

**COMPROMISO RENAL EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ) EN
UNA POBLACIÓN DE PACIENTES COLOMBIANOS**

Dra Luz Marina Ortiz Díaz

Médico Residente de Pediatría Universidad del Rosario

Dra Zilac Espitaletta Vergara

Médico Especialista en Nefrología Pediátrica

Dra Pilar Guarnizo Zucardi

Médico Especialista en Reumatología Pediátrica

Dra Emilia Prieto

Especialista en Pediatría y Epidemiología

**CLÍNICA INFANTIL COLSUBSIDIO
COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE POSTGRADO EN PEDIATRÍA**

BOGOTÁ, OCTUBRE DE 2010

COMPROMISO RENAL EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ) EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES COLOMBIANOS

Investigación de Programa de Postgrado
Programa de Especialización en Pediatría

Investigador Principal

Dra Luz Marina Ortiz Díaz

Médico Residente de Pediatría Universidad del Rosario

Co-investigador y Tutor Temático

Dra Zilac Espitaletta Vergara

Médico Especialista en Nefrología Pediátrica

Co-investigador y Tutor Temático

Dra Pilar Guarnizo Zucardi

Médico Especialista en Reumatología Pediátrica

Co-investigador y Tutor Epidemiológico

Dra Emilia Prieto

Especialista en Pediatría y Epidemiología

BOGOTÁ, OCTUBRE DE 2010

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Hoy doy gracias a Dios y a la virgen María por iluminar mi camino de principio a fin en la realización de este proyecto, por permitirme conocer y trabajar con personas muy valiosas no solo en conocimientos médicos si no también con un gran corazón.

A mis padres por su apoyo incondicional, por su fe en mí.

A mi esposo por su compañía y paciencia.

A mis tutoras las Doctoras Pilar Guarnizo y Emilia Prieto por su guía certera y su tiempo.

De manera muy especial a mi tutora principal la Doctora Zilac Espitaleta por su asesoría, sus consejos y amistad.

Ofrezco a mi Dios el esfuerzo puesto en esta tesis y la carrera que inicio como pediatra, espero sea para su servicio y gloria.

Tabla de contenido

	Pag.
Resumen	7
Abstract	8
Introducción	9
Justificación	10
Marco Teórico	11
Objetivos	16
Propósito	17
Aspectos Metodológicos	18
a. Diseño del estudio	18
b. Población de referencia	18
c. Criterios de Inclusión	18
d. Criterios de Exclusión	18
e. Muestra	19
f. Definición de Variables	19
g. Variables	20
h. Técnica para recolectar la información	26
Materiales y Métodos	28
Plan de Análisis	29
Aspectos Éticos	30
Organigrama	31
Cronograma	32
Presupuesto	33
Resultados	34
Discusión	48
Conclusiones	51
Implicaciones para la práctica	52
Referencias	53
Anexo 1. Formato de recolección de datos	55

Tabla de contenido de tablas y gráficos

	Pag.
Tabla 1 Variables	20
Figura 1 Distribución por género	34
Figura 2 Subtipos AIJ	35
Figura 3 Compromiso extraarticular	36
Figura 4 Compromiso renal	36
Figura 5 Proteinuria en una población con AIJ	37
Figura 6 Hematuria en una población con AIJ	38
Figura 7 Proporción de pacientes con biopsia renal	38
Tabla 2 Perfil infeccioso	39
Tabla 3 Uso de medicamentos	40
Figura 8 Proporción del uso de medicamentos	41
Tabla 4 Resultados variables continuas	41
Figura 9 Proteinuria de 24 horas y compromiso renal	43
Tabla 5 Resultados Variables categóricas en los grupos con y sin compromiso renal	44
Tabla 6 Tiempo de uso de medicamentos en los grupos con y sin compromiso renal	46
Figura 10 Uso de medicamento en los grupos con y sin compromiso renal	47

La artritis idiopática juvenil AIJ es la entidad más frecuente de las enfermedades reumatológicas en la infancia. No se conoce la prevalencia global del compromiso renal en los pacientes con AIJ, considerándose de rara ocurrencia. *Objetivo:* Describir el compromiso renal en niños con diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ) en la Clínica Infantil Colsubsidio atendidos en el periodo comprendido entre marzo de 2006 y marzo de 2010

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de serie de casos. Pacientes de la Clínica Infantil Colsubsidio con diagnóstico de AIJ, con posterior revisión sistemática de las historias clínicas. Se introdujeron los datos a una base creada en Excel 2007 y se realizó el análisis estadístico con el programa estadístico STATA 10.1

Resultados: 35 pacientes del género masculino (30.43%) y 80 del femenino (69.57%). Con una mediana de edad de 7 años. La prevalencia de compromiso renal para esta población fue de 30.43%. con diferencias estadísticamente significativas en las variables relación proteinuria / creatinuria y proteinuria de 24 horas. Se realizó biopsia renal en 3 pacientes (2.61% de la población) con nefropatía de cambios mínimos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de prednisona, metotrexate oral y metotrexate intravenoso.

Conclusiones: El compromiso renal representa una complicación importante y no tan infrecuente en los paciente que padecen AIJ. Se observó una mayor prevalencia en los pacientes con AIJ que usaron prednisona y metotrexate endovenoso, sin que esto represente una asociación causal. Se sugiere la realización de un estudio prospectivo.

Juvenile idiopathic arthritis JIA is the most common condition of childhood rheumatic diseases. It is not known, the overall prevalence of renal involvement in patients with JIA, considered a rare occurrence. *Objective:* To describe renal involvement in children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the Colsubsidio Children Clinic, children attended in the period between March 2006 and March 2010.

Materials and methods: Retrospective descriptive case series. Patients were selected of the Colsubsidio children Clinical, with subsequent systematic review of the medical records. We created the data base in Excel 2007. Statistical analysis was performed using the statistical software STATA 10.1
Results: 35 patients were male (30.43%) and 80 female patients (69.57%). With a median age of 7 years. The prevalence of renal involvement in this population was 30.43%. The relationship proteinuria / creatinuria and the variable 24-hour proteinuria show a statistically significant difference. Renal biopsy was performed in 3 patients (2.61% of the population), found in three patients a result of minimal change nephropathy. We found statistically significant differences in the use of prednisolone, oral and intravenous methotrexate in patients with renal involvement.

Conclusions: Renal involvement represents a major complication and not so uncommon in patients with JIA. A higher prevalence of renal involvement in patients with JIA who used intravenous methotrexate and prednisolone, although this not represents a causal association. we suggest a prospective study.

Introducción

La artritis idiopática juvenil AIJ es la entidad más frecuente de las enfermedades reumatológicas en la infancia. Comprende un grupo heterogéneo de entidades con manifestaciones articulares y sistémicas, y se subdivide en 7 categorías^{1,2}.

Entre sus manifestaciones extrarticulares se describen con frecuencia la fiebre, el rash cutáneo de tipo macular o maculopapular y el compromiso ocular⁴. De este último se conocen factores asociados como el sexo femenino, el patrón pauciarticular y la presencia de anticuerpos antinucleares, pudiéndose establecer recomendaciones claras de seguimiento oftalmológico en los pacientes con AIJ^{4,5,6}.

No se conoce la prevalencia global del compromiso renal en los pacientes con AIJ, considerándose de rara ocurrencia. En la literatura encontramos descripción de este compromiso en adultos pudiendo ser secundario de agentes terapéuticos tales como las sales de oro, D-penicilamina, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) o salicilatos o ser causado por la enfermedad per se⁷. En niños la descripción del compromiso renal en AIJ está casi que limitado al asociado a amiloidosis y a reporte de casos que no permiten establecer una etiología clara del mismo^{7,8,9,11,12}.

En el presente estudio describimos el compromiso renal en una población colombiana con AIJ, sus características demográficas, subtipo de AIJ, compromisos extraarticulares, pruebas renales y medicamentos utilizados sentando las bases para un estudio prospectivo en estos pacientes que permita la asociación de los factores que se crean predisponentes en su compromiso renal y damos las implicaciones para la práctica.

Justificación

La artritis idiopática juvenil AIJ es la entidad más frecuente de las enfermedades reumatológicas en la infancia, que por su componente de cronicidad genera un alto impacto económico y biopsico-social para los pacientes, sus familiares, los organismos de salud a cargo de su cuidado.

Entre las complicaciones de AIJ se contemplan el grado del daño articular, el déficit funcional, las alteraciones locales y sistémicas del crecimiento y complicaciones extraarticulares como hematológicas, oculares y las secundarias al uso crónico de medicamentos.

El compromiso renal en AIJ se considera de rara ocurrencia. En adultos con artritis reumatoidea se describen diversas nefropatías incluyendo la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis mesangial y semilunar, lesiones que ocurren como resultado de efectos secundarios de agentes terapéuticos o que pueden ser causadas por la enfermedad per se; en los niños la descripción del compromiso renal en AIJ está casi que limitado al asociado a amiloidosis, sin embargo en los últimos 20 años se han publicado reportes de casos de compromiso renal en AIJ que van desde hematuria e hipercalciuria hasta síndrome nefrótico y nefropatía membranosa generando la inquietud de si se debe o no realizar un seguimiento de la función renal de los niños con esta entidad.

No se conoce la prevalencia global de compromiso renal en AIJ. Y no hay claridad sobre la etiología de las lesiones renales reportadas, si son secundarias a la enfermedad per se o al uso de medicamento crónico incluyendo AINES. Y como es de esperarse tampoco hay aún consenso sobre la indicación de estudios renales en los niños con este diagnóstico.

Por lo anteriormente mencionado realizamos el presente estudio intentando describir el compromiso renal en artritis idiopática juvenil en una población colombiana que permita generar hipótesis para futuros estudios prospectivos sobre factores predisponentes y asociaciones a este respecto.

Marco teórico

La artritis idiopática juvenil AIJ es la entidad más frecuente de las enfermedades reumatológicas en **la infancia**. Comprende un grupo heterogéneo de entidades con manifestaciones articulares y sistémicas^{1,2}.

Estudios iniciales demostraron una prevalencia de AIJ que varió de 0,16 a 1.10/1000 y una incidencia de 0 a 9.2/100.000. Estadísticas estadounidenses en 1990 revelaron un número de casos activos de artritis reumatoide juvenil entre 30.000 y 50.000 casos activos. Modales y Diepeveen reportaron una prevalencia mayor de 4 / 1000 a los 12 años de edad, con diagnóstico hecho por un reumatólogo pediatra. La prevalencia de los diferentes subtipos de artritis reumatoide juvenil varía entre los diferentes grupos geográficos y étnicos. El subtipo Pauciarticular es más común en la población blanca europea. Mientras que el subtipo Poliarticular predomina en las poblaciones negras, de la India Oriental y los grupos aborígenes de Canadá¹. La forma oligoarticular y poliarticular afecta más al sexo femenino, mientras la forma sistémica ocurre con igual frecuencia en ambos sexos¹.

En cuanto a la edad de presentación se acepta que puede ser más tardía en los niños de raza negra, alrededor de 11,8 años en comparación con la raza blanca de 8.9 años con una mayor proporción de factor reumatoide IgM positivo en los primeros¹.

Las descripciones iniciales de la artritis crónica en niños por Meyer Diamant-Berger en 1892 y posteriormente por George Frederic en 1897 mostraban la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.¹

El término artritis reumatoide juvenil fue adoptado en 1972 por la American Rheumatism Association. Esta clasificación, revisada en 1976, aceptaba como edad de inicio antes de los 16 años, y una duración de la artritis mínimo de 6 semanas en al menos una articulación, clasificándola en tres subtipos de inicio: sistémica, poliarticular, y pauciarticular. Pero se incluían entidades como la artritis psoriásica, las espondiloartropatías y las artritis crónicas asociadas a patología inflamatoria intestinal que pudieran debutar antes de los 16 años.^{1,3}

Posteriormente aparecen los criterios de European League Against Rheumatism (EULAR), establecidos en 1977, se emplearon principalmente en Inglaterra y la mayor parte de Europa donde utilizaron el término "Artritis reumatoide juvenil", considerando un período de 3 meses de la artritis y también definen la edad de inicio antes de 16 años. Como nuevo adicionan a la clasificación la artritis psoriásica. Otro distintivo es que el término "Artritis reumatoide juvenil" en la clasificación de EULAR se refiere únicamente a la enfermedad con factor reumatoide positivo.^{1,3}

Finalmente en respuesta a las discrepancias entre las clasificaciones de ACR y EULAR, aparece la clasificación sugerida por el Comité de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR). Este grupo propone el término "idiopática" y siete categorías de la enfermedad. Continúa como edad de comienzo antes de los 16 años. Estos criterios se revisaron en 1997 ingresando una octava categoría "otros" para pacientes que no se ajustan a ninguna otra categoría o encajan en más de una categoría. Se ha informado que hasta un 11,6% al 23% de los pacientes entran en la categoría "Otros", por lo que es posible que esta última clasificación sea nuevamente revisada, pero en el momento es la clasificación vigente.^{1,3}

A continuación se describen cada una de las siete categorías de la clasificación ILAR

Artritis sistémica: Se define como artritis en una o más articulaciones, acompañada o precedida por fiebre de al menos dos semanas de evolución, documentada durante al menos tres días y acompañada de una o más de los siguientes signos: exantema eritematoso evanescente, adenopatías generalizadas, hepatomegalia o esplenomegalia, serositis.^{1,2}

Exclusiones: a) Enfermedades sistémicas de comienzo neonatal²

Oligoartritis : Definida como artritis que afecta a entre una y cuatro articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad. Se reconocen dos subcategorías:

a) Oligoartritis persistente: afecta como máximo a 4 articulaciones durante toda la evolución

b) Oligoartritis extendida: afecta a un total de cinco o más articulaciones tras los primeros seis meses.

Exclusiones:

a) Niños con psoriasis o historia familiar de psoriasis en al menos un familiar de primer o secundogrado

b) Historia familiar de enfermedad asociada al HLA-B27 confirmada en al menos un familiar de primer o segundo grado

c) Factor reumatoide positivo

d) Varón HLA-B27 positivo con comienzo de artritis después de los 8 años

e) Presencia de artritis sistémica

Poliartritis con factor reumatoide negativo: Incluye artritis que afectan a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad, con FR negativo.

Exclusiones:

a) Presencia de FR

b) presencia de artritis sistémica

Poliartritis con factor reumatoide positivo: Artritis que afectan a cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. FR positivo en al menos dos ocasiones con 3 meses de diferencia.

Exclusiones:

a) Ausencia de FR positivo

b) Presencia de artritis sistémica

Artritis psoriásica: Artritis con psoriasis o artritis y al menos dos de los siguientes signos: Dactilitis, lesiones punteadas de la uña u onicólisis, historia familiar de psoriasis confirmada por un dermatólogo en al menos un familiar de primer grado.

Exclusiones:

Presencia de FR o de artritis sistémica.

Artritis relacionada con entesitis

Definición. a) Artritis y entesitis o b) artritis o entesitis con al menos dos de las siguientes características: Dolor sacroilíaco y/o dolor lumbar inflamatorio, presencia de HLA-B27, historia familiar confirmada de enfermedad HLA-B27 en al menos un familiar de primer o segundo grado, uveítis anterior aguda, comienzo de artritis en un varón de más de ocho años de edad.

Exclusiones:

a) Psoriasis confirmada por un dermatólogo en al menos un familiar de primero segundo grado

b) Existencia de artritis sistémica.

Otras artritis: Niños con artritis de causa desconocida que persiste durante al menos seis semanas, pero que no cumple criterios para ninguna de las otras categorías o cumple criterios para más de una de las otras categorías.^{1,2,3}

Las manifestaciones extrarticulares que se documentan con mayor frecuencia en AIJ son la fiebre hasta en un 75% de los niños en algún momento de su evolución. Con un patrón de fiebre persistente con amplias variaciones, con rápido retorno a lo normal o subnormal, muy sugestivo de AIJ, pudiendo anteceder en semanas o meses al comienzo de las manifestaciones articulares. Y el Rash cutáneo de tipo macular o maculopapular rojo asalmonado, o rosado, de dos a cinco milímetros de diámetro, con lesiones confluentes, generalmente en el tronco, parte proximal de extremidades y, más raramente, en cara, palmas y plantas, que tiende a ser evanescente.⁴

Entre de las complicaciones de AIJ se contemplan el grado del daño articular, el déficit funcional, las alteraciones locales y sistémicas del crecimiento secundarias al uso de corticosteroides, hiporexia y malnutrición asociada con la enfermedad y complicaciones extraarticulares como hematológicas y las complicaciones derivadas del compromiso de órganos internos y las secundarias al tratamiento^{4,6}.

De las complicaciones extrarticulares una de las más frecuentes es la uveítis que suele ser subclínica y limitarse al tracto uveal anterior pero también puede observarse panuveítis.^{4,5,6} El sexo femenino, el patrón pauciarticular y la presencia de anticuerpos antinucleares incrementan el riesgo de desarrollar inflamación ocular⁵. Por lo cual se recomiendan controles oftalmológicos frecuentes con lámpara de hendidura en los pacientes con mayor riesgo,^{4,5} cada tres meses en oligoartritis, cada cuatro meses en poliartritis y semestral en la forma sistémica⁶.

El compromiso renal en AIJ se considera de rara ocurrencia. Aunque está descrito en adultos diversas nefropatías incluyendo la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis mesangial y semilunar, lesiones que ocurren como resultado de efectos secundarios de agentes terapéuticos tales como las sales de oro, D- penicilamina, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) o salicilatos o que pueden ser causadas por la enfermedad per se; en los niños el compromiso renal en AIJ está casi que limitado al asociado a amiloidosis, complicación bien reconocida de enfermedades inflamatorias e infecciones de curso crónico⁷. En los adultos se encontró una prevalencia de amiloidosis secundaria a artritis reumatoidea de 5,8%, sin poder establecer una prevalencia global¹⁴.

En el 2002 se reporta el caso de una niña de 12 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ) asociado a síndrome de Turner, quien recibió dosis bajas de D-Penicilamina con posterior desarrollo de nefropatía membranosa, sin embargo, la niña recibió además manejo con hormona de crecimiento por su corta estatura y está descrito el efecto de la misma en el sistema inmune y la tasa de filtración glomerular, dando lugar a la proliferación de células mesangiales⁸. Un reporte similar publicó Foster y cols. en 1998 de una niña con artritis reumatoidea juvenil de tipo sistémico (clasificación previa) que desarrolla una nefropatía membranosa y 3,5 años más tarde una grave glomerulonefritis semilunar⁹.

En el 2005 Kamburog y cols investigan si el daño renal en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) es secundario a la enfermedad per se o a efectos de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y fármacos antirreumáticos de acción lenta. Es un estudio Cross seccional que compara casos y controles en 45 pacientes midiendo NAG/creatinina, b2 microglobulina /creatinina y albuminuria /creatinina, encontrándose aumento de la relación NAG/creatinina en la fase activa de la enfermedad, que además se correlacionó con la elevación de VSG y el recuento plaquetario pero no hubo correlación o aumento de relación b2 microalbuminuria/creatinina o albuminuria / creatinina en fase activa, es decir sin daño renal permanente, sugiriendo estos autores seguridad del uso de AINEs en AIJ¹⁰.

En 1998 Kasapcopur y en el 2007 Amorín publican por separado reportes de casos de hematuria e hipercalcemia en pacientes con AIJ. La hipercalcemia se debería a un incremento en la resorción ósea dado por la función de citoquinas inflamatorias durante la sinovitis activa y a la inmovilidad que determina la enfermedad. El incremento en la relación calcemia y creatinuria se ha reportado con mayor frecuencia en pacientes con AIJ sistémica, aunque no se ha podido relacionar con otra clasificación funcional de la enfermedad o con el tratamiento instaurado. Los autores recomiendan el tamizaje para hematuria en estos pacientes.^{11,12}

No se conoce la prevalencia del compromiso renal en AIJ, diferente al asociado a amiloidosis. Por lo cual no hay aún consenso sobre la indicación de estudios renales en los niños con este diagnóstico.

Objetivos

Objetivo General

Describir el compromiso renal en niños con diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ) en la Clínica Infantil Colsubsidio atendidos en el periodo comprendido entre marzo de 2006 y marzo de 2010

Objetivos específicos

- Describir la población de pacientes con AIJ atendidos en la Clínica Infantil Colsubsidio atendidos en el periodo comprendido entre marzo de 2006 y marzo de 2010 en cuanto a características demográficas, tipo de AIJ, hallazgos en laboratorios, compromiso extraarticular y uso de medicamentos
- Describir el compromiso renal dado por hematuria, proteinuria o hipercalcemia en pacientes con diagnóstico de Artritis idiopática juvenil medido a través del uroanálisis, relación proteinuria/creatinuria, proteinuria en orina de 24 horas y calciuria en muestra aislada o en orina de 24 horas.
- Establecer la prevalencia de compromiso renal en la población de pacientes con AIJ en la clínica colsubsidio, definido como hematuria, proteinuria o hipercalcemia
- Describir la relación entre compromiso renal de pacientes con AIJ y factores como edad, género, tiempo de síntomas, tiempo de diagnóstico, tipo de AIJ, compromiso extraarticular.
- Determinar la relación del compromiso renal en los pacientes con artritis idiopática juvenil con los grupos de medicamentos usados para el tratamiento de dicha patología.

- Establecer recomendaciones a futuro para la evaluación de compromiso renal en niños con diagnóstico de AIJ

- Generar hipótesis en cuanto a factores asociados con compromiso renal en pacientes con AIJ para ser base de trabajos de investigación futuros

Propósito

Describir el compromiso renal en pacientes que cursan con Artritis idiopática juvenil generando nuevos cuestionamientos acerca de la importancia de tener presente esta posible complicación y la búsqueda de la misma con una prueba económica y accesible como el uroanálisis, que permita un diagnóstico y manejo renoprotector oportuno. Así mismo, generar hipótesis de factores que pueden asociarse con compromiso renal en esta población de pacientes

Aspectos Metodológicos

Diseño del Estudio

Estudio retrospectivo descriptivo de serie de casos. Los casos estarán conformados por la población de pacientes con diagnóstico de AIJ atendidos entre marzo de 2006 y marzo de 2010.

Población de Referencia

Pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil realizado por un reumatólogo pediatra que fueron atendidos en este servicio de la Clínica Infantil Colsubsidio entre marzo de 2006 y marzo de 2010. Se consultó la base de datos de historias clínicas de la Clínica Infantil Colsubsidio identificando los pacientes con este diagnóstico de **Artritis juvenil** (M08) según la clasificación CIE – 10 .

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Artritis idiopática juvenil realizado por un reumatólogo pediatra según los criterios ILAR.
- Pacientes atendidos en la Clínica Infantil Colsubsidio entre los años 2006 – 2010 con diagnóstico nuevo o en seguimiento por AIJ.
- Pacientes con diagnóstico de AIJ con reportes de laboratorios de compromiso renal: uroanálisis, relación proteinuria /creatinuria o proteinuria de 24 horas, BUN , creatinina, calciuria.

Criterios de exclusión

- Ausencia de reportes de laboratorio que evalúen compromiso renal : uroanálisis, proteinuria asilada o en orina de 24 horas

Muestra

La muestra utilizada en este estudio con fines descriptivos fue la totalidad de la población de pacientes con diagnóstico de AIJ atendidos en la Clínica Infantil Colsubsidio entre marzo de 2006 y marzo de 2010, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Por tratarse de un estudio descriptivo que pretende establecer el compromiso renal en dicha población no requiere el cálculo de tamaño de muestra.

Definición de Variables

Caso de AIJ: Paciente con diagnóstico de AIJ realizado por un reumatólogo pediátrico según los criterios ILAR, atendido en la Clínica Infantil Colsubsidio entre marzo de 2006 y marzo de 2010.

Compromiso renal:

- Uroanálisis anormal
 - pH urinario <5 o >7
 - Densidad <1010 o >1030
 - Presencia de leucocituria (más de 5 leucocitos por campo), hematuria (más de 5 hematíes por campo), cilindruria y glucosuria.
- Presencia de proteinuria > a 4 mg/m²sct/hora en orina de 24 horas o una relación proteinuria /creatinuria > 0,21 en una muestra aislada de orina.
- Tasa de filtración glomerular hallada por la fórmula de Schwartz menor a 90 ml/min.

$$\text{TFG ml/min/1,73m}^2 = K \times \text{Talla (cm)} / [\text{Creatinina plasmática}] \text{ (mg/dl)}$$

El valor de la constante K varía con la edad del niño:

K =0,33 para RN y lactantes prematuros.

0,45 para RN a término y lactantes durante el primer año de vida.

0,55 para niños mayores de un año de edad (preescolar y escolar)

0,70 ó 0,57 para adolescentes varones o mujeres.

- Hipercalciuria: Calcio en orina mayor a 4 mg/Kg

Tabla 1 *Variables*

Variable	Definición	Clasificación según naturaleza	Clasificación según escala de medición
Edad	Edad cumplida en años al momento de toma de paraclínicos de compromiso renal	Continua	Cuantitativa de razón
Genero	Masculino o Femenino	Discreta	Cualitativa nominal
Peso	Peso en Kilogramos del paciente al momento de la toma de los paraclínicos de compromiso renal	Continua	Cuantitativa de razón
Talla	Talla en centímetros del paciente al momento de la toma de los paraclínicos de compromiso renal	Cuantitativa continua	Cuantitativa de razón
Tiempo de síntomas	Periodo de tiempo en meses desde el inicio de los síntomas hasta la realización de diagnóstico	Continua	Cuantitativa de razón
Tiempo dx	Periodo de tiempo en meses desde la realización de diagnóstico hasta la recolección de los datos	Continua	Cuantitativa de razón
Factor reumatoideo	Positivo o negativo	Discreta	Cualitativa nominal
Valor anas	Valor de anticuerpos antinucleares en diluciones	Continua	Cuantitativa de razón
ANAS	Anticuerpos antinucleares en diluciones Positivo (>1/80) Negativo (<1/80)	Discreta	Cualitativa nominal

Tipo AIJ	Subtipo de artritis idiopática juvenil clasificada por un reumatólogo pediatra según los criterios ILAR 1. Sistémica 2. Oligoartritis 3. Poliartritis FR negativo 4. Poliartritis FR positivo 5. Psoriásica 6. Entesitis 7. Otras	Discreta	Cualitativa nominal
Compromiso extraarticular	Compromiso extraarticular documentado en la historia clínica de los siguientes sistemas: Vascular, pulmonar, piel, ocular, renal, endocrinológico, otro	Discreta	Cualitativa nominal
Uroanálisis	Se descompone en las variables densidad urinaria, pH, leucocituria, hematuria, cilindruria y glucosuria. De ser anormal 1 o más de estas variables se considera anormal. Opciones: normal o anormal	Discreta	Cualitativa nominal
pH urinario	Valor de pH urinario reportado en uroanálisis	Continua	Cuantitativa de razón
Densidad	Valor de Densidad reportado en uroanálisis	Continua	Cuantitativa de razón
Leucocituria	Numero de leucocitos por campo presentes en una muestra de orina parcial 0: 0-5 por campo 1: 5-10xc 2: 11-15xc	Discreta	Cualitativa nominal

	3:>15xc		
Hematuria	Más de 5 hematíes por campo presentes en una muestra de orina parcial. Opciones: si o no	Discreta	Cualitativa nominal
Cilindruria	Presencia de cilindros reportada en una muestra de orina parcial. Opciones: si o no	Discreta	Cualitativa nominal
Glucosuria	Presencia de Glucosa reportada en una muestra de orina parcial. Opciones: si o no	Discreta	Cualitativa nominal
Proteinuria 24H	Proteínas en orina de 24 horas (mg/Kg/Hora) Sin proteinuria :<4 mg/Kg/Hora Leve a moderada: 4 -40 mg/Kg/Hora Severa: >40 mg/Kg/Hora	Discreta	Cualitativa nominal
Proteinuria aislada	Valor de proteínas en una muestra parcial de orina en mg/dl	Continua	Cuantitativa de razón
Creatinuria aislada	Valor de creatinina en una muestra parcial de orina en mg/dl	Continua	Cuantitativa de razón
Relación prot/creat	Relación resultante al dividir el valor de proteinuria aislada/ creatinuria aislada Sin proteinuria :< 0,2 Leve a moderada: 0,2- 2 Severa : > 2	Discreta	Cualitativa nominal
Creatinina	Valor de creatinina sérica en mg/dl	Continua	Cuantitativa de razón
Filtrado glomerular	Tasa de filtración estimada según fórmula de Schwartz expresada en ml/min/1.73m ² TFGe = (k*Talla)/Creatinina K =0,33 para RN y lactantes prematuros.	Continua	Cuantitativa de razón

	0,45 para RN a término y lactantes durante el primer año de vida. 0,55 para niños mayores de un año de edad (preescolar y escolar) 0,70 ó 0,57 para adolescentes varones o mujeres.		
Hipercalciuria	Calcio en orina mayor a 4 mg/Kg. Opciones si o no	Discreta	Cualitativa nominal
Realización Ecografía renal	Realización de ecografía renal . Opciones si o no	Discreta	Cualitativa nominal
Reporte Ecografía renal	Reporte de ecografía renal . Opciones normal o anormal	Discreta	Cualitativa nominal
Realización de Biopsia renal	Opciones si o no	Discreta	Cualitativa nominal
Reporte renal	Reporte histopatológico de biopsia renal: 0: normal 1: cambios mínimos 2: esclerosis focal y segmentaria 3: mesangiocapilar (membranoproliferativa) 4: mesangial proliferativa 5: membranosa 6: extracapilar (rapidamente progresiva)	Discreta	Cualitativa nominal
PTH	Nivel sérico de paratohormona en picogramos por mililitro (pg/mL)	Continua	Cuantitativa de razón
PTH	Nivel sérico de paratohormona. Normal 10 a 55 pg/mL	Discreta	Cualitativa nominal

	Anormal <10 0 > 55 pg/mL		
Colesterol	Nivel sérico de colesterol total en mg/dl.	Continua	Cuantitativa de razón
Colesterol	Nivel sérico de colesterol total normal < 200 mg/dl anormal > 200 mg/dl	Discreta	Cualitativa nominal
Triglicéridos	Nivel sérico de triglicéridos mg/dl	Continua	Cuantitativa de razón
Triglicéridos	Nivel sérico de triglicéridos normal < 150 mg/dl anormal > 150 mg/dl	Discreta	Cualitativa nominal
IgG Citomegalovirus	Medición de anticuerpos tipo Ig G para Citomegalovirus. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
IgM Citomegalovirus	Medición de anticuerpos tipo Ig M para Citomegalovirus. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
IgG toxoplasma	Medición de anticuerpos tipo Ig G para Toxoplasma. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
IgM toxoplasma	Medición de anticuerpos tipo Ig M para Toxoplasma. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
Herpes	Medición de anticuerpos tipo Ig G para Herpes virus. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
VIH	Medición de anticuerpos para VIH. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
Hepatitis A	Medición de anticuerpos para hepatitis A.	Discreta	Cualitativa

	Opciones : negativo o positivo		nominal
Hepatitis B (anticuerpos)	Medición de anticuerpos para hepatitis B . Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
Hepatitis B (antígeno de superficie)	Medición de Antígeno de superficie para hepatitis B. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
Hepatitis C	Medición de anticuerpos hepatitis C. Opciones : negativo o positivo	Discreta	Cualitativa nominal
Para cada uno de los siguientes medicamentos:	Uso en algún momento de la evolución. Opciones : si o no	Discreta	Cualitativa nominal
Prednisolona Cloroquina Metotrexate oral	Tiempo de uso en meses.	Continua	Cuantitativa de razón
Metotrexate intravenoso Sulfazalazina Etanercept Infliximab Naproxeno Diclofenac Ibuprofen Otro AINE Levotiroxina Amitriptilina Tramadol Otro medicamento	Uso actual. Opciones : si o no	Discreta	Cualitativa nominal

Hipótesis

- No hay una prevalencia de compromiso renal significativa en los pacientes con diagnóstico de Artritis idiopática juvenil que justifique la recomendación de un tamizaje a este respecto en estos niños. (Hipótesis nula)

- Entre los niños con diagnóstico de Artritis idiopática juvenil se presenta compromiso renal frecuente por lo cual se justifica la realización de un tamizaje con uroanálisis en todos los pacientes con este diagnóstico. (Hipótesis Alternativa)

Técnica para recolectar la información

Los datos utilizados en el desarrollo del presente estudio fueron recolectados a través del diligenciamiento de un formulario (ver anexo número 1) que consta de:

- Formato de identificación general: Nombres y apellidos , Edad, Género y Fecha de nacimiento
- Formato de Descripción del diagnóstico de AIJ:
 - Peso
 - Talla
 - Tipo de AIJ según la clasificación ILAR vigente.
 - Tiempo de los síntomas al momento del diagnóstico
 - Tiempo de realizado el diagnóstico por un reumatólogo pediatra en meses al momento de recolectar la información.
 - Compromiso extraarticular: vascular, pulmonar, piel, ocular, endocrinológico, renal y otro, documentado en la historia clínica.
 - Factor reumatoideo: positivo o negativo
 - ANAs : positivo o negativo
- Formato compromiso renal:
 - Uroanálisis: Normal o no, Densidad, pH, leucocituria, hematuria, cilindruria, glucosuria
 - Proteinuria en muestra aislada o en orina de 24 horas
 - Creatinina sérica, filtrado glomerular
 - Hipercalciuria
 - Ecografía renal
 - Biopsia renal
- Formato compromiso metabólico – óseo:
 - Perfil lipídico

-PTH

➤ Perfil infeccioso:

-Citomegalovirus IG M y G

-Toxoplasma Ig M y G

-Hepatitis A (Ac), B (Ag S, Ac y C

-Herpes

➤ Medicamentos con duración de su uso en meses

- Prednisolona

- Cloroquina

- Metotrexate oral o parenteral

- Sulfazalasina

- Etarnecet

- Infliximab

- Otros - Cual otro

- AINES: naproxeno , diclofenaco, ibuprofeno

- Levotiroxina

- Amitriptilina

- Tramadol

Limitaciones

➤ Sesgo de evaluación diferencial: No se realizo la misma prueba a todos los pacientes. Aunque el uroanálisis fue la prueba de compromiso renal más realizada en esta población.

➤ Sesgo de selección: Este estudio fue realizado en una población específica de una sola institución de salud.

➤ Estudio descriptivo: Limitado para establecer la existencia de asociación.

Materiales y Métodos

Se seleccionaron los pacientes a partir de la base de datos de la Clínica Infantil Colsubsidio buscando en el sistema las historias clínicas con diagnóstico de Artritis Juvenil (M08 – Clasificación CIE 10) y se comparó este listado con el registro físico de la consulta de Reumatología pediátrica. Posteriormente se revisaron de manera sistemática cada una de las historias clínicas extrayendo los datos al formato descrito previamente (anexo 1) . Se verificó que estos pacientes cumplieran con los criterios de inclusión. Y los investigadores expertos en el tema evaluaron los mismos para determinar el compromiso renal .Estos datos fueron introducidos a una base de datos creada en Excel 2007.

Se construyó un libro de códigos de las variables en el que se incluyó nombre de las variables, clasificación, rótulo de las variables, rótulos de las categorías, codificación de rango de posibles valores.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico STATA 10.1

Para garantizar una adecuada calidad de los datos se verificará la calidad de los datos mediante una descripción general de los datos y comparación con el libro de códigos.

En la base de datos se estableció control de rangos para evitar errores de digitación y evitar la inclusión de datos incorrectos.

Plan de Análisis

Análisis univariado

Para la descripción de las variables continuas se utilizaron como medidas de tendencia central la media y la mediana, y como medidas de dispersión la desviación estándar y el rango intercuartílico, según la normalidad de las variables. La normalidad de las variables se estableció mediante la prueba de Shapiro-Wilk, considerando un valor de p significativo menor de 0.05. Las variables categóricas se describieron mediante proporciones (%).

De acuerdo a los criterios previamente establecidos se determinó la prevalencia de compromiso renal en la población mediante la prevalencia de punto (número de casos/población total).

Análisis bivariado

Se realizó la descripción de las diferentes variables de estudio en los grupos sin compromiso renal y con compromiso renal.

A partir de ahí, las variables continuas se compararon mediante prueba t de Student o prueba de U de Mann Whitney, según la normalidad de las variables previamente establecida.

Las variables categóricas se compararán mediante prueba de chi-cuadrado.

Las pruebas estadísticas fueron realizadas a dos colas considerando un nivel de significancia estadística para un valor de p menor de 0.05.

Aspectos Éticos

El presente estudio descriptivo, en el que no realizamos ninguna intervención intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes incluidos en el mismo, sino que revisamos historias clínicas con la previa autorización de la entidad responsable de su archivo y protección, se clasifica de acuerdo con la resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 en la categoría **Investigación sin riesgo.**

Organigrama



Actividad	Responsable
Definición del problema	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Zilac Espitaletta Dra. Pilar Guarnizo
Formulación de la pregunta de investigación	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Zilac Espitaletta Dra. Pilar Guarnizo
Formulación de objetivos y justificación	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Emilia Prieto
Revisión de la literatura y marco teórico	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Zilac Espitaletta
Diseño del estudio	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Zilac Espitaletta Dra. Emilia Prieto
Recolección de datos	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Pilar Guarnizo
Tabulación de resultados	Dra. Emilia Prieto
Análisis de resultados	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Zilac Espitaletta Dra. Emilia Prieto
Cuerpo y forma del trabajo – Presentación escrita	Dra. Luz Marina Ortiz Dra. Zilac Espitaletta Dra. Emilia Prieto

Cronograma de actividades

Mes/actividad	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Selección tema investigación										
Diseño de pregunta										
Revisión de la literatura										
Elaboración de protocolo										
Diseño de base de datos										
Recolección de datos										
Tabulación de datos y Análisis estadístico										
Análisis de resultados										
Redacción de discusión y conclusiones										
Elaboración de documento final										

Presupuesto

<i>Actividad</i>	<i>Costo</i>	<i>Concepto</i>
Selección tema investigación	\$ 100.000	Reunión, transporte
Diseño de pregunta		
Búsqueda sistemática	\$ 25.000	Servicios biblioteca FCI
Elaboración de protocolo	\$ 70.000	Servicio de internet
Revisión y corrección de protocolo	\$ 20.000	Transporte
Diseño de base de datos	\$ 200.000	Uso de software
Recolección de datos	\$ 300.000	Transporte del investigador principal
Tabulación de datos y análisis estadístico	\$ 300.000	Uso software estadístico
Elaboración de documento final	\$ 50.000	Impresión y anillado
Revisión y corrección por tutores	\$ 70.000	Reunión, transporte
Elaboración trabajo final	\$ 70.000	Impresión y encuadernación
Total	\$1.205.000	

Los costos fueron asumidos en su totalidad por la autora del trabajo, no se solicitó financiación alguna a oficinas de investigaciones para su realización.

Resultados

Análisis univariado

Se evaluó un total de 128 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de AIJ entre los años 2006 y 2010 de la Clínica Colsubsidio, 13 de estos pacientes fueron excluidos del estudio por no tener reportes de paraclínicos para evaluar su compromiso renal.

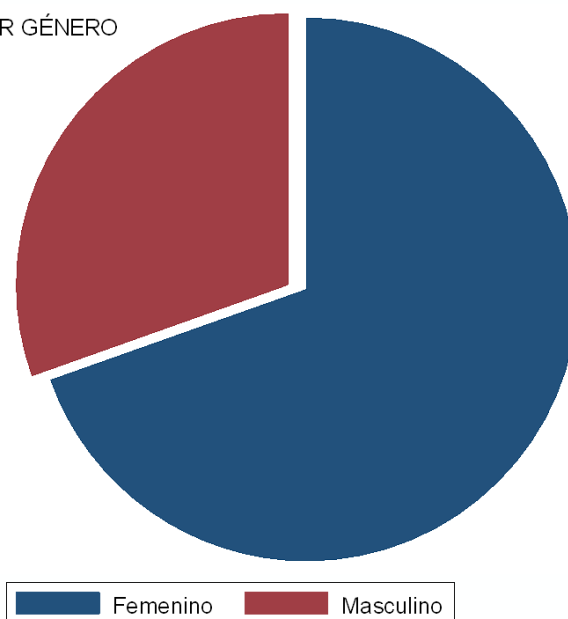
Evaluación de la normalidad de las variables

Previo al análisis, se probó la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Shapiro-Wilk considerando un valor significativo de p menor a 0.05. A continuación se muestran los resultados.

Se obtuvieron 35 pacientes del género masculino (30.43%) y 80 pacientes del género femenino (69.57%). Con una mediana de edad fue de 7 años (rango intercuartílico 5 años), edad mínima 1 año y edad máxima 18 años.

Figura 1 *Distribución por género*

DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

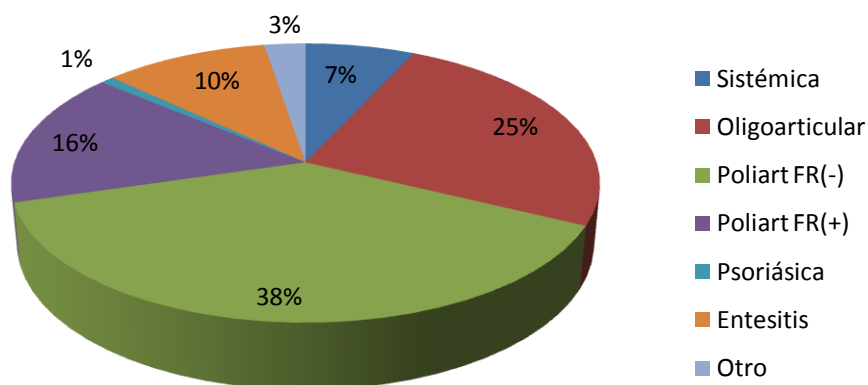


La duración de los síntomas articulares previo al diagnóstico de AIJ presentó una mediana de 3 meses (rango intercuartílico de 11 meses).

En estos pacientes evaluados el tipo de AIJ encontrada en orden de frecuencia fue:

- Tipo poliarticular factor reumatoideo negativo: 44 pacientes (38.26%)
- Tipo oligoarticular: 29 pacientes (25.22%)
- Tipo poliarticular factor reumatoideo positivo: 18 pacientes (15.65%)
- Tipo entesitis: 12 pacientes (10.43%)
- Tipo sistémica: 8 pacientes (6.96%)
- Otro tipo: 3 pacientes (2.61%)
- Tipo psoriásica: 1 paciente (0.87%)

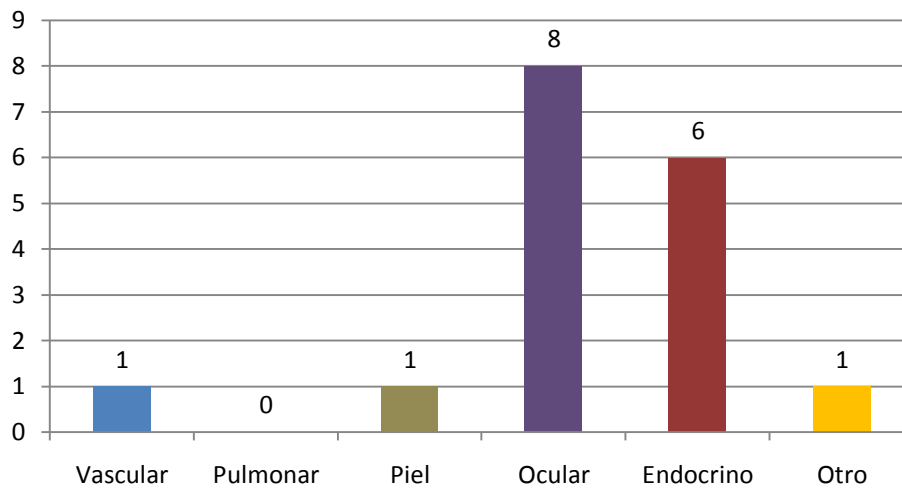
Figura 2 *Subtipos AIJ*



En cuanto al compromiso extraarticular encontramos:

- Vascular: 1 paciente (0.87%)
- Pulmonar: 0 pacientes
- Piel: 1 paciente (0.87%)
- Ocular: 8 pacientes (6.96%)
- Endocrino: 6 pacientes (5.22%)
- Otro compromiso: 1 paciente (0.87%)

Figura 3 *Compromiso extraarticular*

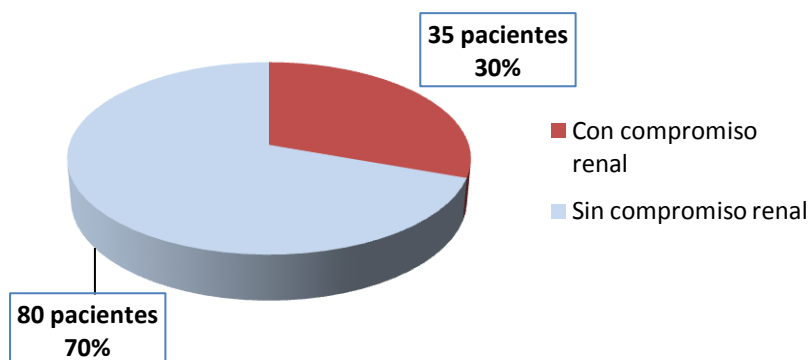


Compromiso renal

El periodo de tiempo entre el diagnóstico y la evaluación de la función renal tuvo una mediana de 35 meses (rango intercuartílico de 28 meses). Mínimo 1 mes y máximo 144 meses.

Según los criterios establecidos de los 115 pacientes, 35 pacientes (30.43%) cumplieron con la definición de compromiso renal. Siendo la prevalencia de compromiso renal para esta población fue de 30.43%.

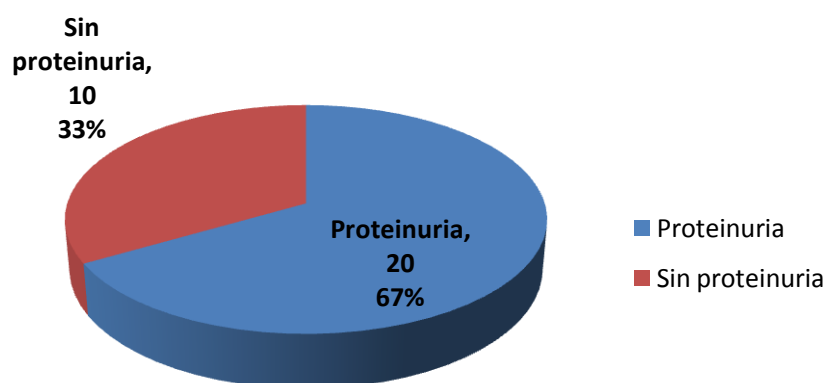
Figura 4 *Compromiso renal*



De los 115 pacientes a 112 se le realizó por lo menos un uroanálisis durante su evolución por diferentes motivos. Describiéndose anomalías de dicho paraclínico en la historia clínica en 26 de estos pacientes (23.21%). Pudimos evaluar el reporte completo de solo 51 de estos uroanálisis (44.35%). En estos 51 pacientes se encontró una mediana para la densidad urinaria de 1019.2 (desviación estándar de 7.25), valor mínimo de 1005 y máximo de 1032. El pH urinario para esos pacientes tuvo una mediana de 5 (rango intercuartílico de 1), valor mínimo de 5 y máximo de 7.

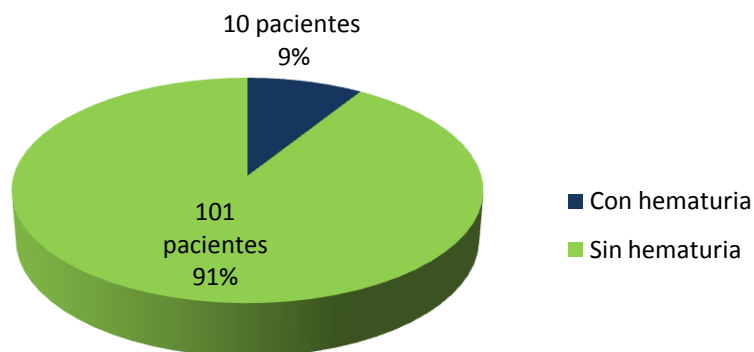
Del total de los pacientes con diagnóstico de AIJ a 30 se les realizó proteinuria en orina de 24 hora, de los cuales 20 (66.67%) tenían proteinuria positiva, todos en el rango de proteinuria de leve a moderada (4 -40 mg/m²SCT/H). La mediana del valor de proteinuria de 24 horas fue de 4.35 mg/m²SCT/H. El valor mínimo encontrado fue de 0.032 y el máximo de 68.2. A 34 de los pacientes incluidos se les realizó la evaluación de proteinuria en muestra parcial o aislada encontrándose una mediana de la relación proteinuria/creatinuria de 0.155 (rango intercuartílico 0.15), valor mínimo de 0.03 y máximo de 2.7.

Figura 5 *Proteinuria en una población con AIJ*



Se encontró leucocituria en 17 de 112 pacientes (15.18%), todos en el rango de 0.5 leucocitos por campo. De 111 pacientes, se documentó hematuria en 10 (9.01%) y glucosuria en 1 (0.9%). De 110 pacientes, se documentó cilindruria en 2 (1.82%)

Figura 6 *Hematuria en una población con AIJ*

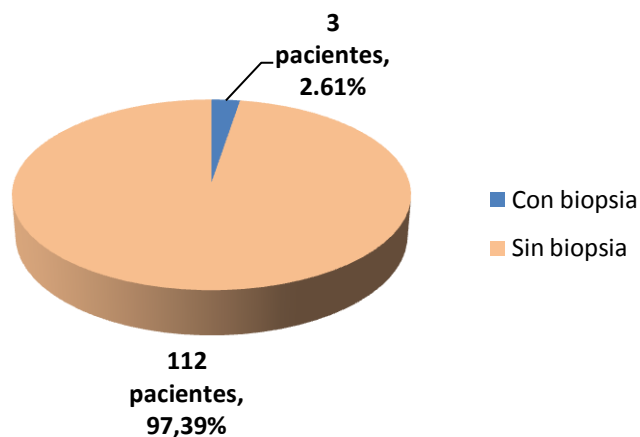


La función renal medida con el nivel sérico de creatinina fue evaluada en 97 pacientes encontrando un promedio de 0.62 mg/dl (desviación estándar de 0.15). La tasa de filtración glomerular hallada por fórmula de Schwartz a partir de este valor de creatinina tuvo una mediana de 140 ml/min (rango intercuartílico 38), con un valor mínimo de 81 ml/min y máximo de 390 ml/min.

Se evaluó la presencia de hipercalciuria en solo 6 de los pacientes, de los cuales se encontró positiva en 1 paciente (16.67%).

Se realizó biopsia renal en 3 pacientes (2.61% de la población), encontrando en los tres pacientes un resultado de nefropatía de cambios mínimos.

Figura 7 *Proporción de pacientes con biopsia renal*



Se realizó ecografía renal en 7 pacientes (6.6%), de las cuales 2 fueron reportadas como ecografía anormal (28.57%).

Exámenes complementarios

La PTH fue evaluada en 6 pacientes, con valor promedio de 42.03 mg . Dos pacientes fueron clasificados como nivel anormal (28.57%).

Encontramos reporte de colesterol total en 13 pacientes, con un promedio de colesterol de 159.46 mg/dl (Desviación Estandar DE 23.28). De estos 13 reportes uno fue clasificado como colesterol total anormal (7.69%).Igual número de reportes de niveles de triglicéridos fueron hallados (13 pacientes) con un promedio de 105.85 mg/dl (DE 30.08). De los 13 pacientes, 3 fueron clasificados con niveles de triglicéridos anormales (23.08%).

Perfil Infeccioso

Se revisaron los reportes para citomegalovirus (IgG e IgM), toxoplasma (IgG e IgM), herpes, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A, hepatitis B (anticuerpos y antígeno de superficie) y hepatitis C, encontrando los siguientes resultados:

Tabla 2 *Perfil infeccioso*

	Número de pacientes	Resultado positivo (n)	Proporción de positivos (%)	Resultado negativo (n)	Proporción de negativos (%)
IgG citomegalovirus	19	16	84.21%	3	15.79%
IgM citomegalovirus	19	1	5.26%	18	94.74%
IgG toxoplasma	10	2	20%	8	80%
IgM toxoplasma	10	0	0%	10	100%

Herpes	2	1	50%	1	50%
VIH	7	0	0%	7	100%
Hepatitis A	6	0	0%	6	100%
Hepatitis B (anticuerpos)	17	2	11.76%	15	88.24%
Hepatitis B (antígeno de superficie)	18	1	5.56%	17	94.44%
Hepatitis C	11	0	0%	11	100%

Medicamentos

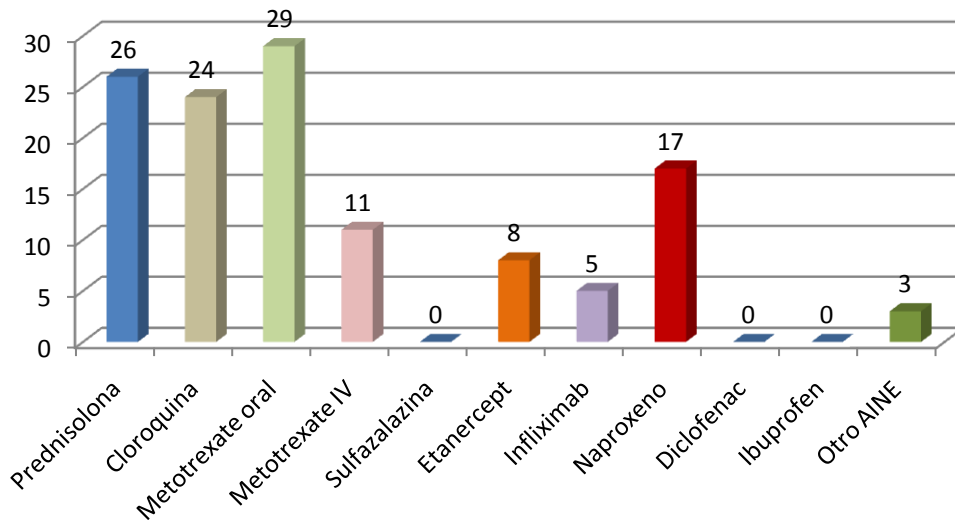
Se evaluó el uso de los siguientes medicamentos:

Tabla 3 *Uso de medicamentos*

Medicamento	Número de pacientes evaluados	Uso en algún momento n (%)	Uso al momento de la evaluación n (%)	Tiempo uso en meses Mediana (rango intercuartílico, mínimo - máximo)
Prednisolona	115	75 (65.22%)	26 (22.61%)	6 (15, 0-120)
Cloroquina	115	42 (36.52%)	24 (21.05%)	0 (7, 0-60)
Metotrexate oral	115	78 (67.83%)	29 (25.22%)	6 (18, 0.72)
Metotrexate intravenoso	115	25 (21.74%)	11 (9.57%)	0 (0, 0-20)
Sulfazalazina	115	3 (2.61%)	0 (0%)	0 (0, 0-10)
Etanercept	115	13 (11.3%)	8 (6.96%)	0 (0, 0-46)
Infliximab	115	10 (8.7%)	5 (4.35%)	0 (0, 0-10)
Naproxeno	115	73 (63.48%)	17 (14.78%)	4 (12, 0-60)
Diclofenac	115	10 (8.7%)	0 (0%)	0 (0, 0-36)
Ibuprofen	115	3 (2.61%)	0 (0%)	0 (0, 0-108)
Otro AINE	115	3 (2.61%)		0 (0, 0-30)
Levotiroxina	115	1 (0.87%)		
Amitriptilina	115	4 (3.48%)		
Tramadol	115	2 (1.74%)		

Otro medicamento	115	18 (15.65%)
------------------	-----	-------------

Figura 8 Proporción del uso de medicamentos



Análisis bivariado

Se realizó análisis de las diferentes variables para los pacientes con y sin compromiso renal. A continuación se presentan los resultados para las variables continuas:

Tabla 4 Resultados variables continuas

Compromiso renal	Variable	Media	Desv estándar	Mediana	Rango intercuartílico	Mínimo	Máximo
sin compromiso	Edad (años)	8,1125	4,266424	7	5	1	17
	peso	39,77692	14,3369	43	19	11	74
	talla	145,2905	19,32136	150	23	88	172
	Tiempo de síntomas	8,6625	11,50118	3	11	0	60
	Tiempo dx	41,4625	30,4938	36	27	1	144
	Valor anas			1:8		1:4	1:320
	pH urinario	5,611111	0,7082283	5	1	5	7
	Proteinuria 24H	1,821429	1,709254	1.5	3.6	0.05	4.5

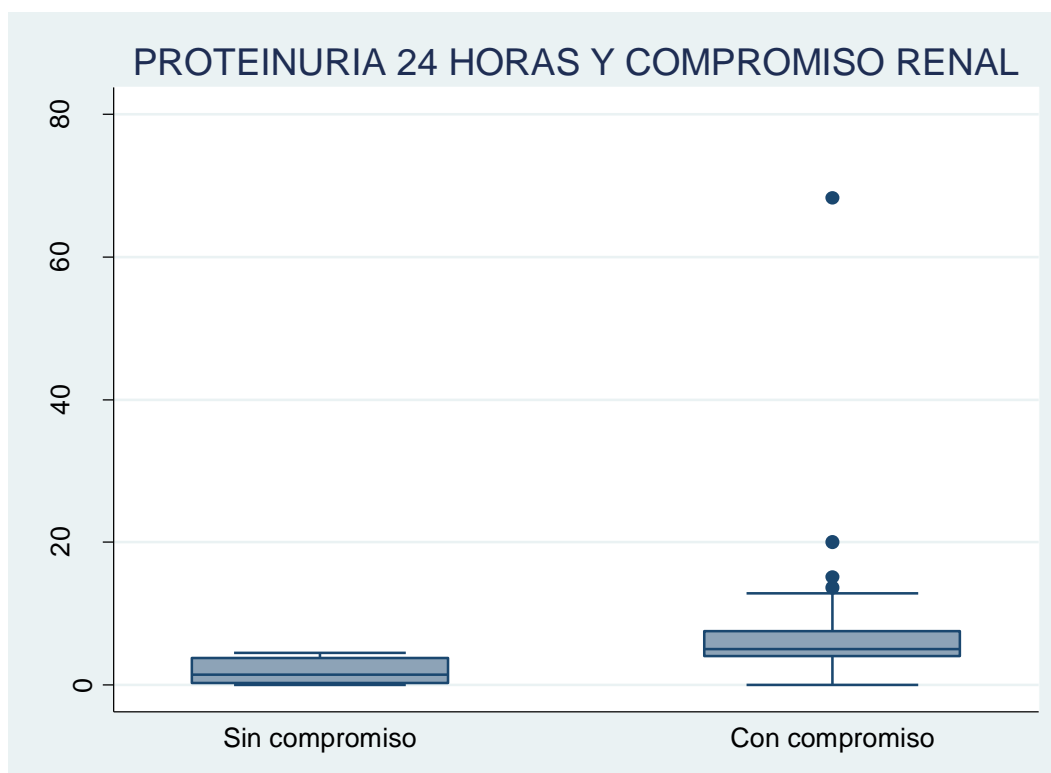
	Proteinuria						
	aislada	13,52308	6,94156	10.4	8,199999	4.9	27
	Creatinuria			174.3			
	aislada	175,95	85,3843	5	123.7	29.4	292.8
	Relación						
	prot/creat	0,1010526	0,0477138	0.09	0.06	0.03	0.2
	Creatinina	0,6282812	0,1446348	0.62	0.21	0.15	0.97
	Filtrado						
	glomerular	144,3475	43,80327	138	42.5	81	390
con compromiso	Edad (años)	8,085714	3,97323	8	5	2	17
	peso	41,35143	16,51611	43	22.7	11	76.5
	talla	143,2794	22,73803	150	23	82	170
	Tiempo de síntomas	8,6	9,465728	5	11	0	36
	Tiempo dx	31,94286	21,51189	27	26	1	96
							1:256
	Valor anas			1:80		1:8	0
	pH urinario	5,666667	0,7943251	5	1.5	5	7
	Proteinuria 24H	8,877043	13,86233	5.1	3.6	0.032	68.2
	Proteinuria aislada	15,45714	6,956258	13.4	10.3	8.7	28.7
	Creatinuria aislada	63,8	25,34664	64.2	36.4	22.3	90.9
	Relación prot/creat	0,412	0,6416296	0.24	0.09	0.04	2.7
	Creatinina	0,5927273	0,1717242	0.6	0.27	0.32	1
	Filtrado glomerular	148,9219	28,4248	142	31	102	210

Para las variables con distribución normal se aplicó la prueba t de Student y para las variables sin distribución normal se aplicó la prueba U-Mann Whitney. Para ambas pruebas se consideró un valor de alfa de 0.05.

Al comparar las variables continuas de edad, peso, talla entre los grupos con y sin compromiso renal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Con una mediana de edad para el primer grupo 7 años y de 8 años para el segundo. El tiempo de los síntomas previo a la realización del diagnóstico fue similar en ambos grupo con una mediana de 3 y 5 meses respectivamente, con un tiempo de enfermedad ya diagnosticada (tiempo de diagnóstico) algo mayor en el grupo sin compromiso renal con una mediana de 36 meses comparado con el grupo con compromiso renal con una mediana de 27 meses, sin que sea estadísticamente significativo.

La relación proteinuria / creatinuria muestra una diferencia estadísticamente significativa con una mediana de 0,09 (DE 0,0477138) en el grupo sin compromiso renal, es decir sin proteinuria y una mediana de 0,24 (DE 0,6416296) en el grupo con compromiso renal en el rango de proteinuria leve a moderada (0,2-2).Diferencia aun más llamativa en la variable de proteinuria de 24 horas con una mediana de 1,5 (DE 1,821429) en el grupo sin compromiso renal y de 5,1 (DE 8,877043).

Figura 9 *Proteinuria de 24 horas y compromiso renal*



No encontramos diferencias en la concentración urinaria medida por la densidad ni en la acidificación con un rango de pH urinario similar en ambos grupos. Y no encontramos disminución del filtrado glomerular en nuestra población, sin importar el grupo al que pertenecieran.

A continuación se presentan los resultados para las variables categóricas para los pacientes sin compromiso renal y con compromiso renal, con su respectiva prueba de comparación de proporciones

Tabla 5 *Resultados Variables categóricas en los grupos con y sin compromiso renal*

Variable	Sin compromiso renal		Con compromiso renal		Diferencia de proporciones		
	n	%	n	%	Z	Valor p	
Género	masculino	27	33.75	8	22.86	1,1681	0.2428
	femenino	53	66.25	27	77.14		
Tipo AIJ	sistémica	5	6.25	3	8.57	0.4502	0.6525
	oligoarticular	23	28.75	6	17.14	1,3189	0.1872
	poliarticular						
	FR(-)	31	38.75	13	37.14	0.1632	0.8704
	poliarticular						
	FR(+)	11	13.75	7	20	0.8488	0.396
	psoriásica	0	0	1	2.86	1.518	0.1289
	entesitis	8	10	4	11.43	0.2306	0.8176
	otro	2	2.5	1	2.86	0.1106	0.912
	Compromiso extra-articular	vascular	1	1.25	0	0	0.6643
pulmonar		0	0	0	0		
piel		1	1.25	0	0	0.6643	0.5065
ocular		7	8.75	1	2.86	1,1429	0.2531
endocrino		3	3.75	3	8.75	-1.07	0.2847
Factor reumatoideo	18	24.66	10	31.25	-0.7032	0.482	

ANAS		10	14.08	6	20	-0.744	0.4569
Medicamentos	prednisolona	44	55	31	88.57	-3.47	0.0005
						-	
	cloroquina	27	33.75	15	42.86	0.9333	0.3507
	metotrexate						
	oral	49	61.25	29	82.86	-2.28	0.0225
	metotrexate						
	iv	10	12.5	15	42.86	-3.63	0.0003
	sulfazalazina	3	3.75	0	0	1.16	0.2457
	etanercept	7	8.75	6	17.14	-1.31	0.1909
	infiximab	5	6.25	5	14.29	-1.41	0.1594
	naproxeno	52	65	21	60	0.5124	0.6084
	diclofenac	6	7.5	4	11.43	-0.688	0.4915
ibuprofen	2	2.5	1	2.86	-0.1106	0.912	
otro aine	2	2.5	1	2.86	-0.1106	0.912	

Encontramos una mayor proporción del género femenino en ambos grupos, sin y con compromiso renal. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto los subtipos de AIJ en los dos grupos, predominando en ambos el subtipo poliarticular factor reumatoideo negativo. Respecto al compromiso extraarticular encontramos un compromiso ocular en el grupo sin compromiso renal de 8,75 %, mayor al encontrado en el segundo grupo de 2,86 %, sin significado estadístico pero sí clínico.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de prednisolona, metotrexate oral y metotrexate intravenoso en los pacientes con compromiso renal en comparación con los pacientes sin compromiso renal.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con el uso de cloroquina, sulfazalazina, etanercept, infliximab, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno u otros AINES.

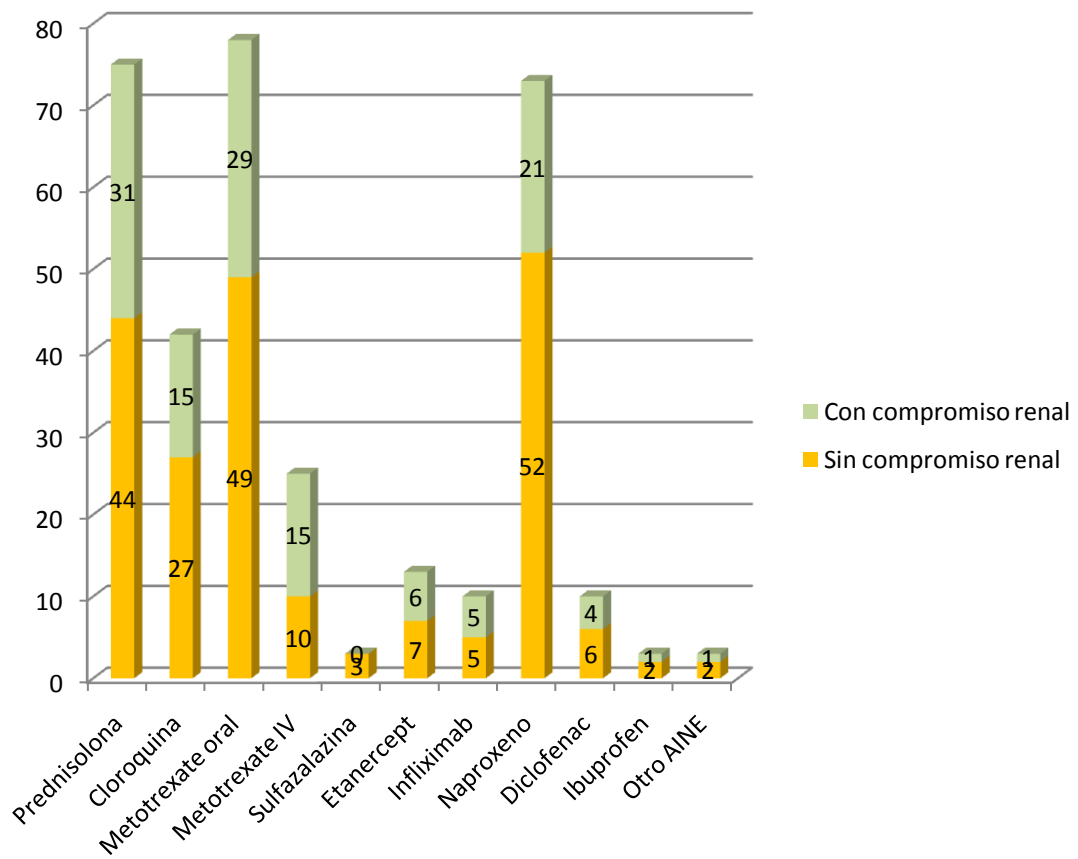
Al comparar el tiempo de uso de medicamentos entre los pacientes sin compromiso renal y con compromiso renal se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 6 *Tiempo de uso de medicamentos en los grupos con y sin compromiso renal*

	Sin compromiso renal				Con Compromiso renal				U-Mann Whitney		
	Mediana	Rango intercuar tilico	Mini mo	Máxi mo	Media na	Rango intercuartil co	Mini mo	Máxi mo	Z	Valor p	
Medicamen tos	prednisolona	3.5	11.5	0	120	12	18	0	48	-3.015	0.0026
	cloroquina	0	5.5	0	60	0	11	0	52	-0.898	0.3693
	metotrexate oral	5	19.5	0	72	8	11	0	47	-1.219	0.223
	metotrexate iv	0	0	0	18	0	10	0	20	-3.753	0.0002
	sulfazalazina	0	0	0	10	0	0	0	0	1.156	0.2478
	etanercept	0	0	0	46	0	0	0	18	-1.139	0.2548
	infiximab	0	0	0	8	0	0	0	10	-1.398	0.1622
	naproxeno	4.5	12	0	60	3	13	0	24	0.679	0.4971
	diclofenac	0	0	0	12	0	0	0	36	-0.966	0.3341
	ibuprofen	0	0	0	108	0	0	0	1	-0.088	0.9298
	otro aine	0	0	0	30	0	0	0	30	-1.471	0.1413

Se encontró un tiempo de uso significativamente mayor de prednisolona y metotrexate intravenoso en los pacientes con compromiso renal respecto a los pacientes sin compromiso renal. No se encontraron diferencias que fueran estadísticamente significativas en el tiempo de uso de los demás medicamentos, incluyendo AINES, en los pacientes con y sin compromiso renal.

Figura 10 *Uso de medicamento en los grupos con y sin compromiso renal*



Discusión

La artritis idiopática juvenil AIJ es la entidad más frecuente de las enfermedades reumatológicas en la infancia, con complicaciones articulares, oculares y hematológicas bien conocidas^{4,6}; sin embargo se considera que el compromiso renal es de baja ocurrencia, y en niños limitado al asociado a amiloidosis⁷, sin reporte en la literatura de la prevalencia global del mismo. En adultos se estima una prevalencia de amiloidosis secundaria a artritis reumatoidea del 5,8%¹⁴.

En los últimos 20 años encontramos algunos estudios al respecto de compromiso renal. Siendo la mayoría de ellos reportes de casos, sin poder establecer la prevalencia de este compromiso en AIJ o asociaciones claras con el subtipo o uso de medicamentos^{9,10}.

En nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de AIJ en el género femenino, similar a lo descrito por la literatura¹. Con predominio del tipo poliarticular factor reumatoideo negativo, seguido del tipo oligoarticular y tipo poliarticular factor reumatoideo positivo. Con una presentación menor de las demás categorías.

En cuanto al compromiso extraarticular fuera del renal encontramos que el ocular es el compromiso más frecuente de 6,97% , algo menor al reportado por la literatura de 13 al 34%⁴.

Respecto a nuestro objetivo principal de describir el compromiso renal en pacientes con AIJ, encontramos una prevalencia del mismo para esta población de 30.43%, según los criterios establecidos en este estudio como compromiso renal. No hay en la literatura reporte de la prevalencia global de compromiso renal en estos pacientes.

Al comparar las variables de edad, peso, talla, tiempo de síntomas y tiempo de diagnóstico entre los grupos con y sin compromiso renal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No pudimos describir de manera adecuada la presencia de hipercalciuria ya que se evaluó en solo seis de los pacientes. Aunque no encontramos alteración del filtrado glomerular en nuestra población, sin importar el grupo al que pertenecieran, no podemos asegurar que no hubo compromiso de la función renal pues no encontramos reportes de creatinina sérica en la totalidad de los pacientes con reportes de proteinuria.

En cuanto a lo reportado en el uroanálisis, el rango de pH urinario fue similar en ambos grupos. Se hallaron otras alteraciones en el uroanálisis como leucocituria que podría indicar inflamación, hematuria que apoyaría la recomendación de tamizaje sugerida por Amorín y Kasapcopur en sus reportes de casos^{11,12}. Glucosuria y cilindruria se presentaron en una proporción muy baja.

Se observó proteinuria leve a moderada en 66,67% de los pacientes a los que se les evaluó este parámetro, requiriendo biopsia renal en tres de ellos por presentar proteinuria persistente encontrándose como hallazgo histológico nefropatía de cambios mínimos en los tres casos. No se evidenció nefropatía membranosa o glomerulonefritis mesangial y semilunar reportadas en la literatura^{7, 8,9}. Este resultado cuestiona el papel de la biopsia renal en los pacientes con AIJ y proteinuria persistente ya que con los hallazgos histológicos encontrados en el estudio actual no cambia la intervención nefroprotectora y como autores de este trabajo sugerimos realizar el seguimiento de este grupo de niños con solo uroanálisis.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de prednisolona, metotrexate oral y metotrexate intravenoso en los pacientes con compromiso renal en comparación con los pacientes sin compromiso renal, y en el tiempo de uso de dos de estos medicamentos (prednisolona y metotrexate endovenoso), sin que esto represente una asociación causal. Se conoce que el metotrexate produce un metabolito (7-hidroxi-metotrexato) que precipita a pH ácido de orina que explica su nefrotoxicidad¹⁵.

No se obtuvieron diferencias que fueran estadísticamente significativas en el uso y el tiempo de uso de los demás medicamentos, incluyendo AINES, en los pacientes con y sin compromiso renal apoyando a Kamburog quien reportó seguridad del uso de AINEs en estos pacientes¹⁰. sin embargo, pueden ser necesarios estudios prospectivos analíticos con mayor cantidad de pacientes y realizados con este objetivo para determinar si existe alguna asociación entre uso de aines y compromiso renal en pacientes con AIJ. Al ser este un estudio de carácter descriptivo puede ser limitado para establecer la existencia de esta asociación.

Siendo el uroanálisis la prueba de compromiso renal más realizada en esta población, encontramos un sesgo de evaluación diferencial ya que no se realizó la misma prueba a todos los pacientes. Además informamos un sesgo de selección al ser una población específica de una sola

institución de salud. Sin embargo por ser el primer estudio latinoamericano descriptivo en esta área aporta un conocimiento nuevo y es un punto de partida para estudios prospectivos futuros.

Este estudio descriptivo no permite establecer inferencia causal entre los factores presuntamente asociados con compromiso renal, ni establecer temporalidad entre los factores como actividad de la enfermedad, subtipo y el compromiso renal. Pero también al ser descriptivo sin intervenciones específicas en busca de un resultado no representa conflictos éticos y sirve para generar recomendaciones e hipótesis para futuras investigaciones.

Como autores del estudio sugerimos la realización del uroanálisis en el seguimiento de los pacientes con AIJ, por ser una prueba accesible, económica y que permite evaluar la capacidad de concentración, acidificación y detectar oportunamente la presencia de proteinuria.

Conclusiones

1. Encontramos mayor prevalencia de AIJ en el género femenino. No encontramos relación entre la edad, género, peso, talla, tiempo de síntomas y tiempo de diagnóstico y compromiso renal.
2. Respecto al compromiso extraarticular, fuera del renal encontramos una mayor prevalencia en compromiso ocular.
3. El compromiso renal dado por proteinuria y hematuria si representa una complicación importante y no tan infrecuente en los pacientes que padecen AIJ. En la población estudiada encontramos una prevalencia de compromiso renal del 30%.
4. Se observó una mayor prevalencia de compromiso renal en los pacientes con AIJ coque usaron prednisolona y metotrexate endovenoso, sin que esto represente una asociación causal.
5. No se encontró una relación importante entre el uso de AINES y compromiso renal.
6. El uroanálisis es una prueba accesible y económica que permite la monitorización de la función renal en pacientes con entidades crónicas como AIJ.

Implicaciones para la práctica

1. Es necesario la realización de un estudio prospectivo en pacientes con AIJ que permita establecer la asociación de los factores que se crean predisponentes en el compromiso renal de estos pacientes
2. Se requiere un estudio prospectivo que aclare el beneficio real de una prueba de tamizaje de compromiso renal en niños con diagnóstico de AIJ permitiendo una intervención renoprotectora oportuna.
3. Se debe individualizar la realización de biopsia renal en los pacientes con AIJ y proteinuria leve persistente.

Referencias

1. Schneider, R, Passo, M. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 28 (2002) 503–530
2. Gámir, M , Morcillo, M. Diagnóstico y clasificación. *An Pediatr Contin* 2004;2(1):1-5
3. González, E. Nueva denominación y nueva clasificación de la artritis crónica juvenil (ACJ) ¿Por qué? . Xiv Congreso De La SEPEAP (Sociedad española de pediatría extrahospitalaria y atención primaria) Sevilla. octubre, 2000 .
4. Espada, G. *Juvenil idiopathic arthritis. Part 1: Diagnosis, pathogenesis and clinical manifestations.* Arch. argent. pediatr. v.107 n.5 Buenos Aires sep./oct. 2009
5. Vela, J, Galán, A, Fernández, E, Romera, M, Torres, J. Anterior Uveitis And Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arch Soc Esp Oftalmol* v.78 n.10 Madrid oct. 2003.
6. Malagon, Cl. Artritis reumatoide juvenil. Grupos de alto riesgo .Revista De Reumatología
7. Bandin, F, Merhenberger, M. Steroid-responsive nephrotic syndrome in a child with juvenile idiopathic arthritis
8. Suzuki, K, Tanaka, H. Therapy-related membranous nephropathy in juvenile idiopathic arthritis with Turner syndrome. *Pediatrics International* (2004 :377–379)
9. Foster, B, Duffy, C, Sharma, A. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol* (1998) 12: 113±116

10. Kamburog,A, Sever,L, Kasapopur ,L. Albuminuria and tubular markers in juvenile idiopathic arthritis.Pediatr Nephrol (2005) 20:154–158
11. Garcia, J, Merino ,R, Mendez, M, Martinez, D. Microproteinuria in juvenile chronic arthritis. Pediatric Rheumatology, Helsinki, Finland, p 63
12. Amorín ,B, Martínez, L. Hematuria e hipercalciuria: Una forma excepcional de presentación de la artritis reumatoidea juvenil. Arch Pediatr Urug 2007; 78(4): 287-294
13. Kasapcopur, O. Hipercalciuria and hematuria en ARJ. J rheumatol (1998)25: 993-996
14. Grateau, G. Musculoskeletal disorders in secondary amyloidosis and hereditary fevers. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:929–944
15. Rang, H, Dale, M. Farmacología. Gea concultoría editorial. Pag 726. España, 2008.

Anexo 1. Formato de recolección de datos

TIPO DE DATOS	NOMBRE DE VARIABLE	
Generales	Nombres	Nombres del paciente
	Apellidos	Apellidos del paciente
	Genero	0: femenino, 1: masculino
	Edad	Edad en meses
	Fnacimiento	dd/mm/aa
	Peso	Peso en kg
	Talla	Talla en cm
AIJ	Aijtipo	1. sistémica, 2. oligoartritis, 3. poliartritis FR neg, 4. poliartritis FR pos, 5. psoriasica, 6. entesitis, 7. otras
	Tiemposintomas	tiempo en meses de síntomas al momento del diagnóstico
	Tiempodx	tiempo en meses desde el diagnóstico de AIJ
	Vascular	0. no, 1. si
	Pulmonar	0. no, 1. si
	Piel	0. no, 1. si
	Ocular	0. no, 1. si
	Renal	0. no, 1. si
	Endocrino	0. no, 1. si
	Otro	0. no, 1. si
	Cualotro	especificar cual otro compromiso
	Freumatoideo	0. negativo, 1. positivo
	Anas	0. negativo, 1. positivo
	Valoranas	valor de dilución de anas
RENAL	Densurin	valor de densidad urinaria
	Phurin	valor de ph urinario
	Leucocituria	0: 0-5 por campo, 1: 5-10xc, 2: 11-15xc, 3: mayor 15xc
	Proteinuriadia	0: ausencia, 1: moderada (4-40mg/m ²), 2: severa (>40mg/m ²)
	Valorprotein	valor proteinuria (en mg/m ² sc/dia)
	Proteinuaisla	valor proteinuria en muestra aislada
	Creatinuria	valor de creatinina en muestra aislada en orina
	Protcreat	relación proteinuria/creatinuria
	Hematuria	0. no, 1. si
	Cilindruria	0. no, 1. si
	Glucosuria	0. no, 1. si
	Creatinina	valor de creatinina sérica
	Filtglomerular	filtración glomerular en ml/min/1.73m ²
	Hiper calciuria	0. no, 1. si
	Biopsia	0. no, 1. si
	Biopsiareult	0: normal, 1: cambios mínimos, 2: esclerosis focal y seg, 3: mesangial (progresiva)
	Ecorenal	0. no, 1. si
	Ecoresult	0: normal, 1: anormal
	Ecoobservacion	si es necesario, escribir observación de la ecografía
Rinonder	0: normal, 2: pequeño, 3: grande (Fórmula de Hodson)	

	Rinondercm	tamaño riñón derecho en cm
	Rinonizq	0: normal, 2: pequeño, 3: grande (Fórmula de Hodson)
	Rinonizqcm	tamaño riñón izquierdo en cm
OTROS LABORATORIOS	Colesterol	valor colesterol sérico
	Colnormal	0. no, 1. si
	Triglicéridos	valor triglicéridos
	Tgnormal	0. no, 1. si
	Falcalina	valor fosfatasa alcalina
	Falcnormal	0. no, 1. si
	Pth	valor pth
	Pthnormal	0. no, 1. si
	Dexalubar	desviacion estandar en el resultado de dexa lumbar dexa lumbar. 0: normal, mayor a -2DE.
	Dexanormal	1: anormal, menor a -2DE
	Calciovalor	valor calcio sérico
	Calcio	0: normal, 1: aumentado, 2: disminuido
	Magnesiovalor	valor magnesio sérico
	Magnesio	0: normal, 1: aumentado, 2: disminuido
	Fosforovalor	valor fosforo sérico
	Fosforo	0: normal, 1: aumentado, 2: disminuido
	Vitdvalor	valor vitamina d
	Vitd	0: normal, 1: aumentado, 2: disminuido
INFECCIOSO	Igmcmv	0: negativo, 1: positivo
	Iggcmv	0: negativo, 1: positivo
	Igmtotox	0: negativo, 1: positivo
	Iggtoxo	0: negativo, 1: positivo
	Herpes	0: negativo, 1: positivo
	Vih	0: negativo, 1: positivo
	Hepa	0: negativo, 1: positivo
	Hepbac	0: negativo, 1: positivo
	Hepbags	0: negativo, 1: positivo
	Hepc	0: negativo, 1: positivo
MEDICAMENTOS	Prednisolona	0. no, 1. si
	Tiempopred	tiempo en meses de uso de prednisolona
	Usopredact	0. no, 1. si
	Cloroquina	0. no, 1. si
	Tiempocloroq	tiempo en meses de uso de cloroquina
	Usocloract	0. no, 1. si
	Metotrexoral	0. no, 1. si
	Tiempometoral	tiempo en meses de uso de metotrexate oral
	Usometact	0. no, 1. si
	Metotrexiv	0. no, 1. si
	Tiempometiv	tiempo en meses de uso de metotrexate iv
	Usometivact	0. no, 1. si
	Sulfazalazina	0. no, 1. si
	Tiemposulfaz	tiempo en meses de uso de sulfazalazina

Usosulfazact	0. no, 1. si
Etanercept	0. no, 1. si
Tiempoetanerc	tiempo en meses de uso de etanercept
Usotaneract	0. no, 1. si
Infliximab	0. no, 1. si
Tiempoinflix	tiempo en meses de uso de infliximab
Usoinflixact	0. no, 1. si
Naproxeno	0. no, 1. si
Tiempnaprox	tiempo en meses de uso de naproxeno
Usonaproxact	0. no, 1. si
Diclofenac	0. no, 1. si
Tiempodiclof	tiempo en meses de uso de diclofenac
Usodiclofact	0. no, 1. si
Ibuprofen	0. no, 1. si
Tiempoibup	tiempo en meses de uso de ibuprofen
Usuibupact	0. no, 1. si
Otroaine	0. no, 1. si
Cualotroaine	especificar cual otro aine
Tiempootroaine	tiempo en meses de uso de otro aine
Levotirox	0. no, 1. si
Amitriptilina	0. no, 1. si
Tramadol	0. no, 1. si
Calcio	0. no, 1. si
Calcitriol	0. no, 1. si
Alendronato	0. no, 1. si
Otromed	0. no, 1. si
Cualotromed	especificar cual otro medicamento
Tiempootromed	tiempo en meses de otro medicamento