



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Tesis Doctoral

Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad

Neus Alicia Quilis Martí

Director/a de la tesis

Dr. D. / Rubén José Francés Guarinós

Codirector/a de la tesis

Dr. D. / Mariano Nicolás Andrés Collado

Universidad Miguel Hernández de Elche



La presente Tesis Doctoral, titulada **“Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad”**, se presenta bajo la modalidad de **tesis convencional con el/los siguiente/s indicios de calidad:**

(Referenciar los artículos/publicaciones/libros/capítulos de libro/...)

- Peripheral blood regulatory T cells and disease activity, quality of life, and outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis

Neus Quilis, Pablo Mesa del Castillo Bermejo, Paula Boix, Oriol Juanola, Pilar Bernabeu, Rubén Francés, Mariano Andrés.

Pediatr Rheumatol Online J. 2024 Aug 1;22(1):69. doi: 10.1186/s12969-024-01006x

PMID: 39090751 PMCID: [PMC11293029](#)





El Dr. D. *Rubén José Francés Guarinós*, director/a, y el Dr. D. *Mariano Nicolás Andrés Collado*, codirector/a de la tesis doctoral titulada **“Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad.”**

INFORMA/N:

Que D./Dña. *Neus Alicia Quilis Martí* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Alicante



Director/a de la tesis

Dr. D. Rubén José Francés Guarinos

Codirector/a de la tesis

Dr. D. Mariano Nicolás Andrés Collado



La Dra. Dña. *Maria del Mar Masiá Canuto*, Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que D./Dña. *“Neus Alicia Quilis Martí”* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante.



Profa. Dra. Dña. *Mar Masiá Canuto*

Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y



Financiación

El presente trabajo ha contado con la siguiente financiación:

- Beca de Ayuda a la Investigación en Reumatología de la Sociedad Valenciana de Reumatología (2019)
- Ayuda para el Apoyo y Fomento de la Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria de Alicante (ISABIAL), VIII convocatoria (2021).



ÍNDICE

I.	Introducción:	8
	1. Artritis Idiopática Juvenil	8
1.1	Definición y epidemiología	8
1.2	Criterios de clasificación	8
1.3	Etiología y etiopatogenia	12
1.4	Clínica	15
1.4.1	Manifestaciones articulares y musculoesqueléticas	15
1.4.2	Manifestaciones extrarticulares	16
1.4.3	Complicaciones	19
1.4.4	Características principales de los diferentes subtipos	21
1.5	Métodos de evaluación clínica	25
1.5.1	Evaluación de la actividad articular	25
1.5.2	Evaluación de la actividad ocular	29
1.5.3	Evaluación del daño articular establecido	30
1.5.4	Evaluación de respuesta al tratamiento	30
1.5.5	Evaluación de la capacidad funcional y calidad de vida	31
1.6	Tratamiento	34
1.6.1	Tratamiento no farmacológico	34
1.6.2	Tratamiento farmacológico	35
1.7	Pronóstico	42
2)	Sistema Inmunológico	44
2.1	Definición, tipos de respuesta y aspectos básicos	44

2.2	Linfocitos T cooperadores	48
2.3	Linfocitos T reguladores	51
3)	Implicación del sistema inmunológico en las enfermedades autoinmunes y en la fisiopatología de la Artritis Idiopática Juvenil	55
3.1	Respuesta reguladora y Artritis Idiopática Juvenil	59
II.	Justificación	60
III.	Hipótesis	61
IV.	Objetivos	62
V.	Métodos	63
1.	Tipo de estudio	63
2.	Población de estudio y criterios de selección	63
3.	Muestreo	63
4.	Variables del estudio	64
4.1	Variable principal	64
4.2	Variables secundarias	64
4.2.1	Visita basal	64
4.2.2	Seguimiento	66
5.	Procedimientos	67
6.	Aspectos éticos	69
7.	Aspectos estadísticos	70
7.1	Tamaño muestral	70
7.2	Análisis estadístico	70
8.	Duración del estudio	72
9.	Memoria económica	73

VI.	Resultados	74
1.	Participación y flujo de pacientes	74
2.	Características basales de los pacientes	74
2.1	Niveles basales de linfocitos T y sus citocinas relacionadas	76
3.	Asociación entre T reguladores y variables de interés	77
3.1	Asociación entre T reguladores y subtipo de Artritis Idiopática	
	Juvenil	77
3.2	Asociación entre T reguladores y actividad de la enfermedad	79
3.3	Asociación entre T reguladores y marcadores séricos de	
	Inflamación	80
3.4	Asociación entre T reguladores y tratamientos	81
3.5	Asociación entre T reguladores y otras variables	82
4.	Linfocitos T reguladores y su implicación en el seguimiento	84
VII.	Discusión	86
VIII.	Conclusiones	93
IX.	Bibliografía	94

Anexos

Anexo 1: Cuestionario JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report)

Anexo 2: Índice JADI (Juvenile Arthritis Damage Index)

Anexo 3: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

3.1 Consentimiento informado para padres o tutores legales de menores de 12 años

3.2 Consentimiento informado para pacientes a partir de 12 años.

Anexo 4: Hoja de recogida de datos

Anexo 5: Aprobación del estudio por los organismos competentes

5.1 Aprobación por el comité ético del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
(Murcia)

5.2 Aprobación por el comité ético del Hospital General Universitario Dr. Balmis
(Alicante)

5.3 Certificado de la oficina de investigación responsable de la Universidad Miguel
Hernández

Listado de abreviaturas

ACR: American Rheumatism Association

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ANA: Anticuerpos antinucleares

Anti CCP: anti-péptido citrulinado

AR: Artritis Reumatoide

ARE: Artritis Relacionada con Entesitis

EMA: European Medicines Agency

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escala Visual Analógica

FAME: Fármaco modificador de enfermedad

FDA: Food and Drug Administration

FR: Factor Reumatoide

GC: Glucocorticoides

GWAS: genome-wide association studies

HLA: Human Leukocyte Antigen

IFN- γ : Interferón gamma

IFP: Interfalángicas proximales

IL: Interleucina

ILAR: International League of Associations of Rheumatology

IFN γ : Interferón gamma

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score

JADI: Juvenile Arthritis Damage

JAMAR: Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report

LDH: Lactato Deshidrogenasa

MCF: Metacarpofalángicas

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

OR: Odds Ratio

PCR: Proteína C reactiva

PRCSG: Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group

PRINTO: Pediatric Rheumatology International Trial Organisation

PRO: patient reported outcomes

SUN: Standardisation of Uveitis Nomenclature

TNF- α : Factor de necrosis tumoral - alpha

T reg: T regulador

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

Listado de tablas

Tabla 1	Subtipos de AIJ según clasificaciones.	Página 9
Tabla 2	Principales diferencias entre clasificaciones.	Página 10
Tabla 3	Subtipos de AIJ según ILAR. Definición y criterios de exclusión.	Página 11
Tabla 4	Diferencias entre la clasificación de AIJ psoriásica ILAR y Vancouver.	Página 24
Tabla 5	Criterios de remisión de Wallace.	Página 26
Tabla 6	Variables del índice compuesto JADAS.	Página 26
Tabla 7	Cálculo del índice JADAS y puntuación.	Página 28
Tabla 8	Puntos de corte de actividad según JADAS.	Página 29
Tabla 9	Descripción del índice multidimensional JAMAR.	Página 33
Tabla 10	Características principales de la respuesta inmune adaptativa.	Página 46
Tabla 11	Clases de linfocitos.	Página 48
Tabla 12	Estudios previos que evalúan la respuesta reguladora en AIJ.	Página 59
Tabla 13	Características basales de los pacientes incluidos.	Página 75
Tabla 14	Estado basal de los pacientes (actividad, calidad de vida y daño establecido).	Página 76
Tabla 15	Niveles basales de linfocitos T y citocinas estudiadas.	Página 77
Tabla 16	Asociación entre linfocitos T y citocinas con los subtipos de AIJ.	Página 78
Tabla 17	Asociación entre linfocitos T y actividad de la enfermedad.	Página 79
Tabla 18	Asociación entre citocinas y actividad de la enfermedad.	Página 80
Tabla 19	Asociación entre marcadores séricos de inflamación con linfocitos T y citocinas.	Página 81
Tabla 20	Asociación entre tratamientos y linfocitos T y citocinas.	Página 81
Tabla 21	Asociación entre JADI-A y JADI-E con linfocitos T y citocinas.	Página 82
Tabla 22	Asociación entre variables continuas del JAMAR y los Treg, Th1, Th2.	Página 83
Tabla 23	Asociación entre variables categóricas del JAMAR y los Treg, Th1 y Th2 y citocinas estudiadas.	Página 83
Tabla 24	Asociación entre variables categóricas del JAMAR y las citocinas (pg/ml) estudiadas.	Página 84
Tabla 25	Asociación entre niveles basales de linfocitos T y citocinas con cambios en el tratamiento durante el seguimiento.	Página 85

Listado de figuras

Figura 1	Diferenciación del linfocito naïve en Th1, Th2 y Th17.	Página 54
Figura 2	Mecanismos de autoinmunidad.	Página 58
Figura 3	Detección de los linfocitos Treg, Th1 y Th2 en sangre periférica de los pacientes.	Página 68
Figura 4	Procedimientos del estudio.	Página 69
Figura 5	Flujo de pacientes.	Página 74
Figura 6	Distribución de los linfocitos Treg en función de la categoría de AIJ.	Página 77

Resumen

El objetivo del presente trabajo es medir el nivel de linfocitos T reguladores (Treg) en sangre periférica de niños con AIJ y analizar su asociación con la actividad de la enfermedad, calidad de vida, necesidad de ajuste de tratamiento y hospitalización. Nuestro trabajo consta de dos fases, una transversal y una prospectiva, que ha incluido pacientes consecutivos con diagnóstico de AIJ. Nuestras variables independientes fueron el nivel de Treg, Th1, Th2 y citocinas en sangre periférica, y nuestras variables dependientes en la fase transversal fueron el subtipo de AIJ, nivel de actividad y los desenlaces reportados por el paciente. Para evaluar su asociación hemos empleado el coeficiente de correlación de Spearman y la U de Mann-Whitney. En la fase prospectiva hemos analizado la probabilidad de ajuste de tratamiento y hospitalización debido a la enfermedad en función del nivel basal de Treg, empleando para ello la regresión de Cox. Nuestro trabajo ha incluido 87 pacientes, con una mediana de edad de 11 años y siendo niñas el 63,2%. El nivel de Treg no se asoció con la mayoría de las variables de interés. Sin embargo, encontramos que un nivel más elevado de Treg se asoció con valores más bajos de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y con una mejor percepción subjetiva de la situación y curso de la enfermedad; mientras que niveles más elevados de IL-10 and TGF- β se asociaron con niveles más bajos de VSG, menos dolor y mejor percepción subjetiva del estado de la enfermedad. No encontramos asociación entre las Treg y las variables de seguimiento analizadas. Nuestros resultados sugieren que un nivel más elevado de Treg en sangre periférica de pacientes con AIJ podrían relacionarse con menor actividad de la enfermedad y mejor calidad de vida percibida por los pacientes. Sin embargo, no hemos podido demostrar su relación con la progresión de enfermedad.

I) Introducción

1. Artritis Idiopática Juvenil

1.1 Definición y epidemiología

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una entidad heterogénea que engloba diferentes subtipos de artritis crónicas en la edad infantil, con diferente evolución y pronóstico. Para su diagnóstico se requieren tres condiciones (1): Artritis persistente durante más de 6 semanas, inicio antes de los 16 años y excluir otras condiciones asociadas o causantes de artritis como infecciosas, traumáticas o neoplásicas.

Los datos epidemiológicos de la AIJ son variables, en función del área geográfica analizada y otras cuestiones metodológicas empleadas como por ejemplo las categorías estudiadas y definición de caso. La prevalencia e incidencia de AIJ estimada en Europa según una revisión sistemática publicada en 2014 oscila entre 3,8 – 400 /100.000 niños y 1,6-23 /100.000 niños respectivamente, siendo más frecuente la forma oligoarticular y predominio en el sexo femenino (2,3). En España no disponemos en la actualidad de datos epidemiológicos sobre AIJ; sin embargo un estudio realizado en Cataluña en 2010 mostró una incidencia y prevalencia de 6,86 casos y 40,02 casos por 100.000 habitantes respectivamente (4), mientras que otro realizado en Asturias determinó una incidencia de 3,5/100.000 menores de 16 años y prevalencia de 51,4/100.000 habitantes año (5).

1.2 Criterios de clasificación.

Los dos primeros criterios de clasificación de la AIJ datan de los años 70 y fueron clave para homogeneizar la investigación en esta patología, permitiendo avanzar en su conocimiento y manejo:

- Clasificación propuesta por la American Rheumatism Association, en la que la actual AIJ se denominaba Artritis Reumatoide Juvenil y diferenciaba tres subtipos (6). Fue empleada en América.
- Clasificación europea propuesta por EULAR (European League Against Rheumatism) en la que se empleaba el término Artritis Crónica Juvenil y englobaba seis tipos de artritis (7).

Si bien ambos términos fueron utilizados como sinónimos no son equivalentes, y la heterogeneidad resultante dificultaba la realización de estudios multicéntricos. Por ello, en los años 90 la International League of Associations of Rheumatology (ILAR) creó un Grupo de Trabajo de Criterios de Clasificación (8) con el fin de emitir unos criterios unificados que facilitaran la investigación en AIJ. Fue en la conferencia de Edmonton de 2001 cuando el término Artritis Idiopática Juvenil es acuñado por consenso (1), obteniéndose una clasificación y nomenclatura común que sigue vigente en la actualidad y ha sido validada en distintos países, incluido España (9). Las principales características y diferencias de estas tres clasificaciones las detallamos en la **tabla 1 y 2**.

Tabla 1. Subtipos de AIJ según clasificaciones		
ACR 1977	EULAR 1978	ILAR 1997
Artritis Reumatoide Juvenil	Artritis Crónica Juvenil	Artritis Idiopática Juvenil
Sistémica	Sistémica	Sistémica
Pauciarticular	Pauciarticular	Oligoarticular
Poliarticular	Poliarticular	Poliarticular FR negativo
	Artritis Reumatoide Juvenil	Poliarticular FR positivo
	Artritis Juvenil Psoriásica	Psoriásica
	Espondilitis Juvenil	Artritis – entesitis
		Indiferenciada

ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; ILAR: International League of Associations of Rheumatology FR: Factor reumatoide

Tabla 2. Principales diferencias entre clasificaciones			
	ACR (1977)	EULAR (1978)	ILAR (1997)
Número de subtipos	3	6	7
Edad debut	< 16 años	< 16 años	< 16 años
Duración artritis	≥ 6 semanas	≥ 3 meses	≥ 6 semanas
Incluye Aps y EA juvenil	No	Sí	Sí
Exclusión otras causas	Sí	Sí	Sí

APs: Artritis psoriásica; EA: Espondilitis anquilosante; ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; ILAR: International League of Associations of Rheumatology

La clasificación ILAR se basa en los síntomas que acontecen en los primeros 6 meses de enfermedad, y en ella hemos basado la identificación de pacientes para el presente trabajo. Describimos los subtipos de AIJ en la **tabla 3**.

Conseguir una nomenclatura común facilitó el desarrollo de estudios y ensayos clínicos que han sido clave para avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia y tratamiento de la AIJ. A pesar de unificar criterios, la AIJ sigue siendo una enfermedad heterogénea desde un punto de vista fisiopatológico, clínico y pronóstico (10–12). La clasificación ILAR se basa en criterios derivados de consenso en función del número de articulaciones afectadas, hallazgos extraarticulares (psoriasis o sistémicos) y el FR como único dato analítico; sin tener en cuenta otros datos genéticos y moleculares de los que disponemos actualmente (10–14). Por ello, en 2019 se publicó un consenso de expertos que propone reclasificar la AIJ y que deberá ser aprobada y validada en los próximos años (15).

Tabla 3. Subtipos de AIJ según ILAR. Definición y criterios de exclusión		
Subtipo	Definición	Exclusión
Sistémica	Artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida por fiebre, de al menos dos semanas de duración, que se documenta a diario durante al menos 3 días, acompañada de uno o más de los siguientes hallazgos: exantema eritematoso evanescente, linfadenopatía generalizada, serositis y hepatomegalia y/o esplenomegalia.	a, b, c, d
Oligoarticular	Artritis que afecta entre una y cuatro articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Existen dos subtipos: Oligoartritis persistente (no afecta a más de 4 articulaciones en la evolución) y oligoartritis extendida (afecta a más de 4 articulaciones tras los primeros 6 meses).	a, b, c, d, e
Poliarticular Factor Reumatoide (FR) positivo	Artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. El FR debe ser positivo en al menos dos determinaciones, separadas 3 meses entre sí, en los 6 primeros meses de enfermedad.	a, b, c, e
Poliarticular Factor Reumatoide negativo	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. El FR es negativo.	a, b, c, d, e
Psoriásica	Artritis y psoriasis, o bien artritis y al menos 2 de los siguientes: dactilitis, piqueteado ungueal (<i>pitting</i>) u onicolisis, y psoriasis en familiar de primer grado	b, c, d, e
Artritis – Entesitis (ARE)	Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes: presencia o historia de dolor sacroiliaco y/o dolor lumbosacro inflamatorio, HLA B27 positivo, artritis en paciente varón mayor de 6 años, uveítis anterior aguda y antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en familiar de primer grado	a, d, e
Indiferenciada	Artritis que no cumple criterios de ninguna categoría o que los cumple en dos o más de las mismas.	

ILAR: International League of Associations of Rheumatology; FR: Factor reumatoide; HLA: Human Leukocyte Antigen; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. Criterios de exclusión: a) psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado; b) artritis de inicio en un paciente mayor de 6 años, varón y con HLAB27 positivo; c) historia personal o familiar (pariente de primer grado) de espondilitis anquilosante, AIJ – ARE, sacroilitis con EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda; d) presencia de FR IgM en al menos dos determinaciones separadas 3 meses entre sí; e) presencia de AIJ sistémica en el paciente.

1.3 Etiología y etiopatogenia

La etiología de la AIJ sigue siendo desconocida. Se postula que sea consecuencia de la interacción de distintos factores ambientales en un individuo genéticamente predispuesto, generando una alteración en el balance entre las células reguladoras y efectoras del sistema inmunológico.

Respecto a los *factores genéticos*, conviene mencionar que en la mayoría de los estudios genéticos realizados se limitan a las formas oligoarticular y poliarticular FR negativo o bien engloban todos los subtipos salvo la sistémica y, por tanto, puede existir un sesgo en la caracterización de los distintos subtipos de la enfermedad. La mayor parte de los progresos se han conseguido gracias a estudios de asociación genética (genome-wide association studies, GWAS), y los factores de riesgo genéticos incluyen genes tanto del complejo HLA en el cromosoma 6 como no – HLA. Los genes del sistema HLA son el factor de susceptibilidad más importante pero sólo explican alrededor de un 10% del riesgo genético. Respecto al HLA de clase I, se ha reconocido la implicación del HLA A2 y HLA B27 en formas oligoarticular extendida y AIJ-ARE respectivamente (16–18). En cuanto al HLA de clase II algunos estudios han encontrado asociación entre alelos del HLA-DRB1*04 y la AIJ poliarticular FR positivo, al igual que en la AR del adulto (19,20). Otros alelos implicados en AIJ serían el HLA-DRB1*08, HLA-DRB*11 y HLA-DRB*13, sobre todo con las formas oligoarticular y poliarticular FR negativo (20,21). Estos genes codifican proteínas implicadas en la presentación de antígenos a los linfocitos T, sugiriendo la afectación de la inmunidad adaptativa en la AIJ. Los genes no-HLA contribuyen sobre todo a base de polimorfismos de bajo riesgo, y aunque han sido descritos muchos de ellos gracias a los GWAS sólo unos pocos han sido confirmados. Hasta la fecha se han descrito alrededor de 30 loci que confieren susceptibilidad para padecer AIJ en regiones

no-HLA, pero con Odds Ratio modestas. Los mejor caracterizados son los genes PTPN22, STAT4 y PTPN2 (22–25). Estudios realizados en los últimos años han conseguido relacionar los polimorfismos en ERAP1 y IL23R con la AIJ-ARE y la AIJ psoriásica respectivamente (26,27).

Respecto a los *factores ambientales*, algunos han sido estudiados, pero no existen conclusiones robustas al respecto. Algunas infecciones virales, como el parvovirus B19 o virus de Epstein Barr, o bacterianas como el *Mycoplasma pneumoniae* y *Streptococo* grupo A han sido postulados como desencadenante para el desarrollo de AIJ (28–34). Además de los agentes infecciosos, otros factores como la lactancia materna, nacimiento por cesárea o exposición a antibioterapia han sido estudiados como posibles factores etiológicos en AIJ. Algunos trabajos encuentran que la lactancia materna y el tener un hermano afecto podrían ser factores protectores, mientras que agentes infecciosos, parto por cesárea y exposición a antibioterapia podrían contribuir al desarrollo de AIJ; si bien los datos proceden de pequeños estudios observacionales y de calidad variable (35). Una revisión sistemática reciente evaluó 39 estudios y un total de 66 factores ambientales analizados, encontrando un aumento del riesgo en pacientes nacidos por cesárea (OR 1,11 (IC95% 1,01 – 1,22), mientras que situaciones como tener un hermano afecto y el tabaquismo materno obtuvieron resultados protectores (OR 0,60 IC95% 0,44-0,81 y OR 0,70 IC95% 0,58-0,84 respectivamente) (36). Este mismo trabajo revisa otras asociaciones evaluadas hasta la fecha como la estacionalidad, polución, situaciones perinatales o alimentación, entre otros, con resultados variables e inciertos.

La *interacción entre los factores genéticos y ambientales* previamente descritos da lugar a la alteración del sistema inmunológico causante de la AIJ.

En su patogenia intervienen elementos sobre todo de la *inmunidad adaptativa*, como los linfocitos T efectores y T reguladores. La alteración tanto cuantitativa como cualitativa de las T reguladoras (Treg) ha sido estudiada sin obtener datos consistentes. Actualmente sabemos que los distintos tipos de células T pueden encontrarse en tejido sinovial y en sangre periférica de pacientes con enfermedad activa, y estas células T podrían mostrar su función efectora o reguladora dependiendo del ambiente en el que se encuentren. Entender esta plasticidad podría ser importante no solo para entender la patogenia de la AIJ, sino también para guiar el tratamiento (37–41). Otro componente importante de la inmunidad adaptativa en AIJ son los linfocitos B, responsables de diversas funciones, sobre todo, de la producción de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide) y la presentación de antígenos a los linfocitos T, si bien de forma distinta a las células dendríticas y sin necesitar a las moléculas coestimuladoras características de éstas últimas, que son clave en modular la respuesta del linfocito T. El linfocito B, por tanto, interviene en la desregulación inmunológica que da lugar a la AIJ (42–44) y un mayor conocimiento del mismo podría aportar información acerca de la etiopatogenia de la AIJ. Además, la *inmunidad innata* que interviene en perpetuar la inflamación y el daño, también está implicada en la patogenia de la AIJ; algunos trabajos han demostrado anormalidades tanto en la función como el fenotipo de células del sistema inmune innato, como las células dendríticas, natural killer, neutrófilos y macrófagos (45,46).

La AIJ sistémica merece un comentario a parte pues tanto desde el punto de vista clínico como genético difiere del resto de subtipos de AIJ. En su patogenia intervienen tanto el sistema inmune innato, en una primera fase de inflamación sistémica, como el adaptativo. La AIJ sistémica ha sido propuesta como un síndrome o enfermedad autoinflamatoria poligénica, en la que el daño tisular vendría determinado por una respuesta inflamatoria mediada por el inflamasoma. Algunos estudios han mostrado alteraciones en vías inflamatorias relacionadas con la IL-1 e IL-6, así como un papel relevante del IFN γ e IL-18 en los casos que asocia síndrome de activación macrofágica (47,48).

1.4 Clínica

La AIJ muestra una gran variedad de manifestaciones clínicas, tanto articulares y extraarticulares órgano – específicas (cutáneas, oculares) o sistémicas.

1.4.1 Manifestaciones articulares y musculoesqueléticas

A nivel articular el signo predominante es la artritis periférica, y en menor frecuencia la entesitis y la afectación axial. La artritis periférica se define como la inflamación de la membrana sinovial, que implica hipertrofia sinovial y aumento en la vascularización local; este hecho da lugar a la aparición del derrame articular que vemos en la exploración física, aumentando de tamaño de la articulación afectada, provocando dolor variable y limitación del rango de movilidad articular. En la AIJ la inflamación articular puede presentarse en forma de monoartritis, oligoartritis de grandes / medianas articulaciones, poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones y poliartritis asimétrica de grandes y pequeñas articulaciones. La entesitis es la inflamación en la entesis, es decir en la zona de unión al hueso de un tendón, músculo o ligamento. Clínicamente se manifiesta como dolor en la región afectada, así como tumefacción y enrojecimiento

más o menos visible según la localización. En la AIJ, la afectación entesítica se da en la artritis – entesitis, artritis psoriásica y AIJ indiferenciada. Respecto a la afectación axial, es menos prevalente que la artritis periférica en global, pero no debe pasar desapercibida sobre todo en el subtipo ARE y algunas formas de artritis psoriásica e indiferenciada (49,50).

1.4.2 Manifestaciones extraarticulares

Además de las articulaciones otros órganos o aparatos pueden verse afectados en esta enfermedad, como el ojo o la piel. La uveítis es la complicación extraarticular más frecuente en AIJ y se define como una inflamación de la úvea, formada por el iris, coroides y retina. Existe una nomenclatura estandarizada bajo los criterios SUN (Standardisation of Uveitis Nomenclature) (51) que permite definir la localización de la inflamación en el ojo (anterior, intermedia, posterior o panuveítis), establecer el tiempo de evolución (aguda, subaguda, crónica o recurrente) y facilitar su monitorización. Esta clasificación permite homogeneizar algunos hallazgos de la exploración ocular como el número de células en cámara anterior (conocido como Tyndall) o la presencia de flare (proteínas en cámara anterior), sinequias posteriores, turbidez vítrea o cataratas.

En AIJ la uveítis anterior crónica es la presentación más frecuente, y cursa de manera asintomática por lo que el screening rutinario es clave para su detección precoz. La periodicidad de las revisiones oculares dependerá de ciertas características clínicas consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de inflamación ocular que son: el subtipo de AIJ, tiempo de evolución, positividad de los ANA y edad al debut. El diagnóstico y tratamiento precoces son fundamentales para un buen pronóstico ocular evitando complicaciones como catarata, glaucoma, queratopatía en banda y edema macular.

El seguimiento en nuestro medio se basa en el siguiente protocolo, avalado por la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica es el siguiente (52):

1) Forma oligoarticular, poliarticular FR negativo y psoriásica:

a) ANA negativo:

a.1) Hasta 6 años al debut de la enfermedad:

- Los primeros 4 años de evolución: cada 6 meses
- A partir de 4 años de evolución: cada 12 meses

a.2) Más de 6 años al debut de la enfermedad: cada 12 meses

b) ANA positivo:

a.1) Hasta los 6 años al debut de la enfermedad:

- Los primeros 4 años de evolución: cada 3 meses
- Entre 4 y 7 años de evolución: cada 6 meses
- A partir de 7 años tras el debut: cada 12 meses

a.2) Más de 6 años al debut de la enfermedad:

- Los primeros 2 años de evolución: cada 6 meses
- A partir de los dos años del debut: cada 12 meses

2) Forma poliarticular FR positivo, ARE y AIJ sistémica: revisiones periódicas cada 12 meses

Además de la afectación ocular, en AIJ también puede verse afectada la piel. Las lesiones cutáneas en AIJ se ven sobre todo en las formas psoriásica, poliarticular FR positivo y sistémica. La *psoriasis* es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que cursa con lesiones inflamatorias y escamosas, con gran variabilidad clínica y un curso remitente - recurrente. Los niños presentan las mismas formas clínicas que los adultos, pero las

lesiones difieren en distribución y morfología. La psoriasis en placas es la más frecuente en adultos y niños, aunque en éstos últimos las placas suelen ser más delgadas y pequeñas y suelen localizarse en cara, cuero cabelludo y áreas flexoras; en los niños más pequeños puede cursar similar a una dermatitis del pañal. La psoriasis en gotas es la segunda forma más frecuente y su inicio es agudo, apareciendo como pequeñas pápulas en tronco y/o diseminadas a menudo tras una infección estreptocócica o viral; puede ser autolimitada y resolverse en 3-4 meses o evolucionar a una psoriasis en placas. La psoriasis pustulosa representa del 1-5,4% de los casos en niños y se caracteriza por presentar pústulas estériles localizadas o generalizadas, que pueden acompañarse de síntomas sistémicos (tipo von Zumbusch) y que en un pequeño porcentaje de los casos se debe a mutaciones en el gen del antagonista del receptor de la IL-16 (IL36RN) (53). Otras formas menos frecuentes son la psoriasis invertida, palmo plantar, lineal, eritrodérmica o la afectación facial aislada. La afectación ungueal puede preceder, coincidir o desarrollarse posteriormente a la afectación cutánea y se ha reportado en más del 40% de los niños con psoriasis, sobre todo en el sexo masculino; su reconocimiento es fundamental en el diagnóstico de la AIJ psoriásica sobre todo cuando la afectación cutánea no está presente (54–58). Los *nódulos reumatoides* se han descrito en la AIJ poliarticular FR positivo (59) y algunos trabajos han sugerido su relación con el inicio de metotrexato, si bien es una hipótesis que no ha sido confirmada (60,61). La forma sistémica se caracteriza por fiebre, exantema y afectación sistémica. Los hallazgos cutáneos ocurren en el 90% de los pacientes en forma de *exantema* macular o urticaria, asalmonado, circunscrito y transitorio, que habitualmente ocurre asociado al pico febril. Puede ser anular, migrar a diferentes localizaciones y rara vez persiste en la misma

localización más de una hora, lo que ayuda a diferenciarlo de exantemas virales o asociados a fármaco. Suele verse en áreas de presión y puede asociar dermatografismo.

Respecto a las manifestaciones sistémicas en las formas de AIJ no sistémica son excepcionales, si bien pueden presentar cierto grado de astenia y febrícula cuando la afectación articular es extensa. La AIJ sistémica es el subtipo que más difiere del resto de formas de la enfermedad, y comparte características con los síndromes autoinflamatorios, predominando los síntomas sistémicos sobre la afectación articular en numerosas ocasiones. Además de la fiebre, exantema, adenopatías, serositis y megalias, esta entidad puede complicarse con el Síndrome de Activación Macrofágica, complicación potencialmente mortal que aparece en un 7-13% de los niños afectos de AIJ sistémica (47,62,63).

La afectación órgano específica en la AIJ es poco frecuente, pero se ha descrito afectación pulmonar y cardíaca. Respecto a la *afectación pulmonar*, los pacientes con AIJ sistémica pueden desarrollar hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial y proteinosis alveolar que con frecuencia son infradiagnosticadas y pueden resultar fatales (64). También existe una entidad similar a la AR del adulto con afectación pulmonar, relacionada con mutaciones genéticas en el gen COPA (coatamer protein complex, subunit Alpha) (65,66). En cuanto a la *afectación cardíaca*, la pericarditis es la afección más frecuente y en general tiene un curso benigno; pero la afectación de endocardio (endocarditis y patología valvular) y miocardio también pueden ocurrir, aumentando la morbimortalidad (67,68).

1.4.3 Complicaciones

En la evolución de la AIJ pueden aparecer complicaciones relacionadas tanto con la enfermedad en sí misma como con los tratamientos empleados. Un manejo óptimo es fundamental para evitar su aparición (69–71).

Las complicaciones musculoesqueléticas que con frecuencia aparecen ante un manejo insuficiente de la enfermedad son las erosiones o daño estructural, la osteoporosis y los nódulos reumatoides que ya hemos descrito con anterioridad. Respecto al daño estructural, su prevalencia en pacientes con AIJ depende del subtipo, siendo la más elevada en la poliarticular FR positivo (72,73). Existen alteraciones radiográficas en AIJ que se ven también en la AR del adulto (erosiones, disminución del espacio articular y osteopenia yuxtarticular), pero otras como el cierre precoz del cartílago de crecimiento, deformidades epifisarias y disimetría son específicas de la edad pediátrica, y su aparición se relaciona con un control insuficiente de la enfermedad (74). Durante la infancia y adolescencia la población sana alcanza su masa ósea pico, la cual puede verse afectada en los pacientes con AIJ por la inflamación crónica, algunos tratamientos y la falta de actividad física, dando lugar al desarrollo de osteoporosis y osteopenia (75–77). La osteoporosis conlleva un riesgo elevado de fracturas por fragilidad sobre todo vertebrales (78,79). Por otro lado, algunos pacientes con AIJ finalizan su periodo de crecimiento con talla baja, sobre todo en las formas poliarticulares y graves de la enfermedad y en aquellas que han requerido dosis altas de esteroides como la sistémica. En las formas oligoarticulares es más frecuente encontrar dismetría a favor de la articulación inflamada. Además de la inflamación mantenida y algunos tratamientos empleados, el retraso puberal y alteraciones en el eje de la hormona del crecimiento son otras causas que contribuyen a la alteración en el crecimiento de los pacientes con AIJ (80).

Más allá del aparato locomotor, a nivel ocular puede haber complicaciones en pacientes con uveítis con un manejo subóptimo, siendo las principales las cataratas, queratopatía en banda y glaucoma. Algunos trabajos han reconocido que los factores de riesgo para un pobre pronóstico en uveítis asociada a AIJ son el sexo masculino, edad temprana al debut, corto intervalo entre el inicio de la artritis y la uveítis y la presencia de sinequias en el primer episodio (81–83). La afectación pulmonar o cardíaca descrita con anterioridad es excepcional, pero cuando acontecen pueden dar lugar a lesiones orgánicas a largo plazo. A nivel sistémico, y sobre todo la forma sistémica con un manejo subóptimo, puede dar lugar al desarrollo de amiloidosis, definida como el depósito extracelular de fibras de amiloide en múltiples órganos provocando su disfunción progresiva; su incidencia se ha reducido a medida que se han ido incrementando las opciones terapéuticas (84–87).

1.4.4 Características principales de los diferentes subtipos

Las manifestaciones y complicaciones articulares y extrarticulares que acabamos de describir pueden aparecer en cualquier subtipo de AIJ, si bien cada uno de ellos suele cursar los patrones clínicos que detallamos a continuación.

La AIJ sistémica representa un 10% de todos los casos de AIJ y predomina en el sudeste asiático, sin diferencias en cuanto a su distribución por sexo y edad (2,88). Se caracteriza por picos diarios de fiebre alta y rash evanescente asalmonado, pudiendo asociar mialgias y dolor abdominal. En la exploración física es habitual encontrar hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas, pleuritis, pericarditis y artritis, y durante su evolución puede aparecer afectación pulmonar grave en forma de hipertensión pulmonar, afectación intersticial y proteinosis alveolar. En cuanto a

pruebas complementarias destaca la elevación de reactantes de fase aguda y leucocitosis con neutrofilia, hiperferritinemia, trombocitosis y anemia microcítica (1,64). Un porcentaje de los casos de AIJ sistémica asociarán síndrome de activación macrófaga bien al debut o durante el curso de la enfermedad, que se caracteriza por fiebre continua (no a picos como en la AIJ sistémica), hepatomegalia, neutropenia, trombopenia, elevación de transaminasas, LDH y triglicéridos, así como ferritina muy elevada ($>10.000 \mu\text{g/l}$). Es característica la elevación marcada de los niveles de PCR mientras que la VSG se reduce, debido a la disminución del fibrinógeno circulante debido a la coagulopatía por consumo. Los criterios de clasificación facilitan su reconocimiento temprano, permitiendo el tratamiento precoz y evitando su progresión fallo multiorgánico (62).

La AIJ oligoarticular es el subtipo más prevalente, representando más del 50% de las AIJ. Se caracteriza por artritis asimétrica de inicio antes de los 6 años, predilección por el sexo femenino, con frecuencia los ANA son positivos y tienen un mayor riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica. Cuando afecta a un máximo de cuatro articulaciones hablamos de *oligoarticular persistente*. La rodilla y tobillo son las articulaciones más frecuentemente afectadas y en ocasiones puede afectar una única articulación; pero si en los primeros 6 meses de enfermedad presenta un patrón aditivo afectando al menos a 5 articulaciones hablamos de *oligoartritis extendida*, que tiene un pronóstico menos favorable que la oligoartritis persistente. Los reactantes de fase aguda pueden ser normales o estar elevados (2).

La AIJ poliarticular FR positivo afecta a un pequeño porcentaje ($\leq 5\%$) de los niños con AIJ y comparte características con la AR del adulto. Tiene predilección por el sexo

femenino y suele debutar en la infancia tardía o adolescencia. Cursa como poliartritis simétrica erosiva de pequeñas articulaciones de manos y pies, con o sin afectación de grandes articulaciones. Analíticamente existe elevación de PCR y VSG, anemia de procesos crónicos y los anticuerpos antipéptido citrulinado (CCP) suelen ser positivos, así como los ANA. No muestra un mayor riesgo de uveítis (2).

La AIJ poliarticular FR negativo representa el 15-20% de todos los casos de AIJ y también muestra predominio femenino. Es un subtipo heterogéneo, encontrando un grupo de pacientes de debut en la infancia tardía como poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones y ANA negativo; y otro perfil de pacientes que cursaría similar a las formas oligoarticulares, con debut temprano, riesgo de uveítis, artritis asimétrica y ANA positivo (2,89).

En cuanto a la AIJ psoriásica (APs), afecta al 3-10% de los pacientes con AIJ. Para su clasificación existen dos sets de criterios de clasificación (ILAR y Vancouver), similares, aunque ILAR cuenta con criterios de exclusión. Las características de ambas las detallamos en la **tabla 4**. La *clasificación de Vancouver* distingue dos poblaciones de AIJ psoriásica: una similar a la espondiloartritis y artritis psoriásica del adulto que incluye también niños con forma ARE, y otra similar a la forma oligoarticular / poliarticular de inicio precoz, ANA positivo, predominio femenino y alta incidencia de iridociclitis; mientras que en la *clasificación ILAR* los pacientes que muestren un comportamiento similar a la espondiloartritis y artritis psoriásica del adulto serán excluidos al cumplir el criterio de exclusión “c”, clasificándose como AIJ indiferenciada (2,90–92).

Tabla 4. Diferencias entre la clasificación de AIJ psoriásica ILAR y Vancouver	
Criterios clasificación ILAR (1997)	Criterios clasificación Vancouver (1989)
Artritis y psoriasis, o Artritis más dos de los siguientes: dactilitis, pitting ungueal u onicosis, psoriasis en familiar de primer grado	Artritis y psoriasis, o Artritis más dos de los siguientes: dactilitis, pitting ungueal, psoriasis en familiar de primer o segundo grado y psoriasis
Criterios de exclusión: b, c, d y e.	Criterios de exclusión: Ninguno

Criterios de exclusión: b) artritis de inicio en un paciente mayor de 6 años, varón y con HLAB27 positivo; c) historia personal o familiar (pariente de primer grado) de espondilitis anquilosante, c) espondilitis anquilosante, ARE, sacroilitis asociada a EII, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda o historia de alguno de ellos en un familiar de primer grado, d) Factor reumatoide positivo en dos determinaciones separadas 3 meses, e) presencia de AIJ sistémica en el paciente; HLA: Human Leukocyte Antigen; ARE: Artritis relacionada con entesitis; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; ILAR: International League of Associations of Rheumatology

La AIJ – ARE se considera como la forma de espondiloartritis juvenil, representa el 5-10% de los casos de AIJ y en un porcentaje elevado hay algún familiar afecto de espondiloartritis. Afecta sobre todo a varones en edad escolar o adolescencia cursando como una artritis asimétrica y oligoarticular con predilección por los miembros inferiores; la afectación de cadera y tarso son característicos de este subtipo. El hallazgo distintivo de la ARE es la presencia de entesitis y sus localizaciones más frecuentes son la inserción de la fascia plantar, inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo y del rotuliano en la tuberosidad tibial; otras localizaciones menos frecuentes son trocánter, cresta iliaca, sínfisis púbica, tuberosidad isquiática y unión costocondral. La afectación sacroilíaca es característica de esta entidad y normalmente no está presente al debut sino que se desarrolla en el curso de la enfermedad. Puede presentar uveítis sintomática. Analíticamente suele dar lugar a aumento de la VSG y el HLA B27 es positivo en un 50-90% de los pacientes (2,93–95).

Por último, la AIJ indiferenciada es una entidad en la que los pacientes no cumplen criterios de ninguna categoría o bien cumplen de varias entidades, y representa el 10-15% de los niños con AIJ.

1.5 Métodos de evaluación clínica

Los objetivos del tratamiento de la AIJ son controlar los síntomas del paciente, prevenir el daño establecido y mejorar su calidad de vida. En la consecución de estos objetivos emplearemos instrumentos que, de forma estandarizada y validada, nos ayuden a monitorizar la enfermedad y el estado de bienestar del paciente. Existen diferentes índices que miden la actividad de la enfermedad, el daño estructural, la respuesta al tratamiento y cuestionarios para evaluar la capacidad funcional y calidad de vida.

1.5.1 Evaluación de la actividad articular

La evaluación de la actividad de la enfermedad se puede realizar mediante índices simples, como el recuento articular o la evaluación del médico o paciente / padres, que son fáciles de aplicar en práctica clínica pero no evalúan el espectro completo de la enfermedad. Para ello, se han desarrollado índices compuestos que permiten una valoración multidimensional, evaluando múltiples dominios de la enfermedad y que muestran utilidad en práctica habitual y en la realización de ensayos clínicos. Los índices compuestos más utilizados son los criterios de Wallace, la actividad mínima de la enfermedad y el índice JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score):

Criterios de Wallace (96): fueron diseñados en 2004 para definir la enfermedad inactiva y han sido empleados tanto en investigación como en práctica clínica. Se considera enfermedad inactiva cuando se cumplen todos los criterios que exponemos en la **tabla 5**. Si la enfermedad inactiva se mantiene durante 6 meses consecutivos estando el paciente en tratamiento se clasifica como *remisión clínica con tratamiento activo*; y cuando se cumplen tras 12 meses de detener la medicación el paciente es clasificado

como *remisión sin tratamiento*. Estos criterios fueron modificados para incluir la inflamación ocular, la VSG y una duración ≤ 15 minutos en la rigidez matutina (97).

Tabla 5. Criterios de remisión de Wallace
Ausencia de artritis activa
Ausencia de rash, fiebre, serositis, visceromegalias y adenopatías atribuibles a la AIJ
Valores de PCR y VSG normales
Ausencia de inflamación ocular, según criterios SUN (51)
Valoración médica indicando ausencia de enfermedad.

PCR: Proteína C reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular; SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature

Actividad mínima de la enfermedad (98): En 2008 el grupo italiano desarrolló el índice actividad mínima de la enfermedad (Minimal Disease Activity – MDA). Se considera MDA cuando la EVA global del médico es $\leq 2,5$ y no hay ninguna articulación inflamada en oligoarticular. En poliarticular se considera MDA si la EVA global del médico $\leq 3,4$, la EVA global del paciente o padres $\leq 2,5$ y ≤ 1 articulación inflamada.

Índice JADAS (99): Índice de actividad compuesto que se desarrolló en 2009. Incluye los ítems que se muestran en la **tabla 6**.

Tabla 6. Variables del índice compuesto JADAS
Valoración de la actividad según el médico (EVAm), medida en una escala visual analógica del 0 al 10 cm (0 = ausencia de actividad; 10 = máxima actividad)
Valoración del bienestar global según el paciente / padres EVAp), medida al igual que EVAm según una escala del 0 al 10 cm.
Valor de la VSG (mm/hora)
Recuento de articulaciones activas

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Index; EVAm: Escala visual analógica médica; EVAp: Escala visual analógica paciente; VSG: Velocidad de sedimentación globular

Según las articulaciones evaluadas existen tres versiones del JADAS:

JADAS 10: incluye cualquier articulación tumefacta, independientemente del tipo y localización. Se cuentan hasta un máximo de 10.

JADAS 27: incluye las siguientes articulaciones: columna cervical, codos, muñecas, de la primera a la tercera metacarpofalángicas (MCFs), interfalángicas proximales (IFPs), caderas, rodillas y tobillos. Esta versión de 27 articulaciones se basa en un análisis previo que mostró que el recuento de éstas 27 es un buen marcador del recuento completo de articulaciones.

JADAS 71: incluye 71 articulaciones. No incluye las articulaciones torácicas y de la columna lumbar, que sí están incluidas en otras evaluaciones estandarizadas adoptadas por parte de PRINTO y PRCSG (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group). Para solventar este aspecto, en los ensayos clínicos se cuenta la columna cervical, torácica y lumbar como una única articulación. Las articulaciones sacroiliacas no se incluyen en el recuento pues no se puede determinar tumefacción ni limitación de su movilidad en la exploración física.

El JADAS se calcula con una suma del score de cada componente evaluado; por tanto, para JADAS 10 la puntuación irá de 0 a 40; de 0 a 57 para JADAS 27 y de 0 a 101 para JADAS 71.

Existe también la posibilidad de calcular el JADAS sustituyendo la VSG por la PCR. El cálculo de *JADAS-PCR* es similar al original, una suma de los cuatro componentes y obtiene resultados que también van de 0-40, de 0-57 y de 0-101 para JADAS10-PCR, JADAS27-PCR y JADAS71-PCR, respectivamente. Esta versión utilizando la PCR ha sido validada con el JADAS original (100).

Además de estas dos versiones con VSG y PCR, existe una tercera versión de JADAS que incluye las variables del set original sin los reactantes de fase aguda, y podría ser de utilidad en aquellas situaciones en que no sea posible disponer de ellos (101). Inicialmente se nombró como JADAS3 -10, -27 ó -71 según las articulaciones estudiadas,

pero se cambió el nombre a *cJADAS* para evitar confusión dada la proximidad de valores numéricos. Ha mostrado también buena correlación con el JADAS original.

Muy recientemente se ha publicado una versión JADAS centrada en padres y/o pacientes, que podría añadir valor a la evaluación médica (102).

La **tabla 7** muestra las variables de los primeros índices JADAS y su rango de puntuación.

Tabla 7. Cálculo del índice JADAS y puntuación					
	EVAm (EVA, cm)	EVAp (EVA, cm)	Recuento articular	Reactantes de fase aguda	Puntuación
JADAS 10	0 – 10	0 – 10	Máximo de 10 articulaciones	VSG (0-10) ¹	0 – 40
JADAS 27	0 – 10	0 – 10	27 articulaciones	VSG (0-10) ¹	0 – 57
JADAS 71	0 – 10	0 – 10	71 articulaciones	VSG (0-10) ¹	0 - 101
JADAS10-PCR	0 – 10	0 – 10	Máximo de 10 articulaciones	PCR (0-10) ²	0 – 40
JADAS27-PCR	0 – 10	0 – 10	27 articulaciones	PCR (0-10) ²	0 – 57
JADAS71-PCR	0 – 10	0 – 10	71 articulaciones	PCR (0-10) ²	0 - 101
cJADAS 10	0 – 10	0 – 10	Máximo de 10 articulaciones	-	0 – 30
cJADAS 27	0 – 10	0 – 10	27 articulaciones	-	0 – 47
cJADAS 71	0 – 10	0 – 10	71 articulaciones	-	0 - 91

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Index; EVAm: Escala visual analógica médica; EVAp: Escala visual analógica paciente; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva. 1. El valor de la VSG puntúa de 0 – 10 en JADAS, valor que se obtiene con la siguiente fórmula: $(VSG \text{ (mm/h)} - 20) / 10$. Valores < 20 mm/h son 0 puntos, y valores > 120 mm/h son 10 puntos. 2. El valor de la PCR puntúa de 0 – 10 en JADAS, valor que se obtiene con la siguiente fórmula: $(PCR \text{ (mg/l)} - 10) / 10$. Valores < 10 mg/l son 0 puntos y valores > 110 mg/l son 10 puntos

El índice JADAS permite monitorizar la evolución de la enfermedad, basándose en la disponibilidad de puntos de corte que definen la actividad de la enfermedad como alta, moderada y baja (101,103,104) y que mostramos en la **tabla 8**. Los pacientes con AIJ sistémica con hallazgos sistémicos de actividad fueron excluidos de estos estudios, y los valores de corte para este subtipo no están todavía desarrollados.

Tabla 8. Puntos de corte de actividad según JADAS			
	JADAS 10 / 71	JADAS 27	cJADAS 10
Oligoartritis			
Inactiva	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Actividad baja	1,1 – 2	1,1 - 2	1,1 – 1,5
Actividad moderada	2,1 – 4,2	2,1 – 4,2	1,51 – 4
Actividad alta	>4,2	>4,2	>4
Poliartritis			
Inactiva	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Actividad baja	1,1 – 3,8	1,1 – 3,8	1,1 – 2,5
Actividad moderada	3,9 – 10,5	3,9 – 8,5	2,51 – 8,5
Actividad alta	>10,5	>8,5	>8,5

JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Index*

JSpADA (Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index) (105): fue desarrollado por consenso en 2014 y validado para niños y adolescentes con espondiloartritis juvenil. Incluye 8 variables que ponderan 1 punto cada una: artritis, entesitis, dolor del paciente, reactantes de fase aguda, rigidez matutina, sacroilitis, uveítis y movilidad axial. El rango del JSpADA va de una puntuación mínima de 0 a una máxima de 8. Recientemente el grupo canadiense ha propuesto un JSpADA modificado que incluye 6 variables, excluyendo los reactantes de fase aguda y el test de Schober y que por tanto facilita su cumplimentación tanto en práctica clínica e investigación (106).

1.5.2 Evaluación de la actividad ocular

En cada visita se deben evaluar ambos ojos, examinando la agudeza visual (con la prueba acorde a la edad del niño), la presencia de Tyndall y/o Flare en cámara anterior mediante la lámpara de hendidura, el fondo de ojo para evaluar el polo posterior, presión intraocular y tomografía de coherencia óptica para valorar retina y presencia de edema macular. Los hallazgos deben valorarse y monitorizarse atendiendo a la clasificación SUN (51). Con la exploración oftalmológica se debe valorar también la presencia de complicaciones o lesiones estructurales como hipotonía, hipertensión o glaucoma,

sinequias, cataratas, queratopatía en banda, edema macular, membrana epiretiniana e inflamación vítrea.

La primera visita a oftalmología debe realizarse dentro del primer mes tras el diagnóstico de AIJ, y con la periodicidad expuesta más arriba según algunas características clínicas (52). Cuando se detecta la presencia de uveítis, la frecuencia de visitas debe modificarse a semanal, quincenal, cada 6 semanas o trimestral según si el grado de actividad es 3/4 +, 1/2 +, 0,5+ o inactividad respectivamente (52).

1.5.3 Evaluación del daño articular establecido

La artritis no adecuadamente tratada y algunos tratamientos empleados para su control puede causar daño irreversible a nivel articular y extrarticular, aspecto que en AIJ podemos medir gracias al índice JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) (107). Para cumplimentar este índice se necesitan datos de la exploración física e historia del paciente, y no es necesaria la evaluación radiográfica. Mide el daño establecido, definido como cambios persistentes en la anatomía, fisiología o función presentes al menos durante 6 meses que sea consecuencia de una previa enfermedad activa, efectos secundarios del tratamiento o comorbilidades asociadas. No evalúa la artritis actual ni las limitaciones en el aparato locomotor que una artritis pueda dar mientras no esté resuelta. El índice JADI se aporta como **anexo 1**.

Este índice se compone de dos partes: una evalúa el daño *articular* (JADI-A) y otra el *extraarticular* (JADI-E) y sus puntuaciones máximas son 72 y 17 respectivamente. Dado que el daño es irreversible, lo más habitual es que el JADI permanezca estable o bien aumente; sin embargo, algunos daños pueden mejorar o resolverse con el crecimiento del niño y en estos casos la puntuación total puede reducirse.

1.5.4 Evaluación de respuesta al tratamiento

En los últimos años el mayor uso y desarrollo de tratamientos biológicos han cambiado el pronóstico de la AIJ, mejorando los desenlaces de la enfermedad (108). Evaluar y monitorizar la respuesta al tratamiento, haciendo los ajustes necesarios para lograr la remisión o la baja actividad es necesario para conseguir un buen control de la enfermedad. Los criterios ACR pediátricos de 1997 son Gold estándar para evaluar la respuesta al tratamiento en AIJ (109), e incluyen 5 variables: valoración global del paciente/padres y del médico (EVA 10 cm), capacidad funcional, VSG, número de articulaciones con restricción de movilidad y número de articulaciones con artritis activa (definida como derrame articular o limitación a la movilidad acompañada de calor, dolor o tumefacción). La *respuesta ACR pediátrica 30* se define como una mejoría mínima del 30% respecto a basal, en al menos tres de las 6 variables, sin que no más de uno de los elementos restantes empeore más de un 30%, Este índice está aceptado por FDA y EMA para su aplicación en los ensayos clínicos fase III en AIJ (110). De igual forma los índices *ACR pediátricos 50, 70, 90 y 100* requieren el 50%, 70%, 90% y 100% de mejoría respectivamente en al menos 3 de las 6 variables sin empeoramiento del 30% o mayor en más de una variable. La definición de brote según los criterios ACR es el empeoramiento en dos variables de al menos un 40% respecto al basal, sin mejoría del 30% en más de una variable (111). Se aplican sobre todo en el ámbito de la investigación.

1.5.5 Evaluación de la capacidad funcional y calidad de vida

El uso de PROs (patient reported outcomes) permite determinar la percepción que el paciente y/o los padres tienen de la enfermedad, midiéndola con instrumentos estandarizados y validados. Existen índices que evalúan un único dominio de la enfermedad y otros multidimensionales que valoran varios de ellos. Aplicar estas

medidas durante la evaluación del niño con AIJ nos informa de cómo los padres y pacientes perciben la enfermedad, efectividad de los tratamientos y su repercusión en el día a día. Gracias a ellas ponemos en valor la visión del paciente / padres, integrándola en la toma de decisiones y mejorando la concordancia entre médico y paciente, facilitando la adherencia al tratamiento y recomendaciones (112–114).

Algunos de los PROs empleados son escalas visuales analógicas de dolor o bienestar y cuestionarios de capacidad funcional o calidad de vida (115–117). También existen modelos predictivos de intolerancia al metotrexato, pues es habitual que padres y pacientes presenten experiencias negativas respecto a su administración que deben ser evaluadas pues influyen en su calidad de vida y en ocasiones motivan la retirada del fármaco (118,119). Estos índices aislados aportan información acerca de algún aspecto concreto de la enfermedad, pero en una patología tan compleja como la AIJ resultan de interés instrumentos de medida que incluyan más de un aspecto en su valoración. El índice multidimensional más empleado en la evaluación global del niño con AIJ es el *JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report)* (120), que ha sido validado en población española (121) y nos da una visión global de la situación del paciente, facilitando la identificación de aquéllos aspectos que estén siendo un problema para el niño y sus padres. Este cuestionario ha sido empleado en el presente trabajo, incluye 15 áreas a valorar que detallamos en la **tabla 9** y lo adjuntamos como **anexo 2**. Otros índices multidimensionales basados en PROs de padres y pacientes son el PROMIS (Patient – Reported Outcomes Measurement Information System) y el JAPAI (Juvenile Arthritis Parent Assessment Index) (122,123), si bien su uso está menos extendido que el JAMAR.

Tabla 9. Descripción del índice multidimensional JAMAR		
Área evaluada	Escala utilizada	Descripción
Capacidad funcional	JAFS (124)	Contiene 15 preguntas que evalúan la capacidad de realizar ciertas actividades. Puntúa 0, 1 o 2 puntos en función si la realiza sin dificultad, con dificultad o imposible de realizar, respectivamente. La puntuación total va de 0 – 30.
Intensidad del dolor	EVA (115)	Escala visual donde el 0 es nada de dolor y el 10 dolor máximo. Formada por una escala de 10 cm y 21 números para seleccionar el más apropiado.
Calidad de vida	PRQL (PhH y PsH) (117)	Contiene 10 preguntas separadas en dos subescalas (salud física y salud mental) de 5 cuestiones cada una. Las posibles respuestas son 0 (nunca), 1 (a veces) o 2 (todo el tiempo), y la puntuación total va de 0 – 30, sumando 15 puntos como máximo cada subescala.
Bienestar general	EVA (115)	Escala visual donde el 0 es bienestar máximo y 10 lo contrario. Formada por una escala de 10 cm y 21 números para seleccionar el más apropiado.
Dolor o tumefacción articular	NA	Incluye un listado de articulaciones para seleccionar aquellas en las que se ha experimentado dolor o inflamación.
Rigidez matutina	NA	Seleccionar sí o no. Si la respuesta es afirmativa se indicará su duración eligiendo entre las posibles: < 15 minutos, 15-30 minutos, 30-60 minutos, 1-2 horas, > 2 horas.
Síntomas extraarticulares	NA	Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) o rash secundarios a la AIJ. Elegir sí o no para cada una de ellas.
Actividad de la enfermedad	EVA (115)	Escala visual donde el 0 es inactividad y el 10 actividad máxima. Formada por una escala de 10 cm y 21 números para seleccionar el más apropiado.
Estado de la enfermedad en el momento de la visita	NA	Seleccionar una de las tres: remisión, actividad mantenida o recaída
Curso de la enfermedad respecto a visita previa	NA	Seleccionar entre: mucha mejoría, ligera mejoría, estabilidad, ligero empeoramiento o mucho empeoramiento.
Fármacos	NA	Listado de fármacos, para elegir los que se están administrando en el momento de la visita.
Efectos secundarios	NA	Listado de efectos secundarios para elegir aquellos que estén sucediendo. Contiene la posibilidad de elegir “otros” para especificar aquellos que no constan en caso necesario.
Dificultades con la medicación	NA	Listado de motivos que dificulten la toma correcta del medicamento prescrito. Contiene la posibilidad de elegir “otros” para especificar aquellos que no constan en caso necesario.
Problemas escolares relacionados con la enfermedad	NA	Listado de posibles motivos que generen dificultad en el rendimiento académico. Contiene la posibilidad de elegir “otros” para especificar aquellos que no constan en caso necesario.
Satisfacción con el curso de la enfermedad	NA	Seleccionar sí o no.

JAFS: Juvenile Arthritis Functionality Scale; EVA: Escala visual analógica; cm: centímetros; PRQL: Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale; PhH: Physical health; PsH: Psychosocial health; NA: No aplica

1.6 Tratamiento

El adecuado manejo del niño con AIJ requiere de un equipo multidisciplinar, incluyendo a reumatólogos y pediatras, oftalmólogos, rehabilitadores y apoyo psicológico tanto al niño como la familia. El objetivo del tratamiento es conseguir el control de la enfermedad, una adecuada calidad de vida y reducir las incapacidades funcionales a largo plazo.

1.6.1 Tratamiento no farmacológico

Será un apoyo al tratamiento farmacológico que ayudará a mejorar la experiencia del paciente, sobre todo en cuanto a dolor y funcionalidad.

El dolor es un problema frecuente en niños con AIJ, pues afecta a más del 80% de los pacientes y conlleva una disminución de la actividad física respecto a niños sin dolor y una mayor tasa de absentismo escolar (125–127). El dolor agudo derivado de una lesión puede convertirse en crónico a medida que evoluciona la enfermedad, a pesar incluso de conseguir índices de actividad bajos; cuando esto ocurre suele persistir en la adolescencia y vida adulta del paciente con un impacto negativo sobre la misma (125,128–131). Cuando un niño vive con dolor crónico asocia niveles altos de estrés que pueden dar lugar a cuadros ansioso-depresivos, que a su vez aumentan la percepción de dolor y discapacidad. Estos pacientes a menudo presentan también problemas de sueño, fatiga y alteraciones en su vida social y académica, que además repercuten en el núcleo familiar (125,132–134). El abordaje psicológico ha sido evaluado en algunos trabajos pero no existen en la actualidad conclusiones robustas, por lo que su manejo deberá individualizarse (135). El ejercicio físico ha demostrado en diversos estudios ser útil en mejorar el dolor crónico, la capacidad funcional y la calidad de vida (136,137), y

se recomienda que se adapte a cada niño en función de sus condiciones y estado de la enfermedad (138). El objetivo será controlar el dolor, mejorar la movilidad en articulaciones con daño estructural, prevenir contracturas musculares, favorecer la elasticidad y fuerza muscular, así como entrenar y reeducar los movimientos fisiológicos de articulaciones afectas.

1.6.2 Tratamiento farmacológico

Las opciones terapéuticas para los pacientes con AIJ han aumentado notablemente en los últimos años, debido a los grandes avances en el conocimiento de la patología y a la regularización de la legislación de los ensayos clínicos en pacientes pediátricos. En el desarrollo y aplicación de dicha legislación en el ámbito de la Reumatología Pediátrica ha sido fundamental la participación de PRINTO y PRCSG.

Los AINEs fueron junto con los glucocorticoides, los fármacos más empleados durante mucho tiempo en el tratamiento de la AIJ. Actualmente se utilizan únicamente como apoyo al tratamiento con FAME sintéticos y biológicos (139) y para control de síntomas como serositis o fiebre en la AIJ sistémica.

Los glucocorticoides (GC) se utilizan ampliamente en el manejo de la AIJ, principalmente administrándose de forma intraarticular o sistémica. Los *GC intraarticulares* son una de las primeras opciones terapéuticas en el manejo de la AIJ para controlar rápidamente la inflamación local, sobre todo en la forma oligoarticular pero también en el resto de subtipos de AIJ (139). El fármaco de elección es el hexacetónido de triamcinolona, si bien en articulaciones superficiales o pequeñas es preferible emplear una fórmula más soluble como betametasona o metilprednisonona para evitar efectos adversos como la atrofia subcutánea e hipopigmentación. La dosis empleada de hexacetónido de

triamcinolona dependerá del peso del niño y tamaño de la articulación, variando de 0,25 a 1,5 mg/kg (139–141) según la situación clínica. Los niños más pequeños pueden requerir técnicas de sedación o anestesia, y de entre las diferentes técnicas disponibles elegiremos en función de la edad del niño, el número de articulaciones a infiltrar y de las experiencias previas del paciente (142). Si bien se trata de una técnica segura, los posibles efectos secundarios de las infiltraciones articulares con corticoides son la atrofia cutánea (por extravasación del glucocorticoide al tejido celular subcutáneo) y la infección articular (infrecuente si se practica por un profesional experimentado) (143).

Los *GC sistémicos* se utilizan principalmente en el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares de la AIJ sistémica (fiebre, serositis y el síndrome de activación macrofágica), pero en ocasiones se emplean a dosis bajas en AIJ poliarticular como terapia puente hasta que el tratamiento con FAME sea efectivo (139). Deben emplearse a la menor dosis y durante el menor tiempo posible para evitar efectos secundarios. No hay evidencia que el uso de corticoides modifique el curso de la AIJ. Los GC sistémicos más utilizados son prednisona y prednisolona, en dosis única diaria (matutina) o dividida en dos dosis si se emplean a dosis altas, y su administración puede ser oral o intravenosa. Se deben prescribir asociados a calcio y vitamina D, y en la edad infantil es importante recomendar reducir la ingesta de grasas y azúcares y aumentar la de fibra para ayudar a controlar la ganancia ponderal que favorecen los GC. Otros problemas que pueden dar los corticoides son las alteraciones psicológicas, cara de luna llena, acné y aparición de estrías en la piel. A largo plazo, el efecto adverso más importante es la supresión del crecimiento, así como la osteoporosis y las infecciones. Menos frecuentes, aunque debemos vigilar su aparición, son el desarrollo de glaucoma, hipertensión, diabetes, problemas del sueño y alteraciones del humor.

En cuanto a los FAME, el fármaco de elección en AIJ es el metotrexato, si bien otras alternativas pueden ser útiles en caso de intolerancia o contraindicación al mismo.

El *metotrexato* es un inhibidor del tetrahidrofolato dehidrogenasa con propiedades antineoplásicas e inmunosupresoras, que previene la formación de folatos necesarios para la síntesis del ADN. Se usa sobre todo en las formas oligoarticular extendida y poliarticular, y su uso está respaldado por ensayos clínicos que muestran su eficacia en AIJ (144). La dosis de uso habitual es 10 – 15 mg/m²/semanal (máximo 20 mg/semana) vía oral o subcutánea; sin embargo, un ensayo clínico realizado por PRINTO en 2004 mostró un efecto máximo de eficacia a dosis de 15 mg/m², sin aportar beneficio dosis mayores (145). Tras su toma se requiere la suplementación con ácido fólico. Las dosis empleadas en AIJ son en general bien toleradas, pero presenta algunos eventos adversos no graves que debemos conocer como gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal), mucocutáneos (aftas orales, exantema), citopenias o alteraciones en la bioquímica hepática que suele resolverse tras detener la toma del fármaco; la fibrosis hepática es muy rara en niños. Se recomienda monitorizar su toxicidad cada 4-8 semanas inicialmente y después cada 12-16 semanas (139,146,147).

La *leflunomida* es un derivado isozazólico con acción inmunomoduladora que inhibe la síntesis de pirimidinas. Es un profármaco del metabolito activo (A771726) con vida media larga y puede ser una alternativa razonable para niños que no respondan o no toleren metotrexato. Leflunomida no tiene indicación en AIJ y su utilización estaría fuera de ficha técnica, pero existen algunos estudios que apoyan su uso (148–151).

Otro FAME disponible es la *sulfasalazina*, también sin indicación en AIJ pero con aceptables resultados en algunos estudios, sobre todo en AIJ-ARE (152–154). Es un aminosalicilato con propiedades antibacterianas y antiinflamatorias que se administra

vía oral a dosis de 50 mg/kg/día hasta un máximo de 2 gramos al día. Los efectos adversos más frecuentes son cutáneos, digestivos, hepatotoxicidad y leucopenia, por lo que se requiere monitorización analítica. No se recomienda el uso de sulfasalazina en AIJ sistémica por los efectos secundarios vistos en este subgrupo (155,156).

La *hidroxicloroquina* es un antipalúdico con propiedades inmunomoduladoras ampliamente utilizado en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. En AIJ hay pocos datos que avalen su empleo y los estudios que han evaluado su eficacia han proporcionado resultados modestos (157,158).

Actualmente es de los FAME menos empleados en AIJ pero algunos estudios en pacientes refractarios muestran que la *ciclosporina A* puede ser de utilidad, sobre todo en como en AIJ sistémica y síndrome de activación macrofágica (159–161). Se administra vía oral a dosis de 3-5 mg/kg/día en dos dosis y los efectos secundarios más frecuentes incluyen hipertensión, hepatotoxicidad, nefropatía, hipertricosis, hipertrofia gingival, náuseas y vómitos. Es fundamental la monitorización analítica y de tensión arterial.

Los fármacos biológicos han mejorado de forma notable el manejo y pronóstico de la AIJ (108). Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad han permitido conocer cuáles son las citocinas implicadas y por tanto desarrollar fármacos dirigidos a moléculas concretas que neutralicen su efecto. Las recomendaciones ACR indican que los pacientes con mala respuesta o intolerancia a FAME son candidatos a iniciar terapia biológica, pero en algunos casos con factores de mal pronóstico (positividad para anti-CCP, daño articular establecido, afectación cervical, carpos o cadera) podría contemplarse su uso precoz (139). Puesto que la AIJ es una entidad heterogénea desde un punto de vista clínico, no todos los pacientes responden del

mismo modo al tratamiento instaurado. Así pues, algunos pacientes responden bien al manejo con infiltraciones aisladas como en el subtipo oligoarticular, o con FAME sintético convencional, pero otros subtipos podrían beneficiarse de un manejo intenso precoz según han mostrado algunos estudios (70,71,162,163). Actualmente hay un ensayo en marcha que intenta conocer la mejor estrategia de tratamiento según el subtipo de AIJ (164). Los biológicos disponibles en la actualidad son anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes que bloquean receptores de citocinas o las neutralizan, o bien actúan modulando la función de los linfocitos. Es conocido el papel de algunas citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL-6 o IL-17 en la fisiopatología de la AIJ, y algunos tratamientos dirigidos contra las mismas han demostrado ser eficaces en su control. El TNF- α estimula la producción de otras moléculas inflamatorias e inhibe la función de los linfocitos Treg, mientras que la IL-6 es una citocina inflamatoria que interviene en el proceso de inflamación sinovial favoreciendo la liberación de reactantes de fase aguda y alterando la relación entre las Th17 y las Treg (2,165–167). Los fármacos disponibles tienen mecanismos de acción complejos y la respuesta a los mismos es variable, incluso dentro de un mismo subtipo; dicha variabilidad podría explicarse por aspectos farmacológicos, polimorfismos genéticos y factores epigenéticos que afecten a la expresión de los genes que codifican las distintas citocinas implicadas (168,169).

Los fármacos biológicos más empleados en el manejo de la AIJ son los *inhibidores del TNF- α* . Adalimumab y etanercept (170–172) son los dos más utilizados y cuentan con aprobación para AIJ por parte de la FDA y EMA, mientras que golimumab cuenta con aprobación para AIJ poliarticular únicamente por la EMA (173). Etanercept fue el primer biológico que obtuvo indicación para esta enfermedad, pero no tiene indicación ni datos

que avalen su uso en uveítis, a diferencia de adalimumab y golimumab (174–176) que sí han mostrado eficacia en el control de la inflamación articular y ocular. Infliximab es otro inhibidor del TNF- α que cuenta con amplia experiencia de uso, aunque no tiene indicación en AIJ pues no consiguió el objetivo primario en el ensayo clínico (177,178). Otro anti-TNF empleado en adultos es certolizumab pegol, pero en la actualidad no cuenta con indicación en AIJ. Tanto infliximab como certolizumab sí han mostrado utilidad en uveítis (179–181).

Otro grupo de terapias biológicas de uso en AIJ son *los fármacos anti-interleucina*. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado dirigido contra el receptor soluble y unido a membrana de la IL-6 que se administra vía oral o intravenosa con dosis ajustada a peso corporal. Tiene aprobación por la EMA y FDA para pacientes a partir de 2 años con AIJ sistémica, poliarticular y oligoartritis extendida, y cuenta con datos que avalan su utilidad en uveítis asociada a AIJ sobre todo cuando asocian edema macular quístico (182–187). El bloqueo de IL-1 también ha mostrado eficacia en AIJ. Anakinra es un inhibidor de la IL-1 α e IL-1 β que actúa uniéndose al receptor de tipo I de la IL-1 y se administra diariamente vía subcutánea, y cuenta con indicación por la EMA para niños a partir de 8 meses de edad en AIJ sistémica, en monoterapia o junto a FAME (188–190). Otro fármaco anti-interleucina 1 aprobado para AIJ sistémica a partir de dos años según la EMA es canakinumab, un anticuerpo monoclonal contra la IL-1 β de administración subcutánea cada 4 semanas (191–193). Ambos fármacos tienen también indicación en enfermedades autoinflamatorias.

Otros biológicos tienen *acción directa sobre células implicadas en la AIJ o sobre la interacción entre ellas*, como es el caso de rituximab y abatacept respectivamente.

Abatacept es una proteína de fusión recombinante que modula una señal coestimuladora clave, ya que se une específicamente a los CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígenos impidiendo su unión al receptor CD28 de los linfocitos T. se administra vía intravenosa o subcutánea, y cuenta con aprobación para AIJ poliarticular en niños a partir de 6 años con respuesta insuficiente a FAME y al menos a un anti-TNF (194,195). Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno de membrana CD20 de los linfocitos B. No tiene indicación en AIJ, pero existen datos de la implicación de la célula B en la AIJ (196,197) y se ha empleado en casos refractarios (198,199).

Los fármacos que han conseguido indicación más recientemente en AIJ son secukinumab, tofacitinib y baricitinib. Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano *anti-IL17* aprobado para su uso en AIJ – ARE y psoriásica (200), mientras que tofacitinib y baricitinib son *pequeñas moléculas* que inhiben de forma selectiva las quinasas asociadas a Janus (JAK). Tofacitinib inhibe principalmente las JAK 1 y 3 y está indicado en AIJ poliarticular, oligoarticular extendida y psoriásica en niños mayores de dos años (201), mientras que baricitinib inhibe sobre todo las JAK 1 y 2, estando indicado en AIJ poliarticular, oligoarticular extendida, ARE y psoriásica (202).

A pesar de su eficacia, el elevado coste de la terapia biológica ha sido uno de los motivos por los que no se han empleado en primera línea a pesar de su perfil de seguridad y eficacia favorable. Con intención de minimizar el impacto económico se han desarrollado los *fármacos biosimilares*, definidos por la EMA como un producto biológico que es similar, pero no idéntico, al producto de referencia y que no muestra diferencias relevantes en términos de calidad, eficacia y seguridad (203). El primer

fármaco biológico aprobado en AIJ fue etanercept, y ha sido el primer fármaco en tener biosimilar; posteriormente otros fármacos se han ido sumando. En AIJ etanercept biosimilar cuenta con un estudio realizado en Alemania en el que demostró equivalencia en términos de eficacia y seguridad respecto al producto de referencia (204), y posteriormente otros trabajos han mostrado que el switch entre adalimumab, etanercept e infliximab originales y su biosimilar no generaba problemas de seguridad ni eficacia relevantes (205,206).

1.7 Pronóstico

Establecer el pronóstico en una enfermedad heterogénea como la AIJ no es sencillo. La clasificación ILAR (1) ha permitido homogeneizar grupos de pacientes con fines de investigación; sin embargo, datos más recientes sugieren que éstas categorías no reflejan la variabilidad genética y clínica de la enfermedad (10–12,207), fundamentales en su pronóstico. De hecho, las guías ACR establecen grupos de tratamiento distintos a la clasificación ILAR, intentando aproximarse a la práctica clínica habitual (139,208).

Algunos estudios han intentado dar respuesta a cuestiones relacionadas con la evolución o necesidad de tratamiento de pacientes con AIJ de debut con resultados poco concluyentes, si bien parece ser que la forma oligoarticular tiene un mejor pronóstico e incluso podría manejarse con infiltraciones locales sin terapia sistémica (72,209–211). En cuanto al tratamiento, como veíamos anteriormente las opciones disponibles son numerosas y de su uso precoz y adecuado derivará conseguir un buen control de enfermedad. Sin embargo, algunos estudios sugieren que las tasas de remisión son variables entre categorías y muestran que entre un 30 y 40% de los pacientes siguen activos al finalizar el periodo de seguimiento, a pesar de las opciones terapéuticas disponibles (212–215). Algunos estudios han intentado dilucidar por qué algunos

pacientes responden mejor que otros al tratamiento, y sugieren que mecanismos genéticos e inmunológicos puedan estar implicados (118,216–218). Como detallaremos en el siguiente apartado, la respuesta reguladora se ha postulado como un posible factor fisiopatológico y pronóstico en AIJ. Existe evidencia que el uso de FAME y terapia biológica tiene implicaciones en la respuesta reguladora (219–229), pero se desconoce la relevancia de este impacto en conseguir la remisión de la enfermedad.

Conocer qué perfil de pacientes tiene un peor pronóstico y por tanto necesita tratamiento intensivo desde el inicio es fundamental para establecer el pronóstico y mejorar las tasas de remisión y actividad mínima de la enfermedad. Para su correcta caracterización factores clínicos y biomarcadores deben ser evaluados.



2. Sistema inmunológico

2.1 Definición, tipos de respuesta y aspectos básicos

El término “inmunidad” deriva del latín “inmunitas”, haciendo referencia a la protección legal que disfrutaban los senadores romanos mientras permanecían en su ejército; históricamente la palabra “inmunidad” ha hecho referencia a la protección frente a la enfermedad, y especialmente frente a las enfermedades infecciosas (230). El *sistema inmunológico* es el responsable de la inmunidad, y está formado por diversos elementos y procesos biológicos de cuya coordinación nacerá la respuesta inmunitaria. Su principal función es la defensa del huésped contra agentes infecciosos, pero la inmunología es más compleja y también puede desencadenarse respuesta inmunitaria frente a agresiones fisicoquímicas y sustancias no infecciosas externas o propias del organismo. Esta respuesta a moléculas o elementos propios es lo que se denomina autoinmunidad. En la respuesta inmunitaria podemos distinguir dos niveles o fases: la inmunidad innata que actúa de forma temprana, y la inmunidad adaptativa que da lugar a una respuesta más tardía y específica. La inmunidad innata es la primera línea de defensa y está formada por células y procesos bioquímicos que ya existen cuando la infección o daño acontece, respondiendo por tanto rápidamente. Se trata de una respuesta inespecífica por lo que ante diferentes microorganismos, sustancias o células alteradas responden de la misma manera tanto la primera como sucesivas exposiciones. Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras fisicoquímicas (epitelio), células dendríticas, células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), linfocitos citolíticos naturales (NK) y proteínas circulantes en sangre como el sistema de complemento y citocinas. La respuesta inmune adaptativa la describiremos con mayor detalle pues es la que interviene principalmente en la AIJ no sistémica. Se trata de una respuesta que se

desencadena tras la agresión y por tanto se adapta ella, consiguiendo mayor especificidad que la innata; además tiene capacidad de recordar (memoria inmunológica) y responderá de forma más intensa a exposiciones sucesivas del mismo agente agresor. Los principales componentes de la inmunidad adaptativa son los linfocitos y los anticuerpos que secretan, que reaccionarán a sustancias ajenas llamadas antígenos. Ambas respuestas están conectadas y funcionan de forma coordinada para llevar a cabo su cometido; así, la respuesta innata estimula e influye en la adaptativa, mientras que la adaptativa potencia mecanismos protectores de la inmunidad innata (231). Los receptores de las células implicadas se producen por recombinación somática de segmentos génicos, por lo que son capaces de actuar frente a antígenos muy diversos (microbianos y no microbianos). Además, esta respuesta adaptativa tiene memoria y en condiciones normales no reaccionan frente a estructuras propias, aspecto conocido como tolerancia inmunológica. Existen dos tipos de respuesta inmune adaptativa, la humoral y la celular. La *inmunidad humoral* está formada por anticuerpos que son secretados por los linfocitos B y están presentes en sangre y secreciones mucosas. Estos anticuerpos reconocen los antígenos microbianos y los neutralizan, marcándolos para su posterior eliminación por mecanismos efectores. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa frente a microbios extracelulares y sus toxinas. En la *inmunidad celular* las células implicadas son los linfocitos T y se encargan de defender al organismo de las infecciones en las que el microorganismo es intracelular mediante la destrucción de dicha célula. La inmunidad adaptativa puede adquirirse de forma activa cuando el huésped reacciona al microorganismo invasor, o bien de forma pasiva cuando se adquiere a través de suero o linfocitos de otra persona con inmunidad. Las principales

características de la respuesta inmune adaptativa, tanto humoral como celular las describimos en la **tabla 10** (231,232).

Tabla 10. Características principales de la respuesta inmune adaptativa	
Característica	Descripción
Especificidad	Capacidad por la que la respuesta inmunológica se dirigirá al antígeno concreto. El epítipo es la parte del antígeno que reconocen los linfocitos, y cada linfocito tiene receptores de membrana que discriminan entre epítopos ligeramente diferentes.
Diversidad	Capacidad del sistema inmunológico para responder a una gran variedad de antígenos. El <i>repertorio linfocítico</i> es el número total de especificidades antigénicas de los linfocitos de una persona y es muy elevado debido a la variabilidad estructural de las zonas de unión al antígeno que tiene el linfocito.
Memoria	Cuando el sistema inmune reacciona a un antígeno se favorece su capacidad para responder al mismo antígeno en futuras ocasiones. Las sucesivas respuestas son más rápidas y amplias. Cada exposición genera <i>linfocitos T de memoria</i> de vida media larga, que son más numerosos que los linfocitos T vírgenes de la primera exposición.
Expansión clonal	Proliferación de los linfocitos específicos tras exponerse a un antígeno. Esta característica facilita una rápida respuesta inmunológica.
Especialización	Genera respuestas precisas para defender al huésped contra los agentes invasores.
Contención y homeostasis	Una vez eliminados los antígenos, el sistema inmunológico se recupera tras la respuesta. Su situación basal se denomina homeostasis, y así se preparará para una futura necesidad de respuesta inmunológica.
Falta de reactividad frente a lo propio	Capacidad del sistema inmunológico para reconocer las estructuras propias y evitar su daño durante la respuesta a antígenos extraños. Esta característica se denomina <i>tolerancia inmunológica</i> y se consigue eliminando, inactivando o suprimiendo los linfocitos autorreactivos (expresan receptores para antígenos propios) mediante la acción de los <i>linfocitos T reguladores</i> . La pérdida de esta tolerancia es la base de las <i>enfermedades autoinmunes</i> .

Respecto a los componentes del sistema inmune adaptativo, podemos decir que está formado por células y citocinas. Las células principales son los linfocitos, células presentadoras de antígenos y células efectoras. Los linfocitos son las células que reconocen y responden a los antígenos, existiendo subpoblaciones según la forma en que los reconocen y sus funciones. En líneas generales, los *linfocitos B* reconocen los antígenos extracelulares y se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos responsables de la inmunidad humoral, mientras que los *linfocitos T*

reconocen antígenos de microorganismos intracelulares destruyendo la célula afectada. Éstos últimos tienen receptores de membrana que reconocen específicamente a los antígenos que van unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, y según la función que desarrollen se dividen en linfocitos T cooperadores, citotóxicos o reguladores. Los T cooperadores secretan citocinas que activarán macrófagos, linfocitos T y B favoreciendo la inflamación, los citotóxicos favorecen la muerte de la célula infectada y los reguladores suprimen la respuesta inflamatoria para evitar el daño tisular una vez controlada la infección. Otras células relevantes son las células dendríticas, que actúan como presentadoras de antígenos a los linfocitos T para activar la respuesta inmunitaria. Respecto a las citocinas, son un grupo heterogéneo de proteínas pequeñas secretadas por distintas células que median y regulan la inmunidad innata y adaptativa. Son responsables de la comunicación intercelular e intervienen en diversas funciones. Su nomenclatura es arbitraria, y algunas se nombran según la función que se ha descubierto que poseen (como por ejemplo el TNF o el interferón) mientras que otras se denominan interleucina – con un sufijo. Las citocinas se sintetizan por transcripción génica tras una activación celular y no se almacenan (231).

En sangre periférica los límites normales de leucocitos oscilan entre 4.000 – 11.000, de los cuales el 20-40% (1.000 – 4.500) serán linfocitos (media 2.500 /mm³) (231,233). En la **tabla 11** especificamos los diferentes tipos de linfocitos, así como su función, receptores y marcadores (231).

Tabla 11. Clases de linfocitos			
Clase de linfocito y porcentaje en sangre periférica	Funciones	Receptor para el antígeno y especificidad	Marcadores del fenotipo
Linfocito B (10-15%)	Producción de anticuerpos (inmunidad humoral)	Anticuerpo de superficie. Diversas especificidades frente a todos los tipos de moléculas	Receptores para el Fc; clase II del MHC; CD19 y CD21
Linfocitos citolíticos naturales (10%)	Muerte citotóxica de células infectadas por virus o dañadas (inmunidad innata)	Varios receptores activadores o inhibidores. Especificidades limitadas frente a MHC o moléculas análogas.	CD16 (receptor para el Fc de la IgG)
Linfocitos T NK (10%)	Suprime o activa la respuesta inmunitaria innata y adaptativa	Heterodímeros $\alpha\beta$. Especificidades limitadas frente a complejos glucolípidos CD1	CD16 (receptor para el Fc de la IgG); CD3
Linfocitos T			
Linfocitos T CD4 cooperadores (50-60%)	Diferenciación del linfocito B y activación del macrófago. Estimula la inflamación	Heterodímeros $\alpha\beta$. Especificidades diversas frente a complejos péptido – clase II de MHC.	CD3+, CD4+, CD8-
Linfocitos T CD8 citotóxicos (20-25%)	Muerte de células infectadas por virus o bacterias intracelulares, rechazo de aloinjertos.	Heterodímeros $\alpha\beta$. Especificidades diversas frente a complejos péptido – clase I del MHC.	CD3+, CD4+, CD8-
Linfocitos T reguladores (raro en sangre periférica, 5-10%)	Suprimen la función de otros linfocitos T. Regulan la respuesta inmunitaria. Mantenimiento de la tolerancia frente a estructuras propias.	Heterodímeros $\alpha\beta$.	CD3+, CD4+, CD25+

Ag: antígeno; Ac: anticuerpo; MHC: Major histocompatibility complex; Ig: Inmunoglobulina

2.2 Linfocitos T cooperadores

los linfocitos T CD4+ se pueden dividir desde un punto de vista funcional en células cooperadoras y células reguladoras. Los linfocitos T cooperadores son linfocitos CD4+ que expresan en su superficie el ligando CD40 (CD154), y que se dividen en tres subgrupos: Th1, Th2 y Th17 según las citocinas que secretan, los factores de transcripción que expresan y sus funciones biológicas. El proceso de diferenciación por el que los linfocitos T CD4+ se dividen en las diferentes líneas se llama polarización y

consta de tres fases (inducción, compromiso y amplificación) mediante las cuales se generan cada vez más linfocitos polarizados y se inhibe la formación de otras líneas celulares (231).

La diferenciación a la vía Th1 la dirigen sobre todo la *IL-12* y el *INF-γ* generadas tras la activación de células dendríticas, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales (NK) en respuesta a microorganismos intracelulares. El mecanismo por el que estas citocinas estimulan la diferenciación Th1 es la activación de los factores de transcripción *T-bet*, *STAT1* y *STAT4*. Una vez desarrollados los linfocitos Th1 secretarán mayores cantidades de *INF-γ*, el cual mediante el fenómeno de polarización amplificará la respuesta Th1 e inhibirá la diferenciación de los CD4+ vírgenes a las líneas Th2 y Th17. Además, la unión del CD40 ligando de los linfocitos T al CD40 de las células presentadoras de antígeno, dará lugar a una mayor producción de *IL-12* que a su vez potenciará la diferenciación a la respuesta Th1. La respuesta Th1 se desarrolla principalmente para potenciar la respuesta iniciada por los *macrófagos*, que son células del sistema inmune innato que ingieren microorganismos y los eliminan. Sin embargo, algunos gérmenes han desarrollado mecanismos de defensa frente a ellos y en estos casos la inmunidad innata es insuficiente para erradicarlos; en estas situaciones los linfocitos Th1 potenciarán la respuesta bactericida de los macrófagos consiguiendo eliminar la infección. La principal citocina producida por los linfocitos Th1 es el *INF-γ*, pero también producen *IL-10* (231,234,235).

La *IL-4* generada como respuesta a helmintos y alérgenos estimula la diferenciación a la vía Th2 al activar el factor de transcripción *STAT6* y *GATA-3*. El contacto con helmintos y alérgenos genera un estímulo crónico del linfocito T sin fuerte respuesta innata; la falta

de inflamación y producción de citocinas proinflamatorias evita la diferenciación a la respuesta Th1 y Th17. En el caso de infecciones por helmintos la IL-4 producida por mastocitos, basófilos y eosinófilos contribuye al desarrollo de la respuesta Th2, que contribuirá a la polarización hacia la línea Th2. Una vez desarrollados los linfocitos Th2 producirán cantidades elevadas de *IL-4* que perpetuarán la respuesta Th2 e inhibirán la Th1 y Th17 gracias al fenómeno de polarización. Otras citocinas producidas por los linfocitos Th2 son la *IL-5*, que activa los eosinófilos, y la *IL-13* que tiene diferentes funciones. Los linfocitos Th2 estimulan la producción de IgE y activan los *eosinófilos* y *mastocitos* para eliminar los helmintos (231,234–236).

La respuesta a microbios extracelulares como hongos y algunas bacterias está mediada por los linfocitos Th17, que reclutarán *neutrófilos* (y algunos monocitos) para destruirlos. Estos gérmenes actúan sobre células dendríticas y estimulan la producción de *IL-1*, *IL-6* e *IL-23*, que inducirán la diferenciación a la vía Th17. Además, el TGF- β , citocina antiinflamatoria que producen diferentes tipos celulares, promueve el desarrollo de los Th17 si coexiste con la IL-1 o la IL-6. Una respuesta Th1 y Th2 potentes inhiben el desarrollo de la Th17, pues la IL-4 y el IFN- γ inhiben la diferenciación de la Th17; además el TGF- β favorece indirectamente la respuesta Th17 al suprimir la diferenciación Th1 y Th2. Los factores de transcripción implicados en el desarrollo de la respuesta Th17 son el *ROR γ t* y *STAT3*. Las citocinas producidas por los linfocitos Th17 son la *IL-17*, que induce reacciones inflamatorias ricas en neutrófilos y estimula la producción de sustancias antimicrobianas como las defensinas, la *IL-22* que interviene en la reacción inflamatoria pero también en mantener la integridad epitelial del tubo digestivo y la piel, y la *IL-21* que interviene en la generación de linfocitos T cooperadores foliculares y estimula a los linfocitos B en los centros germinales (231,234,235,237).

2.3 Linfocitos T reguladores

Los linfocitos T reguladores son los encargados de suprimir y controlar la respuesta inmunológica una vez iniciada, y su estudio ha resultado de interés en distintas enfermedades autoinmunes (238–241). Son las células en las que hemos centrado nuestro trabajo, y sus propiedades y funciones las describimos a continuación.

Los linfocitos Treg son un subgrupo de linfocitos T CD4+ cuya función principal es suprimir la respuesta inmunitaria y mantener la tolerancia frente a lo propio, y suponen un 5-7% de los linfocitos totales (242). Se generan por el reconocimiento de *antígenos propios en el timo*, por el reconocimiento de *antígenos propios y extraños en los órganos linfoides periféricos* a partir de linfocitos T CD4+ vírgenes, y también pueden desarrollarse tras una reacción inflamatoria. Las células reguladoras generadas en la periferia se llaman adaptativas o inducibles, ya que pueden ser inducidas a partir de linfocitos T CD4+ vírgenes como una adaptación del sistema inmunológico en respuesta a la exposición a ciertos tipos de antígenos. Desde un punto de vista molecular los Treg tímicos se caracterizan por expresar en su superficie los marcadores CD4 y CD25, necesitar el factor de transcripción FoxP3 para su desarrollo y secretar IL-10 y TGF- β para llevar a cabo su función reguladora (231,243,244). La diferenciación periférica de los CD4+ vírgenes en Treg inducibles depende en gran medida de la presencia de IL-10 y la expresión del FoxP3 es variable en este subtipo. Estas Treg inducibles secretan fundamentalmente IL-10, y en menor medida TGF- β . Una vez cesa el estímulo inicial de la IL-10, el FoxP3 desaparece pronto y puesto que es esencial para el mantenimiento de las Treg genera inestabilidad en estas células inducibles (244–246). Hoy en día no hay evidencia firme de si alguna de estas diferencias entre las Treg tímicas e inducibles confiere mayor relevancia en evitar los fenómenos autoinmunes.

La mayoría de los linfocitos Treg expresan altas cantidades de la cadena α del receptor para la IL-2 (*CD25*) pero no otros marcadores del linfocito T. El factor de transcripción *FoxP3* es fundamental para el desarrollo y función de la mayoría de los linfocitos T reguladores, y la ausencia de este se asocia a una enfermedad sistémica autoinmune rara (IPEX: síndrome ligado al cromosoma X con alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía) (247), observación que indica la relevancia del linfocito Treg en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica.

Aunque hay distintas poblaciones de células reguladoras, la mejor caracterizada es la CD4+, CD25 alto, FoxP3+, y tanto el FoxP3 como el CD25 son esenciales para la generación, mantenimiento y función de estas células (248). Otra característica fenotípica de los Treg es que suele expresar cantidades bajas de receptores para la IL-7 (*CD127*) (249) y cantidades altas de *CTLA-4*. El *TGF- β* , mediante la estimulación del FoxP3, y la IL-2 promueven la diferenciación del linfocito T al subgrupo regulador y además están implicados en la supervivencia y mantenimiento de esta población celular. La IL-2 además activa el factor de transcripción STAT5, que a su vez potencia la expresión del FoxP3 favoreciendo el mantenimiento y estabilidad de los linfocitos Treg (231,250).

Los Treg inhiben la respuesta inmunológica mediante diferentes mecanismos supresores (231,251). Uno de los más conocidos es la *producción IL-10 y TGF- β* (citocinas inhibitoras de la respuesta inmunitaria), pero también tienen capacidad para inhibir la capacidad de la *célula presentadora de antígenos* de estimular los linfocitos T uniendo su CTLA-4 a las moléculas B7 de las células presentadoras, bloqueándolas y eliminándolas (252,253). Otros mecanismos de acción propuestos son el *consumo de IL-2*, necesaria para el mantenimiento de las Treg (254), y el fomento de la citólisis

mediante la secreción de moléculas citotóxicas (255,256). De todos modos, es posible que la capacidad supresora se deba a la combinación de estos mecanismos de acción y su actuación coordinada; no se conoce si todas las células reguladoras actúan mediante todos estos mecanismos o si hay subpoblaciones que utilicen predominantemente uno u otro.

Las citocinas más relevantes sobre la generación y función de los Treg son la IL-10 y el TGF- β , que las producen y actúan también sobre diferentes tipos celulares, cuyas propiedades y funciones pasamos a comentar. El TGF- β es en realidad una familia de moléculas muy relacionadas pero codificadas por genes diferentes (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3), y el TGF- β 1 es la más sintetizada por células del sistema inmunológico. Este TGF- β 1 es una proteína homodimérica que sintetizan y secretan los linfocitos T CD4+ reguladores, macrófagos activados y otros muchos tipos de células y su receptor está formado por dos subunidades (TGF- β RI y TGF- β RII) que fosforilan factores de transcripción llamados SMAD. El TGF- β tiene diversas funciones en el sistema inmunológico, como estimular la producción de IgA mediante la inducción de un cambio hacia ese isotipo en los linfocitos B o promover la reparación del tejido mediante la síntesis de colágeno y diferentes enzimas tras reacciones inmunológicas e inflamatorias locales. Respecto a la respuesta reguladora, el TGF- β inhibe la proliferación y las funciones efectoras de los linfocitos T y la activación de macrófagos y además regula la diferenciación de subgrupos de linfocitos T con funciones diferentes. El TGF- β permite el desarrollo de los linfocitos T FoxP3 periféricos, pero si se combina con citocinas inflamatorias como la IL-1 o IL-6 el TGF- β promueve el desarrollo de los linfocitos T cooperadores 17 (Th17). Por tanto, según el ambiente en el que se encuentre, el TGF- β puede suprimir la respuesta inmunológica promoviendo la generación de Treg o bien

estimularla facilitando el desarrollo de los Th17 proinflamatorios. La *IL-10* la producen diferentes tipos celulares (macrófagos, células dendríticas, linfocitos T reguladores, Th1 y Th2) y su función principal es inhibir los macrófagos y células dendríticas activadas, controlando la reacción inmunológica. Es miembro de una familia amplia de citocinas y su receptor es de la familia de las Janus Kinasas JAK1 y TYK2, que activan STAT3. Sobre la respuesta reguladora interviene sobre todo inhibiendo la producción de IL-12 y la expresión de coestimuladores y moléculas de clase II del MHC en las células dendríticas y macrófagos. La IL-12 es un estímulo fundamental para la secreción de IFN- γ , que interviene en las reacciones inmunológicas. Por tanto, al suprimirla se inhibe el IFN- γ favoreciendo la finalización de la respuesta inmunitaria (231,234,235,257).

La **figura 1** representa la diferenciación del linfocito T CD4⁺ virgen a Treg y cooperadores, así como las principales interleucinas que secretan.

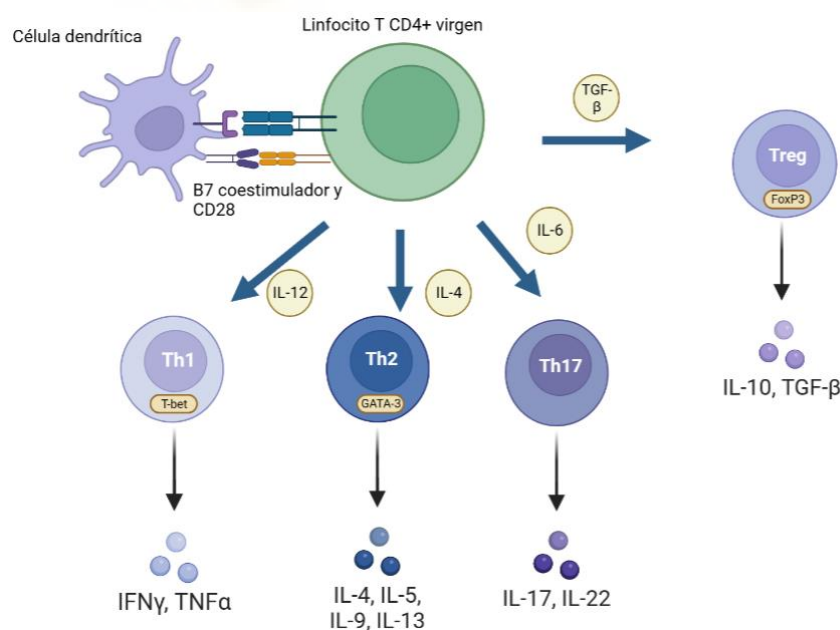


Figura 1. Diferenciación del linfocito naïve en Th1, Th2 y Th17. Realizada con biorender.com

3. Implicación del sistema inmunológico en las enfermedades autoinmunes y en la Artritis Idiopática Juvenil.

La autoinmunidad se da cuando se pierde la tolerancia frente a lo propio. El fracaso de los mecanismos de tolerancia en los linfocitos B y T genera un desequilibrio entre su activación y los mecanismos de control. En general los defectos en la selección negativa de los linfocitos B y T durante su maduración, alteración de los Treg, apoptosis defectuosa de los linfocitos autorreactivos maduros, función inadecuada de receptores inhibidores o activación incontrolada de las células presentadoras de Ag son los mecanismos principales que pueden desencadenar enfermedades autoinmunes (231,258–260).

En la etiopatogenia de diferentes enfermedades autoinmunes contribuyen la predisposición genética y los desencadenantes ambientales, como infecciones o lesiones tisulares locales. Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, y una infección o daño tisular promover la llegada de linfocitos autorreactivos que activarán la respuesta inmunológica. Además, una infección o lesión puede modificar la presentación de los antígenos al sistema inmunitario, hecho que conduce al fracaso de la tolerancia y a la activación de linfocitos autorreactivos. En función de la *distribución de los autoantígenos* que se reconozcan las enfermedades autoinmunes pueden ser sistémicas u órgano específicas, y la lesión tisular puede venir mediada por diferentes *mecanismos efectores* como autoanticuerpos circulantes, inmunocomplejos o linfocitos T autorreactivos. Otra característica de las enfermedades autoinmunes es que son *crónicas y progresivas*, y esto se debe a que los antígenos propios que desencadenan estas reacciones son

persistentes, y a que una vez comienza la respuesta inmunológica existen mecanismos de amplificación que la perpetuarán (231,260).

Respecto a la predisposición genética, la mayoría de las enfermedades autoinmunes son de base poligénica. Los individuos afectados heredan múltiples polimorfismos génicos que junto a factores ambientales contribuyen al debut de la enfermedad. El *sistema HLA* (el MHC en los seres humanos) es un componente importante del sistema inmunitario y está controlado por genes localizados en el cromosoma 6; sus alteraciones tienen las asociaciones más fuertes con las enfermedades autoinmunes. En muchas enfermedades autoinmunes los polimorfismos asociados a la enfermedad codifican aminoácidos de la región de unión a los péptidos del HLA, alterando por tanto el reconocimiento antigénico. De todos modos, las secuencias HLA asociadas a enfermedad se encuentran también en sujetos sanos que nunca enfermarán, por lo que el HLA no es la causa en sí misma de ninguna enfermedad autoinmune pero sí puede ser uno de los diversos factores que contribuyen a su desarrollo. Además de las alteraciones en el sistema HLA, existen polimorfismos en *genes no HLA* que también se han asociado a enfermedades autoinmunes y que acontecen en genes que influyen en la respuesta inmunitaria, protegiendo o favoreciendo el desarrollo de la enfermedad (231,260). Los polimorfismos asociados a enfermedades suelen localizarse en regiones no codificantes de los genes implicados, y algunos de los mejor caracterizados son el gen PTPN22, NOD2, STAT 4, CD25 o receptor para la IL-23 (IL-23R). Con anterioridad hemos expuesto la relación entre AIJ y algunos de los genes HLA de clase I y II (18,20,21), y no HLA como PTPN22, STAT4 e IL-23R (22–25).

También se ha expuesto más arriba la relación entre el debut de la AIJ y predisponentes ambientales como las *infecciones*, y es que éstas pueden contribuir al desarrollo y exacerbación de la autoinmunidad. Existen dos mecanismos principales por los que un microorganismo puede alterar la inmunidad: la activación por vecindad y el mimetismo molecular. En la activación por vecindad, las infecciones de algunos tejidos pueden inducir respuestas locales que reclutan células inflamatorias y activan las células presentadoras de antígenos, las cuales comenzarán a expresar coestimuladores y secretar citocinas activadoras del linfocito T, encargado de generar la respuesta inmune. Además, los microorganismos también pueden unirse a receptores de las células dendríticas (TLR) dando lugar a la producción de citocinas activadoras del linfocito, y en los linfocitos B autorreactivos a la producción de autoanticuerpos; este mecanismo se ha demostrado especialmente en el lupus eritematoso sistémico, si bien puede estar implicado en diversas enfermedades autoinmunes. El mimetismo molecular es el mecanismo mediante el cual los antígenos infecciosos muestran reactividad cruzada con antígenos propios, de manera que la respuesta frente a la infección dará lugar a reacción contra estos antígenos propios y por tanto a la autoinmunidad (231,261). En AIJ existen algunos trabajos que relacionan su debut con patología infecciosa (28,30–33).

Otros factores que favorecen el desarrollo de enfermedades autoinmunes son las *lesiones tisulares*, que pueden provocar la exposición de antígenos propios que normalmente estarían ocultos al sistema inmunológico. Este mecanismo se postula como el subyacente a la uveítis, en el que el antígeno propio intraocular puede no haber inducido tolerancia frente a lo propio, por lo que cuando se libera ante un daño interactuaría con linfocitos inmunocompetentes e induciría la respuesta inmunológica. Por último, existe evidencia que las *influencias hormonales*, sobre todo los estrógenos,

son relevantes en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes (262,263), lo que justifica su mayor incidencia en mujeres. En la edad pediátrica las diferencias hormonales entre niños y niñas son mínimas hasta la adolescencia; sin embargo, en AIJ existe un claro predominio en el sexo femenino y no se conoce el mecanismo concreto. Probablemente existen otros factores diferentes a los estrógenos causantes de esta diferencia de género; se postula que la expresión variable de microRNAs y mecanismos epigenéticos relacionados con los cromosomas sexuales podrían estar implicados en las enfermedades autoinmunes de la edad pediátrica (264,265).

La **figura 2** muestra los principales mecanismos propuestos para el desarrollo de autoinmunidad (2,231).

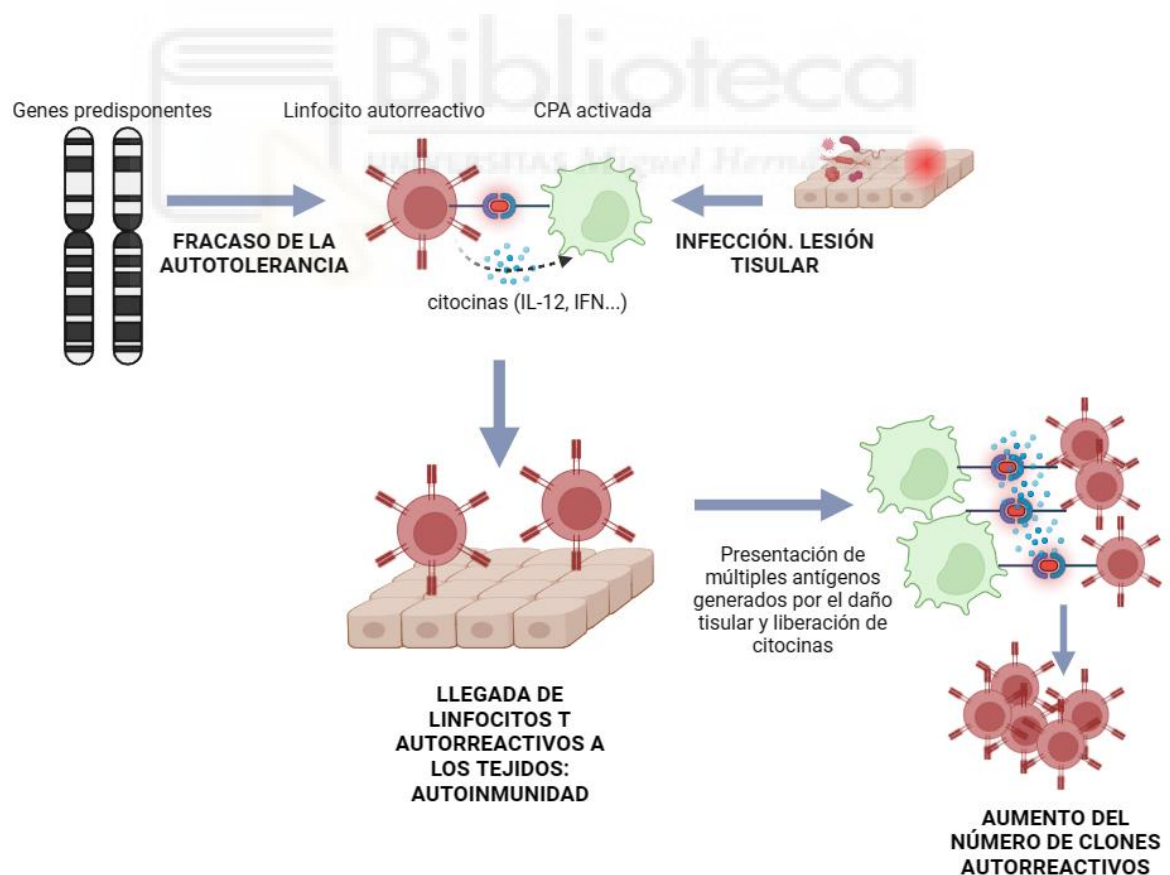


Figura 2. Mecanismos de autoinmunidad. Realizada con biorender.com

3.1 Respuesta reguladora y AIJ

Algunos trabajos han intentado evaluar el papel de las Treg en la fisiopatología de la AIJ; exponemos los más relevantes en la **tabla 12**. Sin embargo, no hemos encontrado trabajos que evalúen su relación con variables empleadas en práctica clínica.

Tabla 12. Estudios previos que evalúan la respuesta reguladora en AIJ			
Estudio	Población	Muestra	Conclusiones principales
Bending 2015 (266)	N = 41 AIJ oligo y poliarticular.	SP y LS	En la articulación inflamada hay heterogeneidad de subtipos de Treg. La desmetilación del TSDR de los Treg puede no ir asociada a la expresión del FoxP3, y en el ambiente inflamatorio se altera este último, dando lugar a un mal control de la inflamación en AIJ.
De Kleer 2004 (267)	N = 94 AIJ oligo y poliarticular	SP y LS	Mayor capacidad reguladora de las Treg en la articulación inflamada (LS) que en SP, sin diferencias en su número total. En SP, las oligoarticulares muestran mayor frecuencia de Treg que las poliarticulares (1,2% y 0,5% respectivamente).
Hauffe 2011 (268)	N = 16 AIJ oligo y poliarticular.	SP y LS	En la articulación inflamada (LS) los linfocitos T efectores son resistentes a la capacidad reguladora de las Treg, sin diferencias entre oligo y poliarticular.
Henderson 2016 (41)	N = 11 AIJ oligo y psoriásica	SP y LS	Técnicas genéticas (NGS) muestran anomalías en la función reguladora: restricción del repertorio de Treg en sangre periférica y expansión clonal en SP y LS.
Randall 2012 (269)	N = 50 Todos los subtipos	SP y LS	Diferente fenotipo y función de linfocitos T en SP y LS. Mayor frecuencia de Treg en LS (10,6%) que SP (2,7%), pero funcionalidad alterada.
Stelmaszczyk-Emmel 2012 (270)	N = 12 AIJ oligo y poliarticular	SP	Los pacientes con AIJ tienen menor frecuencia de Treg en SP (3,2%) que los controles (4,2%) sin diferencias entre subtipos. También muestran una mayor expresión de CD71 en los pacientes con AIJ (6,5%) que en controles sanos (2,8%).
Ruprecht 2005 (271)	N = 25 AIJ oligo, poliarticular y sistémica	SP y LS	El porcentaje de Treg es mayor en LS (12,3%) que en SP (8,6%) de los pacientes con AIJ, $p < 0,001$. La expresión de FoxP3 fue más elevada en las CD4+CD25+CD27+ (41,6%) que en las CD27 ⁻ (6,2%), lo que contribuye a la estabilidad de la célula reguladora. Algunas de las citocinas presentes en el lugar de la inflamación (IL-7 e IL-15) pueden alterar la capacidad supresora de los Treg.
Sznurkowska 2018 (272)	N = 26 AIJ oligo, poliarticular y sistémica	SP	Al debut, los niños con AIJ tienen mayor porcentaje de Treg en SP (5,1%) que los controles (3,9%). Las citocinas reguladoras (TGF- β e IL-10) en SP no mostraron diferencias entre pacientes y controles.
Rossetti 2017 (38)	N = 30 AIJ poliarticular y 33 AR.	SP y LS	Durante la fase activa de la enfermedad, un subtipo de Treg (HLA-DR Treg) aumentan en el sitio de la inflamación y son accesibles en SP.
Tomé 2023 (273)	N = 105 AIJ oligo y poliarticular. 50 controles	SP	Activación de linfocitos B y de la vía Th17. Menor frecuencia de Treg en SP en oligoarticular extendida y poliarticular que en oligoarticular persistente.

AIJ: Artritis idiopática Juvenil; SP: sangre periférica; LS: líquido sinovial; AR: Artritis Reumatoide; TSDR: Treg-specific demethylated region; NGS: Next Generation Sequencing

II) Justificación

Como hemos visto la AIJ es una enfermedad heterogénea, tanto desde un punto de vista clínico como pronóstico. Algunos pacientes responden favorablemente al tratamiento, pero otros fracasan a diversas opciones terapéuticas, por lo que a pesar del gran arsenal terapéutico disponible las tasas de remisión siguen siendo mejorables (212,274). La búsqueda de biomarcadores y del sustrato inmunológico que pueda ser causa de dicha variabilidad clínica puede ser de utilidad para entender mejor el curso de la enfermedad y establecer su pronóstico.

Si bien el papel de la inmunidad adaptativa es indiscutible en la etiopatogenia de la AIJ, actualmente no disponemos de datos sólidos que permitan establecer mecanismos de acción exactos. En los últimos años se ha postulado el papel de los linfocitos T reguladores en el autocontrol de la enfermedad, y quizá podría ser ésta la explicación del buen pronóstico y curso autolimitado de algunos subtipos de AIJ. No obstante, en la actualidad los datos disponibles son dispares, basados en estudios transversales y no permiten elaborar conclusiones robustas que puedan guiar el manejo de los pacientes ni ayudar a establecer el pronóstico. Conocer la respuesta reguladora en sangre periférica puede ser de interés dada su mayor accesibilidad respecto al líquido sinovial; y puesto que la mayoría de los estudios han arrojado conclusiones referentes a la respuesta reguladora en líquido sinovial, consideramos que un mejor conocimiento de la respuesta reguladora en sangre periférica podría ser relevante en el manejo de esta patología.

Nuestro estudio pretende estudiar la respuesta T reguladora en sangre periférica y, al incluir una fase prospectiva, valorar si tiene implicaciones pronósticas en el seguimiento que puedan incluirse en práctica clínica.

III) Hipótesis

Las hipótesis de este trabajo son las que especificamos a continuación:

1. Las cifras de linfocitos Treg serían inferiores en pacientes con AIJ con formas poliarticulares que en aquellos afectados de formas oligoarticulares.
2. La respuesta reguladora se encontraría reducida en pacientes con AIJ activa respecto a los que presentan remisión clínica.
3. El nivel de linfocitos Treg será menor en pacientes con aumento de marcadores séricos de inflamación.
4. Habría un mayor porcentaje de linfocitos Treg en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor que en pacientes sin tratamiento de base.
5. Un mayor nivel de linfocitos Treg en sangre periférica podría predecir desenlaces favorables en pacientes con AIJ, medido como reducción o retirada de tratamiento.
6. Un menor nivel de linfocitos Treg en sangre periférica podría predecir desenlaces desfavorables en pacientes con AIJ, medido como intensificación, cambio de tratamiento o ingreso hospitalario por actividad de la enfermedad.

IV) Objetivos

Objetivo general

Caracterizar la respuesta inmunológica T reguladora en sangre periférica de pacientes afectos de AIJ y analizar su influencia sobre el subtipo clínico, actividad de la enfermedad, tratamiento e implicación pronóstica.

Objetivos específicos

1. Describir el fenotipo de los linfocitos Treg y los niveles de citocinas relacionadas con la respuesta reguladora en sangre periférica de los pacientes con AIJ
2. Comparar el porcentaje de linfocitos T reguladores en sangre periférica en AIJ oligoarticular con respecto a AIJ poliarticular.
3. Valorar diferencias en la respuesta T reguladora en sangre periférica de pacientes con AIJ según el grado de actividad de enfermedad.
4. Correlacionar los niveles de Treg y de marcadores séricos de inflamación.
5. Estudiar diferencias en el porcentaje de T reguladoras entre pacientes con AIJ en tratamiento inmunosupresor y pacientes sin él.
6. Evaluar la capacidad pronóstica de los linfocitos Treg en el estado futuro de enfermedad, medido como ingresos hospitalarios o cambios en la medicación de base.

V) Métodos

1. Tipo de estudio

Estudio observacional analítico que consta de una fase transversal y una longitudinal prospectiva, realizado en dos centros terciarios: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) y Hospital General Universitario Dr. Balmis (Alicante).

2. Población de estudio y criterios de selección

La población objeto de estudio eran pacientes con diagnóstico de AIJ según criterios ILAR (1), que estuvieran en seguimiento activo en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) y de la Sección de Reumatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis (Alicante). A los pacientes se les propuso participar de forma voluntaria en la consulta de Reumatología, se les informó del estudio y entregó el consentimiento informador pertinente (según el niño fuera menor o mayor a 12 años). Los dos modelos de consentimiento informado se adjuntan en el **anexo 3**.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron pacientes tuvieron diagnóstico de AIJ según criterios ILAR, en seguimiento activo por las unidades arriba citadas que aceptaran participar en el estudio. El único criterio de exclusión fue no tener disponibilidad de muestra sanguínea.

3. Muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos o de conveniencia.

4. Variables del estudio

4.1 Variables principales

La variable principal a estudio fue el nivel del linfocito Treg medido como porcentaje del total de linfocitos T en sangre periférica por citometría de flujo.

4.2 Variables secundarias

4.2.1 Visita basal

- Demográficas:
 - Edad (años)
 - Sexo (masculino o femenino)
- Clínicas:
 - Edad al debut de la enfermedad (años al debut)
 - Categoría ILAR: Sistémica, oligoarticular, poliarticular FR positivo, poliarticular FR negativo, psoriásica, ARE o indiferenciada.
 - Resultados registrados en historia clínica: Positividad a ANA, positividad a FR, positividad a anti-CCP y positividad a HLAB27.
 - Afectación extraarticular: uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal
 - Historia de infiltraciones: sí / no
 - Tratamientos previos: AINEs, glucocorticoides, FAME sintético convencional y biológicos.

- Tratamiento actual: AINEs, corticoides, FAME sintético convencional y biológico.
- Pauta de tratamiento actual: estándar, optimizada (reducción de dosis o del intervalo de administración según su posología autorizada) o intensificada (aumento de dosis o del intervalo de administración según su posología autorizada).
- Estado de la enfermedad actual: actividad o remisión por criterios de Wallace (96)
- Número de articulaciones tumefactas (recuento 71 articulaciones)
- Número de articulaciones dolorosas (recuento 71 articulaciones)
- Número de articulaciones activas, definidas como derrame articular o limitación a la movilidad acompañada de calor, dolor o tumefacción (recuento 71 articulaciones)
- Presencia de inflamación ocular según última valoración por oftalmología (51).
- EVA médico (0 – 10 cm, siendo 0 la ausencia de actividad y 10 máxima actividad)
- EVA padres / paciente (0-10 cm, siendo 0 la ausencia de actividad y 10 máxima actividad).
- Índice de actividad según JADAS (99):
 - JADAS – PCR (10, 27 y 71)
 - JADAS – VSG (10, 27 y 71)

- JADAS clínico (10, 27 y 71)
- Índice de daño establecido según JADI (107):
 - Daño establecido articular: JADI – A
 - Daño establecido extraarticular: JADI – E
- Cuestionario multidimensional JAMAR (120): rigidez matutina, nivel de actividad de la enfermedad, la presencia de síntomas extraarticulares, adherencia a los tratamientos y la satisfacción con el curso y pronóstico de la AIJ.
- Laboratorio:
 - Nivel de linfocitos Th1 y Th2, medidos como porcentaje del total de linfocitos en sangre periférica por citometría de flujo.
 - Citocinas: interferón gamma (IFN- γ), interleucina (IL) – 6, IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento (TGF- β) medidas en pg/ml.
 - Reactantes de fase aguda: PCR (mg/dl) mediante inmunoturbidimetría y VSG (mm/hora).
 - Hemograma plaquetas/mm³, hemoglobina (g/dl) y leucocitos totales /mm³.

4.2.2 Seguimiento:

- Ocurrencia de:
 - Optimización: reducción de dosis o suspensión de alguno de los tratamientos vigentes.
 - Intensificación: infiltraciones o adición de tratamiento o aumento de dosis de tratamientos vigentes.
 - Hospitalización debida a actividad de la enfermedad.

5. Procedimientos

La visita basal del estudio se hizo coincidir con las visitas rutinarias de los pacientes. Ese día se revisa la historia clínica electrónica para recoger las variables clínicas, se facilitan los cuestionarios al paciente o sus padres, se hace el examen físico y las variables de laboratorio se obtuvieron a partir de la extracción para el control rutinario habitual de los pacientes. Por tanto, en ningún caso el estudio ha supuesto una visita médica o extracción sanguínea adicional. Las variables del estudio se han recogido en una hoja de recogida de datos (**anexo 4**).

La determinación del porcentaje de los linfocitos Treg, Th1 y Th2 en sangre periférica mediante citometría de flujo se realizó dentro de las 24 horas siguientes a la extracción, y posteriormente hemos medido las citocinas séricas (IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-10, and TGF- β) en muestras congeladas. La detección de los linfocitos Treg se ha realizado mediante la tinción de sus marcadores de superficie con CD3:APC, CD4:FITC y CD25:PE-Cy7 seguido de tinción intracelular con FoxP3:PE o su correspondiente isotipo de control. Para cuantificar los linfocitos Th1 y Th2 en sangre periférica se ha realizado la tinción utilizando los anticuerpos CD3:APC y CD4:FITC seguido de una tinción intracelular de T-bet:PE, Gata3:BV421 o sus respectivos controles. Los anticuerpos se han obtenido de Becton Dickinson, la lectura de los tubos se ha realizado usando el citómetro de flujo FACS Canto II y el análisis de los datos con el software Flowlo (Becton Dickinson). Hemos definido las Tregs como CD3⁺CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, los linfocitos Th1 como CD3⁺CD4⁺T-bet⁺, y los Th2 como CD3⁺CD4⁺Gata3⁺; y hemos expresado los datos como porcentaje del total de células CD3⁺ CD4⁺ (linfocitos Th). El análisis de interleucinas se ha realizado mediante

ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN). La **figura 3** muestra la estrategia empleada en el presente trabajo.

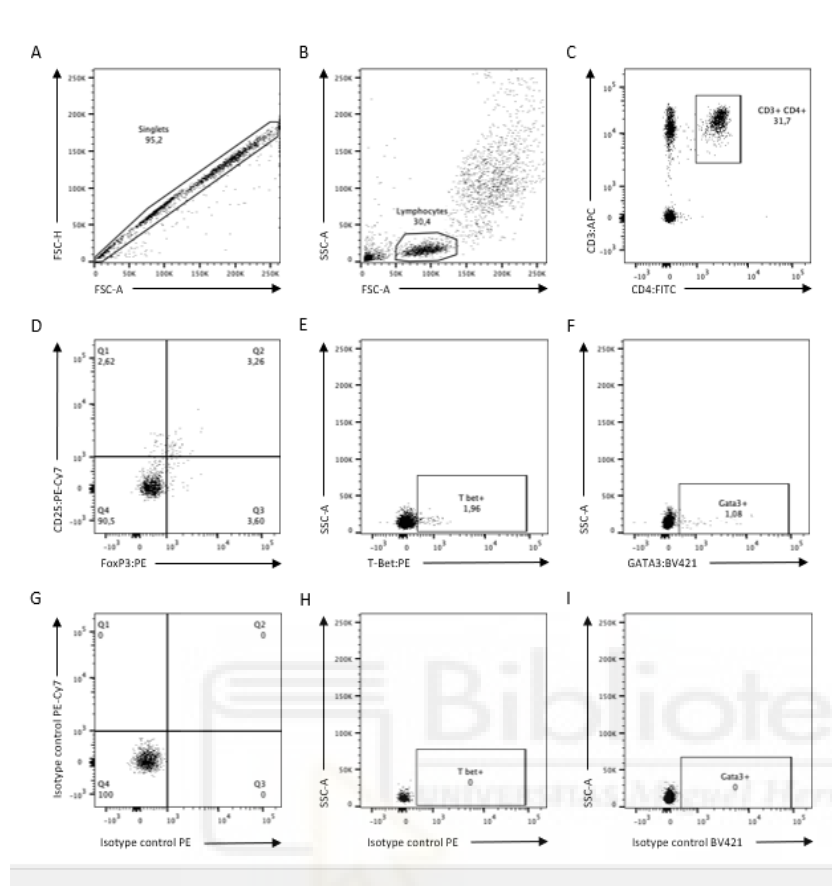


Figura 3: Detección de los linfocitos Treg, Th1 y Th2 en sangre periférica de los pacientes. A) Se realizó una discriminación inicial del contenido celular para evitar dobles conteos. B) La población linfocitaria se identificó inicialmente por tamaño y granularidad. C) Los linfocitos Th fueron seleccionados como $CD3^+CD4^+$. D) Los linfocitos Treg fueron definidos como $CD3^+CD4^+CD25^+FoxP3^+$. E) Los linfocitos Th1 se identificaron mediante la combinación $CD3^+CD4^+T-bet^+$. F) Los linfocitos Th2 se definieron por la población $CD3^+CD4^+Gata3^+$. G) Control utilizado para la detección de los linfocitos Treg. H) Control utilizado para la identificación de los linfocitos Th1. I) Control utilizado para la identificación de los linfocitos Th2.

En la fase de seguimiento se ha revisado la historia clínica electrónica para detectar el primer evento de interés y, de haber ocurrido registrar su fecha. En caso de no haber ocurrido ningún evento la fecha fin de seguimiento es la establecida, 28 de febrero 2022. La atención clínica de los pacientes la realizó su reumatólogo habitual, desconocedor del

nivel de los linfocitos Treg de los pacientes en la visita basal, y las decisiones de modificación de tratamiento fueron guiadas por la clínica.

La **figura 4** muestra los procedimientos realizados en nuestro estudio.

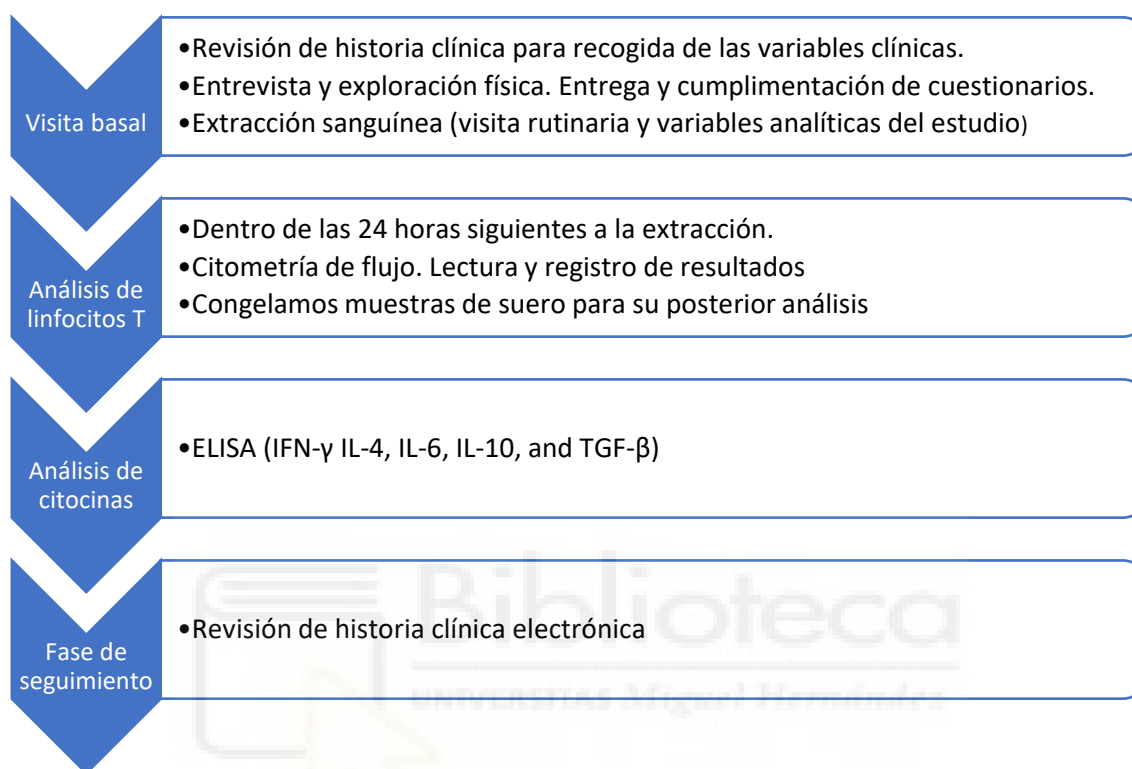


Figura 4. Procedimientos del estudio

6. Aspectos éticos

Todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión fueron informados de los objetivos y procedimientos del estudio. La participación ha sido totalmente voluntaria, sin recibir contraprestación a cambio. Aquellos pacientes que aceptaron formar parte del estudio firmaron el consentimiento informado bien los padres (en menores de 12 años) o por el paciente (consentimiento del menor maduro en mayores de 12 años). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (2018-7-3-HCUVA), del Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (190626)

y recibió el certificado de la oficina de investigación responsable de la Universidad Miguel Hernández (código de autorización ADH.SPU.RJFG.NAQM.23); **ver anexo 5**. El manejo de los datos clínicos se ha realizado en acuerdo a la declaración de Helsinki y modificaciones posteriores, el código de buenas prácticas clínicas y la ley orgánica de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales (3/2018).

Los datos han sido recogidos en una base de datos informatizada formato Microsoft Excel®, por el doctorando bajo la supervisión de los directores del proyecto, que son las únicas personas que han tenido acceso a los datos.

7. Aspectos estadísticos

7.1 Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral hemos tomado como referencia los resultados del estudio de De Kleer et al (2004) (267) por ser el de mayor tamaño muestral incluido y a juicio de los investigadores el de mayor calidad metodológica. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 38 sujetos con AIJ oligoarticular y 45 con AIJ poliarticular para detectar una diferencia igual o superior al 1%. Se asume que la desviación estándar común es de 1.54% y se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

La pandemia COVID19 supuso un cambio repentino en la atención a los pacientes ambulatorios, en detrimento de la atención presencial. Las restricciones derivadas de dicha emergencia sanitaria dieron lugar a la finalización del reclutamiento de pacientes, habiendo alcanzado el número total de 87 sujetos incluidos.

7.2 Análisis estadístico

Para determinar la distribución de las variables cuantitativas hemos empleado la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo como resultado una distribución no normal. Por tanto, las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico. La variable principal del estudio es el porcentaje de Treg CD3+CD4+ en sangre periférica, y se presenta como acabamos de mencionar como mediana y rango intercuartílico. Para las variables categóricas hemos empleado frecuencias y porcentajes. Puesto que no hemos encontrado en la literatura un valor exacto de referencia de Treg en sangre periférica (es conocido que son escasas en condiciones de normalidad, pero no disponemos de un rango o valor de referencia establecido), hemos categorizado esta variable a partir de su mediana (mayor o menor de 1,67%) y sus terciles (T1: <1,29%; T2: 1,29% - 2,18%; T3: > 2,18%) para realizar las asociaciones.

Para los análisis de asociación del nivel de linfocitos Treg con otras variables clínicas y de laboratorio hemos empleado el coeficiente de correlación de Spearman para variables cuantitativas, la prueba U de Mann-Whitney para binarias y la prueba de Kruskal-Wallis para variables multicategóricas. En el caso del coeficiente de correlación de Spearman encontramos diferentes grados de correlación (débil, moderada o fuerte) entre -1 y +1. En nuestro trabajo hemos empleado los siguientes valores de corte: 0,00 – 0,09 no correlación; 0,10 – 0,39 correlación débil; 0,40 – 0,69 correlación moderada; 0,70 – 0,89 correlación fuerte y 0,90 – 1,00 correlación muy fuerte (275).

Respecto a las variables clínicas, cabe mencionar que el subtipo de AIJ se han recogido siguiendo la clasificación ILAR (1). Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la enfermedad y las recientes nuevas clasificaciones propuestas teniendo en cuenta aspectos genéticos y fenotípicos en AIJ (207) hemos realizado también una

reclasificación en 5 grupos (sistémica; oligoarticular persistente; oligoarticular extendida más poliarticular FR negativo; poliarticular FR positivo; ARE más psoriásica; indiferenciada).

En la fase longitudinal del trabajo hemos registrado la ocurrencia de eventos de interés durante el seguimiento y calculado su ratio de incidencia. Los eventos analizados han sido: hospitalización debida a actividad de la enfermedad, optimización de tratamiento o intensificación. El periodo de seguimiento ha comprendido desde la fecha de entrada en el estudio hasta la fecha fin de seguimiento (28 de febrero de 2022). Hemos empleado la regresión de Cox para definir las asociaciones de los niveles basales de linfocitos Treg, otros linfocitos y citocinas con los diferentes desenlaces como Hazard ratios (HRs) con intervalo de confianza al 95%. En caso de encontrar diferentes variables con asociación significativa se ha realizado un ajuste multivariante excepto que hubiera una asociación estrecha con otras covariantes.

El análisis se ha realizado con el programa SPSS software v25 (IBM, Armonk, NY) y se ha definido el nivel de significación estadística como $P < 0,05$. Las gráficas se han realizado con el programa Graphpad Prism v9.3.4.

8. Duración del estudio

La etapa de reclutamiento y ha comprendido del 15 de marzo de 2019 al 06 de julio de 2020. Cabe mencionar que la pandemia COVID-19 modificó los tiempos inicialmente establecidos para el presente trabajo.

La fase longitudinal ha comprendido desde la fecha de inclusión en el estudio hasta la fecha fin de seguimiento (28 de febrero de 2022).

9. Memoria económica

El estudio ha contado con financiación procedente de la Sociedad Valenciana de Reumatología (Beca de Ayuda a la Investigación en Reumatología) y del Instituto de Investigación Sanitaria de Alicante (ISABIAL) (VIII Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación). Los certificados de concesión se adjuntan como anexos **(anexo 6)**.



VI) Resultados

1. Participación y flujo de pacientes

Se propuso participar a 87 pacientes, aceptando todos ellos entrar en el estudio (tasa de participación del 100%). No hubo pérdidas en la fase de seguimiento. El flujo de pacientes lo mostramos en la **figura 5**.

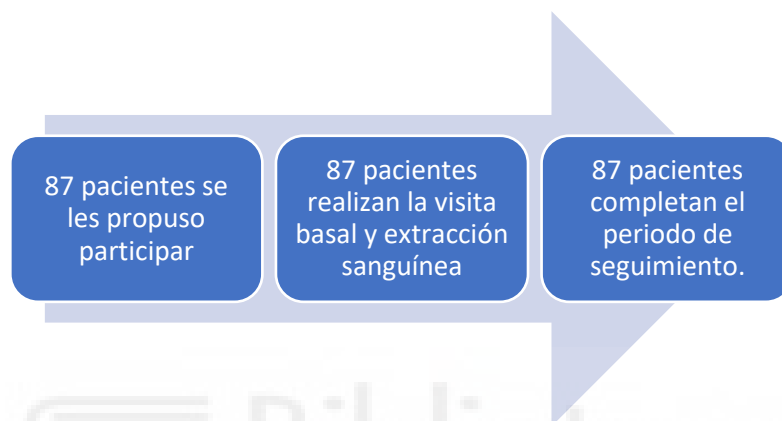


Figura 5: Flujo de pacientes

2. Características basales de los pacientes

En líneas generales, la mediana de edad de los pacientes incluidos ha sido de 11 años, siendo la mayoría mujeres (63,2%) y la AIJ oligoarticular persistente fue el subtipo de AIJ más frecuente (44,8%). La amplia mayoría de pacientes estaba en remisión por criterios de Wallace (79,3%) en el momento de entrar al estudio y el 90,4% de los pacientes o sus padres estaban satisfechos con el curso de la enfermedad. Las características basales de los pacientes que han participado en el estudio se especifican en la **tabla 13 y 14**.

Tabla 13. Características basales de los pacientes incluidos	
Variable	Dato
<i>Demográficas</i>	
Edad (mediana y p25-p75) en años	11 (7;15)
Sexo (femenino)	55 (63,22%)
<i>Características de la AIJ</i>	
Duración de la enfermedad (mediana y p25-p75)	5 (2; 9)
Subtipo de AIJ	
Sistémica	6 (6,9%)
Oligoarticular persistente	39 (44,8%)
Oligoarticular extendida	6 (6,9%)
Poliarticular FR negativo	16 (18,4%)
Poliarticular FR positivo	3 (3,4%)
Psoriásica	7 (8,0%)
ARE	6 (6,9%)
Indiferenciada	4 (4,6%)
Manifestaciones extraarticulares	24 (27,6%)
Uveítis	10 (11,5%)
Psoriasis	8 (9,2%)
Enfermedad inflamatoria intestinal o más de una	6 (6,8%)
<i>Tratamiento</i>	
Sin tratamiento	30 (34,5%)
FAME	16 (18,4%)
Tratamiento biológico	15 (17,2%)
FAME y tratamiento biológico	26 (29,9%)
<i>Analíticas (mediana y p25-p75)</i>	
PCR en mg/dl	0,08 (0,05; 0,22)
VSG en mm/hora	6 (2; 13)
Leucocitos	7195 (5836 – 8445)
Plaquetas	290,50 (251 - 334,75)
Hemoglobina (g/dl)	13,450 (12,500 – 14,200)
<i>Autoinmunidad</i>	
ANA (N=76)	36 (41,4%)
FR (N= 79)	3 (3,4%)
Anti – CCP (N= 19)	1 (1,1%)
HLA – B27 (N=51)	13 (14,9%)

Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes, salvo cuando especificamos medianas y rango intercuartílico.

Tabla 14. Estado basal de los pacientes (actividad, calidad de vida y daño establecido)	
<i>Actividad de la enfermedad</i>	
Remisión por criterios de Wallace	69 (79.3%)
Remisión por JADAS27 – VSG (n=83)	42 (50.6%)
Remisión por JADAS27 – PCR (n=86)	45 (52.3%)
Remisión por JADAS clínico (n=87)	45 (51,7%)
JADAS10-VSG (mediana y p25-75) (n=83)	0,70 (0,00 – 7,00)
JADAS10-PCR (mediana y p25-75) (n=86)	0,25 (0,00 – 7,12)
JADASc10 (mediana y p25-75) (n=87)	0,50 (0,00 – 7,00)
JADAS27-VSG (mediana y p25-75) (n=83)	0,70 (0,00 – 7,00)
JADAS27-PCR (mediana y p25-75) (n=86)	0,42 (0,00 – 7,12)
JADASc27 (mediana y p25-75) (n=87)	0,50 (0,00 – 7,00)
JADAS71-VSG (mediana y p25-75) (n=83)	0,70 (0,00 – 7,00)
JADAS71-PCR (mediana y p25-75) (n=86)	0,42 (0,00 – 7,12)
JADASc71 (mediana y p25-75) (n=87)	0,50 (0,00 – 7,00)
Articulaciones activas (mediana y mínimo – máximo) (n=87)	0,00 (0,00 – 7,00)
EVA médico (n=87)	0,00 (0,00 – 2,00)
EVA padres/paciente (n=87)	0,00 (0,00 – 4,50)
<i>Daño establecido (JADI)</i>	
JADI – A (mediana y mínimo – máximo)	0,00 (0,00 – 5,00)
JADI – E (mediana y mínimo – máximo)	0,00 (0,00 – 2,00)
<i>Calidad de vida</i>	
EVA dolor (n=83)	0,00 (0,00 – 3,50)
EVA bienestar (n=83)	0,00 (0,00 – 3,00)
EVA actividad (n=83)	0,00 (0,00 – 4,00)
Calidad de vida (mediana y p25-75)	1 (0; 5)
Calidad de vida física (mediana y p25-75)	1 (0; 3)
Calidad de vida psicológica (mediana y p25-75)	0 (0;2)
<i>Estado de la enfermedad</i>	
Remisión	52 (62,7%)
Actividad mantenida	17 (20,5%)
Recaída	14 (16,9%)
<i>Curso de la enfermedad</i>	
Mucha mejoría	36 (43,4)
Mejoría leve	7 (8,4)
Estable	31 (37,3)
Empeoramiento leve	9 (10,8)
Satisfacción con el curso de la enfermedad	75 (90.4%)

Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes, salvo cuando especificamos medianas y rango intercuartílico o mínimo - máximo. Los datos de calidad de vida proceden del cuestionario multidimensional JAMAR. JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Index*; VSG: *Velocidad de sedimentación globular*; PCR: *Proteína C reactiva*; EVA: *Escala Visual Analógica*; JADI: *Juvenile Arthritis Damage Index* (A: *Articular*, E: *Extrarticular*)

2.1 Niveles basales de linfocitos T y sus citocinas relacionadas (objetivo 1).

La **tabla 15** muestra la mediana y rango intercuartílico de los linfocitos Treg, Th1 y Th2, así como las citocinas estudiadas. La mediana de Treg es de 1,67% del total de linfocitos

en sangre periférica, mientras que las de los linfocitos Th1 y Th2 han sido 1,15% y 1,20% respectivamente. Las citocinas inhibidoras producidas por el linfocito Treg son la IL-10 y TGF- β , cuyas medianas en nuestro estudio han sido 7,17 pg/ml y 5,95 pg/ml respectivamente.

Tabla 15. Niveles basales de linfocitos T y citocinas estudiadas	
Variable	Dato
Treg (%)	1,67 (0,96 – 2,58)
Th1 (%)	1,15 (0,42 – 2,07)
Th2 (%)	1,20 (0,74 – 1,86)
IFN- γ (pg/ml)	4,34 (3,23 – 8,39)
IL-6 (pg/ml)	13,73 (10,74 – 17,23)
IL-4 (pg/ml)	3,66 (3,20 – 4,31)
TGF- β (pg/ml)	5,95 (4,33 – 7,25)
IL-10 (pg/ml)	7,17 (4,19 – 9,54)

Los datos se muestran como medianas y rango intercuartílico (p25 – p75)

3. Asociación entre T reguladores y variables de interés

3.1 Asociación entre T reguladores y subtipo de Artritis Idiopática Juvenil (objetivo 2)

La distribución de los linfocitos T y citocinas no mostraron diferencias significativas entre los diferentes subtipos de AIJ. El porcentaje de linfocitos T y las medianas de las citocinas analizadas las exponemos en la **tabla 16**, y la variable principal (porcentaje de Treg) según subtipo clínico la representamos en la **figura 6**.

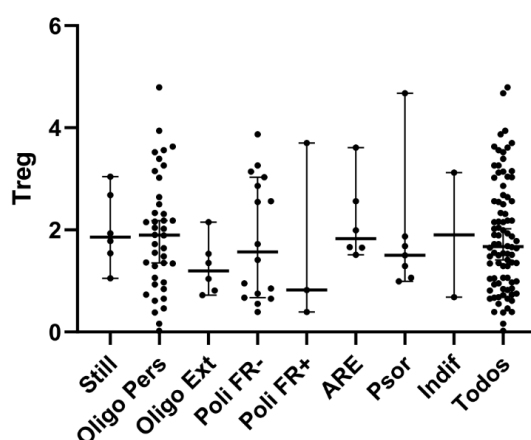


Figura 6: Distribución de los linfocitos Treg en función de la categoría de AIJ

Tabla 16. Asociación entre linfocitos T y citocinas con los subtipos de AIJ								
Subtipo	Treg	Th1	Th2	IFN-γ	IL-6	IL-4	IL-10	TGF-β
Sistémica	1,85 (1,41-2,77)	0,65 (0,42-1,69)	1,30 (0,98-1,78)	3,9 (3,08-6,17)	12,44 (10,99-17,89)	4,59 (3,78-5,10)	7,85 (5,74-9,74)	6,19 (5,31-7,46)
Oligoarticular persistente	1,96 (1,23-2,73)	1,15 (0,41-1,97)	1,07 (0,73-1,83)	4,65 (3,15-8,19)	13,73 (10,66-17,47)	3,61 (3,20-4,07)	7,44 (4,81-9,26)	6,23 (4,19-7,49)
Oligoarticular extendida	1,35 (0,92-1,84)	2,58 (0,29-2,97)	1,45 (0,83-3,19)	8,36 (3,60-9,69)	17,99 (10,79-18,15)	4,58 (3,58-6,05)	5,22 (3,91-7,76)	5,07 (4,29-5,91)
Poliarticular FR negativo	1,72 (0,75-3,03)	0,61 (0,21-1,79)	1,49 (0,55-2,41)	4,00 (3,20-10,30)	14,28 (10,42-16,87)	4,00 (3,14-5,20)	5,48 (3,58-9,63)	6,05 (3,66-7,65)
Poliarticular FR positivo	0,82 (0,39-NC)	1,1 (0,23-NC)	0,79 (0,66-NC)	3,86 (3,60-NC)	13,29 (10,44-NC)	3,14 (3,00-NC)	3,54 (3,36-NC)	4,33 (2,99-NC)
ARE	1,99 (1,65-3,08)	2,08 (0,35-2,42)	1,19 (0,55-1,70)	8,30 (3,04-9,07)	16,48 (10,54-17,23)	3,50 (2,74-4,70)	8,42 (7,50-9,86)	6,28 (5,29-7,96)
Psoriásica	1,50 (1,06-1,87)	1,20 (0,60-2,36)	1,28 (0,83-1,89)	4,04 (3,50-8,80)	13,55 (12,06-16,95)	3,60 (3,26-4,28)	6,66 (5,24-7,75)	5,59 (5,07-6,80)
Indiferenciada	1,24 (0,75-2,71)	0,73 (0,12-1,87)	0,91 (0,66-1,30)	3,56 (2,64-7,01)	11,91 (8,50-16,18)	3,47 (3,11-3,78)	5,63 (3,43-9,87)	5,06 (3,86-6,16)
P – Valor	0,687	0,834	0,887	0,777	0,911	0,332	0,544	0,400

Los linfocitos Treg, Th1 y Th2 se muestran como porcentajes, mientras que las citocinas las mostramos como pg/ml. Los datos se expresan como medianas y rango intercuartílico (p25-p75). AIJ: Artritis Idiopática Juvenil; Treg: T regulador; IFN- γ : interferón gamma; IL: Interleucina; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; FR: Factor reumatoide; ARE: Artritis relacionada con entesitis; NC: No calculado por pocos pacientes en la categoría

Empleando la reclasificación en 5 grupos anteriormente explicada tampoco encontramos diferencias entre los niveles de Treg ($p = 0,733$). Las comparaciones realizadas entre subgrupos reagrupados tampoco mostraron diferencias (oligoarticular persistente versus oligoarticular extendida + poliarticular FR negativo, $p = 0,340$; oligoarticular persistente versus psoriásica + ARE, $p = 0,965$; oligoarticular extendida + poliarticular FR negativo versus psoriásica + ARE, $p = 0,204$). Debido al bajo número de pacientes en las otras categorías no hemos realizado otras comparaciones entre subgrupos.

Los análisis empleando la categorización de Treg por mediana o terciles mostró idénticos resultados (datos no mostrados).

3.2 Asociación entre T reguladores y actividad de la enfermedad (objetivo 3)

El análisis de asociación entre los linfocitos Treg, así como sus citocinas inhibidoras (IL-10 y TGF- β) y los índices de actividad de la enfermedad tampoco ha mostrado diferencias estadísticamente significativas. El valor de los linfocitos Treg, Th1, Th2 y las citocinas analizadas se detallan en las **tablas 17 y 18**. Los análisis empleando la categorización de Treg por mediana o terciles mostró idénticos resultados (datos no mostrados). Mostramos únicamente el valor de JADAS27 por ser el más empleado en práctica clínica, pero se ha evaluado la correlación entre las puntuaciones de los diferentes índices JADAS con los linfocitos y citocinas, sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 17. Asociación entre linfocitos T y la actividad de la enfermedad						
Índice de actividad	Treg %	P	Th1 %	P	Th2 %	P
Remisión por Wallace						
Sí	1,78 (1,01;2,66)	0,746	1,05 (0,44;1,99)	0,944	1,22 (0,74;1,91)	0,499
No	1,58 (1,03;2,39)		1,21 (0,39;2,33)		1,10 (0,72;1,40)	
Remisión por JADAS27VSG						
Sí	2,01 (1,02;2,70)	0,600	1,16 (0,42;2,20)	0,593	1,29 (0,74;2,01)	0,348
No	1,65 (1,02;2,51)		1,20 (0,39;1,93)		1,19 (0,69;1,56)	
Remisión por JADAS27PCR						
sí	1,99 (1,04;2,64)	0,823	1,05 (0,42;2,08)	0,489	1,38 (0,74;2,00)	0,392
No	1,65 (1,01;2,59)		1,21 (0,38;1,99)		1,16 (0,68;1,54)	
Remisión por JADASc						
Sí	1,99 (1,04;2,64)	0,976	1,05 (0,42;2,08)	0,474	1,38 (0,74;2,00)	0,357
No	1,65 (1,01;2,59)		1,21 (0,38;1,99)		1,16 (0,68;1,54)	

Datos expresados como medianas, rango intercuartílico y p-valor. JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Index; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 18. Asociación entre citocinas (pg/ml) y la actividad de la enfermedad										
Índice de actividad	IFN- γ	P	IL-6	P	IL-4	P	IL-10	P	TGF- β	P
Remisión por Wallace										
Si	4,20 (3,35; 8,38)	0,781	13,58 (10,93; 17,22)	0,939	3,80 (3,23; 4,49)	0,056	7,26 (4,18; 9,60)	0,679	6,05 (4,33; 7,23)	0,520
No	4,80 (3,09; 8,32)		14,69 (10,28; 17,06)		3,26 (3,03; 4,08)		6,99 (4,15; 8,53)		5,75 (4,19; 7,00)	
Remisión por JADAS27VSG										
Sí	4,55 (3,63; 8,39)	0,373	13,92 (10,80; 17,44)	0,564	3,80 (3,40; 4,40)	0,234	8,04 (4,12; 9,50)	0,285	6,31 (4,95; 7,46)	0,103
No	4,10 (3,11; 8,28)		13,88 (10,65; 16,88)		3,40 (3,02; 4,24)		6,94 (4,20; 9,39)		5,59 (4,22; 6,87)	
Remisión por JADAS27PCR										
sí	4,50 (3,50; 8,36)	0,367	13,58 (10,92; 17,26)	0,472	3,80 (3,50; 4,40)	0,382	7,92 (4,15; 9,48)	0,492	6,28 (4,80; 7,40)	0,194
No	4,19 (3,11; 8,34)		14,08 (10,64; 16,92)		3,37 (3,01; 4,26)		7,00 (4,19; 9,51)		5,75 (4,22; 6,87)	
Remisión por JADASc										
Sí	4,50 (3,50; 8,36)	0,323	13,58 (10,92; 17,26)	0,431	3,80 (3,50; 4,40)	0,343	7,92 (4,15; 9,48)	0,613	6,28 (4,80; 7,40)	0,273
No	4,19 (3,11; 8,34)		14,08 (10,64; 16,92)		3,37 (3,01; 4,26)		7,00 (4,19; 9,51)		5,75 (4,22; 6,87)	

Datos expresados como medianas, rango intercuartílico y p-valor. JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Index; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva; IFN- γ : interferón gamma; IL: Interleucina; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.

3.3 Asociación entre T reguladores y marcadores séricos de inflamación (objetivo 4).

El análisis de asociación entre los linfocitos T y marcadores séricos de inflamación mostró correlación negativa débil significativa entre los Treg y sus citocinas inhibitoras IL-10 y TGF- β con la VSG. Los datos del estudio de asociación entre los marcadores inflamatorios y los linfocitos T así como las citocinas analizadas se

detallan en la **tabla 19**. Los análisis empleando la categorización de Treg por mediana o terciles mostró idénticos resultados (datos no mostrados).

Tabla 19. Asociación entre marcadores séricos de inflamación con linfocitos T y citocinas								
Variable	Treg	Th1	Th2	IFN-γ	IL-6	IL-4	IL-10	TGF-β
PCR mg/Dl	-0,150 (0,172)	-0,159 (0,151)	-0,010 (0,929)	-0,075 (0,500)	-0,066 (0,553)	-0.247 (0.024)	-0.147 (0.185)	-0.200 (0.069)
VSG mm/h	-0,247 (0,025)	0,029 (0,801)	-0,017 (0,884)	0,004 (0,970)	0,111 (0,326)	-0,119 (0,292)	-0.257 (0.021)	-0.267 (0.017)
Leucocitos /mm ³	-0,091 (0,412)	0,065 (0,564)	-0,058 (0,609)	0,104 (0,354)	0,106 (0,345)	-0,085 (0,452)	-0,085 (0,451)	-0,067 (0,554)
Plaquetas	-0,032 (0,773)	-0,080 (0,480)	-0,110 (0,328)	-0,062 (0,584)	-0,049 (0,666)	-0,104 (0,355)	-0,085 (0,453)	-0,071 (0,526)
Hemoglobina g/Dl	-0,048 (0,664)	-0,013 (0,909)	-0,012 (0,919)	-0,073 (0,515)	-0,078 (0,490)	-0,043 (0,702)	-0,037 (0,741)	0,002 (0,988)

Correlación entre los niveles de linfocitos T en sangre periférica (%) y citocinas (pg/ml) con marcadores séricos de inflamación, expresadas como coeficiente de correlación de Spearman y el valor de significación P entre paréntesis. PCR: Proteína C reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; IFN- γ : interferón gamma; IL: Interleucina; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta

3.4 Asociación entre T reguladores y tratamientos (objetivo 5).

El análisis de asociación entre los linfocitos T y citocinas estudiadas no mostró relación estadísticamente significativa. Mostramos los resultados en la **tabla 20**. Los análisis empleando la categorización de Treg por mediana o terciles mostró idénticos resultados (datos no mostrados).

Tabla 20. Asociación entre tratamientos y linfocitos T y citocinas								
Tratamiento	Treg	Th1	Th2	IFN-γ	IL-6	IL-4	IL-10	TGF-β
Sin tratamiento (n=30)	1,99 (1,29; 2,86)	0,60 (0,21; 1,88)	1,28 (0,74; 1,90)	4,00 (3,05; 7,75)	12,5 (10,2; 16,8)	3,91 (3,26; 4,40)	8,31 (5,22; 10,04)	6,28 (4,80; 7,63)
FAMEsc (n=16)	1,65 (0,69; 2,46)	1,21 (0,29; 1,92)	1,13 (0,80; 1,80)	3,91 (3,08; 9,02)	13,8 (10,3; 15,9)	3,67 (3,23; 4,51)	7,05 (3,77; 9,40)	5,51 (3,60; 7,03)
Biológico (n=15)	1,48 (1,05; 2,15)	1,31 (0,47; 3,63)	1,07 (0,65; 2,03)	4,90 (3,21; 13,5)	14,2 (10,6; 18,6)	3,95 (3,50; 5,10)	5,94 (4,48; 7,26)	5,26 (4,29; 6,25)
FAMEsc y biológico (n=26)	1,87 (0,93; 3,09)	1,26 (0,57; 2,21)	1,09 (0,74; 1,76)	4,70 (3,98; 8,26)	14,2 (12,2; 18,2)	3,24 (3,02; 3,80)	7,62 (3,92; 9,19)	6,00 (4,35; 7,23)
P valor	0,711	0,425	0,933	0,464	0,498	0,070	0,481	0,326

Datos expresados como medianas y rango intercuartílico (p25-p75) y p – valor.

3.5 Asociación entre T reguladores y otras variables.

El análisis de asociación entre el índice de daño establecido articular y extraarticular (JADI-A y JADI-E) no mostró asociación estadísticamente significativa con los niveles de linfocitos T ni citocinas evaluadas. Cabe mencionar que la presencia de secuelas en los pacientes de nuestro estudio era prácticamente inexistente. Presentamos los datos en la **tabla 21**. Los análisis empleando la categorización de Treg por mediana o terciles mostró idénticos resultados (datos no mostrados).

Tabla 21. Asociación entre JADI-A y JADI-E con linfocitos T y citocinas								
Variable	Treg	Th1	Th2	IFN- γ	IL-6	IL-4	IL-10	TGF- β
JADI – A	-0,136 (0,213)	-0,176 (0,109)	0,039 (0,723)	-0,157 (0,155)	-0,146 (0,186)	-0,101 (0,362)	-0,172 (0,117)	-0,165 (0,135)
JADI – E	-0,114 (0,296)	-0,045 (0,687)	-0,088 (0,429)	-0,101 (0,361)	0,047 (0,668)	-0,118 (0,285)	-0,097 (0,380)	-0,148 (0,178)

Correlación entre los niveles de linfocitos T en sangre periférica (%) y citocinas (pg/ml) con evaluación del daño establecido, expresado como coeficiente de correlación de Spearman y el valor de significación P entre paréntesis.; JADI-A: *Juvenile Arthritis Damage Index A (articular damage)* and E (*extrarticular damage*); IFN- γ : *interferón gamma*; IL: *Interleucina*; TGF- β : *factor de crecimiento transformante beta*

En nuestro trabajo hemos recogido variables relacionadas con la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario multidimensional estandarizado JAMAR; la relación entre algunas de ellas y los linfocitos y citocinas analizadas los mostramos en las **tablas 22, 23 y 24**. Respecto a las variables continuas recogidas, nuestro trabajo muestra que la EVA del dolor percibido por los pacientes / padres muestra una correlación inversa con los niveles de IL-10 y TGF- β , así como la calidad de vida global con esta última citocina. La calidad de vida física mostró correlación negativa estadísticamente significativa con los niveles de TGF- β . En cuanto a las variables categóricas evaluadas procedentes del cuestionario JAMAR, hemos podido observar asociación estadísticamente significativa de los Treg con el curso y estado de la enfermedad percibido por los pacientes y/o sus padres, y esta última también

mostró relación significativa con las citocinas reguladoras (IL-10 y TGF- β). Los análisis empleando la categorización de Treg por mediana o terciles mostró idénticos resultados (datos no mostrados).

Tabla 22. Asociación entre variables continuas del JAMAR y los Treg, Th1, Th2 y citocinas (pg/ml) estudiadas								
Variable	Treg	Th1	Th2	IFNγ	IL-6	IL-4	IL-10	TGF-β
EVA dolor	-0,161 (0,149)	-0,142 (0,210)	-0,073 (0,522)	-0,166 (0,142)	-0,126 (0,267)	-0,031 (0,785)	-0,220 (0,050)	-0,327 (0,003)
EVA bienestar	-0,048 (0,667)	-0,056 (0,624)	0,030 (0,789)	-0,072 (0,528)	-0,028 (0,803)	-0,140 (0,215)	-0,121 (0,285)	-0,174 (0,122)
EVA actividad	-0,034 (0,761)	-0,101 (0,374)	-0,151 (0,181)	-0,123 (0,277)	-0,090 (0,427)	-0,123 (0,278)	-0,064 (0,576)	-0,172 (0,127)
Calidad de vida	-0,132 (0,237)	-0,025 (0,825)	-0,019 (0,865)	-0,086 (0,449)	0,002 (0,989)	-0,171 (0,129)	-0,177 (0,087)	-0,298 (0,007)
Calidad de vida física	-0,141 (0,207)	-0,041 (0,717)	-0,065 (0,570)	-0,111 (0,326)	-0,037 (0,747)	-0,232 (0,039)	-0,071 (0,532)	-0,305 (0,006)

Datos expresados como coeficiente de correlación de Spearman. Entre paréntesis mostramos el p-valor. IFN: Interferón gamma; IL: Interleucina; TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta; EVA: Escala visual analógica.

Tabla 23. Asociación entre variables categóricas del JAMAR y los Treg, Th1 y Th2.			
Variable	Treg	Th1	Th2
Estado de la enfermedad			
Remisión	2,09 (1,30; 2,98)	1,26 (0,53; 2,41)	1,32 (0,74; 1,91)
Actividad mantenida	1,04 (0,66; 1,78)	0,88 (0,38; 1,61)	0,79 (0,69; 1,34)
Recaída	1,66 (1,45; 3,05)	1,29 (0,40; 2,74)	1,15 (0,70; 2,14)
P – valor	0,036	0,500	0,498
Curso de la enfermedad			
Mucha mejoría	2,15 (1,36; 3,39)	1,47 (0,61; 2,58)	1,09 (0,74; 2,08)
Alguna mejoría	1,66 (1,64; 3,26)	1,26 (0,36; 2,32)	1,12 (0,58; 2,03)
Estable	1,41 (0,77; 2,17)	0,96 (0,38; 1,42)	1,22 (0,74; 1,74)
Algo peor	1,29 (1,01; 1,89)	1,39 (0,48; 3,31)	1,35 (0,75; 2,60)
Mucho peor	NC	NC	NC
P – valor	0,045	0,276	0,886
Satisfacción			
Sí	1,72 (0,97; 2,86)	1,10 (0,42; 1,96)	1,19 (0,73; 1,90)
No	1,58 (1,06; 2,11)	2,34 (0,72; 3,68)	1,27 (0,91; 1,50)
P – valor	0,894	0,097	0,810

Datos expresados como medianas y rango intercuartílico (p25-p75) y p – valor.

Tabla 24. Asociación entre variables categóricas del JAMAR y las citocinas (pg/ml) estudiadas					
Variable	IFN γ	IL-6	IL-4	IL-10	TGF- β
Estado de la enfermedad					
Remisión	4,55 (3,67; 8,82)	14,06 (11,97; 17,25)	3,80 (3,28; 4,40)	8,04 (5,08; 9,70)	6,30 (4,88; 7,57)
Actividad mantenida	4,28 (2,98; 8,03)	14,28 (10,33; 16,71)	3,60 (3,07; 4,19)	4,22 (3,63; 7,28)	4,33 (3,28; 5,95)
Recaída	5,00 (3,40; 8,58)	14,61 (10,82; 18,07)	3,17 (3,00; 4,75)	7,12 (6,06; 9,64)	5,75 (5,00; 7,62)
P – valor	0,393	0,761	0,232	0,021	0,006
Curso de la enfermedad					
Mucha mejoría	7,75 (3,70; 9,60)	15,40 (12,26; 18,14)	3,80 (3,28; 4,40)	8,54 (5,17; 10,24)	6,80 (5,07; 7,66)
Alguna mejoría	5,40 (3,08; 8,94)	13,58 (10,62; 16,48)	3,40 (2,80; 5,50)	8,06 (6,68; 9,63)	5,75 (5,24; 8,44)
Estable	4,11 (3,12; 5,30)	13,51 (10,30; 16,14)	3,75 (3,15; 4,23)	5,94 (3,68; 8,51)	5,14 (3,82; 6,21)
Algo peor	4,60 (3,39; 10,01)	15,68 (10,61; 18,84)	3,34 (2,95; 5,30)	6,05 (3,67; 7,39)	5,48 (4,17; 6,29)
Mucho peor	NC	NC	NC	NC	NC
P – valor	0,219	0,525	0,627	0,050	0,068
Satisfacción					
Sí	4,28 (3,50; 8,30)	13,58 (10,68; 16,87)	3,70 (3,20; 4,40)	7,18 (4,15; 9,57)	5,91 (4,29; 7,33)
No	9,00 (3,87; 15,58)	17,17 (13,40; 20,04)	3,84 (2,97; 4,26)	6,80 (4,54; 8,32)	5,63 (4,88; 6,66)
P – valor	0,080	0,083	0,785	0,653	0,822

Datos expresados como medianas y rango intercuartílico (p25-p75) y p – valor. IFN: Interferón gamma; IL: Interleucina; TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta; NC: No calculado (por pocos pacientes en dicha categoría)

4. Linfocitos T reguladores y su implicación en el seguimiento (objetivo 6).

Durante el seguimiento hubo 25 pacientes a los que se intensificó el tratamiento y 31 optimizaciones, mientras que en 28 de ellos el tratamiento permaneció estable. Ningún paciente fue hospitalizado debido a actividad de su enfermedad. El tiempo medio de seguimiento fue de 26 meses tanto para la optimización como intensificación. Hemos considerado optimización los casos en que se ha reducido dosis o suspendido FAMEsc y/o de tratamiento biológico; mientras que intensificación aquellas situaciones que han

requerido infiltración (única o múltiple) o bien añadir o aumentar dosis previa de glucocorticoides sistémicos, FAMEsc y/o biológico. Durante el seguimiento un 9,2 y 10,3% de pacientes suspendieron tratamiento con FAMEsc y biológico respectivamente. Por el contrario, el 6,8% de los pacientes precisaron infiltraciones, en el 3,4% se añadió tratamiento con FAMEsc y en el 6,9% se incorporó terapia biológica.

Nuestros resultados indican que el nivel de Treg basal no muestra asociación con el pronóstico de la enfermedad durante el periodo de seguimiento. Sin embargo, unos mayores niveles de TGF- β , citocina inhibidora producida por los linfocitos Treg, sí se han relacionado con mayores tasas de optimización de tratamiento durante el seguimiento. La respuesta Th1 y Th2, así como el resto de las citocinas analizadas no mostraron relación con el pronóstico de la enfermedad durante el seguimiento. Los datos se muestran en la **tabla 25**. Los análisis empleando la categorización de Treg por mediana o terciles mostró idénticos resultados (datos no mostrados).

Tabla 25. Asociación entre niveles basales de linfocitos T y citocinas con cambios en el tratamiento durante el seguimiento				
	OPTIMIZACIÓN		INTENSIFICACIÓN	
	HR (IC 95%)	P - valor	HR (IC 95%)	P - valor
Treg	0,76 (0,53; 1,11)	0,140	1,03 (0,73; 1,44)	0,882
Th1	1.06 (0.91; 1.22)	0.455	1,00 (0,84; 1,19)	0,989
Th2	0.74 (0.48; 1.13)	0.162	1.19 (0.95; 1.47)	0.128
IFN-γ	1.02 (0.95; 1.09)	0.659	1.00 (0.92; 1.08)	0.997
IL-6	1.01 (0.99; 1.03)	0.454	0.99 (0.94; 1.04)	0.687
IL-4	0.84 (0.60; 1.19)	0.319	1.08 (0.79; 1.49)	0.621
IL-10	0.92 (0.81; 1.05)	0.223	0.99 (0.87; 1.14)	0.928
TGF-β	0.79 (0.64; 0.98)	0.031	1.03 (0.84; 1.25)	0.812

HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; IFN- γ : interferón gamma; IL: Interleucina; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta

VII) Discusión

Diversos trabajos han sido publicados hasta la fecha intentando esclarecer el papel de las Treg en la etiopatogenia de la AIJ, sobre todo en los subtipos oligo y poliarticular y centrados en evaluar su frecuencia y capacidad de suprimir o controlar la respuesta inflamatoria (38,41,266–272). Sin embargo, en nuestro conocimiento, el presente trabajo es el primer estudio realizado que evalúa la relación entre la respuesta reguladora y características clínicas de la enfermedad que son de interés en práctica clínica diaria, tales como marcadores séricos de inflamación, actividad de la enfermedad y PROs, además de analizar su potencial utilidad en el pronóstico de los pacientes. Tras analizar los Treg y citocinas de 87 pacientes con AIJ procedentes de práctica diaria habitual, no hemos encontrado asociación con la mayor parte de las variables estudiadas. Pero hemos visto una correlación inversa entre la VSG y los Treg así como las interleucinas reguladoras (IL-10 y TGF- β). A su vez, estas citocinas también han mostrado asociación con la EVA – dolor y la calidad de vida física recogidos mediante el cuestionario validado JAMAR. Nuestro trabajo también ha mostrado que niveles más altos de Treg, IL-10 y TGF- β se relacionan con una mejor percepción por parte de los pacientes y/o padres de estado y curso de la enfermedad. En la fase prospectiva no hemos confirmado el potencial papel de las Treg como predictores de ajuste de tratamiento (indicativo de una mejoría o empeoramiento de la enfermedad).

Nuestros datos han mostrado una mediana de linfocitos Treg de 1,67% sobre los linfocitos T CD3+CD4+ tal como se muestra en la tabla 15. En la literatura científica es difícil encontrar un valor de referencia bien establecido de los Treg en sangre periférica de pacientes con enfermedades autoinmunes, pero en condiciones normales representan entre el 5-10% de los linfocitos T CD3+CD4+ (231,273). La mayor parte de

trabajos publicados que han evaluado la frecuencia de estas células reguladoras en AIJ han mostrado, al igual que en nuestro trabajo, resultados inferiores a dicho rango (267,269,270), indicando que en esta enfermedad habría menos células con capacidad de suprimir la respuesta inmunológica en sangre periférica. Sin embargo, cuestiones de tipo metodológico como el bajo tamaño muestral y los subtipos analizados dificultan la elaboración de conclusiones robustas a este respecto.

Tras analizar la distribución de los Treg, Th1 y Th2 así como las citocinas evaluadas en función del subtipo de AIJ no hemos encontrado diferencias significativas, tal como mostramos en la tabla 16. Además, debido al conocimiento disponible acerca de la heterogeneidad clínica y genética de los diferentes subtipos (207) hemos reagrupado los subtipos ILAR (1) en función de estos novedosos aspectos, pero tampoco ha mostrado diferencias significativas. Los estudios previos no mostraron diferencias significativas entre los subtipos analizados, a excepción del estudio de de Kleer y Tomé (267,273) que sí mostraron mayor frecuencia de Treg en oligo que en poliarticulares. No obstante, estos trabajos prácticamente sólo incluyeron oligo y poliarticulares. Consideramos que el análisis del subtipo poliarticular FR positivo frente otros subtipos podría haber sido de interés debido a sus diferencias en el genotipo de la enfermedad (207,276), sin embargo, no hemos alcanzado un tamaño muestral suficiente en dicha categoría que permita realizar comparaciones.

En cuanto al papel de los Treg en la fisiopatología de la AIJ, los estudios previos han mostrado resultados dispares, además de contener la mayoría de ellos un tamaño muestral reducido y no incluir todos los subtipos de AIJ. En conocimiento de los autores, el único trabajo que ha evaluado la relación entre células del sistema inmune adaptativo y citocinas con variables clínicas como la actividad de la enfermedad o el recuento

articular es el publicado por Tomé y colaboradores en 2023 (273), si bien únicamente analiza los subtipos oligoarticular y poliarticular, a diferencia del presente trabajo que ha tenido en cuenta las siete categorías de AIJ. Este estudio incluye 105 pacientes, adultos y niños con AIJ, y un grupo control y sus resultados muestran una reducción de Treg en sangre periférica de pacientes con formas oligoarticular extendida y poliarticular, pero no en oligoarticular persistente, respecto a los controles. En cuanto a las citocinas dependientes del linfocito T, no encuentran relación entre ellas y variables clínicas o de laboratorio, a excepción de la IL-4 e IL-6 con la VSG y PCR, respectivamente, en los pacientes con oligoarticular persistente. Nuestro trabajo mostró datos opuestos pues encontramos relación entre PCR e IL-4, si bien incluimos todos los subtipos y no solo la oligoarticular persistente, además de otras diferencias metodológicas que impiden la comparación de resultados.

Nuestro trabajo ha analizado si la respuesta reguladora puede estar en relación con algunas características de la enfermedad, nivel de actividad, así como su potencial implicación pronóstica, y en nuestro conocimiento es el primer estudio que evalúa estas variables.

Para medir la actividad de la enfermedad hemos empleado el índice de actividad JADAS en todas sus versiones (recuento de 10, 27 y 71 articulaciones, empleando PCR y VSG y sin reactantes de fase aguda), las cuales no han mostrado asociación con el nivel de linfocitos Treg ni sus citocinas inhibidoras. Además, se han reagrupado los pacientes según presentaran situación de remisión o no, no encontrando tampoco diferencias en las Treg según actividad por JADAS27. Este aspecto, sumado a que los trabajos previos no han analizado el nivel de Treg según el nivel de actividad de la enfermedad nos lleva a no poder establecer conclusiones a este respecto. También podría resultar de interés

analizar si existe relación entre Treg y nivel de actividad entre tratados y no tratados, para valorar la interferencia del tratamiento en la respuesta supresora. Sin embargo, dado que más del 60% de pacientes de nuestro estudio estaban bajo tratamiento inmunosupresor la influencia de este sobre los resultados no se puede descartar. Sería interesante en futuros estudios evaluar a pacientes de debut para analizar sin la interferencia del tratamiento el nivel de Treg.

Además de analizar la relación entre la respuesta reguladora y la actividad de enfermedad mediante índices compuestos, hemos estudiado también la asociación entre los linfocitos Treg, Th1, Th2 y sus citocinas y los marcadores séricos de inflamación (PCR y VSG) como indicadores de inflamación sistémica y por tanto actividad. En este caso hemos encontrado asociación inversa débil entre la VSG y los Treg así como sus citocinas (IL-10 y TGF- β). El estudio con otros marcadores de inflamación como la PCR, leucocitos, plaquetas o hemoglobina no ha mostrado asociación estadísticamente significativa. El alto porcentaje de pacientes tratados con FAMEsc o biológicos puede estar influyendo en los resultados; además puesto que en los trabajos previos no se ha analizado la relación entre respuesta supresora y marcadores séricos de inflamación, no podemos evaluar si nuestros resultados pueden estar influenciados por las características de la muestra.

El análisis de asociación entre respuesta supresora y tratamientos no mostró significación estadística. Hemos realizado comparación entre pacientes sin tratamiento, pacientes en monoterapia con FAMEsc, pacientes en monoterapia con biológico y pacientes tratados con FAMEsc y biológico. La comparación entre los distintos tipos de tratamiento no ha sido posible debido al bajo número de pacientes en cada FAMEsc (excepto metotrexato) y en cada biológico por separado. Quizá los diferentes

mecanismos de acción de los fármacos (277) pueda tener un impacto diferente en la respuesta reguladora, y estudios futuros diseñados a este respecto podrían ser de interés para dilucidar este aspecto.

La población a estudio prácticamente no presentaba secuelas articulares ni extraarticulares basales, dato que refleja el buen control actual de los pacientes con AIJ debido a las distintas opciones terapéuticas disponibles (108). Si bien el daño establecido puede no estar en relación con actividad actual, en nuestro trabajo no hemos encontrado asociación entre la respuesta reguladora y las secuelas de los pacientes medidas mediante el índice JADI-A y JADI-E (tabla 21).

La recogida de PROs se ha realizado mediante el índice multidimensional JAMAR, y sus datos han mostrado más de un 90% de satisfacción con el curso de la enfermedad. La percepción subjetiva del dolor, bienestar y actividad de la enfermedad según padres y/o pacientes no mostró relación estadísticamente significativa con los Treg; sin embargo, el dolor percibido por el paciente sí mostró relación inversa con las citocinas supresoras (IL-10 y TGF- β) según exponemos en la tabla 22. Así mismo, la calidad de vida global y la calidad de vida física (no así la psicológica) también mostraron asociación con el nivel de TGF- β . En nuestro conocimiento, los estudios anteriores que han analizado el papel de las Treg en AIJ no han contemplado su relación con este tipo de variables, por lo que son resultados novedosos que sugieren que una mayor respuesta reguladora se asocia a un menor nivel de dolor y mejor calidad de vida percibida por el paciente y/o sus padres. Siendo consistentes con esta mejor calidad de vida percibida, nuestros resultados también han mostrado una asociación estadísticamente significativa entre los Treg y la percepción subjetiva de remisión y mejoría por parte de los pacientes y/o padres. La percepción subjetiva de remisión de enfermedad recogida mediante el cuestionario

JAMAR también ha mostrado asociación estadísticamente significativa con las citocinas reguladoras (IL-10 y TGF- β). Este aspecto resulta interesante pues podría reflejar que un mayor número de Treg condicionan una mejor percepción del paciente de los ítems arriba mencionados; sin embargo, dado que el análisis de la calidad de vida ha sido transversal no podemos sugerir causalidad. Algunos trabajos han detectado cambios en el sistema inmunológico inducidos por placebo (278), por lo que quizá la mejoría de los pacientes debida a los tratamientos y control de enfermedad genere un aumento de respuesta reguladora a través de mecanismos de inmunomodulación. En futuros estudios con un adecuado diseño podría ser interesante analizar este aspecto.

Respecto al valor pronóstico de los Treg y los desenlaces, medidos como optimización o intensificación de tratamiento no mostraron asociación; sin embargo, unos mayores niveles de TGF- β se relacionan con la posibilidad de optimizar tratamiento, indicando pues que una mayor capacidad supresora basal podría predecir un mejor curso de la enfermedad ya que permite reducir o retirar el tratamiento sistémico. Al ser resultados obtenidos únicamente en una citocina deberían ser confirmados en futuros estudios longitudinales. No hemos podido evaluar el impacto en hospitalizaciones por actividad de la enfermedad al no haberse producido ninguna en el periodo de seguimiento.

Como fortalezas del presente trabajo hay que destacar la recogida minuciosa de las variables clínicas tanto al debut como durante el seguimiento. Los pacientes han aportado su perspectiva de la enfermedad mediante cuestionarios estructurados y validados en AIJ, por lo que se ha podido analizar la relación entre las variables de laboratorio y las características objetivas y subjetivas de la patología. Además, se ha podido analizar todo el espectro de la AIJ, si bien han predominado las formas oligoarticular y poliarticular FR negativas, como ocurre habitualmente en las consultas

de reumatología pediátrica, lo que ha limitado el valor de los análisis comparativos. Otra limitación que reconocemos es no haber incluido el análisis de líquido sinovial que sería un mejor reflejo del proceso inflamatorio local. Sin embargo, este aspecto habría retrasado considerablemente el reclutamiento de sujetos y tiene carácter invasivo; además dado que nuestro objetivo era analizar la utilidad de los Treg en sangre periférica en práctica clínica real nos condujo a no considerarlo para el presente trabajo. Otra limitación es que no hemos recogido pacientes al debut de la enfermedad, por lo que se trata de pacientes con enfermedad establecida y un alto porcentaje de tratamiento activo. Otro aspecto que consideramos como fortaleza de nuestro trabajo es haber incluido un periodo de seguimiento prospectivo incluyendo medidas de desenlace sólidas como cambios de tratamiento u hospitalización por actividad. Sin embargo, reconocemos que una única determinación de Treg puede dar una información limitada y que habría sido interesante medir al final del seguimiento nuevamente los Treg.

VIII) Conclusiones

- El porcentaje de linfocitos Treg en sangre periférica de pacientes con AIJ seguidos en consulta de Reumatología pediátrica ha resultado inferior al establecido en población sana.
- Los linfocitos Treg así como sus citocinas inhibidoras (IL-10 y TGF- β) no han mostrado diferencias entre los diferentes subtipos de AIJ según la clasificación ILAR.
- El nivel de Treg, IL-10 y TGF- β no se ha asociado con el nivel de actividad de enfermedad según el índice multidimensional JADAS en todas sus versiones, pero sí el TGF- β con la calidad de vida y el dolor.
- Existe relación inversa entre el nivel de Treg y sus citocinas supresoras (IL-10 y TGF- β) con los niveles de VSG, pero no con otros marcadores séricos de inflamación.
- No existe relación entre el porcentaje de Treg ni sus citocinas en función del tratamiento recibido por el paciente.
- El nivel basal de Treg no ha predicho el posterior ajuste de tratamiento inmunosupresor de los pacientes con AIJ, aunque de forma individual un mayor nivel de TGF- β se ha relacionado con mayor probabilidad de optimización del tratamiento.

IX) Bibliografía

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377:2138-49.
3. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014;81:112-7.
4. Modesto C1, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, Tena X, Rodrigo C, Rotés I, Hermosilla E, Barceló P. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol* 2010 Nov;39(6):472-9.
5. Martínez Mengual L, Fernández Menéndez JM, Solís Sánchez G, Fernández Díaz M, Fernández González N, Málaga Guerrero S. Estudio epidemiológico de artritis idiopática juvenil en el Principado de Asturias: presentación de la casuística en los últimos dieciséis años. *An Pediatr (Barc)* Elsevier; 2007;66:24-30.
6. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977;20:195-9.
7. Wood, P. H. N. "Nomenclature and classification of arthritis in children." *The care of rheumatic children* (1978). *The Care of Rheumatic Children*, European League against Rheumatism, Basel, 1978, pp 47-50.
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
9. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol* 2001;28:2731-6.
10. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:7-17.
11. Hinks A, Bowes J, Cobb J, Ainsworth HC, Marion MC, Comeau ME, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76:765-72.
12. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahallad S, Sudman M, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet* 2013;45:664-9.
13. Rezaei E, Hogan D, Trost B, Kusalik AJ, Boire G, Cabral DA, et al. Associations of clinical and inflammatory biomarker clusters with juvenile idiopathic arthritis categories. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1066-75.
14. Rezaei E, Hogan D, Trost B, Kusalik AJ, Boire G, Cabral DA, et al. Clinical and associated inflammatory biomarker features predictive of short-term outcomes in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:2402-11.

15. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 2019;46:190-7.
16. Hollenbach, J.A., Thompson, S.D., Bugawan, T.L., Ryan, M., Sudman, M., Marion, M., Langefeld, C.D., Thomson, G., Erlich, H.A. and Glass, D.N. Juvenile idiopathic arthritis and HLA Class I and Class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis & Rheumatism* (2010), 62: 1781-1791 [Internet] [cited 2023 May 27]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27424>
17. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. *J Rheumatol* 1982;9:916-20.
18. Smerdel A, Lie BA, Finholt C, Ploski R, Førre Ø, Undlien DE, et al. An additional susceptibility gene for juvenile idiopathic arthritis in the HLA class I region on several DR-DQ haplotypes. *Tissue Antigens* 2003;61:80-4.
19. Prahalad S, Thompson SD, Conneely KN, Jiang Y, Leong T, Prozonc J, et al. Hierarchy of risk of childhood-onset rheumatoid arthritis conferred by HLA-DRB1 alleles encoding the shared epitope. *Arthritis Rheum* 2012;64:925-30.
20. De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Marseglia GL, Mascaretti L, Bevilacqua E, et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017;16:1230-6.
21. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, Grom A, Foell D, Haas J-P, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:15970-5.
22. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:113-24.
23. Alberdi-Saugstrup M, Enevold C, Zak M, Nielsen S, Nordal E, Berntson L, et al. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis: associations with disease outcome. *Scand J Rheumatol* 2017;46:369-76.
24. Lee YH, Song GG. Association between PTPN22 C1858T polymorphism and juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis update with trial sequential analysis. *Int J Immunogenet* 2022;49:271-8.
25. Hügler B, Schippers A, Fischer N, Ohl K, Denecke B, Ticconi F, et al. Transcription factor motif enrichment in whole transcriptome analysis identifies STAT4 and BCL6 as the most prominent binding motif in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:98.
26. Hinks A, Martin P, Flynn E, Eyre S, Packham J, Childhood Arthritis Prospective Study-CAPS, 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:R12.
27. Srivastava R, Phatak S, Aggarwal A. ERAP1 rs30187 single nucleotide polymorphism does not confer disease susceptibility in North Indian children with enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol* 2017;36:1161-5.

28. Gonzalez B, Larrañaga C, León O, Díaz P, Miranda M, Barría M, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1336-40.
29. Weissbrich B, Süß-Fröhlich Y, Girschick HJ. Seroprevalence of parvovirus B19 IgG in children affected by juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R82.
30. Aghighi Y, Gilani Sh M, Razavi M, Zamani A, Daneshjoo K. Juvenile rheumatoid arthritis in children with Ebstein Barr virus infection. *Pak J Biol Sci* 2007;10:3638-43.
31. Harjacek M, Ostojic J, Djakovic Rode O. Juvenile spondyloarthropathies associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Rheumatol* 2006;25:470-5.
32. Poddighe D, Abdulkhakimova D, Dossybayeva K, Mukusheva Z, Assylbekova M, Rakhimzhanova M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Seroprevalence and Total IgE Levels in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Immunol Res* 2021;2021:6596596.
33. Riise ØR, Lee A, Cvancarova M, Handeland KS, Wathne K-O, Nakstad B, et al. Recent-onset childhood arthritis--association with *Streptococcus pyogenes* in a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1006-11.
34. Barash J, Goldzweig O. Possible role of streptococcal infection in flares of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:877-80.
35. Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol* 2019;11:253-67.
36. Clarke SLN, Mageean KS, Maccora I, Harrison S, Simonini G, Sharp GC, et al. Moving from nature to nurture: a systematic review and meta-analysis of environmental factors associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;61:514-30.
37. Spreafico R, Rossetti M, van Loosdregt J, Wallace CA, Massa M, Magni-Manzoni S, et al. A circulating reservoir of pathogenic-like CD4+ T cells shares a genetic and phenotypic signature with the inflamed synovial micro-environment. *Ann Rheum Dis* 2016;75:459-65.
38. Rossetti M, Spreafico R, Consolaro A, Leong JY, Chua C, Massa M, et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:435-41.
39. Petrelli A, Mijnheer G, Hoytema van Konijnenburg DP, van der Wal MM, Giovannone B, Mocholi E, et al. PD-1+CD8+ T cells are clonally expanding effectors in human chronic inflammation. *J Clin Invest* 2018;128:4669-81.
40. Bending D, Giannakopoulou E, Lom H, Wedderburn LR. Synovial Regulatory T Cells Occupy a Discrete TCR Niche in Human Arthritis and Require Local Signals To Stabilize FOXP3 Protein Expression. *J Immunol* 2015;195:5616-24.
41. Henderson LA, Volpi S, Frugoni F, Janssen E, Kim S, Sundel RP, et al. Next-Generation Sequencing Reveals Restriction and Clonotypic Expansion of Treg Cells in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1758-68.
42. Morbach H, Wiegering V, Richl P, Schwarz T, Suffa N, Eichhorn E-M, et al. Activated memory B cells may function as antigen-presenting cells in the joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3458-66.

43. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol* 2018;9:3168.
44. Peckham H, Cambridge G, Bourke L, Sen D, Radziszewska A, Leandro M, et al. Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptides in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis: Shared Expression of the Inherently Autoreactive 9G4 Idiotyp. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1387-95.
45. Arve-Butler S, Schmidt T, Mossberg A, Berthold E, Gullstrand B, Bengtsson AA, et al. Synovial fluid neutrophils in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have an altered phenotype and impaired effector functions. *Arthritis Res Ther* 2021;23:109.
46. Schmidt T, Berthold E, Arve-Butler S, Gullstrand B, Mossberg A, Kahn F, et al. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have skewed synovial monocyte polarization pattern with functional impairment-a distinct inflammatory pattern for oligoarticular juvenile arthritis. *Arthritis Res Ther* 2020;22:186.
47. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2016;15:931-4.
48. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, Malle L, Biancotto A, Huang Y, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest* 2020;130:1669-82.
49. Goirand M, Breton S, Chevallier F, Duong N-P, Uettwiller F, Melki I, et al. Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16:21.
50. Demir S, Ergen FB, Taydaş O, Sağ E, Bilginer Y, Aydingöz Ü, et al. Spinal involvement in juvenile idiopathic arthritis: what do we miss without imaging? *Rheumatol Int* 2022;42:519-27.
51. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
52. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015;35:777-85.
53. Bal E, Lim AC, Shen M, Douangpanya J, Madrange M, Gazah R, et al. Mutation in IL36RN impairs the processing and regulatory function of the interleukin-36-receptor antagonist and is associated with DITRA syndrome. *Exp Dermatol* 2019;28:1114-7.
54. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:195-213.
55. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr Drugs* 2015;17:373-84.
56. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.

57. Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, Menter A, Tom WL, Korman N, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol* 2013;30:424-8.
58. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon S-E, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol* 2013;133:1366-9.
59. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:371-93.
60. Muzaffer MA, Schneider R, Cameron BJ, Silverman ED, Laxer RM. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996;128:698-700.
61. Falcini F, Taccetti G, Ermini M, Trapani S, Calzolari A, Franchi A, et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:175-8.
62. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:566-76.
63. Onuora S. Paediatric rheumatic disease: Systemic JIA genetically distinct. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:65.
64. Schulert GS, Yasin S, Carey B, Chalk C, Do T, Schapiro AH, et al. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1943-54.
65. Vece TJ, Watkin LB, Nicholas S, Canter D, Braun MC, Guillerman RP, et al. Copa Syndrome: a Novel Autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease. *J Clin Immunol* 2016;36:377-87.
66. Lepelley A, Martin-Niclós MJ, Le Bihan M, Marsh JA, Uggenti C, Rice GI, et al. Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *J Exp Med* 2020;217:e20200600.
67. Koca B, Kasapçopur O, Bakari S, Celik E, Calay O. QT dispersion and cardiac involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:3137-42.
68. Koca B, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur O. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2017;37:137-42.
69. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:819-28.
70. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605-12.

71. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2012-21.
72. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S89-93.
73. Mason T, Reed AM, Nelson AM, Thomas KB. Radiographic progression in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:491-3.
74. Malattia C, Consolaro A, Pederzoli S, Madeo A, Pistorio A, Mazzoni M, et al. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:363-8.
75. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:746-57.
76. Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1074-9.
77. Fazaa A, Sellami M, Ouenniche K, Miladi S, Kassab S, Chekili S, et al. Physical activity assessment in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis compared with controls. *Arch Pediatr* 2021;28:47-52.
78. Markula-Patjas KP, Valta HL, Kerttula LI, Soini IH, Honkanen VEA, Toiviainen-Salo S-M, et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:365-73.
79. Huber AM, Ward LM. The impact of underlying disease on fracture risk and bone mineral density in children with rheumatic disorders: A review of current literature. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:49-63.
80. d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, Chiarelli F. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19:28.
81. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol* 2003;135:757-62.
82. Vitale AT, Graham E, de Boer JH. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:478-85.
83. Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Int J Clin Rheumatol* 2013;8.
84. David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:73-8.
85. Immonen K, Savolainen A, Kautiainen H, Hakala M. Longterm outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:907-12.
86. Gupta A, Bagri NK, Tripathy SK, Barwad A, Phulware RH, Hari P. Successful use of tocilizumab in amyloidosis secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2020;40:153-9.

87. Ambler WG, Nanda K, Onel KB, Shenoi S. Refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: current challenges and future perspectives. *Ann Med* 2022;54:1839-50.
88. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:255-63.
89. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas 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;63:267-75.
90. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum* 2006;54:3564-72.
91. Lee JJY, Eng SWM, Guzman J, Duffy CM, Tucker LB, Oen K, et al. A Comparison of International League of Associations for Rheumatology and Pediatric Rheumatology International Trials Organization Classification Systems for Juvenile Idiopathic Arthritis Among Children in a Canadian Arthritis Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:1409-19.
92. Stoll ML, Lio P, Sundel RP, Nigrovic PA. Comparison of Vancouver and International League of Associations for rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:51-8.
93. Tse SML, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:269-79.
94. Weiss PF, Colbert RA. Juvenile Spondyloarthritis: A Distinct Form of Juvenile Arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:675-90.
95. Aeder L, Onel KB. Update on Juvenile Spondyloarthritis. *Pediatr Rev* 2021;42:581-9.
96. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-4.
97. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Irtter L, Ruperto N, Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:929-36.
98. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1120-7.
99. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658-66.
100. Nardal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Annals of the Rheumatic Diseases* BMJ Publishing Group Ltd; 2012;71:1122-7.

101. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, Foster HE, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1983-8.
102. Naddei R, Ridella F, Bovis F, Trincianti C, Avrusin I, Januskeviciute G, et al. Development and initial validation of parent and child versions of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Rheumatology (Oxford)* 2024;keae326.
103. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012;64:2366-74.
104. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, et al. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1703-9.
105. Weiss PF, Colbert RA, Xiao R, Feudtner C, Beukelman T, DeWitt EM, et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1775-82.
106. Srinivasalu H, Treemarcki EB, Rumsey DG, Weiss PF, Colbert RA, CARRA Spondyloarthritis Workgroup and the CARRA Registry Investigators. Modified Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2023;50:532-7.
107. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2092-102.
108. Giancane G, Muratore V, Marzetti V, Quilis N, Benavente BS, Bagnasco F, et al. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Res Ther* 2019;21:168.
109. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
110. Lovell DJ, Ruperto N, Giannini EH, Martini A. Advances from clinical trials in juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:557-63.
111. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1058-64.
112. Luca N, Feldman BM. Pediatric rheumatology: Improving the assessment of children with JIA. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:442-4.
113. Consolaro A, Vitale R, Pistorio A, Lattanzi B, Ruperto N, Malattia C, et al. Physicians' and parents' ratings of inactive disease are frequently discordant in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1773-6.
114. Duffy CM. Measurement of health status, functional status, and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: clinical science for the pediatrician. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:389-402.

115. Filocamo G, Davì S, Pistorio A, Bertamino M, Ruperto N, Lattanzi B, et al. Evaluation of 21-numbered circle and 10-centimeter horizontal line visual analog scales for physician and parent subjective ratings in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1534-41.
116. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46:714-25.
117. Filocamo G, Schiappapietra B, Bertamino M, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, 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)* 2010;49:1272-80.
118. van Dijkhuizen EHP, Bulatović Čalasan M, Pluijm SMF, de Rotte MCFJ, Vastert SJ, Kamphuis S, et al. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:5.
119. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijns EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum* 2011;63:2007-13.
120. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalprà S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol* 2011;38:938-53.
121. de Inocencio J, Anton J, Calvo Penades I, Mesa Del Castillo Bermejo P, Alcobendas R, Boteanu AL, et al. The Castilian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int* 2018;38:91-8.
122. Kashikar-Zuck S, Carle A, Barnett K, Goldschneider KR, Sherry DD, Mara CA, et al. Longitudinal evaluation of patient-reported outcomes measurement information systems measures in pediatric chronic pain. *Pain* 2016;157:339-47.
123. Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A, Lattanzi B, Solari N, Galasso R, Pederzoli S, Varnier GC, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Vesely R, Martini A, Ravelli A, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and initial validation of composite parent- and child-centered disease assessment indices for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Sep; 63(9):1262-70.
124. Filocamo G, Sztajn bok F, Cespedes-Cruz A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Viola S, et al. Development and validation of a new short and simple measure of physical function for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:913-20.
125. Giancane G, Alongi A, Rosina S, Calandra S, Consolaro A, Ravelli A. Open issues in the assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 107:123-6.
126. Bromberg MH, Connelly M, Anthony KK, Gil KM, Schanberg LE. Self-reported pain and disease symptoms persist in juvenile idiopathic arthritis despite treatment advances: an electronic diary study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:462-9.

127. Nijhof LN, van de Putte EM, Wulffraat NM, Nijhof SL. Prevalence of Severe Fatigue Among Adolescents With Pediatric Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:108-14.
128. Weiss JE, Luca NJC, Boneparth A, Stinson J. Assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs* 2014;16:473-81.
129. Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386-93.
130. Varni JW, Wilcox KT, Hanson V, Brik R. Chronic musculoskeletal pain and functional status in juvenile rheumatoid arthritis: an empirical model. *Pain* 1988;32:1-7.
131. Munro J, Singh-Grewal D. Juvenile idiopathic arthritis and pain -- more than simple nociception. *J Rheumatol* 2013;40:1037-9.
132. Anthony KK, Schanberg LE. Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:625-60.
133. Andrews NE, Strong J, Meredith PJ. Activity pacing, avoidance, endurance, and associations with patient functioning in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:2109-2121.e7.
134. Palermo TM, Valrie CR, Karlson CW. Family and parent influences on pediatric chronic pain: a developmental perspective. *Am Psychol* 2014;69:142-52.
135. Nijhof LN, Nap-van der Vlist MM, van de Putte EM, van Royen-Kerkhof A, Nijhof SL. Non-pharmacological options for managing chronic musculoskeletal pain in children with pediatric rheumatic disease: a systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38:2015-25.
136. Rochette E, Saidi O, Merlin É, Duché P. Physical activity as a promising alternative for young people with juvenile idiopathic arthritis: Towards an evidence-based prescription. *Front Immunol* 2023;14:1119930.
137. Klepper S, Mano Khong TT, Klotz R, Gregorek AO, Chan YC, Sawade S. Effects of Structured Exercise Training in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Phys Ther* 2019;31:3-21.
138. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Recommendations for Non-Pharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74:505-20.
139. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell DJ, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:717-34.
140. Li S, Zhang W, Lin Y. Application of Intra-articular Corticosteroid Injection in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pediatr* 2022;10:822009.
141. Nieto-González JC, Monteagudo I. Intra-articular joint injections in juvenile idiopathic arthritis: state of the art. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2019;15:69-72.

142. Oren-Ziv A, Hoppenstein D, Shles A, Uziel Y. Sedation methods for intra-articular corticosteroid injections in Juvenile Idiopathic Arthritis: a review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:28.
143. Petersen SK, Hansen I, Andreassen RA. Low frequency of septic arthritis after arthrocentesis and intra-articular glucocorticoid injection. *Scand J Rheumatol* 2019;48:393-7.
144. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1043-9.
145. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SKF, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191-201.
146. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16:46.
147. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. [Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis]. *An Pediatr (Barc)* 2016;84:177.e1-8.
148. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:554-62.
149. Chickermane PR, Khubchandani RP. Evaluation of the benefits of sequential addition of leflunomide in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis failing standard dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:287-92.
150. Ayaz NA, Karadağ ŞG, Çakmak F, Çakan M, Tanatar A, Sönmez HE. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2019;39:1615-9.
151. Alcântara AC de C, Leite CAC, Leite ACRM, Sidrim JJC, Silva FS, Rocha FAC. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:338-44.
152. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group *Arthritis Rheum* 1998;41(5):808-16.
153. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):941-2.
154. van Rossum MAJ, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJW, Franssen MJAM, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1518-24.

155. Hertzberger-ten Cate R, Cats A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:85-8.
156. Jung JH, Jun JB, Yoo DH, Kim TH, Jung SS, Lee IH, et al. High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:245-8.
157. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1986;314:1269-76.
158. van Kerckhove C, Giannini EH, Lovell DJ. Temporal patterns of response to D-penicillamine, hydroxychloroquine, and placebo in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1988;31:1252-8.
159. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):599-605.
160. Pal P, Giri PP, Sinha R. Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis - A Cheaper Alternative to Biologics. *Indian J Pediatr* 2019;86:590-4.
161. Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:55.
162. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, Spalding SJ, Brunner HI, Milojevic D, et al. Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2459-65.
163. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol* 2014;41:1163-70.
164. Burrone M, Mazzoni M, Naddei R, Pistorio A, Spelta M, Scala S, et al. Looking for the best strategy to treat children with new onset juvenile idiopathic arthritis: presentation of the "comparison of STep-up and step-down therapeutic strategies in childhood ARthritis" (STARS) trial. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022;20:80.
165. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res* 2014;2:288-94.
166. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2019;29:275-86.
167. Salomon BL. Insights into the biology and therapeutic implications of TNF and regulatory T cells. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:487-504.
168. Selvestrel D, Lucafò M, Pugnetti L, Pagarin S, Moressa V, Pastore S, et al. Responses of patients with juvenile idiopathic arthritis to methotrexate: a genomic outlook. *Expert Rev Clin Immunol* 2021;17:1131-42.
169. Schmeling H, Horneff G, Benseler SM, Fritzler MJ. Pharmacogenetics: can genes determine treatment efficacy and safety in JIA? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:682-90.

170. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
171. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794-804.
172. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
173. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:21-9.
174. Marino A, Giani T, Cimaz R. Risks associated with use of TNF inhibitors in children with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:189-98.
175. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:1637-46.
176. Lanz S, Seidel G, Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19:132.
177. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-106.
178. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718-22.
179. Martín-Varillas JL, Sanchez-Bilbao L, Calvo-Río V, Adán A, Hernanz I, Gallego-Flores A, et al. Long-term follow-up of certolizumab pegol in uveitis due to immune-mediated inflammatory diseases: multicentre study of 80 patients. *RMD Open* 2022;8:e002693.
180. Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJW, Ramanan AV, Carreño E, Guly CM, et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol* 2016;61:197-210.
181. Richards JC, Tay-Kearney M-L, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:461-8.
182. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
183. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.

184. Maleki A, Manhapra A, Asgari S, Chang PY, Foster CS, Anesi SD. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:14-20.
185. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:2183-8.
186. Uludag G, Karaca I, Akhavanrezayat A, Yasar C, Matsumiya W, Pham BH, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in the Management of Non-Infectious Uveitis Failed with Conventional Immunomodulatory and Anti-TNF α Therapies. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;1-7.
187. Marino A, Marelli L, Nucci P, Caporali R, Miserocchi E. Subcutaneous Tocilizumab in Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2023;1-4.
188. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
189. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1034-43.
190. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, Leek AP, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1163-73.
191. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406.
192. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1710-9.
193. Brunner HI, Quartier P, Alexeeva E, Constantin T, Koné-Paut I, Marzan K, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Fever at Baseline: Results From an Open-Label, Active-Treatment Extension Study. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:2147-58.
194. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
195. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1792-802.

196. Moura RA, Fonseca JE. B Cells on the Stage of Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis: Leading or Supporting Actors in Disease Pathogenesis? *Front Med (Lausanne)* 2022;9:851532.
197. Wiegering V, Girschick HJ, Morbach H. B-cell pathology in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis* 2010;2010:759868.
198. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1163-72.
199. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:782-6.
200. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82:154-60.
201. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021;398:1984-96.
202. Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet* 2023;S0140-6736(23)00921-2.
203. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.
204. Thiele F, Klein A, Hospach A, Windschall D, Mrusek S, Ruehlmann JM, et al. Efficacy and Safety of Etanercept Biosimilars Compared With the Originator for Treatment of Juvenile Arthritis: A Prospective Observational Study. *ACR Open Rheumatol* 2021;3:779-87.
205. Maccora I, Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Bonaiuti R, Pagnini I, et al. OBSIDIAN - real-world evidence of originator to biosimilar drug switch in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:1518-28.
206. Kearsley-Fleet L, Baildam E, Beresford MW, Douglas S, Foster HE, Southwood TR, et al. Outcomes after anti-tumour necrosis factor originator to biosimilar switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a national cohort study. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e438-46.
207. Eng SWM, Duong TT, Rosenberg AM, Morris Q, Yeung RSM, REACCH OUT and BBOP Research Consortia. The biologic basis of clinical heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3463-75.
208. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:553-69.

209. Glerup M, Herlin T, Twilt M. Clinical Outcome and Long-term Remission in JIA. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:75.
210. Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:347-60.
211. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:995-1001.
212. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1854-60.
213. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:507-16.
214. Raab A, Kallinich T, Huscher D, Foeldvari I, Weller-Heinemann F, Dressler F, et al. Outcome of children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis compared to polyarthritis on methotrexate- data of the German BIKER registry. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19:41.
215. Berthold E, Månsson B, Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther* 2019;21:218.
216. Nazarova L, Danilko K, Malievsky V, Karimov D, Bakirov A, Viktorova T. The relationship of the immune response mediator genes' polymorphic variants with the methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Med Sci* 2020;50:1038-47.
217. Bašić J, Vojinović J, Jevtović-Stoimenov T, Despotović M, Cvetković T, Lazarević D, et al. The association of CAT-262C/T polymorphism with catalase activity and treatment response in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2019;39:551-9.
218. Lim LSH, Shobhan S, Lokku A, Ringold S, Pullenayegum E. Latent classes of early response trajectories to biologics initiation in juvenile idiopathic arthritis: an analysis of four trials. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022;20:57.
219. Schuler PJ, Saze Z, Hong C-S, Muller L, Gillespie DG, Cheng D, et al. Human CD4+ CD39+ regulatory T cells produce adenosine upon co-expression of surface CD73 or contact with CD73+ exosomes or CD73+ cells. *Clin Exp Immunol* 2014;177:531-43.
220. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med* 2007;204:1257-65.
221. Herrath J, Müller M, Amoudruz P, Janson P, Michaëlsson J, Larsson PT, et al. The inflammatory milieu in the rheumatic joint reduces regulatory T-cell function. *Eur J Immunol* 2011;41:2279-90.
222. Hamano R, Huang J, Yoshimura T, Oppenheim JJ, Chen X. TNF optimally activates regulatory T cells by inducing TNF receptor superfamily members TNFR2, 4-1BB and OX40. *Eur J Immunol* 2011;41:2010-20.

223. Nagar M, Jacob-Hirsch J, Vernitsky H, Berkun Y, Ben-Horin S, Amariglio N, et al. TNF activates a NF-kappaB-regulated cellular program in human CD45RA- regulatory T cells that modulates their suppressive function. *J Immunol* 2010;184:3570-81.
224. Skartsis N, Ferreira LMR, Tang Q. The dichotomous outcomes of TNF α signaling in CD4+ T cells. *Front Immunol* 2022;13:1042622.
225. Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2499-503.
226. Thiolat A, Semerano L, Pers YM, Biton J, Lemeiter D, Portales P, et al. Interleukin-6 receptor blockade enhances CD39+ regulatory T cell development in rheumatoid arthritis and in experimental arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:273-83.
227. Vasu C, Prabhakar BS, Holterman MJ. Targeted CTLA-4 engagement induces CD4+CD25+CTLA-4high T regulatory cells with target (allo)antigen specificity. *J Immunol* 2004;173:2866-76.
228. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Scarsella M, Germano V, Giorda E, Cascioli S, et al. Abatacept (cytotoxic T lymphocyte antigen 4-immunoglobulin) improves B cell function and regulatory T cell inhibitory capacity in rheumatoid arthritis patients non-responding to anti-tumour necrosis factor- α agents. *Clin Exp Immunol* 2014;177:630-40.
229. Álvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Doníz-Padilla L, Juárez-Reyes A, Monsiváis-Urenda A, Baranda L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 2011;31:588-95.
230. Dicciomed: Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://dicciomed.usal.es/palabra/inmunidad>
231. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*. Tenth edition. Elsevier;
232. Chaplin DD. Overview of the Immune Response. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S3-23.
233. Wilkinson I, Raine T, Wiles K, Hall C, Goodhart A, O'Neill. *Oxford handbook of clinical medicine*. Oxford University Press; 2017.
234. Zhou L, Chong MMW, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity* 2009;30:646-55.
235. Zhu X, Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *Int J Mol Sci* 2020;21:8011.
236. Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol* 2019;16:225-35.
237. Stockinger B, Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nat Rev Immunol* 2017;17:535-44.
238. Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol* 2015;45:344-55.

239. Li H, Boulougoura A, Endo Y, Tsokos GC. Abnormalities of T cells in systemic lupus erythematosus: new insights in pathogenesis and therapeutic strategies. *J Autoimmun* 2022;132:102870.
240. Waschbisch A, Schwab N, Ruck T, Stenner M-P, Wiendl H. FOXP3+ T regulatory cells in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 2010;225:137-42.
241. Kobayashi S, Nagafuchi Y, Shoda H, Fujio K. The Pathophysiological Roles of Regulatory T Cells in the Early Phase of Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2022;13:900638.
242. Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nat Rev Immunol* 2020;20:158-72.
243. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2006;212:8-27.
244. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009;30:626-35.
245. Huehn J, Polansky JK, Hamann A. Epigenetic control of FOXP3 expression: the key to a stable regulatory T-cell lineage? *Nat Rev Immunol* 2009;9:83-9.
246. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, et al. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2004;16:1643-56.
247. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. *Genes (Basel)* 2021;12:323.
248. Williams LM, Rudensky AY. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat Immunol* 2007;8:277-84.
249. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med* 2006;203:1701-11.
250. Hill JA, Feuerer M, Tash K, Haxhinasto S, Perez J, Melamed R, et al. Foxp3 transcription-factor-dependent and -independent regulation of the regulatory T cell transcriptional signature. *Immunity* 2007;27:786-800.
251. Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008;8:523-32.
252. Oderup C, Cederbom L, Makowska A, Cilio CM, Ivars F. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent down-modulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD4+ CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression. *Immunology* 2006;118:240-9.
253. Serra P, Amrani A, Yamanouchi J, Han B, Thiessen S, Utsugi T, et al. CD40 ligation releases immature dendritic cells from the control of regulatory CD4+CD25+ T cells. *Immunity* 2003;19:877-89.

254. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2007;8:1353-62.
255. Grossman WJ, Verbsky JW, Tollefsen BL, Kemper C, Atkinson JP, Ley TJ. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells. *Blood* 2004;104:2840-8.
256. Toscano MA, Bianco GA, Ilarregui JM, Croci DO, Correale J, Hernandez JD, et al. Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 2007;8:825-34.
257. Chen W. TGF- β Regulation of T Cells. *Annu Rev Immunol* 2023;41:483-512.
258. Waldner H. The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmunity Reviews* 2009;8:400-4.
259. Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune diseases. *Nat Immunol* 2018;19:665-73.
260. Kechida M. Update on Autoimmune Diseases Pathogenesis. *Curr Pharm Des* 2019;25:2947-52.
261. Christen U. Pathogen infection and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2019;195:10-4.
262. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nat Rev Genet* Nature Publishing Group; 2008;9:911-22.
263. Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmunity Reviews* 2012;11:A479-85.
264. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex Differences in Pediatric Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:293-307.
265. Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Ellis JA. Sex bias in paediatric autoimmune disease - Not just about sex hormones? *J Autoimmun* 2016;69:12-23.
266. Bending D, Pesenacker AM, Ursu S, Wu Q, Lom H, Thirugnanabalan B, et al. Hypomethylation at the Regulatory T Cell-Specific Demethylated Region in CD25^{hi} T Cells Is Decoupled from FOXP3 Expression at the Inflamed Site in Childhood Arthritis. *J Immunol* 2014;193:2699-708.
267. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, Patel A, Varsani H, Klein M, et al. CD4+CD25^{bright} Regulatory T Cells Actively Regulate Inflammation in the Joints of Patients with the Remitting Form of Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Immunology* 2004;172:6435-43.
268. Haufe S, Haug M, Schepp C, Kuemmerle-Deschner J, Hansmann S, Rieber N, et al. Impaired suppression of synovial fluid CD4+CD25- T cells from patients with juvenile idiopathic arthritis by CD4+CD25+ Treg cells. *Arthritis Rheum* 2011;63:3153-62.
269. Grose RH, Millard DJ, Mavrangelos C, Barry SC, Zola H, Nicholson IC, et al. Comparison of blood and synovial fluid th17 and novel peptidase inhibitor 16 Treg cell subsets in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:2021-31.

270. Stelmaszczyk-Emmel A, Jackowska T, Rutkowska-Sak L, Marusak-Banacka M, Wąsik M. Identification, frequency, activation and function of CD4+ CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:1147-54.
271. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, Gregorio A, Martini A, Lanzavecchia A, et al. Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia. *J Exp Med* 2005;201:1793-803.
272. Sznurkowska K, Boćkowska M, Zieliński M, Plata-Nazar K, Trzonkowski P, Liberek A, et al. Peripheral regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Biochim Pol* 2018;65:119-23.
273. Tomé C, Oliveira-Ramos F, Campanilho-Marques R, Mourão AF, Sousa S, Marques C, et al. Children with extended oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis have alterations in B and T follicular cell subsets in peripheral blood and a cytokine profile sustaining B cell activation. *RMD Open* 2023;9:e002901.
274. Guzman J, Oen K, Huber AM, Watanabe Duffy K, Boire G, Shiff N, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1092-8.
275. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia & Analgesia* 2018;126:1763.
276. Hinks A, Marion MC, Cobb J, Comeau ME, Sudman M, Ainsworth HC, et al. Brief Report: The Genetic Profile of Rheumatoid Factor-Positive Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Resembles That of Adult Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:957-62.
277. Mijnheer G, Prakken BJ, van Wijk F. The effect of autoimmune arthritis treatment strategies on regulatory T-cell dynamics. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:260-7.
278. Smits RM, Veldhuijzen DS, Wulffraat NM, Evers AWM. The role of placebo effects in immune-related conditions: mechanisms and clinical considerations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:761-70.

ANEXOS

Anexo1: Índice JADI (Juvenile Arthritis Damage Index). Viola S et al. *Arthritis Rheum.* 2005 Jul;52(7):2092-102.

APPENDIX A: THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX FOR ASSESSMENT OF ARTICULAR DAMAGE (JADI-A) IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX - ARTICULAR DAMAGE				
Patient's surname:		Patient's name:		
Assessment date:		Investigator:		
Definitions for scoring damage in individual joints: contractures and other joint deformities should only be scored when they are completely explained by prior damage, are not due to currently active arthritis, and are present for at least 6 months. For each joint, only the most severe lesion should be scored. Right and left temporomandibular joints, ankle and subtalar joint, and metatarsophalangeal joints of each foot are considered as a single unit. Damage is scored only if present. Damage is often irreversible and cumulative and, thus, damage scores are most frequently expected to increase or remain stable over time. However, in some cases damage scores may decline (i.e., a manifestation which was previously present which has resolved would not be scored at the time of the present assessment). In case a previous JADI evaluation is not available, information on patient's status in the preceding 6 months should be obtained from history and clinical chart.				
Joint type	Definition of articular damage	Score		
Temporomandibular	Micrognathia or face asymmetry that are severe enough to cause relevant esthetic compromise and/or malalignment of the teeth arcades	1		
	Severe restriction of mouth opening (not allowing introduction of three superimposed hand fingers) with radiographic joint changes	2		
Cervical spine	Extension <50% of the normal range or cervical subluxation demonstrated radiographically	1		
	Ankylosis or history of medullary compression or surgical fusion	2		
		Right	Left	
Shoulder	External rotation <50% of the normal range and/or abduction <180° (not above the shoulder plane)	1	1	
	Ankylosis or prosthesis	2	2	
Elbow	Flexion contracture <30°	1	1	
	Flexion contracture >30°, ankylosis or prosthesis	2	2	
Wrist	Extension or flexion <50% of the normal range or subluxation or volar, ulnar or radial deviation	1	1	
	Ankylosis or prosthesis	2	2	
Metacarpophalangeal	Flexion contracture, ulnar or radial deviation = 1	I	1	2
	Subluxation, ankylosis or prosthesis = 2	II	1	2
		III	1	2
		IV	1	2
		V	1	2
Proximal interphalangeal	Flexion contracture = 1	I	1	2
	Swan neck or en boutonnière deformity or ankylosis = 2	II	1	2
		III	1	2
		IV	1	2
		V	1	2
Hip	Internal rotation <10°	1	1	
	Ankylosis or prosthesis	2	2	
Knee	Valgus deviation >15° due to arthritis or flexion contracture <25°	1	1	
	Flexion contracture >25° or prosthesis	2	2	
Ankle	Fixed valgus deformity <20°	1	1	
	Fixed valgus deformity >20°, ankylosis, arthrodesis or prosthesis	2	2	
Metatarsophalangeal	Visible deformity due to arthritis	1	1	
	Arthroplasty of the forefoot	2	2	
Total score (max 72)				

**APPENDIX B: THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX FOR ASSESSMENT
OF EXTRAARTICULAR DAMAGE (JADI-E) IN PATIENTS WITH JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS**

THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX - EXTRAARTICULAR DAMAGE			
Patient's surname:		Patient's name:	
Assessment date:		Investigator:	
The damage is defined as persistent changes in anatomy, physiology, pathology, or function, which may occur since the disease presentation, may result from previous disease activity, or its treatment, and is present for at least 6 months. The same lesion cannot be scored twice. Damage is often irreversible and cumulative and, thus, damage scores are most frequently expected to increase or remain stable over time. However, in some cases damage scores may decline (i.e., a manifestation that was previously present which has resolved would be scored as 0 at the time of the present assessment). In case a previous JADI evaluation is not available, information on patient's status in the preceding 6 months should be obtained from history and clinical chart.			
Item		Absent	Present
OCULAR			
Cataract and/or other complications of uveitis with loss of vision (score 2 in case of ocular surgery; score 3 in case of legal blindness)	Right eye	0	1 2 3
	Left eye	0	1 2 3
MUSCULOSKELETAL NON-ARTICULAR			
Severe muscle atrophy		0	1
Osteoporosis with fractures or vertebral collapse		0	1
Avascular necrosis of bone		0	1
Significant abnormality of the vertebral curve due to leg-length discrepancy or hip contracture		0	1
Significant leg-length discrepancy or growth abnormality of a bone segment		0	1
CUTANEOUS			
Striae rubrae		0	1
Subcutaneous atrophy resulting from intraarticular corticosteroid injection		0	1
ENDOCRINE			
Growth failure		0	1
Pubertal delay		0	1
Diabetes mellitus		0	1
SECONDARY AMYLOIDOSIS			
		0	1
Total score (max 17)			

Glossary of terms:

Cataract: a lens opacity (cataract), ever, whether due to corticosteroid therapy or uveitis, documented by ophthalmoscopy.

Ocular complications of uveitis other than cataract: synechiae, band keratopathy, glaucoma, or phthisis bulbi documented by an ophthalmologist, resulting in a loss of vision of at least 1/10.

Muscle atrophy: decreased muscle mass demonstrated on clinical examination.

Osteoporosis with fractures or vertebral collapse: demonstrated by an imaging technique.

Avascular necrosis of bone: demonstrated by any imaging technique.

Significant abnormality of the vertebral curve due to leg-length discrepancy or hip contracture: vertebral scoliosis or increased lumbar lordosis demonstrated on clinical examination or by any imaging technique.

Significant leg-length discrepancy or growth abnormality of a bone segment: inequality of at least 1 cm in the length of the legs or growth defect or overgrowth of any bone segment due to arthritis, demonstrated radiographically.

Striae rubrae: widespread cutaneous purple striae with scarring resulting from steroid toxicity.

Subcutaneous atrophy resulting from intraarticular corticosteroid injection: significant and persistent subcutaneous atrophy in the site of a previous intraarticular corticosteroid injection.

Growth failure: defined as the presence of two of the following three features:

- 1) Lower than the 3rd percentile height for age.
- 2) Growth velocity over 6 months lower than the 3rd percentile for age.
- 3) Crossing at least 2 centiles (5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 95%) on growth chart.

Pubertal delay: delay in development of secondary sexual characteristics greater than 2 standard deviations beyond the mean for age in Tanner staging.

Diabetes mellitus: diabetes mellitus requiring therapy, but regardless of treatment.

Secondary amyloidosis: symptomatic amyloidosis confirmed by examination of tissue sections by Congo red dye.

Anexo 2: Cuestionario JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report). *De Inocencio J et al. Rheumatol Int. 2018 Apr;38(Suppl 1):91-98.*

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (DD/MMM/YYYY) _____
(Country code, Centre ID, Incremental number (1-100) e.g. IT 01 0001)

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

1 EVALUACIÓN MULTIDIMENSIONAL de la ARTRITIS JUVENIL (JAMAR)

2 Versión en español **Versión para los pacientes**

3 Nombre y apellidos del paciente (o iniciales) _____ **Fecha:** _____

4 El objetivo del cuestionario es recoger información sobre el estado actual de tu enfermedad.
5 Tus respuestas nos ayudarán a mejorar nuestra evaluación clínica.
6 Por favor, lee cuidadosamente las preguntas que se realizan a continuación y elige las respuestas que mejor te describan.
7 Si tienes dudas o necesitas alguna aclaración por favor pregúntanos.
8 No hay respuestas correctas o incorrectas.
9 Simplemente te pedimos que contestes lo que piensas.

10 1. Evaluación de la capacidad funcional
11 Por favor elije la respuesta que mejor describa tu capacidad para realizar las actividades señaladas a continuación durante las últimas 4 semanas.
12 Por favor indica solamente las dificultades o limitaciones causadas por la enfermedad.

	SIN dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de hacerlo
14 1. Correr sobre un terreno llano al menos 10 metros	☐	☐	☐	☐
15 2. Subir 5 escalones	☐	☐	☐	☐
16 3. Saltar hacia delante	☐	☐	☐	☐
17 4. Ponerte en cuclillas	☐	☐	☐	☐
18 5. Inclinar te hacia delante para coger un objeto del suelo	☐	☐	☐	☐
19 6. Realizar actividades que requieran usar los dedos de las manos	☐	☐	☐	☐
20 7. Abrir y cerrar los puños	☐	☐	☐	☐
21 8. Apretar un objeto con las manos	☐	☐	☐	☐
22 9. Abrir una puerta bajando el picaporte	☐	☐	☐	☐
23 10. Abrir y cerrar un grifo o abrir un tarro previamente abierto	☐	☐	☐	☐
24 11. Estirar los brazos	☐	☐	☐	☐
25 12. Ponerte las manos en la parte de atrás del cuello	☐	☐	☐	☐
26 13. Girar la cabeza y mirar por encima del hombro	☐	☐	☐	☐
27 14. Echar la cabeza hacia atrás y mirar al techo	☐	☐	☐	☐
28 15. Morder un bocadillo o una manzana	☐	☐	☐	☐

29 ¿Cuánto dolor has tenido a causa de la enfermedad durante la pasada semana?
30 (elige la puntuación que te parezca más precisa)

31 **SIN DOLOR** **DOLOR INTENSÍSIMO**



 0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10



2010 JAMAR (Original) by A. Ravelli
 Version 3 (03/11/2011)

2011 JAMAR (Spain) J. De Inocencio *et al* for PRINTO
 1 JAMAR Spanish (CHILD)

PATIENT ID _____
(ie Italy Paolo Rossi date of birth 25 March 1970 = IT PR 250370)

DATE OF VISIT (D/M/Y) _____

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

32 **3. Por favor indica si hoy tienes dolor o inflamación en alguna de las siguientes articulaciones**

	LADO IZQUIERDO	Con dolor o inflamación	LADO DERECHO	Con dolor o inflamación
34	Dedos de las manos	☐	Dedos de las manos	☐
35	Muñeca	☐	Muñeca	☐
36	Codo	☐	Codo	☐
37	Hombro	☐	Hombro	☐
38	Cadera	☐	Cadera	☐
39	Rodilla	☐	Rodilla	☐
40	Tobillo	☐	Tobillo	☐
41	Dedos de los pies	☐	Dedos de los pies	☐
42	Cuello	☐		
43	Parte baja de la espalda	☐		
44	No tengo dolor ni inflamación en ninguna articulación ☐			

45 **4. ¿Has tenido rigidez articular por las mañanas durante la semana pasada?** ☐ Sí ☐ No ☐

46 Si has contestado "sí" ¿qué tiempo duraba?

47	15 minutos o menos ☐	De 15 a 30 minutos ☐	De 30 minutos a 1 hora ☐	De 1 a 2 horas ☐	Más de 2 horas ☐
----	--	--	--	--	--

48 **5. Por favor indica si has tenido alguno de los siguientes síntomas durante la semana pasada**

49 Fiebre de más de 38°C (producida por la artritis) ☐ Sí ☐ No

50 Erupción o manchas en la piel (producida por la artritis) ☐ Sí ☐ No

51 **6. Considerando todos los síntomas, como el dolor o la inflamación articular, la rigidez matutina, la fiebre (si es producida por la artritis) y la erupción de la piel (si es producida por la artritis), por favor evalúa el nivel de actividad de tu enfermedad en este momento**
52 (elige la puntuación que te parezca más precisa)

	SIN ACTIVIDAD		MÁXIMA ACTIVIDAD
53		0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10	

54 **7. ¿Cómo valoras el estado actual de tu enfermedad?**

55	Ausencia completa de síntomas (remisión) ☐	Presencia continua de síntomas (actividad persistente) ☐	Recurrencia de los síntomas después de estar un tiempo completamente bien (recaída) ☐
----	---	---	---

56 **8. Comparado con tu última visita, ¿cómo valorarías el curso de tu enfermedad?**

57	Mucho mejor ☐	Algo mejor ☐	Estable/Sin cambios ☐	Algo peor ☐	Mucho peor ☐
----	---	--	---	---------------------------------------	--

PATIENT ID _____
(ie Italy Paolo Rossi date of birth 25 March 1970 = IT PR 250370)

DATE OF VISIT (D/M/Y) _____

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

58 **9. ¿Estás tomando alguna medicación para el tratamiento de la artritis?** Sí ☐ No ☐

59 Si has contestado "no", por favor pasa directamente a la pregunta 13

60 Si has contestado "sí", por favor responde las preguntas 10, 11 y 12

61 **10. ¿Qué medicaciones tomas en el momento actual?**

62 AINEs (por ej. Ibuprofeno, Dalsy, Junifén, Naproxeno)	☐	Por favor indica cuál _____
63 Esteroides (por ej. Prednisona, Dacortín, Urbasón)	☐	Por favor indica cuál _____
Zamene, Dezacor)		
64 Metotrexato (por ej. Metoject)	☐	Oral ☐ Subcutáneo ☐ Intramuscular ☐
65 Sulfasalazina (Salazopyrina)	☐	Ciclosporina (por ej. Sandimmun) ☐
66 Etanercept (Enbrel)	☐	Infliximab (Remicade) ☐ Adalimumab (Humira) ☐
67 Golimumab (Simponi)	☐	Certolizumab Pegol (Cimzia) ☐ Abatacept (Orencia) ☐
68 Anakinra (Kineret)	☐	Canakinumab (Ilaris) ☐ Rilonacept (Arcalyst) ☐
69 Tocilizumab (Roactemra)	☐	Otra (indica cuál _____) ☐
70 Otra (indica cuál _____)	☐	Otra (indica cuál _____) ☐

71 **11. Desde la última visita ¿has tenido alguna molestia que pueda haber sido producida por la medicación que tomas?**

Sí ☐ No ☐

72 Si has contestado "sí" por favor indica cuál en la tabla

73 Fiebre	☐	Dolor o ardor de estómago	☐
74 Dolor de cabeza	☐	Náuseas	☐
75 Erupción o manchas en la piel	☐	Vómitos	☐
76 Lagas en la boca (aftas)	☐	Estreñimiento	☐
77 Hinchazón o sangrado de las encías	☐	Diarrea	☐
78 Aumento del vello corporal	☐	Heces negras o con sangre	☐
79 Ganancia de peso	☐	Sangre en la orina	☐
80 Pérdida de peso	☐	Hinchazón, hematomas, dolor, enrojecimiento, etc. en el punto de la inyección	☐
81 Cambios de carácter (excitación, depresión, ansiedad)	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐
82 Trastornos del sueño	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐

83 **12. ¿Tomas la medicación con regularidad (siguiendo las indicaciones de tu médico) en casa?**

Sí ☐ No ☐

84 Si has contestado "no" ¿por qué no?

85 Porque me niego a tomarla	☐	Porque son demasiadas tomas durante el día	☐
86 Por dificultades organizativas (por ej. tomar la medicación en el colegio)	☐	Por miedo a los efectos secundarios	☐
87 Porque tomo demasiadas medicaciones	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐

88 ¿Cuál de las medicaciones te resulta la más difícil de tomar de forma regular?

89 **13. ¿Vas al colegio?**

Sí ☐ No ☐

90 Si has contestado "sí" ¿qué problemas relacionados con el colegio te produce la enfermedad?

91 Ninguno	☐	Dificultad en mi relación con los profesores	☐
92 Numerosas ausencias	☐	Saco peores notas	☐
93 Dificultad para permanecer sentada/o mucho tiempo	☐	Otro (por favor indica cuál _____)	☐

PATIENT ID _____
(ie Italy Paolo Rossi date of birth 25 March 1970 = IT PR 250370)

DATE OF VISIT (D/M/Y) _____

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

94 14. Evaluación de la Calidad de Vida

95 Por favor elije la respuesta que mejor describe tu estado de salud en general

96 Quisiéramos saber si durante las últimas 4 semanas

97		Nunca	A veces	A menudo	A diario
98	1. Has tenido alguna dificultad en el cuidado personal como por ej. para comer, vestirse o asearte	☐	☐	☐	☐
99	2. Has tenido alguna dificultad para pasear durante 15 minutos o subir un tramo de escaleras	☐	☐	☐	☐
100	3. Has tenido alguna dificultad para realizar actividades que requieran mucha energía como correr, jugar al fútbol, bailar, etc.	☐	☐	☐	☐
101	4. Has tenido alguna dificultad para realizar actividades en el colegio o para jugar con los amigos	☐	☐	☐	☐
102	5. Has tenido dolor	☐	☐	☐	☐
103	6. Te has sentido triste o deprimida/o	☐	☐	☐	☐
104	7. Te has sentido nerviosa/o o con ansiedad	☐	☐	☐	☐
105	8. Has tenido alguna dificultad para llevarte bien con otros niños	☐	☐	☐	☐
106	9. Has tenido alguna dificultad para concentrarte o para prestar atención	☐	☐	☐	☐
107	10. Estás insatisfecha/o con tu apariencia personal o con tu capacidad para hacer cosas	☐	☐	☐	☐

108 **15. Considerando todas las formas en las que la enfermedad te afecta, por favor valora cómo te sientes en este momento**

109 (elije la puntuación que te parezca más precisa)

MUY BIEN  0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10  MUY MAL

111 **16. Considerando todas las formas en las que la enfermedad te afecta, ¿estarías satisfecha/o si la enfermedad permaneciera estable/sin cambios durante los próximos meses?**

112 ☐ Sí ☐ No

113 Muchas gracias por haber completado este cuestionario.

114 La información que nos has proporcionado será muy útil para seguir los cambios en el curso de tu enfermedad de la mejor manera posible.

115 La información contenida en este cuestionario es confidencial y sólo será utilizada para actividades clínicas o de investigación.

116 Todos los datos serán tratados de forma anónima.

117 Por favor indica si autorizas o no el uso con fines científicos de la información contenida en este cuestionario.

118 Autorizo ☐ No autorizo ☐

119 Por favor escribe tu nombre y apellidos o iniciales _____

120 Firma _____

Anexo 3: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

3.1 Consentimiento para los padres o tutores legales en pacientes menores a 12 años.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Caracterización de la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

INVESTIGADORES:

Neus Quilis Martí (Alumno de Doctorado). Hospital Universitario Vinalopó, Elche.

Directores de tesis: Rubén Francés Guarínós. Hospital Universitario Alicante.

Mariano Andrés Collado. Hospital General Universitario Alicante.

Investigador colaborador: Pablo Mesa del Castillo Bermejo (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia)

Me dirijo a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se invita a participar a su hijo/a. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Mi intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo/a participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y yo le aclararé las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio consiste en la obtención de muestras de suero para el análisis de distintos componentes y células del sistema inmunológico, el cual es responsable de la enfermedad de su hijo/a. Su participación consiste en donar y permitir la utilización y conservación de la muestra sanguínea obtenida al mismo tiempo que la analítica habitual solicitada por su médico, por lo que no implicará una extracción sanguínea adicional a sus controles rutinarios. Se utilizarán para realizar un trabajo de investigación consistente en un estudio células y componentes del sistema inmune implicados en la Artritis Idiopática Juvenil.

BENEFICIOS Y RIESGOS

Mediante la participación en este estudio usted podría contribuir a mejorar el conocimiento de las causas de la Artritis Idiopática Juvenil y otras enfermedades articulares reumáticas, aunque también es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud al participar en este estudio. Se realizará al paciente una punción venosa coincidiendo con su analítica rutinaria, extrayendo 15 ml de sangre en total, en dos tubos; este procedimiento no tiene contraindicaciones. Los riesgos son iguales a los de cualquier otra punción rutinaria, siendo el hematoma en la zona de extracción de sangre lo más común y ocurre con poca frecuencia.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Una vez otorgado su consentimiento y durante la extracción rutinaria de la analítica de sangre solicitada por su médico, se obtendrá una muestra de unos 15 mL para la extracción suero que será estudiado posteriormente.

Las muestras serán procesadas y custodiadas por el laboratorio del Hospital General Universitario de Alicante – Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio directamente o a través del investigador colaborador Pablo Mesa del Castillo:

Neus Quilis Martí. Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Vinalopó, Elche. Alicante
C/ Tónico Sansano Mora 14 (03293). Elche. Alicante

Pablo Mesa del Castillo Bermejo. Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Cartagena-Madrid s/n. El Palmar (30120). Murcia.
Teléfono 968 369534.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a la información personal de su hijo/a quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con su hijo/a y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a la Dra. Neus Quilis Martí o al Dr. Pablo Mesa del Castillo Bermejo si es más accesible inicialmente, en cualquier momento durante su participación en el estudio.

Igualmente, puede retirar a su hijo/a del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

PUBLICACION

La investigadora principal realizará su Tesis Doctoral en base a los hallazgos del estudio, siendo una línea de investigación futura en base a los mismos.

Los investigadores se comprometen a publicar los resultados de la investigación ya sean positivos o negativos en congresos y revistas científicas del máximo impacto científico que permitan los hallazgos obtenidos.

ANEXO 1. Actualización del apartado Protección de datos personales en la hoja de información al sujeto (HIP/CI) en lo relativo al Reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos

A partir del 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

* Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

* Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Ejemplar para HISTORIA CLINICA)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Caracterización de la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Neus Quilis Martí

CENTRO: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital General Universitario de Alicante

Yo: _____

Padre / Madre de: _____

- 1) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 3) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 4) He comprendido adecuadamente la finalidad del estudio
- 5) He aclarado o podido aclarar todas las dudas planteadas

He hablado con: Neus Quilis Martí y/o Pablo Mesa del Castillo Bermejo

- a) Comprendo que mi participación es voluntaria.
- b) Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - a. Cuando quiera
 - b. Sin tener que dar explicaciones.
 - c. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En consecuencia:

- 1) Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos de mi hijo/a en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- 2) Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad no previstos en el protocolo actual: SI ☐ NO ☐
- 3) Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante para mi salud o la de mi familia. SI ☐ NO ☐
Teléfono o email de contacto: _____
- 4) Autorizo a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales. SI ☐ NO ☐
- 5) Recibo una copia de este documento.

Fecha:

Paciente:

Facultativo: Neus Quilis Martí.

Nº colegiado 03/11165

Revocación:

Ejercicio libremente mi derecho a revocar el consentimiento otorgado con anterioridad.

Nombre, firma del padre/madre del paciente y fecha

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(Ejemplar para el PADRE/MADRE DEL PACIENTE)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Caracterización de la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Neus Quilis Martí

CENTRO: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital General Universitario de Alicante

Yo: _____

Padre / Madre de: _____

- 1) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 3) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 4) He comprendido adecuadamente la finalidad del estudio
- 5) He aclarado o podido aclarar todas las dudas planteadas

He hablado con: Neus Quilis Martí y/o Pablo Mesa del Castillo Bermejo

- c) Comprendo que mi participación es voluntaria.
- d) Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - a. Cuando quiera
 - b. Sin tener que dar explicaciones.
 - c. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En consecuencia:

- 6) Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos de mi hijo/a en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- 7) Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad no previstos en el protocolo actual: SI ☐ NO ☐
- 8) Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante para mi salud o la de mi familia. SI ☐ NO ☐
Teléfono o email de contacto: _____
- 9) Autorizo a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales. SI ☐ NO ☐
- 10) Recibo una copia de este documento.

Fecha:

Paciente:

Facultativo: Neus Quilis Martí.

Nº colegiado 03/11165

Revocación:

Ejercicio libremente mi derecho a revocar el consentimiento otorgado con anterioridad.

Nombre, firma del padre/madre del paciente y fecha

3.2 Consentimiento para pacientes a partir de 12 años

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Caracterización de la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

INVESTIGADORES:

Neus Quilis Martí (Alumno de Doctorado, Universidad Miguel Hernández, Elche). Hospital Universitario Vinalopó, Elche.

Directores de tesis: Rubén Francés Guarínós. Hospital Universitario Alicante.

Mariano Andrés Collado. Hospital General Universitario Alicante.

Investigador colaborador: Pablo Mesa del Castillo Bermejo (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia)

Me dirijo a ti para informarte que estamos llevando a cabo un estudio de investigación en el que se te invita a participar. El estudio ha sido aprobado por las autoridades competentes, el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Mi intención es explicarte en qué consiste el estudio para que puedas decidir si quieres o no participar. Para ello lee esta hoja informativa con atención y yo te aclararé las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puedes preguntarnos lo que quieras cuando creas conveniente.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en este estudio es voluntaria y puedes decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin repercutir en nuestra relación médico – paciente ni se produzca perjuicio alguno en tu tratamiento.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio consiste en la obtención de muestras de suero (hacer una analítica de sangre) para el análisis de distintos componentes y células del sistema inmunológico, el cual es responsable de tu enfermedad. Para ello sólo te pediremos donar y permitir la utilización y conservación de una pequeña cantidad de tu sangre, que obtendremos al mismo tiempo que hacemos tu analítica habitual, por lo que no implicará una extracción sanguínea adicional en tus controles rutinarios. Se utilizarán para realizar un trabajo de investigación consistente en un estudio células y componentes del sistema inmune implicados en la Artritis Idiopática Juvenil.

BENEFICIOS Y RIESGOS

Mediante la participación en este estudio puedes ayudar a mejorar el conocimiento de las causas de la Artritis Idiopática Juvenil, aunque también es posible que no obtengas ningún beneficio para su salud al participar en este estudio. Se hará una punción venosa coincidiendo con tu analítica rutinaria, extrayendo 15 ml de sangre en total, en dos tubos; este procedimiento no tiene contraindicaciones. Los riesgos son iguales a los de cualquier otra punción rutinaria, siendo el hematoma en la zona de extracción de sangre lo más común y ocurre con poca frecuencia.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Una vez nos des tu consentimiento y durante la extracción rutinaria de la analítica de sangre solicitada, obtendremos una muestra de unos 15 mL que estudiaremos posteriormente.

Las muestras serán procesadas y custodiadas por el laboratorio del Hospital General Universitario de Alicante – Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, puedes ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberás dirigirte a tu médico del estudio directamente o a través del investigador colaborador Pablo Mesa del Castillo:

Neus Quilis Martí. Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Vinalopó, Elche. Alicante
C/ Tónico Sansano Mora 14 (03293). Elche. Alicante

Pablo Mesa del Castillo Bermejo. Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Cartagena-Madrid s/n. El Palmar (30120). Murcia.
Teléfono 968 369534.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que te pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a tu información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo tu médico del estudio/colaboradores podrá relacionar estos datos contigo y con tu historia clínica. Por lo tanto, tu identidad no será revelada a persona alguna.

REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Este consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puedes preguntar a la Dra. Neus Quilis Martí o al Dr. Pablo Mesa del Castillo Bermejo si es más accesible inicialmente, en cualquier momento durante tu participación en el estudio.

Igualmente, puede retirarte del proyecto en cualquier momento sin que eso te perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista te parece incómodas, tienes derecho de decirlo al investigador o de no responderlas.

PUBLICACION

La investigadora principal realizará su Tesis Doctoral en base a los hallazgos del estudio, siendo una posible línea de investigación futura en base a los mismos.

Los investigadores se comprometen a publicar los resultados de la investigación ya sean positivos o negativos en congresos y revistas científicas del máximo impacto científico que permitan los hallazgos obtenidos.

ANEXO 1. Actualización del apartado Protección de datos personales en la hoja de información al sujeto (HIP/CI) en lo relativo al Reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos

A partir del 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

* Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

* Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Para estudios con participantes *menores de edad*)

Ejemplar para la historia clínica

D./Dña., Investigador/a Principal del Proyecto denominado “Caracterización de la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil” **ha informado** a través de la documentación que se adjunta a:

- D./Dña. D.N.I., y
 - D./Dña. D.N.I.,
- en calidad de padres / tutores legales del / la menor de edad

D. / Dña.,

sobre el *procedimiento general del presente estudio, los objetivos, duración, finalidad, criterios de inclusión y exclusión, posibles riesgos y beneficios del mismo, así como sobre la posibilidad de abandonarlo sin tener que alegar motivos** y en conocimiento de todo ello y de las medidas que se adoptarán para la *protección de los datos personales* de los / las participantes según la normativa vigente,

- 6) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 7) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 8) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 9) He comprendido adecuadamente la finalidad del estudio
- 10) He aclarado o podido aclarar todas las dudas planteadas

He hablado con: Neus Quilis Martí y/o Pablo Mesa del Castillo Bermejo

- e) Comprendo que mi participación es voluntaria.
- f) Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - a. Cuando quiera
 - b. Sin tener que dar explicaciones.
 - c. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En consecuencia:

- 6) Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos de mi hijo/a en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- 7) Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad no previstos en el protocolo actual: SI ☐ NO ☐
- 8) Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante para mi salud o la de mi familia. SI ☐ NO ☐
Teléfono o email de contacto: _____
- 9) Autorizo a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales. SI ☐ NO ☐
- 10) Recibo una copia de este documento.

Tras ello, **OTORGA/N** su consentimiento para la participación del / la citado/a menor en la actual investigación

Fdo: Dn./Dña. D.N.I.

padre / madre / tutor/a legal [marcar lo que proceda] del / la menor de edad.

Fdo: Dn./Dña. D.N.I.

padre / madre / tutor/a legal [marcar lo que proceda] del / la menor de edad

Fdo. Dn. / Dña. D.N.I.

Investigador/a Principal del Proyecto.

En, a de de 2.....



CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Para estudios con participantes *menores de edad*)

Ejemplar para el paciente

D./Dña., Investigador/a Principal del Proyecto denominado “Caracterización de la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil” **ha informado** a través de la documentación que se adjunta a:

- D./Dña D.N.I., y
 - D./Dña D.N.I.,
- en calidad de padres / tutores legales del / la menor de edad

D. / Dña.,

sobre el procedimiento general del presente estudio, los objetivos, duración, finalidad, criterios de inclusión y exclusión, posibles riesgos y beneficios del mismo, así como sobre la posibilidad de abandonarlo sin tener que alegar motivos* y en conocimiento de todo ello y de las medidas que se adoptarán para la protección de los datos personales de los / las participantes según la normativa vigente,

- 1) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2) He podido hacer preguntas sobre el estudio.

- 3) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 4) He comprendido adecuadamente la finalidad del estudio
- 5) He aclarado o podido aclarar todas las dudas planteadas

He hablado con: Neus Quilis Martí y/o Pablo Mesa del Castillo Bermejo

- g) Comprendo que mi participación es voluntaria.
- h) Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - a. Cuando quiera
 - b. Sin tener que dar explicaciones.
 - c. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En consecuencia:

- 6) Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos de mi hijo/a en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- 7) Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad no previstos en el protocolo actual: SI ☐ NO ☐
- 8) Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante para mi salud o la de mi familia. SI ☐ NO ☐
Teléfono o email de contacto: _____
- 9) Autorizo a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales. SI ☐ NO ☐
- 10) Recibo una copia de este documento.

Tras ello, **OTORGA/N** su consentimiento para la participación del / la citado/a menor en la actual investigación

Fdo: Dn./Dña. D.N.I.

padre / madre / tutor/a legal [marcar lo que proceda] del / la menor de edad.

Fdo: Dn./Dña. D.N.I.

padre / madre / tutor/a legal [marcar lo que proceda] del / la menor de edad

Fdo. Dn. / Dña. D.N.I.

Investigador/a Principal del Proyecto.

En, a de de 2.....

Anexo 4: Hoja de recogida de datos

Identificación paciente:

- ✓ Demográficas:
 - Fecha nacimiento:
 - Edad actual:
- ✓ Clínicas:
 - Subtipo AIJ:
 - Número de articulaciones afectadas:
 - Fecha y edad al debut:
 - Tiempo evolución enfermedad:
 - Afectación extrarticular:
 - Patología ocular inflamatoria:
 - Psoriasis:
 - Enfermedad inflamatoria intestinal:
- ✓ Laboratorio:
 - ANA:
 - FR:
 - ACPA:
 - PCR (mg/dl):
 - VSG:
 - Leucocitos:
 - Hemoglobina (g/dl):
 - Plaquetas:
- ✓ Tratamiento:
 - Infiltraciones (sí / no)
 - Número infiltraciones:
 - AINEs pauta fija:
 - FAME sintético convencional actual:
 - Metotrexato: Oral ___ Subcutáneo ___
 - Leflunomida:
 - Hidroxicloroquina:
 - Sulfasalazina:
 - Terapia biológica actual:
 - Etanercept:
 - Adalimumab:
 - Infliximab:
 - Golimumab:
 - Certolizumab pegol:
 - Abatacept:
 - Tocilizumab:
 - Anakinra:
 - Canakinumab:

- FAME sintético convencional previo: SÍ NO
 - Metotrexato: Oral ____ Subcutáneo ____
 - Leflunomida:
 - Hidroxicloroquina:
 - Sulfasalazina
- Terapia biológica previa: SÍ NO
 - Etanercept:
 - Adalimumab:
 - Infliximab:
 - Golimumab:
 - Certolizumab pegol:
 - Abatacept:
 - Tocilizumab:
 - Anakinra:
 - Canakinumab:
- ✓ Actividad o Remisión actual:
NAT NAD
Actividad ocular



Anexo 5:

5.1 Aprobación del estudio por el comité ético del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)



Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 29/10/2018, acta 09/2018 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Pablo Mesa del Castillo Bermejo** referida al estudio:

Título: Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad

Código Interno: 2018-7-3-HCUVA

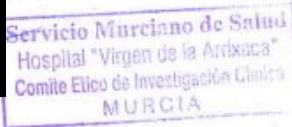
1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 29 de octubre de 2018

Fdo: 



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

Mod. 141

5.2 Aprobación del estudio por el comité ético del Hospital General Universitario Dr. Balmis (Alicante)


INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE
De la investigación a la calidad asistencial



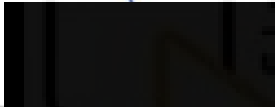
CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

Mediante el presente certificado, se autoriza a **D./Dña. Mariano Andrés Collado**, con DNI **29005065H**, miembro del Servicio de **Reumatología** del Hospital General Universitario de Alicante, a que colabore en el proyecto con título **"Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad" - 190626**, cuyo investigador principal es **D./Dña. Pablo Mesa del Castillo Bermejo** del Departamento/Servicio de **Reumatología** del **Hospital Virgen de la Arrixaca**

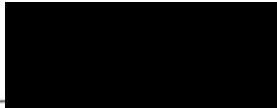
La actividad se desarrollaría fuera de la jornada de trabajo que actualmente presta en el Hospital General Universitario de Alicante como investigador.

Esta colaboración se produce de acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, lo firman en Alicante, a 22 de noviembre de 2019.


Fdo. D. Miguel Ángel García Alonso
Gerente
Hospital General Universitario de Alicante


INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE
CIF G42641308


Fdo. D. José Sánchez Payá
Director Científico
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)


UNIVERSITAT Miguel Hernández


GENERALITAT VALENCIANA
Conselleria de Sanitat i Consum


ALACANT HOSPITAL GENERAL
DEPARTAMENT DE SALUT


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Fundación ISABIAL. Planta 5ª. Centro de Diagnóstico. Hospital General Universitario de Alicante. Avda. Pintor Baeza, 12. 03010, Alicante.
CIF: G42641308

5.3: Certificado de la oficina de investigación responsable de la Universidad Miguel Hernández



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Elche, a 29/05/2023

Director/a	Rubén José Francés Guarinos
Codirectores/as	Mariano Nicolás Andrés Collado
Estudiante	Neus Alicia Quilis Martí
Programa de doctorado	Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Título de la tesis doctoral	Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética	No solicitado/No procede
Código provisional	230522232147
Código de autorización COIR	ADH.SPU.RJFG.NAQM.23
Caducidad	8 años*

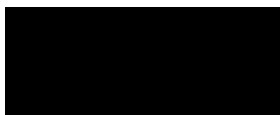
***Importante:** La caducidad de las autorizaciones de tesis, basadas en la adhesión a un proyecto de investigación, están condicionadas a la vigencia de la autorización de dicho proyecto en este sentido: todas las actividades de la tesis que tengan implicaciones ético-legales deberán realizarse mientras dicho proyecto esté vigente. Dicho de otro modo, sólo podrán realizarse actividades de carácter intelectual una vez el proyecto al que se adhiere haya caducado.

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Diferencias en la respuesta reguladora sistémica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil según subtipo clínico y actividad de la enfermedad** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,



Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Página 1 de 2



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de tesis autorizadas por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/proyectos-de-investigacion/>



