cellular and humoral level by patients with *Yersinia* induced reactive arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(9):1964-71.
109. Schnarr S, Putschky N, Jendro MC. *Chlamydia* and *Borrelia* DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2679-85.
110. Braun J, Laitko S, Treharne J. *Chlamydia pneumoniae*—a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(2):100-5.
111. Fendler C, Laitko S, Sørensen H. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(4):337-43.
112. Jendro MC, Raum E, Schnarr S. Cytokine profile in serum and synovial fluid of arthritis patients with *Chlamydia trachomatis* infection. *Rheumatol Int.* 2005;25(1):37-41.

113. Van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Le Cessie S. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):425-32.
114. Holmdahl R. Association of MHC and rheumatoid arthritis. Why is rheumatoid arthritis associated with the MHC genetic region? An introduction. *Arthritis Res.* 2000;2(3):203-4.
115. Van Baarsen LGM, Bos CL, Tineke CTM, Verweij C. Transcription profiling of rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):207.
116. Tsubaki T, Arita N, Kawakami T, Shiratsuchi T, Yamamoto H, Takubo N. Characterization of histopathology and gene-expression profiles of synovitis in early rheumatoid arthritis using targeted biopsy specimens. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R825-36.
117. Szodoray P, Alex P, Frank MB, Turner M, Turner S, Knowlton N. A genome-scale assessment of peripheral blood B-cell molecular homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(12):1466-76.
118. PouwKraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, Voskuyl AE, Rustenburg F, Baggen JM. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1008-14.

119. PouwKraan TC, Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Voskuyl AE, Rustenburg F, Baggen JM. Expression of a pathogen-response program in peripheral blood cells defines a subgroup of rheumatoid arthritis patients. *Genes Immun.* 2008;9(1):16-22.
120. Wehrens EJ, Van WF, Roord ST, Albani S, Prakken BJ. Treating arthritis by immunomodulation: is there a role for regulatory T cells? *Rheumatology (Oxford)*. [internet] 2010 Sep [citado 25 may 2012];49(9):[aprox 7p]. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203406/>
121. Wehrens EJ, Mijnheer G, Duurland CL. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akthyperactivation in effector cells. *Blood* [internet] 2011 Sep [citado 25 jun 2012]; 118(13): [aprox 5p]. Disponible en internet <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/118/13/3538.long>
122. Thompson SD, Sudman M, Marion MC, Srivastava S, Keddache MA, Langefeld CD. High Density SNP Genome-wide Association Study in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;(Suppl) 56(9):S791.
123. Zeggini E, Reginato AM, Prais A, Thomson W, McLean W, Donn R: Linkage and association studies of discoidin domain receptor 1 (DDR1) single nucleotide polymorphisms (SNPs) in juvenile oligoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(9):1138-41.

124. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 2000;43(10):2335-8.
125. Miranda M, Talesnik E, Gonzalez B, Quezada AM, Aranguiz P, Navarrete CL. Enfermedades reumáticas y del tejido conectivo en niños de Santiago Chile. *Rev Chil Pediatr.* 1996;67(5):200-5.
126. Pharoah DS, Varsani H, Tatham RW, Newton KR, de Jager W, Prakken BJ. Expression of the inflammatory chemokines CCL5, CCL3 and CXCL10 in juvenile idiopathic arthritis, and demonstration of CCL5 production by an atypical subset of CD8+ T cells. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R50.
127. Bielekova B, Martin R. Antigen-specific immunomodulation via altered peptide ligands. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(10):552-65.
128. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):875-87.
129. Kamradt T. Tolerance and Autoimmunity. *N Engl J Med.* 2001;34:52-60
130. Szekanecz Z, Koch AE. Vasculogenesis in rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther.* [internet]. 2010 [citado 15 ener 2012]; 12(2):[aprox 7p]. Disponible en internet: <http://arthritis-research.com/content/12/2/110>.
131. Jodon de Villeroché V, Avouac J, Ponceau A, Ruiz B, Kahan A, Boileau C, et al. Enhanced late-outgrowth circulating endothelial progenitor cell

levels in rheumatoid arthritis and correlation with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R27.

132. Hau M, Schultz H, Tory HP, Keberle M, Jahns R, Haerten R et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpo phalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum.* 1999;42:2303-08.
133. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P y Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008;27:67-76.
134. Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM. Localization of interleukin-1 α , Type 1 Interleukin-1 receptor and interleukin -1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford).* 1992;31(12):801-9.
135. Kirkham B, Portek I, Lee CS, Stavros B, Lenarczyk A, Lassere M, et al. Intraarticular variability of synovial membrane histology, immunohistology, and cytokine mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(4):777-84.
136. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1800-2.

137. Gerlag DM, Tak PP. Novel approaches for the treatment of rheumatoid arthritis: lessons from the evaluation of synovial biomarkers in clinical trials. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(2):311-23.
138. Chu CQ, Field M, Allard S, Abney E, Feldmann M, Maini RN. Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *Br J Rheumatol*. 1992;31(10):653-61.
139. Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM, Mitchell T, Feldmann M, et al. Localization of tumor necrosis factor receptors in the synovial tissue and cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. Implications for local actions of tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*. 1992;35(10):1170-8.
140. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor α in synovial tissues at the cartilage-pannus junction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(10):1170-8.
141. Allard SJ, Bayliss MT, Maini RN. The synovium-cartilage junction in the normal knee: implications for joint destruction and repair. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1170-9.
142. Smeets TJM, Kraan MC, Galjaard S, Youssef P, Smith MD, Tak PP. Analysis of the cell infiltrate and expression of matrix metalloproteinases and granzyme B in paired synovial biopsy specimens from the cartilage-pannus junction in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):561-5.

143. Rhodes LA, Tan AL, Tanner SF, Radjenovic A, Hensor EM, Reece R, et al. Regional variation and differential response to therapy for knee synovitis adjacent to the cartilage-pannus junction and suprapatellar pouch in inflammatory arthritis: implications for pathogenesis and treatment. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2428-32.
144. Benito MJ, Murphy E, Murphy EP, Berg WB, FitzGerald O, Bresnihan B. Increased synovial tissue NF-kappa B1 expression at sites adjacent to the cartilage-pannus junction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1781-7.
145. Kane D, Jensen LE, Grehan S, Whitehead AS, Bresnihan B, Fitzgerald O. Quantitation of metalloproteinase gene expression in rheumatoid and psoriatic arthritis synovial tissue distal and proximal to the cartilage-pannus junction. *J Rheumatol.* 2004;31(7):1274-80.
146. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell.* 2008;133(5):775-87.
147. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino MC y Hafler DA. Foxp3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(7):490-500.
148. Pacholczyk R, Ignatowicz H, Kraj P y Ignatowicz L. Origin and T Cell Receptor Diversity of Foxp3+ CD4+CD25+ T cells. *Immunity.* 2006;25(2):249-59.
149. Picca C. Role of TCR specificity in CD4+CD25+ regulatory T cell selection. *Immunol Rev.* 2006;212:74-85.

150. Malek TR, Bayer AL. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2.
Nat Rev Immunol. 2004;4(9):665-74
151. Roncarolo MG, Battaglia T. Regulatory T cell immunotherapy for tolerance to self-antigens and alloantigens in humans. Nat Rev Immunol. 2007;7(8):585-98.
152. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S, Noelle RJ. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme β -dependent, perforin-independent mechanism. J Immunol. 2005;174(4):1783-6.
153. Cao X, Cai SF, Fehniger TA. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance. Immunity. 2007;27(4):635-46.
154. De Kleer IM, Kamphuis SM, Rijkers GT, Scholtens L, Gordon G, De Jager W. The Spontaneous remission of Juvenile Idiopathic Arthritis Is Characterized by CD30-T Cells Directed to Human Heat-Shock Protein 60 Capable of Producing the Regulatory Cytokine Interleukin-10. Arthritis Rheum. 2003;48(7):2001-10.
155. Vercoulen Y, Van Teijlingen NH, De Kleer IM, Kamphuis S, Albani S, Prakken BJ. Heat shock protein reactive T cells in juvenile idiopathic arthritis: what is new? . Arthritis Res Ther. 2009;11(3):231.
156. Zheng Y, Rudensky AY. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. Nat Immunol. 2007;8(5):457-62.

157. Costantino MC, Baecher-Allan C y Hafler DA. Human Regulatory T cells and Autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2009;25:1-8.
158. Curotto MA y Lafaille J. Natural and Adaptive Foxp3+ Regulatory T Cells: More of the Same or a Division of Labor? *Immunity.* 2009;30:22.
159. Wehrens EJ, Mijnheer G, Duurland CL, Klein M, Meerding J, Van Loosdregt J. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood [internet].* 2011 Sep 29 [citado 19 may 2012];118(13):[aprox 8p]. Disponible en internet: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/118/13/3538.long>
160. Wang J, Ioan-Facsinay A, Van DV, Huizinga TW, Toes RE. Transient expression of Foxp3 in human activated nonregulatory CD4+ T cells. *Eur J Immunol.* 2007;37(1):129-38.
161. Soyoung Oh, Andrew LR y Caton AJ. CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune arthritis. *Immunological Reviews.* 2010;233:97-111.
162. Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, Teklenburg G, Massa M, Gordon G, et al. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2005;366(9479):50-6.
163. Zonneveld-Huijssoon E, Albani S, Prakken BJ, Van Wijk F. Heat shock protein bystander antigens for peptide immunotherapy in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol [internet].* 2013 Jan [citado 15 ener

2013];171(1):[aprox8p]. Disponible en internet: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

164. Henderson B, Pockley AG. Molecular chaperones and protein-folding catalysts as intercellular signaling regulators in immunity and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2010 Sep;88(3):445-62.
165. Quintana FJ, Cohen IR. The Hsp 60 immune system network. *Trends Immunol.* 2011;32(2):89-95.
166. Huang MN, Yu H, Moudgil KD. The involvement of heat-shock proteins in the pathogenesis of autoimmune arthritis: a critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(2):164-75.
167. Wu CT, Ou LS, Yeh KW, Lee WI, Huang JL. Serum heat shock protein 60 can predict remission of flare-up in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* [internet] 2011 Jul [citado 15 jun 2012] ;30(7):[aprox8p]. Disponible en internet: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1709-2>
168. Wehrens EJ, Mijnheer G, Duurland CL, Klein M, Meerding J, Van Loosdregt J. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood.* [internet]2011 Sep 29 [citado18 jun2012] ;118(13):[aprox7p]. Disponible en internet <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/pmidlookup?>
169. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.*[internet]2010 Jul [citado 2 jun

2012];69(7): [aprox 7p]. Disponible en internet: <http://ard.bmj.com/content/69/7/1260.long>

170. Ruperto N, Giannini H, Pistorio A, Brunner H, Martini A, Lovell DJ. Is it time to move to active comparator trials in juvenile idiopathic arthritis?: A review of current study designs. *Arthritis Rheum* [internet] 2010 Nov [citado 21 jun 2012];62(11):[aprox 8p] 9. Disponible en internet: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27670>
171. Verbsky JW. Therapeutic use of T regulatory cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19(3):252-8.
172. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, et al . Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):599-608.
173. Domínguez MC. Un ligando peptídico modificado derivado de la proteína de estrés celular de 60 kDa con potencialidades terapéuticas para la artritis reumatoide.[tesis]. Doctor en Ciencias de una Especialidad, Universidad de La Habana. Facultad de Biología. 2012.
174. Brunner HI, Taylor J, Britto MT, Corcoran MS, Kramer SL, Melson PG. et al. Differences in disease outcomes between medicaid and privately insured children: possible health disparities in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):378-84.
175. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002;29(7):1520-30.

176. Deal CL, Hooker R, Harrington T, Birnbaum N, Hogan P, Bouchery E, et al. The United States rheumatology workforce: supply and demand, 2005–2025. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):722-9.
177. Kumar S. Need for determining the incidence and prevalence of JIA in developing countries: the Indian predicament. *Rheumatology (Oxford)* [internet] 2012 [citado 22 jun 2012];49(8): [aprox 7p]. Disponible en internet:<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/49/8/1598.long>
178. Petty RE, Cassidy JT. Introduction to the study of rheumatic diseases in children. En: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001;p. 4-8.
179. Graham TB, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol.* 1997;24(9):1677-9.
180. Oen K: Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):410-4.
181. Malagón C. Artritis crónicas en la infancia. En: Espada G, Malagón C, Rosé D. *Manual práctico de Reumatología Pediátrica*. PANLAR, 1ra. ed. Nobuko 2006;III:133-49.
182. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C. Predictors of poor prognosis in very early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol.* [internet]2011 Mar [citado 12 may 2012];38(3): [aprox 7p]. Disponible en internet: <http://www.jrheum.org/cgi/pmidlookup>

183. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):48-51.
184. Veale DJ, Reece RJ, Parsons W, Radjenovic A, O'Connor PJ, Orgles CS, et al. Intra-articular primatised anti-CD4: efficacy in resistant rheumatoid knees. A study of combined arthroscopy, magnetic resonance imaging, and histology. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(6):342-9.
185. Hitchon CA, Wong K, El-Gabalawy HS. Measurement of baseline serum matrix metalloproteinase levels adds minimal prognostic value over routine clinical parameters in the prediction of radiographic erosions in early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:S754.
186. Helm AH, Huizinga T, Le Cessie S. The additive value of magnetic resonance imaging for bone edema in predicting rheumatoid arthritis development in early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum.* [internet] 2012 Jan[citado 15 may 2012] ;64(1):[aprox 7p]. Disponible en internet: L:<http://dx.doi.org/10.1002/art.33397>
187. Emad Y, Ragab Y, Shaarawy A. Enhanced MRI in early undifferentiated oligoarthritis of the knee joints: improvements already visible after 2 months of DMARDs treatment. *Clin Rheumatol.* 2008;27(9):1177-82.
188. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of

experts and practicing rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:355-61.

189. Van der Helm-van Mil AH, Detert J, Le Cessie S. Towards personalized medicine in rheumatology –a prediction rule for the development of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:S917.
190. Visser K, Katchamart W, Loza E. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086-93.
191. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1482-5.
192. Van der Helm-van Mil AH, Detert J, Le Cessie S. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2241-7.
193. Machado O, Castrejon I, Katchamart W, Koevoets R, Schoels M, Silva-Fernández L. et. al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a

- broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:15-24.
194. Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, Van Laar JM, et al. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):7p.
 195. Smith MD, Barg E, Weedon H, Papangelis V, Smeets T, Tak PP, Krann M, et al. Microarchitecture and protective mechanisms in synovial tissue from clinically and arthroscopically normal knee joints. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(4):303-7.
 196. Lindblad S, Hedfors E. The synovial membranes of healthy individuals-immunohistochemical overlap with synovitis. *Clin Exp Immunol.* 1987;69(1):41-7.
 197. Cantera DTO. Anatomía endoscópica según las etapas de crecimiento y desarrollo. En: Cantera DTO. *Artroscopia diagnóstica de rodilla.* ECIMED 2011. Colección Pediatría. La Habana, Cuba. p. 86-103.
 198. Parker RH, Pearson CM. A simplified synovial biopsy needle. *Arthritis Rheum.* 1963;6:172-6.
 199. Kroot EA, Weel AE, Hazes JM, Zondervan PE, Heijboer MP, Van Daele, et al. Diagnostic value of blind synovial biopsy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2012;45(2):182-5.

200. Lindblad S, Hedfors E. Intraarticular variation in synovitis. Local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated. *Arthritis Rheum.* 1985;28(9):977-86.
201. Rooney M, Condell D, Quinlan W, Daly L, Whelan A, Feighery C, et al. Analysis of the histologic variation of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(8):956-63.
202. Hutton CW, Hinton C, Dieppe PA. Intra-articular variation of synovial changes in knee arthritis: biopsy study comparing changes in patellofemoral synovium and the medial tibiofemoral synovium. *Br J Rheumatol.* 1987;26:5-8.
203. Bresnihan B, Tak PP, Emery P, Klareskog L, Breedveld F. Synovial biopsy in arthritis research: five years of concerted European collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(7):506-11.
204. Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2619-33.
205. Gerlag D, Tak PP. Review Synovial biopsy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(3):387-400.
206. Gartner LP, Hiatt JL. Cartílago y hueso. En: *Texto Atlas de Histología.* Cap. 6, Mc Graw-Hill Interamericana 2001; p.150-1.
207. Filocamo G, Schiappapietra B, Bertamino M, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, et al. A new short and simple health-related quality of life

- measurement for paediatric rheumatic diseases: initial validation in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;49:1272-80.
208. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J. Eval Clin Pract*. 2006;12:347–52.
209. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.
210. Asamblea General de las Naciones Unidas. Convención sobre los derechos del Niño. UNICEF. Artículo 24. 20 nov.1989.
211. Rooney T, Bresnihan B, Andersson U, Gogarty M, Kraan M, Schumaker HR, et al. Microscopic measurement of inflammation in synovial tissue: inter-observer agreement for manual quantitative, semiquantitative and computerised digital image analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1656-60.
212. Cunnane G, Bjork L, Ulfgren AK, Lindblad S, FitzGerald O, Bresnihan B. Quantitative analysis of synovial membrane inflammation: a comparison between automated and conventional microscopic measurements. *Ann Rheum Dis*.1999;58:493-9.
213. Youssef PP, Kraan M, Breedveld F, Bresnihan B, Cassidy N, Cunnane G, et al. Quantitative analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy. *Arthritis Rheum*. 1998;41:663-9.

214. Af Klint E, Catrina AI, Matt P, Neregråd P, Lampa J, Ulfgren AK, et al. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11:R81.
215. Chapuy-Regaud S, Sebbag M, Baeten D, Clavel C, De Keyser F, Serre G. The presence of delimited fibrin in the synovial membrane is not specific for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(1):20.
216. Zschabitz A, Neurath M, Grevenstein J, Koepp H, Stofft E. Correlative histologic and arthroscopic evaluation in rheumatoid knee joints. *Surg Endosc*. 1992;6:277-82.
217. Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Champigneulle J, Rat AC, et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3492-3501.
218. Rhodes LA, Tan AL, Tanner SF, Radjenovic A, Hensor EM et al. Regional variation and differential response to therapy for knee synovitis adjacent to the cartilage-pannus junction and suprapatellar pouch in inflammatory arthritis: implications for pathogenesis and treatment. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2428-32.
219. Gregorio A, Gambini C, Gerloni V, Parafioriti A, et al. Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positivity and plasma cells infiltration. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):308-13.
220. Chalmers PN. Rheumatoid Synovectomy: Does the Surgical Approach Matter? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(7): 2062-71.