

## Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

### Sumario

#### Editorial

XXXVI Congreso Nacional de la SEPEAP - Alicante 2022  
A.M. Redondo Romero 124

#### Temas de Formación Continuada (\*)

<b>Diagnóstico diferencial de artritis</b> R.M. Alcobendas Rueda, J. de Inocencio Arocena	125
<b>Fibromialgia juvenil y amplificación del dolor musculoesquelético</b> J.C. López Robledillo	132
<b>Artritis idiopática juvenil</b> C. Millán Longo, S. Murias Loza	141
Disponible on-line también en inglés 	
<b>Púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis</b> J. Antón López, S. Carriqui Arenas	151
<b>Lupus y otras conectivopatías en la infancia</b> E. Urbaneja Rodríguez	163
<b>Fármacos más habituales en Reumatología Pediátrica</b> D. Clemente Garlo	175

Otros temas relacionados publicados en Pediatría Integral 185

#### © Regreso a las Bases

**Fisiopatología articular**  
A. Remesal Camba, R.M. Alcobendas Rueda 186

#### © El Rincón del Residente

**Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico**

**Cervicalgia con sorpresa**  
R. Gracia-Rodríguez, S. Guerrero Expósito

**Pinzamiento isquiofemoral**  
B. Flores Méndez, M. Marín Patón, V. Mimbbrero Gutiérrez, G. Fernández Moreno 187

#### © De Interés Especial

**¿El fin del humanismo médico?**  
V. Martínez Suárez 188

#### © Historia de la Medicina y la Pediatría

**Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (9).  
Hipercalcemia idiopática con nanismo y alteración renal en el niño**  
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta 189

#### © Representación del niño en la pintura española

**Mariano Alonso y sus escenas urbanas parisinas**  
J. Fleeta Zaragoza 190

Noticias 191



### Directora Ejecutiva

*Executive director*

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD  
Madrid

### Subdirectores Ejecutivos

*Deputy Executive Directors*

J. de la Flor i Brú, MD  
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD, PhD  
Salamanca

### Jefe de Redacción

*Managing Editor*

J. Pozo Román, MD, PhD  
Madrid

### Consejo Editorial *Editorial Board*

S. Ammerman, MD  
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD  
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD  
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD  
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD  
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD  
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD  
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD  
Barcelona

M. García Boyano, MD  
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD  
Canarias

F. García-Sala Viguer, MD  
Valencia

A. Girard, MD, PhD  
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD  
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD  
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD  
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD  
Madrid

F. López Sánchez, PhD  
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD  
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD  
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD  
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD  
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD  
Madrid

P. Moleiro, MD  
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD  
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD  
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD  
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD  
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD  
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD  
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD  
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD  
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD  
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD  
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD  
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD  
Madrid

T. Silber, MD, PhD  
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD  
Londres (Inglaterra)

### Traducciones al inglés *English translations*

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD  
Madrid

### Junta Directiva de la SEPEAP

**Presidente de Honor**  
† F. Prandi Farras

**Presidente de Honor**  
J. del Pozo Machuca

**Presidente**  
C. Coronel Rodríguez

**Vicepresidente**  
J. Pellegrini Belinchón

**Secretaría General**  
B. Aguirrezabalaga González

**Tesorero**  
A. Hernández Hernández

**Presidente de la Fundación Prandi**  
F. García-Sala Viguer

**Vocales**  
G. García Ron  
M.A. Learte Álvarez  
R. Mazas Raba  
B. Pelegrín López  
M.C. Sánchez Jiménez

### Director Fundador

J. del Pozo Machuca

### Director de la WEB

J. López Ávila

### Vocales Regionales

**Andalucía occidental y Extremadura**  
L. Ortiz González

**Andalucía oriental**  
J.M. González Pérez

**Aragón, La Rioja y Soria**  
M.I. Lostal Gracia

**Asturias-Cantabria-Castilla y León**  
M.M. Matilla Barba

**Baleares**  
E. Verges Aguiló

**Canarias. Las Palmas**  
G. Cabrera Roca

**Canarias. Tenerife**  
G. Perera de León

**Castilla-La Mancha**  
J.A. González Mateos

**Cataluña**  
J. de la Flor i Bru

**Comunidad Valenciana**  
R. Mínguez Verdejo

**Galicia**  
M. Sampedro Campos

**Madrid**  
M. Villa Arranz

**Murcia**  
M.L. García Mancebo

**Navarra**  
R. Pèlach Pániker

### Grupos de Trabajo (Coordinadores)

**Actualizaciones Bibliográficas**  
F.J. López Ávila

**Asma y Alergia**  
J. Pellegrini Belinchón

**Dermatología**  
B. Pelegrín López

**Docencia y MIR**  
O. González Calderón

**Dolor**  
I. Manrique Martínez

**Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables**  
R. Mazas Raba

**Gastroenterología y Nutrición**  
A. Hernández Hernández

**Investigación y Calidad**  
V. Martínez Suárez

**Neonatología y Lactancia Materna**  
F. García-Sala Viguer

**Neurodesarrollo**  
A. García Ron

**Pediatría Social**  
J. García Pérez

**Profesional**  
A. Hernández Hernández

**Simulación**  
L. Sánchez Santos

**Sueño**  
R. Mínguez Verdejo

**Técnicas Diagnósticas en A.P.**  
J. de la Flor i Brú

**Vacunas**  
B. Aguirrezabalaga González



### En portada

El Lupus eritematoso sistémico suele debutar en la adolescencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son los síntomas constitucionales, la artritis y el exantema malar. En general, la actividad de la enfermedad suele ser más grave que en los adultos, sobre todo a nivel renal y neuropsiquiátrico. A largo plazo, se puede afectar cualquier órgano y la afectación renal marca el pronóstico de la enfermedad.

**Pediatría Integral on-line y normas de publicación:**  
[www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)

**Periodicidad:**  
8 números / año

**Suscripción:**  
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

**Secretaría Técnica:**  
[secretaria@pediatriaintegral.es](mailto:secretaria@pediatriaintegral.es)

**Publicidad:**  
[publicidad@pediatriaintegral.es](mailto:publicidad@pediatriaintegral.es)

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica, desde 2016, ocho números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP ([www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.



**Tema: Trastornos reumatológicos más prevalentes y su farmacoterapia en pediatría de Atención Primaria. Expediente nº 07-AFOC-04382.7/2021. 5,3 créditos.**

**Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.**

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: [www.madrid.org](http://www.madrid.org)

Visite la web oficial de la Sociedad: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org), allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)



Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

## Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542

ISSN versión en línea: 2695-6640

SVP: 188-R-CM

Depósito Legal M-13628-1995

## Secretaría de redacción

[secretaria@pediatriaintegral.es](mailto:secretaria@pediatriaintegral.es)

## Publicidad

[publicidad@pediatriaintegral.es](mailto:publicidad@pediatriaintegral.es)

## Continuing Education Program in Community Pediatrics

### Summary

#### Editorial

**XXXVI National SEPEAP Congress - Alicante 2022** 124  
A.M. Redondo Romero

#### Topics on Continuous Training in Paediatrics (\*)

**The differential diagnosis of arthritis** 125  
R.M. Alcobendas Rueda, J. de Inocencio Arocena

**Juvenile fibromyalgia and amplification of musculoskeletal pain** 132  
J.C. López Robledillo

**Juvenile idiopathic arthritis** 141  
C. Millán Longo, S. Murias Loza

On-line version also available in English 

**Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and other vasculitis** 151  
J. Antón López, S. Carriqui Arenas

**Lupus and other connective tissue diseases in childhood** 163  
E. Urbaneja Rodríguez

**Most common drugs in Pediatric Rheumatology** 175  
D. Clemente Garulo

Other related topics published in *Pediatría Integral* 185

© Return to the Fundamentals

**Joint pathophysiology** 186  
A. Remesal Camba, R.M. Alcobendas Rueda

© The Resident's Corner

**Clinical Case-Residents. Make your diagnosis**

**Unexpected etiology of neck pain**

R. Gracia-Rodríguez, S. Guerrero Expósito

**Ischiofemoral impingement**

B. Flores Méndez, M. Marín Patón, V. Mimbbrero Gutiérrez, G. Fernández Moreno 187

© Of Special Interest

**Is it the end of medical humanism?** 188  
V. Martínez Suárez

© History of Medicine and Pediatrics

**Pediatric diseases that have gone down in history (9).**

**Idiopathic hypercalciuria with dwarfism and renal impairment in children** 189  
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

© Representation of children in Spanish painting

**Mariano Alonso and his Parisian urban scenes** 190  
J. Fleta Zaragoza

News 191



“ La organización de este Congreso ha sido más llevadera gracias al apoyo del Comité organizador, la comunicación constante con la JD de la SEPEAP y la buena disposición de todos los participantes ”



A.M. Redondo Romero

Pediatra en el Hospital Vithas Medimar Internacional. Alicante

## Editorial

### XXXVI Congreso Nacional de la SEPEAP - Alicante 2022

Es para mí un orgullo utilizar el Editorial de nuestra prestigiosa Pediatría Integral para invitaros a asistir al **XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria**, que se va a celebrar en la ciudad de Alicante del 20 al 22 de octubre de 2022.

Esta invitación la hago en nombre propio, como Presidente del Comité Organizador, y en el de todos los integrantes de los comités locales, Científico y Organizador, y va dirigida a todos mis compañeros pediatras, a los MIR de Pediatría, a la magnífica Enfermería pediátrica y a todos los profesionales, que de una u otra forma, tengáis relación con la salud infanto-juvenil.

Desde que inició sus andaduras en 1986, cada año la SEPEAP se viste de gala a la hora de presentar su Congreso anual. Sevilla fue su primera sede. En el año 2004, Alicante ya tuvo el enorme honor de recibir el XVIII Congreso Nacional de la SEPEAP.

En el Congreso celebrado en Toledo en 2019, la Junta Directiva de la SEPEAP me concedió el honor de organizar nuestro Congreso anual. La ilusión de traer a Alicante de nuevo otro Congreso de la SEPEAP contagió a otros compañeros y formamos los comités locales, tanto el científico como el organizador. Las circunstancias provocaron que el trabajo realizado en un principio se quedara en *stand by*, para retomar todo de nuevo en mayo 2021.

Organizar un Congreso es un trabajo intenso que ha sido más llevadero gracias al apoyo de mis compañeros de organización y a la comunicación permanente con los asesores para Congresos de la Junta Directiva de la SEPEAP, así como a la buena disposición que he encontrado en todos los Ponentes, Moderadores y demás participantes en un Congreso de esta envergadura.

La sede del Congreso es el ADDA, Auditorio de la Diputación de Alicante, situado en el centro de la capital alicantina, y que se ha convertido en uno de los iconos arquitectónicos de la ciudad.

Ahora paso a detallar el aspecto científico del Congreso, en el que se ha invertido mucho tiempo, esfuerzo e interés.

La actividad científica se inicia con dos Cursos Precongreso. Uno dedicado al **“Abordaje del asma en el niño y adolescente a la luz de la gema 5.2,”** organizado por Grupo ASMA y ALERGIA de la SEPEAP, y otro dedicado a **“Casos clínicos interactivos: niños que se cronifican en la consulta de AP”**, bajo la dirección del Grupo de SUEÑO de la SEPEAP.

Un aspecto imprescindible del programa es la presentación de los **trabajos científicos**, fruto de la inquietud de muchos pediatras y residentes, a los que invitamos a enviar sus trabajos, como presentación oral y/o póster.

Las Mesas redondas simultáneas van dedicadas a dos apasionantes temas: **“Nuevos virus emergentes”** y **“TEA ¿un problema en aumento?”**.

La Conferencia Extraordinaria nos llevará a **“Entender y acompañar el duelo en la infancia”**.

La Mesa MIR, para nuestros residentes y de la mano de una Formadora en comunicación consciente, nos enseña a **“Aprender a comunicar. Comunicación consciente”**.

La Mesa de Enfermería Pediátrica debatirá sobre **“Bien nutridos”**.

Los encuentros con el experto profundizarán en **“Los exantemas en la consulta de Pediatría”** y **“La Ortopedia infantil en AP”**.

Llegan los Casos clínicos interactivos; se presentarán unos sobre **“Urgencias pediátricas”** y otros sobre **“Mi hijo no crece”**.

También podemos asistir a una sesión de Casos clínicos, tan necesaria, sobre **“Bioética en Pediatría”**.

Los Seminarios simultáneos van destinados a **“Abriendo puertas y ventanas en el calendario común del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)”**, a cargo del Grupo de Trabajo de Vacunas de la SEPEAP (VACAP) y como cada año **“Los 10 artículos de mayor impacto en Pediatría en el último año”**.

Un nuevo Seminario sobre **“Pantallas y nuevas aplicaciones tecnológicas. Ciberadicciones”** y otro, ya que no se podía perder esta ocasión, sobre **“Trilogías de películas que todo pediatra debería ver para mejorar en ciencia y conciencia”**.

Como cada año, se desarrollará el **“Taller de simulación avanzada en Pediatría extrahospitalaria”** con el Grupo de Simulación Avanzada de la SEPEAP.

Y ya que hablo de talleres, este año existe la posibilidad de asistir a unos más generales: **“Un adolescente en la consulta: la entrevista”**, **“Lectura sistemática de la radiografía de tórax”**, **“Taller de utilaje diagnóstico”** y **“Oftalmología para pediatras”**. Otros más específicos como: **“Dermatología de las enfermedades infantiles”**, **“Cómo sospechar una enfermedad reumática. Más allá de la AIJ”**, **“Pautas de patología relacionada con el deporte”** y **“Estrategias de sedoanalgesia y su aplicación en AP”**; y no podía faltar el **“Taller teórico práctico de RCP básica pediátrica con normas ERC 2021”** y presentar una novedad **“Salud medioambiental”**.

Alicante, capital de la Costa Blanca, es una ciudad típicamente mediterránea, que no oculta sus orígenes romano y árabe. Permite disfrutar de sol y playa en el mismo centro urbano y saborear nuestra exquisita cocina mediterránea. Se puede visitar alguno de sus emblemáticos museos, caminar por las estrechas y pintorescas calles de su casco antiguo, pasear por sus amplios parques, acudir a alguno de los eventos culturales o practicar distintas actividades deportivas (golf, tenis...) y, por supuesto, disfrutar de sus zonas de ocio.

El deseo de nuestros Comités Organizador y Científico, y el mío personal, como Presidente del XXXVI Congreso de la SEPEAP, es que aceptéis nuestra invitación y vengáis a Alicante; No os vais a arrepentir.

*Os esperamos. Un fuerte abrazo*

# Diagnóstico diferencial de artritis

R.M. Alcobendas Rueda\*, J. de Inocencio Arocena\*\*

\*Reumatología pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

\*\*Reumatología pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre y Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Universidad Complutense de Madrid. Madrid



## Resumen

El dolor articular es un motivo frecuente de consulta en Pediatría. De acuerdo al Comité de Reumatología Pediátrica de ILAR (Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología), se define artritis como la presencia de tumefacción articular o la combinación de dolor y limitación de la movilidad articular no producida por alteraciones mecánicas<sup>(1)</sup>. El diagnóstico diferencial de artritis es amplio e incluye múltiples etiologías: infecciosa, inflamatoria, ortopédica y tumoral. La realización de una correcta anamnesis y exploración física, así como la realización de pruebas complementarias orientadas, son fundamentales para poder establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados.

## Abstract

*Joint pain is a frequent complaint in Pediatrics. According to the Pediatric Rheumatology Committee of ILAR (International League of Rheumatology Associations), arthritis is defined as swelling within a joint, or limitation in the range of joint movement with joint pain or tenderness, which is not due to primary mechanical disorders<sup>(1)</sup>. The differential diagnosis of arthritis is broad and includes multiple etiologies, such as infectious, inflammatory, orthopedic, or neoplastic. A complete history taking and physical examination suggest which complementary exams should be requested in order to reach a diagnosis and initiate treatment.*

**Palabras clave:** Monoartritis; Poliartritis; Artritis idiopática juvenil; Sinovitis transitoria de cadera; Artritis séptica.

**Key words:** Monoarthritis; Polyarthritis; Juvenile idiopathic arthritis; Transient hip synovitis; Septic arthritis.

## OBJETIVOS

- Profundizar en el conocimiento de los aspectos fundamentales de la anamnesis y exploración física en pacientes que consultan por artritis.
- Orientación de pruebas complementarias según los hallazgos de historia clínica y exploración.
- Conocer las principales etiologías y manejo de las monoartritis.
- Conocer el papel del pediatra de Atención Primaria al evaluar a un paciente con artritis.

## Introducción

De acuerdo con el Comité de Reumatología Pediátrica de ILAR (Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología), artritis se define como tumefacción articular (esto es, con presencia de derrame sinovial) o como la combinación de dolor y limitación de la movilidad articular no producida por alteraciones mecánicas<sup>(1,2)</sup>. La artritis debe distinguirse clínicamente de

las artralgias, en las cuales existe dolor articular, pero sin asociar tumefacción ni limitación articular; también debe diferenciarse de la limitación articular no dolorosa, que puede ser constitucional o producida por traumatismos o trastornos del desarrollo, y que tampoco asocia tumefacción articular.

Las artritis se clasifican como oligoartritis, cuando existe inflamación de hasta 4 articulaciones, o poliartritis, cuando la artritis afecta a 5 articulaciones o más. Por tanto, la monoartritis, la inflamación de una sola articulación, se considera una forma de oligoartritis. Dada su importancia en Pediatría, al ser la forma más habitual de presentación de infecciones articulares, tumores sinoviales o trastornos de la coagulación (hemartros), las monoartritis se abordarán de manera independiente al resto en el texto.

La presencia de artritis en pacientes en edad pediátrica puede deberse a múltiples etiologías, incluyendo: infecciosa, postinfecciosa, reumatológica, traumática e incluso tumoral<sup>(3)</sup>. Las característi-

cas clínicas y la exploración, combinadas con las pruebas de laboratorio, microbiológicas y de imagen, son fundamentales para establecer el diagnóstico correcto.

## Características clínicas

- **Síntomas acompañantes:** la presencia de fiebre, infección de vías respiratorias en niños con edad inferior a 4 años o el antecedente de heridas penetrantes, pueden orientar a artritis séptica. Las gastroenteritis enteroinvasivas e infecciones genitourinarias pueden preceder a las artritis reactivas. Asimismo, el antecedente de una faringoamigdalitis estreptocócica suele preceder a la aparición de la artritis postestreptocócica y de la fiebre reumática. La asociación con febrícula, astenia, pérdida de peso o irritabilidad son sugerentes de un proceso tumoral subyacente. En pacientes con artritis, fiebre alta persistente y exantema, debe descartarse la enfermedad de Kawasaki o

una artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico. Por último, la asociación con entesitis, así como con otras enfermedades, como psoriasis o uveítis anterior aguda sintomática, son descritas también en otras categorías de AIJ. La existencia de un antecedente traumático debe ser evaluado con cautela en pacientes pediátricos, ya que es frecuente que exista y no justifica la presencia de artritis.

- **Tiempo de evolución:** en artritis de poco tiempo de evolución, particularmente monoartritis, debe descartarse la etiología infecciosa. La persistencia en el tiempo de una artritis sugiere una patología crónica y debe ser derivada para valoración por el especialista.
- **Ritmo del dolor:** el dolor inflamatorio se caracteriza por empeorar con el reposo (predominio matutino) y mejorar con la actividad, mientras que el dolor mecánico se exacerba con el movimiento y se alivia con el reposo (predominio vespertino).
- **Intensidad del dolor:** la presencia de dolor intenso ante un paciente con artritis, debe hacernos sospechar etiología infecciosa, tumoral o traumática. Las artritis crónicas se caracterizan por ser poco dolorosas y, asociar de manera característica, rigidez tras el reposo.
- **Patrón de aparición en las poliartrosis:** puede ser simultáneo, afectando muchas articulaciones a la vez (artritis virales), aditivo, en el que se van añadiendo articulaciones inflamadas a las que ya lo estaban (AIJ) o migratorio, en el que la artritis “salta” de unas articulaciones a otras (fiebre reumática).
- **Antecedentes familiares:** es importante indagar acerca de la existencia de enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias en los familiares cercanos, preguntando específicamente por psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o espondiloartropatías.

## Exploración física

La exploración de un paciente con sospecha de artritis comenzará por realizar una exploración física sistemática por aparatos, ya que la artritis puede ser un componente más de una enfermedad sistémica<sup>(4,5)</sup>. La presencia de lesiones cutáneas (petequias, equimosis, púrpura) pueden orientar a un trastorno de

la coagulación, proceso linfoproliferativo o vasculitis IgA (púrpura de Schönlein Henoch). El hallazgo de adenopatías y/o organomegalias obliga a descartar enfermedad infecciosa, patología tumoral o, en caso de asociar fiebre y exantema, AIJ de inicio sistémico. La debilidad muscular se puede asociar a miopatías inflamatorias, mientras que las aftas orales, el exantema malar o las placas de alopecia a un lupus eritematoso sistémico. En todo paciente con artritis dolorosa, debe investigarse la presencia de heridas cutáneas o dermatitis activa, que puedan haber servido de puerta de entrada de gérmenes al torrente sanguíneo.

La artritis se presenta en la exploración, como tumefacción articular o limitación dolorosa del rango articular. En ocasiones, particularmente cuando el derrame es significativo o la artritis es séptica, el paciente adopta, de manera espontánea, una postura en la que mantiene la articulación flexionada con la finalidad de disminuir el dolor. En articulaciones profundas, como la cadera, en las que no se puede palpar la tumefacción articular, la limitación de las rotaciones, particularmente la interna y de la abducción, sugiere la presencia de artritis. Hasta un 30% de los pacientes con artritis de cadera refiere el dolor a región anterior de muslo o rodilla ipsilateral (dolor irradiado), por lo que es fundamental realizar una exploración completa, independientemente de la presencia de dolor en otras localizaciones. Por este motivo, se debe explorar siempre todo el eje de carga (cadera-rodilla-tobillo-pie) comparándolo con el contralateral, no doloroso, que servirá como referencia. La exploración debe ser, por tanto, siempre completa y bilateral, reservando para el final el miembro afecto.

## Pruebas complementarias<sup>(6)</sup>

**Las pruebas complementarias deben ir dirigidas y orientadas según la sospecha diagnóstica.**

- **Análisis sanguínea:** se recomienda su realización en todo paciente con artritis, ya sea oligo o poliarticular, excepto en casos de existir una alta sospecha de sinovitis transitoria de cadera (STC). El hemograma, incluyendo frotis de sangre periférica, puede ayudar a descartar leucemia o etiología infecciosa, aunque con frecuencia es normal. El examen

bioquímico puede incluir enzimas hepáticas (que orienten a etiología vírica) y musculares (CK y LDH), urato e iones (ante sospecha de patología tumoral), así como proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación (VSG).

- **Inmunología:** los marcadores inmunológicos incluyen: factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) y HLA-B27, y deberían ser realizados ante sospecha de artritis crónica. La elevación de los anticuerpos anti-estreptococo betahemolítico tipo A (ASLO) indica únicamente antecedente de faringoamigdalitis estreptocócica, por lo que su positividad debería de ser interpretada con cautela.
- **Análisis del líquido sinovial:** el análisis citoquímico del líquido articular también ofrece información sobre la posible etiología de la artritis. Se recomienda la realización de artrocentesis en todo paciente con monoartritis dolorosa de inicio reciente (excepto en pacientes mayores de 3 años con sospecha de STC), oligoartritis con fiebre y afectación importante del estado general, así como en artritis (oligo o poliarticulares) de curso crónico. Las características del líquido articular según etiología se recogen en la tabla I.
- **Microbiología:** las pruebas microbiológicas deben ir orientadas según sospecha diagnóstica. El hemocultivo, Gram, cultivo de líquido articular, así como técnicas de amplificación genómica, son útiles en pacientes con oligoartritis sospechosa de etiología infecciosa, mientras que las serologías pueden ayudar en pacientes con poliartrosis con sospecha de etiología vírica.
- **Pruebas de imagen:**
  - **Radiografía:** no aporta mucha información en el estudio de las artritis, donde habitualmente es normal. Se debe realizar cuando se sospecha una etiología traumática y puede ser útil en el estudio de patología sistémica con artritis asociada (radiografía de tórax para valorar serositis o adenopatías mediastínicas).
  - **Ecografía:** es una técnica rápida, bien tolerada, barata y muy accesible. Su mayor limitación es la variabilidad inter-observador a la hora de la interpretación de las imágenes, así como la dificultad de interpretación de la señal Doppler de pacientes en crecimiento. Se recomienda su reali-

zación como primera aproximación diagnóstica en todo paciente con sospecha de artritis.

- *Resonancia magnética nuclear*: es una técnica indolora y no conlleva radiación, pero requiere sedación en pacientes pequeños y la disponibilidad puede variar enormemente entre los diferentes centros. Se recomienda su realización en: monoartritis crónica, posible etiología infecciosa, tumoral o traumática, o en aquellos pacientes con evolución tórpida a pesar del tratamiento dirigido según sospecha diagnóstica inicial.

## Diagnóstico diferencial

### Monoartritis

#### Artritis séptica

**En todo paciente con edad inferior a 3 años y artritis, debe descartarse como primera posibilidad la etiología infecciosa, incluso en ausencia de fiebre.**

La artritis séptica es la inflamación articular debida a una infección bacteriana, siendo los miembros inferiores la localización más frecuente. Solo en casos excepcionales (inmunodeprimidos, neonatos, gérmenes muy agresivos) se han descrito casos de afectación multifocal. No es infrecuente que en pacientes menores de 18 meses exista afectación ósea por contigüidad, debido a que a estas edades la vascularización epífisis-diáfisis es común. Es de las etiologías de artritis que cursan con más dolor a la palpación/movilización articular, y que suelen asociar postura antiálgica evidente o rápido desarrollo de flexos articulares, así como fiebre, dolor en reposo y elevación de reactantes. Aunque a nivel global, el *S. aureus* es el principal agente causal de infecciones osteoarticulares en todas las edades, en los últimos años se ha identificado a *Kingella kingae* como el agente etiológico principal en pacientes con edad comprendida entre 6 meses y 4 años, especialmente en menores de 2 años<sup>(7,8)</sup> (Fig. 1). Es un germen colonizador habitual de la flora orofaríngea, que puede pasar al torrente sanguíneo cuando se altera la mucosa en el contexto de infecciones víricas. Se caracteriza por presentar un curso más leve, con poca repercusión clínica y analítica, y cifras de VSG o PCR que pueden ser cercanas a 20 mm/h o 20 mg/L, respectivamente. Hasta un tercio de los pacientes pueden

	Mecánico	Inflamatorio	Infeccioso
Aspecto macroscópico	– Claro – Transparente – Amarillo	– Turbio – Opaco – Amarillento	– Purulento – Opaco – Amarillo-verdoso
– Celularidad (cel/mm <sup>3</sup> )	– <2.000	– 2.000-50.000	– > 50.000
– Neutrófilos	– <25%	– >50%	– >75%
Glucosa	Normal	Baja	Muy baja
Viscosidad	Alta	Baja	Variable

encontrarse afebriles en el momento de la consulta o referir únicamente febrícula. Es un microorganismo de crecimiento difícil en medios de cultivo tradicionales, por lo que la utilización de técnicas de detección molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa, ha permitido mejorar la identificación de este patógeno. Se recomienda mantener el tratamiento antibiótico, generalmente cefuroxima-aXetilo o cefadroxilo, durante un mínimo de 2 semanas o hasta la resolución completa clínico-analítica.

#### Sinovitis transitoria de la cadera (STC)

**La sinovitis de cadera es un diagnóstico de exclusión (Tabla II). En pacientes con limitación dolorosa de la cadera, artritis de cadera en imagen ecográfica y edad inferior a 3 años, debería descartarse como primera posibilidad la etiología infecciosa, aún en ausencia de fiebre.**

Artritis inflamatoria de la cadera de causa desconocida. Aunque puede existir el antecedente de una infección respiratoria los días previos, este no es obligatorio. Afecta de manera más frecuente a varones, con edad comprendida entre 3-10 años<sup>(9)</sup>. Se caracteriza por un inicio brusco de la sintomatología con dolor

intenso (en cadera, o irradiado a muslo o rodilla), con rechazo de la movilidad o incluso de la marcha. En caso de asociar fiebre o en pacientes menores de 3 años, debe descartarse primero una etiología infecciosa y no atribuir los síntomas a una STC. La evolución con antiinflamatorios suele ser buena, desapareciendo el dolor y la cojera a los 7-10 días. La normalización de la imagen ecográfica es más tardía (4-6 semanas), por lo que no se recomienda hacer controles de imagen seriados a no ser que persista la clínica; la presencia de dolor o limitación de la movilidad pasados 10 días del inicio orienta a enfermedad crónica. En pacientes con episodios de STC de repetición, debería descartarse enfermedad de Perthes, mediante la realización de radiografía anteroposterior y axial de pelvis; si esta es negativa, se podría realizar tipificación HLA-B27, ya que se ha descrito una mayor recurrencia de STC en estos sujetos.

#### Etiología tumoral

- **Sinovitis villonodular pigmentaria**: es una enfermedad rara en niños, de etiología desconocida y que cursa generalmente con afectación monoarticular crónica y recidivante, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente



**Figura 1.** Artritis séptica de cadera por *K. kingae* en paciente de un año. **A.** Artrocentesis y lavado articular. **B.** Muestra para citoquímica, Gram, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa específica para *K. kingae*.



Tabla II. Diagnóstico diferencial de la coxalgia				
	<i>Sinovitis transitoria de cadera</i>	<i>Artritis séptica</i>	<i>Enfermedad de Perthes</i>	<i>Epifisiolisis cabeza femoral</i>
Edad	3-9 años	≤3 años	4-10 años	Adolescentes
Dolor	Agudo e intenso (cadera, muslo, rodilla)	Intenso y progresivo	Intermitente	Agudo e insidioso
Cojera	Sí	Sí	Intermitente	Sí
Radiografía	Normal	Normal, puede afectarse en estadios avanzados si asocia afectación ósea	Patológica	Patológica
Otros	Afebril	Puede no asociar fiebre ni elevación llamativa de RFA	Afebril	Obesidad, hipogonadismo, hipo o hipertiroidismo

RFA: reactantes de fase aguda.

afectada. El líquido sinovial obtenido mediante artrocentesis ofrece un aspecto característico, marrón oscuro o claramente hemático. La resonancia magnética es el examen complementario de elección para el diagnóstico (efecto *blooming* por depósitos de hemosiderina) y seguimiento. En el examen macroscópico, la membrana sinovial muestra vellosidades, hipertrofia nodular o villonodular de color moteado oscuro marrón (depósitos de hemosiderina) y amarillo (células de xantoma). El tratamiento consiste en la resección de la lesión para las formas localizadas y la sinovectomía total en caso de afectación difusa<sup>(10,11)</sup>.

- **Hemangioma sinovial:** la rodilla es su localización más frecuente. Puede presentarse como tumefacción recidivante secundaria al sangrado.
- **Sarcoma sinovial:** extremadamente infrecuente en la edad pediátrica.
- **Tumores óseos:** los tumores óseos, como el osteosarcoma o el sarcoma de Ewing, pueden asociar inflamación local, pudiendo aparecer excepcionalmente artritis en casos de afectación de hueso intraarticular (Fig. 2). La presencia de dolor intenso, persistente, de predominio nocturno, así como la evolución tórpida y respuesta insuficiente a analgésicos habituales, deben ponernos en alerta.

Otras

- **Traumáticas:** a diferencia de los adultos, la artritis traumática es excepcional en pacientes de edad pediátrica.
- **Alteraciones de la coagulación:** en la hemofilia y otros trastornos de coagulación es posible el hemartros, tanto en el debut como durante el curso de la enfermedad.

Oligoartritis o poliartritis

Artritis vírica

Las infecciones virales suelen cursar con artralgias, aunque de manera mucho más infrecuente, también pueden asociar artritis franca. La severidad y el curso de las artritis víricas son muy variables atendiendo al agente causal. Las artritis por *parvovirus B19* ocurren en menos del 3% de los niños menores de 10 años infectados. El dolor, la tumefacción y la rigidez de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies se desarrolla poco después del típico exantema “en bofetada”, resolviéndose en menos de 10 días, aunque están descritas recurrencias. También se han descrito casos de poliartritis y tenosinovitis en pacientes con infección por *rubeola*, pudiendo aparecer desde antes del *rash* hasta 10-28 días después de la vacunación. Asimismo, el síndrome artritis-dermatitis por *virus de la hepatitis B* ha sido comunicado en adolescentes; se caracteriza por la aparición de exantema maculopapular y artritis de distribución simétrica, que puede afectar a las articulaciones interfalángicas de los dedos. La enfermedad es autolimitada y se resuelve en 4 sema-

nas habitualmente, respondiendo bien a AINES. Por último, infecciones por virus de la varicela, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes virus o alpha virus (*Chikungunya*, etc.) pueden ocasionar también episodios autolimitados de poliartritis, por lo que deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial.

Fiebre reumática

Se trata de una complicación no purulenta de las faringoamigdalitis causadas por el *estreptococo β-hemolítico* grupo A (GAS), afectando, en la mayoría de los casos, a niños de 5-14 años. El tiempo de latencia entre la infección y el inicio de las manifestaciones típicas es de 2-3 semanas. Durante este tiempo, el paciente está asintomático. Las presentaciones clínicas incluyen: artritis, carditis, corea, una erupción característica (eritema marginado) y nódulos subcutáneos, siendo las dos últimas extremadamente infrecuentes en nuestro medio. La poliartritis es la manifestación mayor más frecuente de la fiebre reumática, afectando hasta al 70% de los pacientes. La artritis se describe normalmente como intensamente

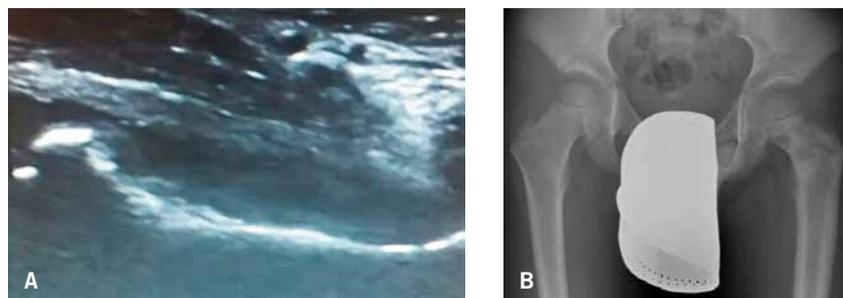


Figura 2. Artritis de cadera en paciente con sarcoma de Ewing. A. Ecografía articular mostrando artritis de cadera y desflecamiento de la cortical de cuello femoral. B. Radiografía de pelvis en la que se observa alteración de la densidad ósea y levantamiento en capas de cebolla de cuello y tercio proximal de fémur izquierdo.

dolorosa, migratoria (aunque también puede tener un patrón aditivo articular), que afecta predominantemente a grandes articulaciones. Según los nuevos criterios de la *American Heart Asociación* de 2015, en países con alta prevalencia de fiebre reumática, la afectación de una única articulación representa un criterio mayor<sup>(12)</sup>. En general, la respuesta a AINES es excelente, debiendo reconsiderarse el diagnóstico si el paciente no evoluciona adecuadamente en las siguientes 48 horas tras su instauración.

#### Artritis postestreptocócicas

A diferencia de la fiebre reumática, la artritis aparece en los primeros 10 días tras el contacto, es aditiva y persistente o recurrente, puede afectar tanto a grandes como a pequeñas articulaciones y responde peor a AINES<sup>(13)</sup>.

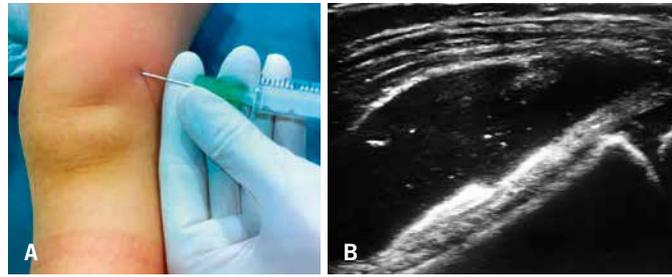
#### Artritis reactiva

El término de artritis reactiva hace referencia a las artritis o entesitis desencadenadas no directamente por gérmenes, como en las artritis sépticas, sino por la respuesta inflamatoria que producen algunos antígenos bacterianos. Comienzan 2-4 semanas después de una infección producida por algunos gérmenes entéricos (*Yersinia*, *Salmonella*, *Sighebella* o *Campylobacter*) o genitourinarios (*Chlamydia trachomatis*). Aunque son más frecuentes en individuos HLA-B27 positivo, una proporción significativa de los pacientes puede ser B27 negativo.

#### Artritis idiopática juvenil

**La denominación AIJ agrupa las artritis crónicas de causa desconocida y comienzo infantil.**

Es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la edad pediátrica. Según los criterios ILAR validados en la actualidad, se define como aquella artritis de curso persistente de más de 6 semanas de evolución, en niños menores de 16 años, en los cuales se ha descartado de manera razonable otras posibles etiologías. La AIJ incluye 7 categorías, atendiendo al número de articulaciones afectas, clínica sistémica, síntomas acompañantes y marcadores inmunológicos<sup>(14)</sup>. La categoría más frecuente es la oligoartritis, que suele afectar a niñas con edad inferior a 4 años y que tienen, en caso de ser los ANA positivos, el máximo riesgo de desarrollar uveítis. La rodilla



**Figura 3.** Artritis de rodilla izquierda. **A.** Artrocentesis de rodilla. **B.** Imagen ecográfica confirmando artritis de rodilla.

es la articulación más frecuentemente afectada (Fig. 3). Otras categorías pueden ser sospechadas en función de las características clínicas del paciente. Así, los varones mayores de 6 años con artritis persistente de cadera o dolor inflamatorio sacroilíaco o lumbar, probablemente presentan una artritis relacionada con entesitis. De manera similar, los pacientes con artritis y dactilitis (“dedo en salchicha”) presentan una artritis psoriásica, a pesar de que no tengan lesiones cutáneas en el momento del diagnóstico.

#### Otras enfermedades que pueden cursar con oligo o poliartritis

- **Lupus eritematoso sistémico (LES):** es una enfermedad autoinmune multisistémica, con preferencia por el sexo femenino y edad de aparición habitual a los 12-13 años. La afectación de las pequeñas articulaciones de las manos no es infrecuente entre los pacientes con LES de inicio en la infancia, aunque la artritis puede afectar a cualquier articulación.
- **Dermatomiositis juvenil (DMJ):** un porcentaje variable de pacientes pueden tener artritis, debiendo descartar la asociación con anti-MDA5 cuando está presente.
- **Enfermedades autoinflamatorias:** se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades, en general muy poco frecuentes, que se han ido describiendo en las últimas dos décadas. Se producen por desregulación del sistema inmune primario o innato. Cursan con inflamación sistémica, que puede ser persistente desde el debut, recurrente o periódica, y que se manifiesta a nivel de distintos órganos o sistemas. La artritis forma parte del conjunto de signos que algunos pacientes pueden presentar, como sucede en el síndrome de Blau, el síndrome de PAPA o la enfermedad de Behçet.
- **Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII):** la artritis

es la manifestación extradigestiva más frecuente en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; aunque sus mecanismos etiopatogénicos no están claros, la artritis puede preceder a los síntomas intestinales. Se estima que, alrededor de un 25-30% de los pacientes con EII, presentarán alguna manifestación extradigestiva a lo largo de su evolución. La artralgia y, en menor grado, la artritis son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en la EII del niño, y se correlacionan con la actividad inflamatoria intestinal. La artritis tiende a ser mono u oligoarticular y asimétrica. Con menor frecuencia, cursa con afectación axial, implicando articulaciones sacroilíacas y columna lumbar, preferentemente en varones HLA-B27+.

- **Otras enfermedades sistémicas:** la anemia de células falciformes (dactilitis y artritis infecciosas), las mucopolisacaridosis (contracturas articulares con o sin dolor asociado), el síndrome camptodactilia-artropatía-coxa varapericarditis o la policondritis recidivante (artritis), pueden presentar manifestaciones musculoesqueléticas que pueden confundirse con artritis sépticas o inflamatorias.
- **Falsas artritis:** la artritis es un proceso intraarticular que, salvo excepciones, no se acompaña de cambios de la coloración cutánea. Entidades como: urticaria, celulitis infecciosas o púrpura de Schönlein Henoch, pueden producir inflamación del tejido celular subcutáneo que, cuando se localiza en la región periarticular, ocasiona dolor a ese nivel (periartitis). Sin embargo, es raro que se acompañen de verdadera artritis.
- **Tumorales:** la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más frecuente y puede presentarse inicialmente con artritis o artralgias (hasta en 10-20%), como parte de un proceso prodrómico que dura semanas o incluso meses, sin signos típicos de leucemia<sup>(15)</sup>. La distinción clínica

entre AIJ y LLA puede resultar difícil, siendo las citopenias un dato de alarma, especialmente la neutropenia y la trombopenia. Desde el punto de vista clínico, el dolor es característicamente muy intenso (a diferencia de la AIJ) y desproporcionado para los hallazgos del examen físico, pudiendo asociar organomegalias, adenopatías, palidez o lesiones petequiales-equimosis en la exploración. De manera menos frecuente, otras entidades, como el neuroblastoma, también pueden asociar manifestaciones musculoesqueléticas por lo que, ante cursos atípicos, clínica sistémica o mala evolución, deberían ser descartados.

### Función del pediatra en Atención Primaria

- Realizar una correcta anamnesis dirigida fundamentalmente a: tiempo de evolución, características del dolor (ritmo inflamatorio o mecánico, irradiación, duración, intermitente o continuo, etc.) y síntomas acompañantes, considerando la edad y el sexo del paciente.
- Realizar una exploración física sistemática por aparatos, incluyendo exploración musculoesquelética completa.
- Evaluar las principales etiologías y elaborar un diagnóstico diferencial orientado.
- Derivar al Servicio de Urgencias o a una consulta especializada según sospecha.

### Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995; 22: 8.
2. De Inocencio J, Udaondo C. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2: 27-36.

- 3.\*\*\* Haines KA. The approach to the child with joint complaints. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 623-38.
4. Remesal A, de Inocencio J. Exploración articular en Pediatría. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/4t2.8\\_exploracion\\_articular\\_en\\_pediatria.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/4t2.8_exploracion_articular_en_pediatria.pdf). Consultado el 20 de noviembre de 2021.
- 5.\*\*\* Alapont EA. Exploración del aparato locomotor en Reumatología pediátrica. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01\\_exploracion\\_locomotor.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_exploracion_locomotor.pdf). Consultado el 20 de noviembre de 2021.
6. Ricart S. Significado de las pruebas complementarias en Reumatología pediátrica. Disponible en: [https://www.reumaped.es/images/site/pdf/reuma\\_ped/PruebasComplementarias\\_enReumaPed\\_SilviaRicartAEP2009.pdf](https://www.reumaped.es/images/site/pdf/reuma_ped/PruebasComplementarias_enReumaPed_SilviaRicartAEP2009.pdf). Consultado el 25 de noviembre de 2021.
7. Gouveia C, Duarte M, Norte S, Arcangelo J, Pinto M, Correia C, et al. Kingella kingae displaced S. aureus as the most common cause of acute septic arthritis in children of all ages. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40: 623-27.
8. Juchler C, Spyropoulou V, Wagner N, Merlini N, Dhoub A, Manzano S, et al. The contemporary bacteriologic epidemiology of osteoarticular infections in children in Switzerland. *J Pediatr*. 2018; 194: 190-96.e1.
9. Murias S, Remesal A, Quiles MJ, Merino R. Características de los pacientes con cojera en Reumatología. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76: 290-93.
10. Ma X, Shi G, Xia C, Liu H, He J, Jin W. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective study of seventy five cases (eighty one joints). *Int Orthop*. 2013; 37: 1165-70.
11. Turkucar S, Makay B, Tatari H, Unsal E. Pigmented villonodular synovitis: Four pediatric cases and brief review of literature. *J Postgrad Med*. 2019; 65: 233-36.
12. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: 1806-18.
13. Ahmed S, Padhan P, Misra R, Danda D. Update on Post-Streptococcal Reactive Arthritis: Narrative Review of a Forgotten Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23: 19.

- 14.\*\*\* Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baillam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021; 19: 135.
15. Brix N, Rosthøj S, Glerup M, Hasle H, Herlin T. Identifying acute lymphoblastic leukemia mimicking juvenile idiopathic arthritis in children. *PLoS One*. 2020; 15: e0237530.
16. Fernández Fraga P, Murias Loza S. Diagnóstico diferencial de las inflamaciones articulares. *Pediatr Integral*. 2017; XXI: 154-9.

### Bibliografía recomendada

- Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baillam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021; 19: 135. DOI: 10.1186/s12969-021-00629-8.

Actualización de la artritis idiopática juvenil publicada recientemente. Aborda todos sus aspectos, desde la genética hasta el tratamiento, presentando gran parte de la información importante en forma de tablas, lo que facilita su lectura.

- Haines KA. The approach to the child with joint complaints. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 623-38.

Excelente revisión de las diferentes etiologías que pueden producir dolor articular en Pediatría, desde las infecciosas a las tumorales, desarrollando cada apartado desde un punto de vista muy práctico.

- Alapont EA. Exploración del aparato locomotor en Reumatología pediátrica. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01\\_exploracion\\_locomotor.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_exploracion_locomotor.pdf). Consultado el 20 de noviembre de 2021.

Revisión pormenorizada de la exploración del aparato locomotor en Pediatría. Un detalle muy práctico es que la autora incluye fotos de las distintas maniobras de exploración utilizadas.

- Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Penneçot G, et al. Comparison of clinical and biologic features of Kingella kingae and Staphylococcus aureus arthritis at initial evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 902-4.

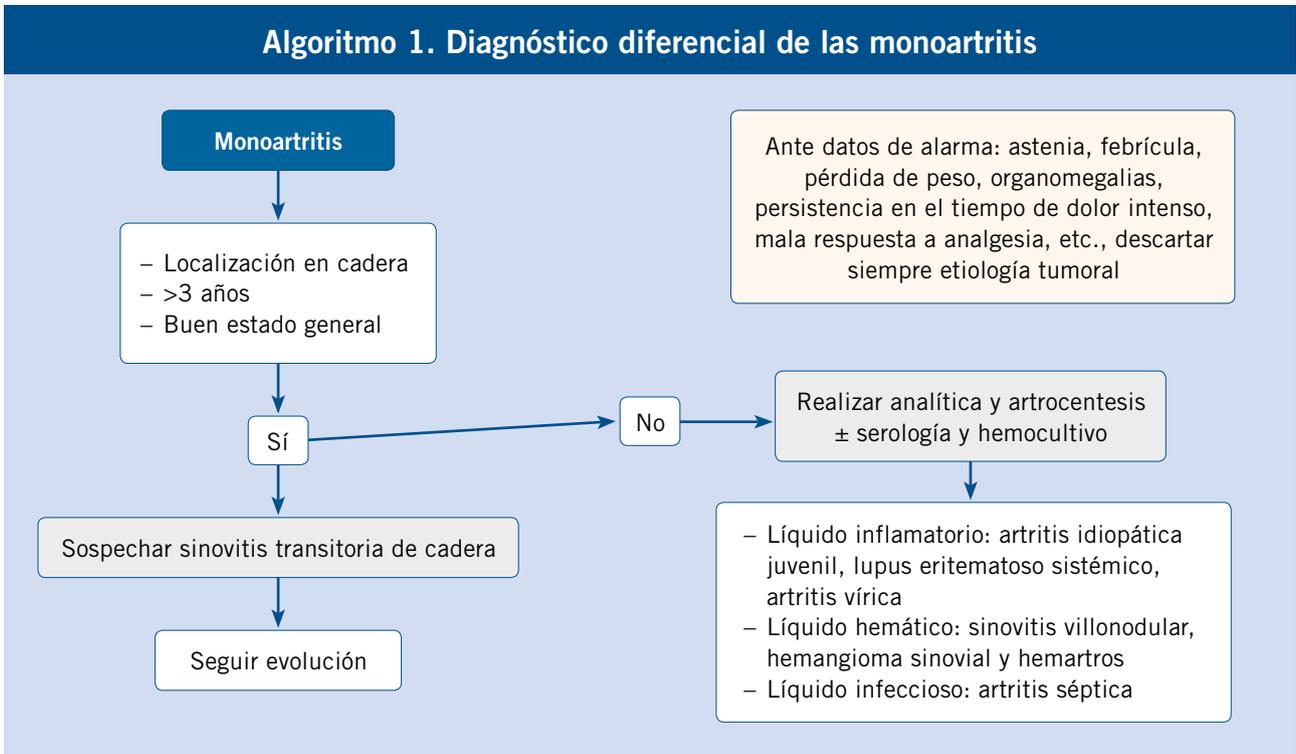
Artículo muy práctico en la caracterización de clínica, analítica, microbiología y evolución de las infecciones osteoarticulares, atendiendo a la edad de presentación.

## Caso clínico

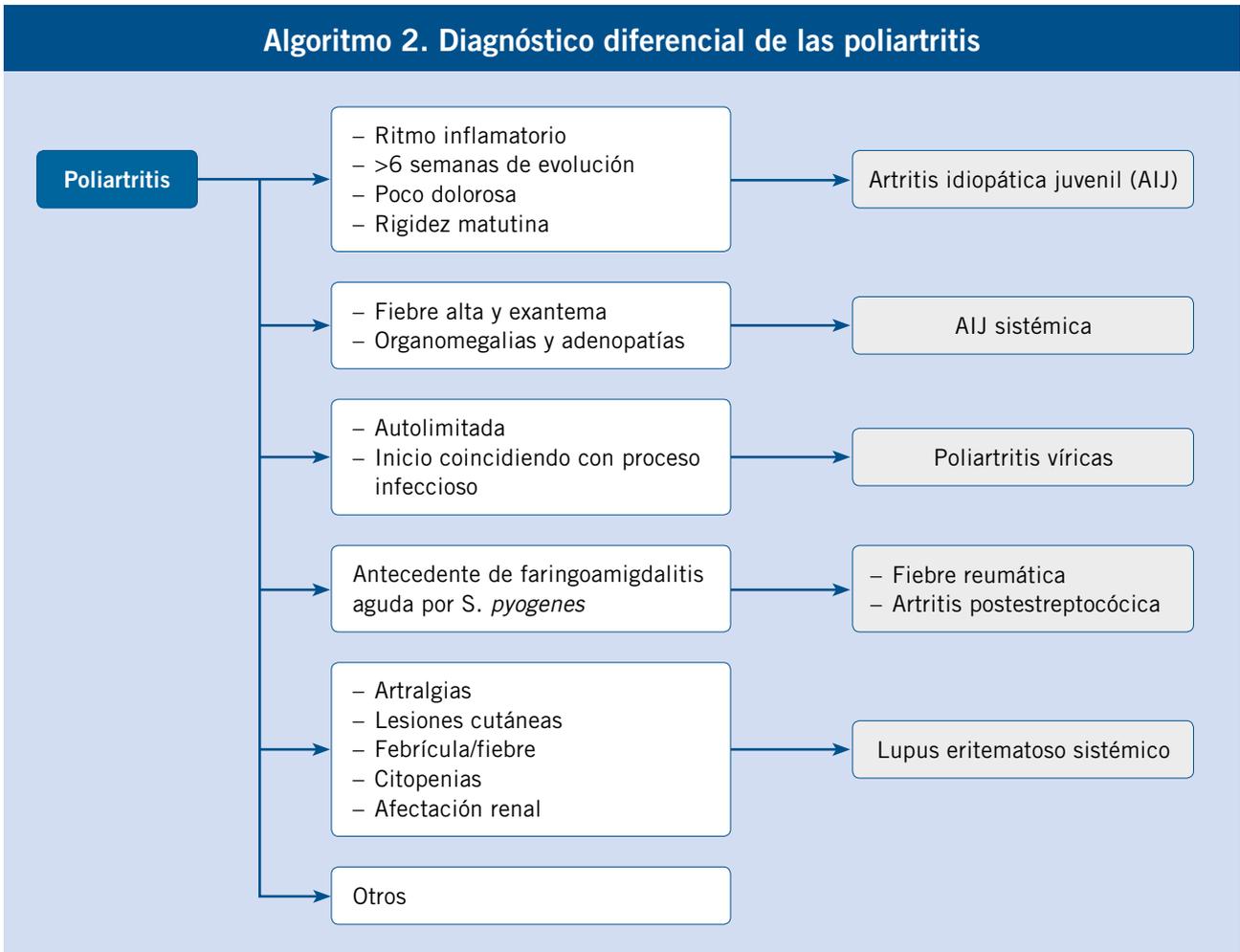
Niña de 17 meses que acude por cojera de pierna derecha de 48 horas de evolución. Asocia cuadro catarral de una semana de evolución con temperatura máxima de 38,3°C. Afebril actualmente. Tres días antes al inicio de la cojera, refiere antecedente traumático al caerse de un tobogán. Ha consultado en otro centro previamente, siendo diagnosticada de sinovitis transitoria de cadera. En la exploración presenta actitud de miembro inferior derecho en flexo de cadera y rodilla con rechazo total para el apoyo, tumefacción suprarrotuliana externa y franco dolor y limitación para la flexo-extensión de rodilla. Resto de exploración física sin alteraciones.

Se realiza analítica sanguínea donde destaca: PCR: 20 mg/L; VSG: 86 mm/h y resto normal.

### Algoritmo 1. Diagnóstico diferencial de las monoartritis



### Algoritmo 2. Diagnóstico diferencial de las poliartitis





# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Diagnóstico diferencial de artritis

1. Señale qué asociación es **INCORRECTA**:
  - a. Varón > 6 años con artritis de cadera → artritis relacionada con entesitis.
  - b. Artritis poco dolorosa, con abundante hipertrofia sinovial y líquido hemático → sinovitis villonodular.
  - c. Artritis de pequeñas articulaciones en mujer adolescente con astenia y artralgiás → lupus eritematoso sistémico.
  - d. Artritis aditiva y persistente, transcurridas 3 semanas de una faringoamigdalitis aguda → artritis postestreptocócica.
  - e. Artritis y artralgiás intensas, irritabilidad y desproporción entre los hallazgos clínicos y percepción del dolor por el paciente → sospecha etiología tumoral.
2. En relación a las artritis de cadera, señale la opción **CORRECTA**:
  - a. La sinovitis transitoria de cadera es una entidad muy frecuente en pacientes menores de 4 años, que cursa con dolor de inicio agudo e intenso, localizado en cadera, muslo o rodilla que presenta progresiva mejoría clínica en los siguientes días.
  - b. La enfermedad de Perthes consiste en la osteonecrosis de la cabeza femoral. Se trata de una patología que afecta de manera exclusiva al hueso, por lo que prácticamente nunca se acompaña de inflamación articular.
  - c. En todo paciente con artritis monoarticular debe ser realizada una analítica sanguínea con reactantes de fase aguda, con el fin de descartarse etiología infecciosa.
  - d. Un paciente de 8 años que consulta por fiebre de 40°C, dolor en cadera y franca elevación de reactantes de fase aguda, muy posiblemente presenta un debut de una artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica.
  - e. El diagnóstico de sospecha de artritis de cadera viene dado por la presencia de limitación dolorosa de la movilidad, al ser la cadera una articulación profunda en la que la tumefacción no se puede palpar.
3. En relación a exploración y pruebas complementarias, señale la **CORRECTA**:
  - a. En pacientes con artralgiás está indicado realizar analítica básica con: hemograma, perfil férrico y tiroideo y pruebas reumáticas, incluyendo: ANA (anticuerpos antinucleares), FR (factor reumatoide) y ASLO.
  - b. En un paciente que consulte por un dolor claramente localizado, no debería realizarse una exploración general para no retrasar el inicio del manejo y tratamiento adecuado.
  - c. En pacientes con tumefacción y limitación dolorosa articular se debe realizar una radiografía al inicio por su alta rentabilidad diagnóstica.
  - d. La ecografía articular es complicada de interpretar y, por lo tanto, solo debería ser realizada por radiólogos expertos.
  - e. El líquido articular normal es de color ambarino transparente y contiene generalmente menos de 2.000 leucocitos/ $\mu$ L.
4. Señale la opción **CORRECTA**:
  - a. No es infrecuente el antecedente de cuadro infeccioso de vía respiratoria superior en niños pequeños con artritis séptica.
  - b. No es infrecuente el antecedente de cuadro infeccioso gastrointestinal en pacientes mayores con artritis séptica.
  - c. Las artritis traumáticas son muy frecuentes en niños con edad inferior a 5 años, debido a la gran cantidad de traumatismos que suelen presentar.
  - d. Para sospechar una artritis idiopática juvenil (AIJ) psoriásica es imprescindible el antecedente personal de psoriasis.
  - e. Un paciente con artritis muy dolorosa que no evoluciona bien, no debe ser evaluado para descartar etiología tumoral.
5. ¿Qué característica es **TÍPICA** de la artritis idiopática juvenil (AIJ) no sistémica?
  - a. Cojera matutina que va mejorando a lo largo del día.
  - b. Inflamación muy dolorosa con imposibilidad para realizar actividad física.
  - c. Eritema y calor sobre las articulaciones afectadas.
  - d. Elevación significativa de reactantes de fase aguda.
  - e. Todas las anteriores son verdaderas.

**Caso clínico**

6. En este momento, ¿cuál es su **DIAGNÓSTICO** de sospecha?
- Sinovitis transitoria de cadera.
  - Artritis traumática.
  - Artritis vírica.
  - Artritis séptica.
  - Artritis idiopática juvenil.
7. ¿Qué **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS** estarían indicadas?
- Ecografía articular.
  - Hemocultivo, Gram, cultivo y citoquímico de líquido articular.
  - Reacción en cadena de la polimerasa en líquido articular para *K. kingae*.
  - Ninguna por el momento, lleva poco tiempo de evolución.
  - a, b y c.
8. ¿Qué tratamiento antibiótico considera el **MENOS INDICADO** en este caso?
- Amoxicilina-clavulánico.
  - Clindamicina.
  - Cefadroxilo.
  - Cefuroxima axetilo
  - Cualquiera de los anteriores podría ser empleado en esta paciente.



## Questionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

# Fibromialgia juvenil y amplificación del dolor musculoesquelético

J.C. López Robledillo

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



## Resumen

La fibromialgia juvenil y los síndromes de amplificación del dolor son procesos de etiología desconocida, caracterizados por dolor musculoesquelético, habitualmente generalizado que tiende a la cronificación, repercutiendo negativamente en el paciente y su entorno. Es habitual que se presenten otros síntomas acompañando al dolor como: fatiga, trastornos del sueño y del ánimo. El diagnóstico es de exclusión, por lo que debe realizarse una historia clínica dirigida y solicitar las exploraciones complementarias pertinentes acorde a la misma. El abordaje debe ser multidisciplinar, integrando la formación del paciente y familiares con un programa físico y de psicoterapia adaptados. El empleo de medicamentos y otras intervenciones terapéuticas se utilizan en casos seleccionados.

## Abstract

*Juvenile fibromyalgia and pain amplification syndromes are processes of unknown etiology characterized by musculoskeletal pain, usually generalized, and with tendency to become chronic, negatively impacting the patient and his environment. Fatigue, sleep and mood disturbances often accompany the pain. The diagnosis is made by excluding other pathologies; thus, a directed clinical history must be carried out and the pertinent complementary examinations according to it requested. The approach must be multidisciplinary, integrating the training of the patient and family members with an adapted physical and psychotherapy program. The use of medications and other therapeutic interventions are needed in selected cases.*

**Palabras clave:** Fibromialgia juvenil; Amplificación del dolor; Distrofia simpático refleja; Terapia cognitivo conductual.

**Key words:** *Juvenile fibromyalgia; Pain amplification; Reflex sympathetic dystrophy; Cognitive behavioral therapy.*

## OBJETIVOS

- Definir el síndrome fibromiálgico en niños y adolescentes y encuadrarlo dentro de los procesos de sensibilización central.
- Caracterizar el dolor crónico musculoesquelético en niños y adolescentes y realizar su diagnóstico diferencial.
- Conocer los síntomas asociados al dolor crónico musculoesquelético que permitan orientar el diagnóstico precoz de fibromialgia juvenil.
- Orientar las exploraciones complementarias adecuadas a realizar ante un paciente con dolor crónico musculoesquelético.
- Adquirir las bases para un adecuado manejo integral de niños y adolescentes con dolor crónico musculoesquelético fibromiálgico.

## Introducción

**La fibromialgia juvenil (FMJ) es un trastorno de etiología desconocida, caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado que persiste en el tiempo y se acompaña habitualmente de otros síntomas que pueden orientar su diagnóstico como, por ejemplo: fatiga, trastornos del sueño o del ánimo, etc.**

La FMJ tiende a cronificarse, repercutiendo negativamente en el desarrollo de las actividades de la vida cotidiana y calidad de vida del paciente y sus familiares.

Es importante reseñar que la FMJ, por lo general, tiene un carácter primario; pero, en ocasiones, puede estar

asociada a otras enfermedades crónicas, como la artritis idiopática juvenil, o conectivopatías, como el lupus eritematoso sistémico, etc.

En la actualidad, este proceso podríamos encuadrarlo dentro del grupo de los síndromes de sensibilización central de niños y adolescentes<sup>(1)</sup> (Tabla I).

La fibromialgia, aunque reconocida por la OMS, es una entidad controvertida y se diagnostica en muchas ocasiones con términos genéricos o confusos como: dolor crónico musculoesquelético, síndrome de amplificación del dolor, reumatismo psicógeno, etc.; esta circunstancia puede generar confusión en pacientes, familiares y otros profesionales sanitarios.

**Tabla I. Síndromes de sensibilización central**

- Síndrome de fibromialgia
- Síndrome de fatiga crónica
- Síndrome del intestino irritable
- Cefalea tensional
- Migraña
- Disfunción temporomandibular
- Síndrome de dolor miofascial
- Síndrome uretral femenino/cistitis intersticial
- Síndrome de sensibilidad química múltiple
- Síndrome de piernas inquietas
- Movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (PLMS)
- Dismenorrea primaria
- Estrés postraumático

## Epidemiología

**Podemos decir que la FMJ no es infrecuente en las consultas de Reumatología Pediátrica. En EE.UU. supone el 7-15% de primeras consultas de Reumatología Pediátrica.**

En otros países se ha señalado que hasta un 6% de los niños y adolescentes padecen FMJ, con una relación mujer/varón de 4 a 1. La edad más frecuente en el momento del diagnóstico oscila entre los 13 y los 15 años. Por debajo de 9 años, es muy infrecuente<sup>(2)</sup>.

## Etiopatogenia

**La FMJ es consecuencia de una percepción alterada del dolor en ausencia de daño orgánico o tisular, su etiología es desconocida, aunque mediante el empleo de técnicas de neuroimagen, se ha objetivado que el procesamiento del dolor endógeno está alterado.**

En su patogenia se han contemplado como hipótesis: la infección, una disregulación genética o, incluso, un proceso inflamatorio, neurobiológico o psicosocial.

Se ha sugerido un componente genético, debido a que con frecuencia se constatan antecedentes familiares de dolor crónico. En este sentido se ha señalado que determinados genes podrían estar relacionados con un procesamiento alterado del dolor (*COMT*, *ADRB2*, *HTR2A*, etc.)<sup>(3)</sup>.

La asociación de síntomas psiquiátricos al dolor crónico induce a pensar en una base neurobiológica común de la enfermedad, en la que se compartirían tanto vías neurales como neurotransmisores.

La liberación de determinadas citoquinas proinflamatorias podría estar implicada en la sensibilización central, favoreciendo la aparición de dolor crónico, surgiendo así el concepto de “neuroinflamación”<sup>(4)</sup>. También, se ha sugerido que determinadas infecciones podrían predisponer al desarrollo de síndromes de dolor crónico.

## Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas puede estar precedido por una lesión física, el desarrollo de una enfermedad, la vivencia de un evento estresante, etc., circunstancias que, por tanto, podemos considerar como desencadenantes y debemos indagar su presencia.

## Dolor musculoesquelético

**Es el síntoma principal, consiste en dolor musculoesquelético generalizado, “en todo el cuerpo” y persistente, típicamente afecta a ambos hemicuerpos, tanto a los segmentos superiores como a los inferiores y al esqueleto axial.**

Las áreas más frecuentemente comprometidas son: región lumbar, cervical, hombros, caderas, rodillas, manos y pared torácica. La intensidad del dolor tiende a ser de moderada a grave, pero la forma de expresarlo puede variar desde una mínima incomodidad a un gesto desproporcionado o incluso una alteración de conducta importante<sup>(5)</sup>.

Su ritmo es claramente “no inflamatorio” y, aunque puede tratarse de un dolor espontáneo (en apariencia nada lo desencadena), en la exploración, es característica la presencia de alodinia (dolor ante un estímulo no nociceptivo) y/o hiperalgesia (dolor amplificado ante estímulo nociceptivo). El dolor se desencadena, por lo general, al palpar o presionar sobre determinados “puntos sensibles” o “gatillo” y se modula, entre otros, por el grado de actividad física, ansiedad, estrés y cambios climáticos.

## Síntomas asociados al dolor musculoesquelético

**Los síntomas que con mayor frecuencia se asocian al dolor crónico musculoesquelético en pacientes con FMJ, son los que se reflejan en la tabla II<sup>(6)</sup>.**

Los trastornos del sueño están presentes en un porcentaje elevado de casos, el insomnio es muy frecuente y, por lo general, responsable de un “sueño no reparador” que ocasiona fatiga y cansancio habitual. Las pesadillas y terrores nocturnos son frecuentes, por lo que el niño se despierta a menudo y duerme pocas horas consecutivas.

La astenia se presenta con mucha frecuencia, se trata de un cansancio, sensación de fatiga o falta de energía que limita la realización de las actividades cotidianas.

La ansiedad es el trastorno psicológico más prevalente y los síntomas depresivos, que pueden incluir ideación suicida, están presentes en aproximadamente el 20% de los pacientes.

El dolor abdominal es otro síntoma frecuente, puede ser de tipo cólico y se

**Tabla II. Síntomas asociados al dolor crónico musculoesquelético**

### Síntomas generales:

- Fatiga, cansancio y astenia

### Síntomas/signos musculoesqueléticos:

- Sensación de tumefacción en partes blandas de miembros
- Dolor/disfunción temporomandibular
- Hiper movilidad articular

### Síntomas neurológicos:

- Cefalea tensional
- Disfunción cognitiva: dificultad para concentrarse
- Entumecimiento y hormigueo en miembros

### Síntomas digestivos:

- Dolor abdominal, por lo general, periumbilical, tipo cólico, en niños pequeños
- Trastornos del ritmo intestinal, tipo “colon irritable”, en niños mayores y adolescentes

### Trastornos psíquicos:

- Ansiedad
- Depresión
- Trastornos del sueño
  - Insomnio
  - Hipersomnia
  - Despertar frecuente
  - Sueño no reparador

Tabla III. Puntos sensibles en la fibromialgia juvenil

<b>Occipucio</b>	Base posterior del cráneo en la inserción de los músculos suboccipitales
<b>Columna cervical</b>	Cara anterior de las apófisis transversas de C5-C7
<b>Trapezio</b>	Punto medio del borde superior
<b>Supraespinoso</b>	Borde medial de la espina de la escápula
<b>2ª costilla</b>	Inserción del pectoral en la unión costocondral
<b>Epicóndilo</b>	Distal a 2 cm de distancia
<b>Glúteo medio</b>	En cuadrante supeorexterno de la nalga
<b>Trocánter mayor</b>	Posterior a la prominencia trocantérea
<b>Rodilla</b>	Almohadilla grasa en el aspecto medial de la interlínea articular

*Para el diagnóstico, se requiere la presencia de dolor en 11 de los 18 posibles puntos.*

acompaña de urgencia para defecar. En adolescentes, la sintomatología recuerda al síndrome de intestino irritable del adulto, alternando estreñimiento con diarrea.

La cefalea es frecuente en niños y adolescentes con fibromialgia, es de carácter tensional por lo general, y no se acompaña de sintomatología neurológica.

También pueden observarse síntomas de: disfunción témporo-mandibular, sequedad ocular y/o oral, síndrome de piernas inquietas, etc.

## Exploración física

**Además de un examen físico completo, incluido un examen de las articulaciones, vainas tendinosas, entesis y músculos, se recomienda realizar una evaluación de puntos sensibles, palpando 18 puntos específicos con la aplicación de una fuerza variable según la edad, que puede llegar hasta 4 kg de presión en adolescentes mayores (Tabla III).**

La alodinia es muy frecuente y característica, por lo que su presencia nos hará sospechar el diagnóstico. En la actualidad, la presencia de puntos sensibles al dolor no se requiere para realizar el diagnóstico de FMJ, pero puede ser útil para constatar la existencia de hipersensibilidad y también para determinar la extensión del dolor<sup>(7)</sup>.

En la exploración física musculoesquelética, se objetiva hiperlaxitud articular hasta en un tercio de los casos, el

significado de esta asociación se desconoce en la actualidad<sup>(8)</sup>.

## Exploraciones complementarias

**Las pruebas de laboratorio y de imagen deben realizarse orientadas por los hallazgos de la historia clínica, siendo su principal indicación la de descartar otros procesos que cursan con dolor musculoesquelético.**

Inicialmente, debe realizarse un hemograma con reactantes de fase aguda de la inflamación y una bioquímica general, que incluya LDH y CPK (Tabla IV).

El estudio polisomnográfico puede objetivar la presencia de ondas alfa (rápidas) en las fases de ondas delta (lento), hallazgo que se ha señalado como característico en la FMJ.

## Diagnóstico

**Es importante que el médico “conozca la enfermedad” con antelación a la valoración de pacientes con dolor musculoesquelético, dado que si no piensa en la FMJ como posibilidad, el diagnóstico y tratamiento pueden retrasarse.**

La FMJ debe sospecharse ante un niño o adolescente con dolor generalizado desproporcionado o “inexplicable”, que persiste en el tiempo y que se acompaña de otras manifestaciones características como, por ejemplo: trastornos del sueño o del ánimo y que presenta además

Tabla IV. Exploraciones complementarias a tener en cuenta en el diagnóstico de fibromialgia juvenil

### Análítica:

- Hemograma y reactantes de fase aguda
- Orina elemental y sedimento
- Bioquímica general con Fe, ferritina y LDH
- Hormonas tiroideas (T4L y TSH)
- Enzimas musculares (CPK)
- Serología virus habituales (y otras)
- *Estudio inmunológico (FR, ANA, complemento, inmunoglobulinas)*

### Técnicas de imagen:

- Ecografía musculoesquelética
- Radiología simple
- *Resonancia magnética localizada o corporal total*
- *Gammagrafía ósea (en desuso)*
- *TAC toracoabdominal*
- *PET-TAC*

### Otras exploraciones:

- *Electromiografía*
- *Polisomnografía*
- *Punción aspiración, adenopatía*
- *Punción aspiración/biopsia médula ósea*

*En cursiva, se reflejan aquellas pruebas que han de considerarse en pacientes seleccionados.*

una exploración física por lo general normal, salvo la presencia de alodinia y/o hiperalgesia. La sospecha diagnóstica puede verse reforzada si existe antecedente de una vivencia estresante por parte del paciente y/o la constatación de antecedentes familiares de dolor crónico.

Una vez sospechada, se debe descartar patología infecciosa, inflamatoria o tumoral, mediante una anamnesis y exploración física dirigidas junto a las exploraciones analíticas y de imagen adecuadas.

La conducta a seguir para el diagnóstico del dolor crónico musculoesquelético, se detalla en la figura 1.

El diagnóstico se basa actualmente en los criterios de clasificación de Yunus y Masi<sup>(5)</sup> o en los criterios del *American College of Rheumatology (ACR)* de 2010<sup>(9)</sup>.

Los criterios de clasificación de Yunus y Masi para la FMJ, descritos en 1985, todavía se utilizan en la actualidad e incluyen la tríada característica de: dolor, síntomas asociados y puntos sensibles a la exploración (Tabla V).

**Tabla V. Criterios para la clasificación de fibromialgia juvenil (Junus y Masi)**

- **Dolor musculoesquelético** generalizado (durante más de 3 meses en 3 o más sitios)
- **Síntomas asociados** (fatiga, sueño no reparador, ansiedad crónica, dolores de cabeza crónicos, hinchazón subjetiva de tejidos blandos, entumecimiento, síndrome del intestino irritable y empeoramiento). Dolor desencadenado con actividad física, el clima o el estrés (más 3 de 10 síntomas asociados presentes)
- **Puntos sensibles**, se requiere un mínimo de 5 de 18 puntos sensibles dolorosos (sensibilidad al dolor aumentada a la palpación)

**Tabla VI. Criterios del American College of Rheumatology 2010 para la fibromialgia juvenil**

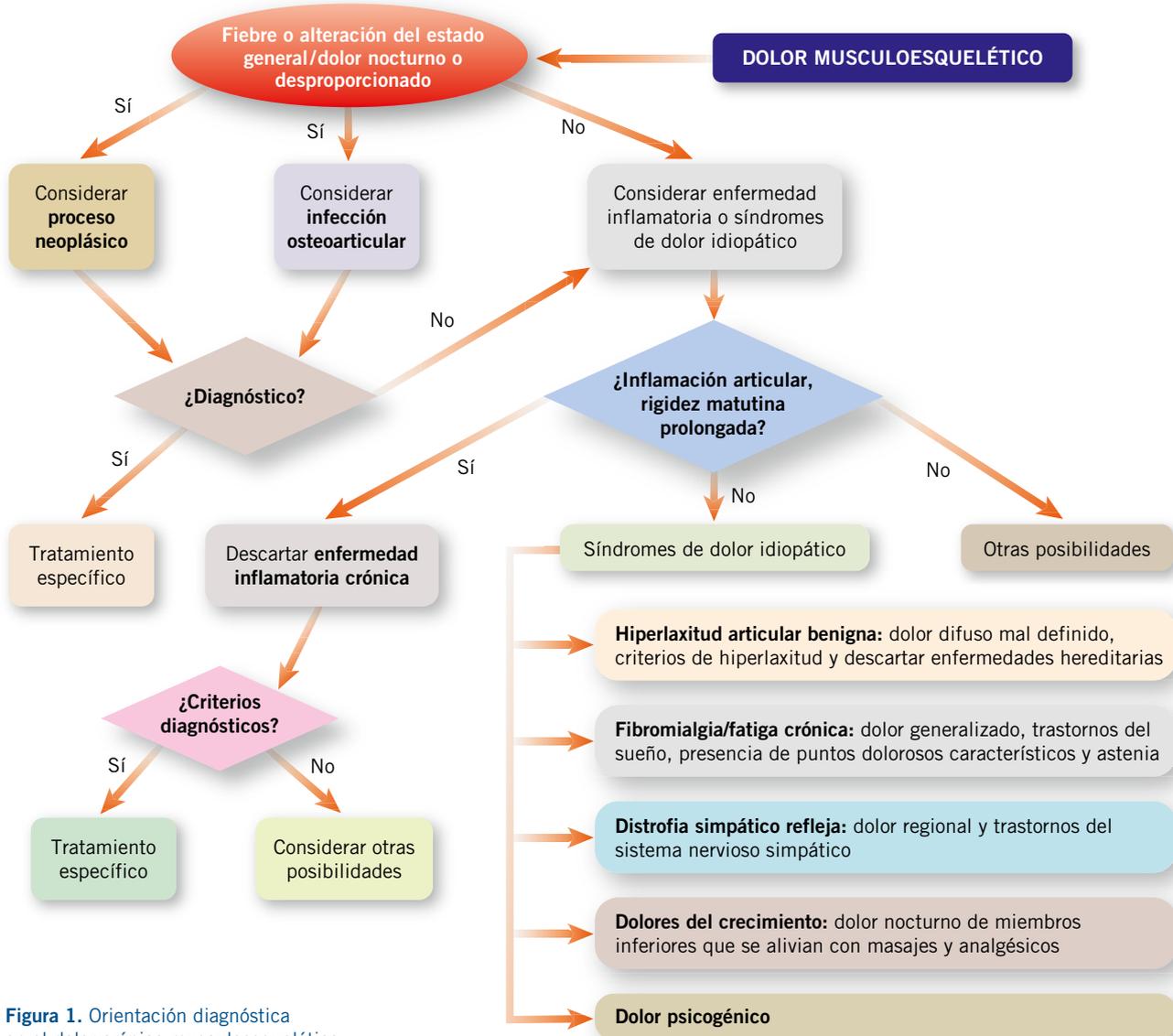
- **Índice de dolor generalizado "Widespread Pain Index"** (número de puntos dolorosos durante la última semana)
- **Listado de síntomas característicos con su escala de gravedad "Symptom Severity"** (fatiga, sueño no reparador, disfunción cognitiva, mareo, depresión, etc.)

Los criterios de fibromialgia para población adulta del *American College of Rheumatology* (ACR) se han mostrado de utilidad en adolescentes y precisarían mínimas adaptaciones para utilizarse en pacientes con FMJ (Tabla VI).

En estos criterios, se ha comunicado una sensibilidad del 89,4% y una especificidad del 87,5%. En este caso no es necesario incluir la valoración de los puntos sensibles como criterio diagnóstico. La versión pediátrica es sencilla y de rápida cumplimentación, por lo que se perfila como una herramienta útil para su empleo en la práctica clínica habitual, una vez que esté validada y adaptada transculturalmente.

**Evaluación y seguimiento**

Para la evaluación y seguimiento del paciente con dolor crónico musculoesquelético/FMJ, hemos de considerar: la anamnesis dirigida, los síntomas asociados, la exploración física y el impacto de la enfermedad en pacientes, familia y sociedad.



**Figura 1. Orientación diagnóstica en el dolor crónico musculoesquelético.**

**Tabla VII. Anamnesis sobre el dolor musculoesquelético**

**Localización:**

- Localizado
- Generalizado o difuso

**Cualidad:** ¿cómo describe el dolor: quemazón, punzadas, tirantez, calambre, peso, etc.?

**Intensidad:** ¿cuánto está doliendo en la última semana?

- Escala visual analógica 1-10
- Escala de Wong-Baker (para menores de 7-8 años)

**Ritmo:**

- **Inflamatorio:** de rigidez matutina significativa, después de periodos de inmovilización (tras el descanso nocturno al levantarse por la mañana o después de permanecer inmóvil un tiempo prolongado)
- **Mecánico:** aumenta con la movilización, no se acompaña de rigidez tras la inmovilización
- **Nocturno:** considerar despistaje proceso neoplásico, osteoma osteoide
- **No definido**

**Inicio:** ¿cuándo sintió el dolor por primera vez?, ¿lleva más de tres meses con el dolor?

**Evolución:**

- ¿El dolor es persistente, intermitente?
- Si es intermitente, ¿cuánto duran las crisis y cada cuánto se presentan?
- ¿La intensidad o frecuencia del dolor va aumentando o disminuyendo con el transcurso del tiempo?

**Factores desencadenantes:** ¿hay algo que lo provoque o pueda relacionarse con su aparición?

- Personalidad perfeccionista (tipo A)
- Vivencia negativa: conflictos familiares, separación, muerte familiar cercano, fracaso escolar, etc.
- Acoso escolar o de otra naturaleza (abusos)
- Traumatismo previo
- Lesión o enfermedad reciente

**Factores agravantes:** ¿empeora con alguna circunstancia?

- Situaciones de estrés
- Climatología
- Otros

**Tabla VIII. Síntomas asociados al dolor crónico musculoesquelético**

- **Fatiga, cansancio permanente**
- **Disfunción cognitiva** (falta de concentración, memoria, etc.)
- **Dolor abdominal**
- **Cambios en el ritmo intestinal. Intestino irritable**
- **Dolor o limitación temporomandibular**
- **Cefalea tensional**
- **Alteración del sueño:** sueño no reparador, insomnio, hipersomnía, etc.
- **Trastornos psicológicos:**
  - Ansiedad. El trastorno psicológico más prevalente.
  - Depresión. Presente en el 20% casos (40)
  - Otros
- **Hiperlaxitud/hipermovilidad articular** (criterios)
  - Criterios de Beighton
  - Criterios de Brighton

**Tabla IX. Exploración física en pacientes con dolor crónico musculoesquelético**

- General**
- Musculesquelética:**
  - **Puntos dolorosos:**
    - Número de puntos dolorosos (puntos sensibles o gatillo)
    - Alodinia
    - Hiperalgesia
    - Otros
  - **Signos inflamatorios:**
    - Artritis
    - Tenosinovitis/bursitis
    - Entesitis
    - Miositis
  - **Movilidad:**
    - Limitación de la movilidad
    - Hipermovilidad

**Anamnesis dirigida**

En cuanto al dolor, han de considerarse entre otros los aspectos que se recogen en la tabla VII.

Determinados síntomas se asocian con frecuencia al dolor crónico y, por tanto, los consideramos característicos, dado que nos orientan al diagnóstico de FMJ (Tabla VIII).

**Tabla X. Impacto de la fibromialgia juvenil**

**Dolor:**

- Intensidad:
  - EVA 1-10
  - Escala de Wong-Baker (pictograma para menores de 6-7 años)
- Número de puntos sensibles

**Capacidad funcional:** cuestionario "Health Assessment Questionnaire (HAQc)"

**Rendimiento:**

- Escolar
- Deportivo

**Participación social**

**Valoración global de la enfermedad:** EVA 1-10

- Por el paciente o familiar
- Por el médico o enfermera

**Trastornos psicológicos:**

- Ansiedad: cuestionario validado
- Depresión: cuestionario validado

**Trastornos del sueño**

**Adherencia al programa terapéutico**

**Efectos adversos de la medicación** (si procede)

**Calidad de vida:**

- Cuestionario "SF36"
- Cuestionario "PedsQL"

**Impacto económico:**

- Gastos directos
- Gastos indirectos

---

*EVA: escala visual analógica.*

**Exploración física**

La exploración física siempre debe ser completa y recoger los siguientes apartados que se detallan en la tabla IX.

**Impacto de la enfermedad**

**La evaluación del impacto de la enfermedad debe realizarse periódicamente y para ello se pueden monitorizar los aspectos que en la práctica habitual se consideran más adecuados (Tabla X y XI).**

La repercusión o interferencia de la enfermedad en la realización de las actividades habituales de la vida cotidiana (académicas, deportivas, etc.) y la participación social se consideran fundamentales.

No cabe duda que la calidad de vida se ve afectada tanto en el paciente como en sus familiares, y debe monitorizarse en la medida de lo posible, con los métodos adecuados que, por lo general, consisten en cuestionarios validados (SF36 en adultos y PedsQL en niños).

## Tratamiento

**El objetivo principal del tratamiento de la FMJ es mejorar el control del dolor y la sintomatología asociada a través de intervenciones centradas en mejorar la capacidad funcional del niño o adolescente para que reanude cuanto antes las actividades habituales de su vida cotidiana, esto redundará en un mejor control del dolor.**

Como objetivo secundario, debemos considerar la reducción de tratamientos innecesarios que podrían redundar en secundarismos y sobrecostes directos e indirectos.

El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinar y comprende la capacitación del paciente mediante: información adecuada, tratamiento físico rehabilitador, terapia cognitivo conductual y, en ocasiones, tratamiento farmacológico.

### Información y educación

**En primer lugar, debe capacitarse al paciente y padres, proporcionando información adecuada que debe consistir en explicar la enfermedad de forma adecuada según la edad y capacidad de paciente y familia, con las opciones de tratamiento y forma en que se realizará el seguimiento.**

Es importante no intentar explicar el origen de la enfermedad, reduciéndolo o simplificándolo a mero proceso psicológico con repercusión musculoesquelética. En cambio, debe intentar explicarse dentro de lo posible, como: una alteración en el procesamiento del dolor que, en ocasiones, se desencadena por situaciones o vivencias estresantes no siempre identificadas convenientemente y que deben considerarse.

Es importante hacer entender que el dolor no está relacionado con una lesión o alteración concreta, dado que el paciente rehúsa, por lo general, la realización de movimientos, pensando que esto es así, por lo que se produciría un círculo vicioso que se debe intentar evitar. Cuando el paciente no tiene forma física tras un periodo de inactividad prolongada, puede pensar que el dolor está relacionado con un brote de su enfermedad.

Educación sobre hábitos saludables que han de procurarse: higiene del sueño, uso racional de pantallas, actividad física, alimentación, etc.

**Tabla XI. Seguimiento y evaluación del dolor crónico musculoesquelético. Resumen**

#### Anamnesis

- Dolor
- Síntomas asociados
- Evaluación de factores desencadenantes (situaciones de estrés)
- Personalidad e historia social (conflictos con amigos o compañeros, escolaridad, práctica deportiva, eventos sociales, etc.)
- Historia familiar. Antecedentes de dolor crónico en primer grado. Relación con los padres y hermanos, conflictos familiares, sobreprotección

#### Exploración física

- General
- Musculoesquelética:
  - Puntos sensibles
  - Signos inflamatorios (articulaciones, vainas tendinosas, entesis, músculos)
  - Alteración movilidad

#### Exploraciones complementarias

- *Laboratorio*: hemograma, reactantes de fase aguda y bioquímica general. Considerar otras determinaciones en casos seleccionados
- *Imagen*: radiología convencional y ecografía musculoesquelética. Considerar otras técnicas de imagen en casos seleccionados
- *Otras pruebas*: EMG y polisomnografía en casos seleccionados

#### Despistaje síntomas/signos de alarma

- Dolor nocturno
- Fiebre
- Alteración del estado general
- Evidencia de patología inflamatoria musculoesquelética, digestiva o cutaneomucosa
- Alteración analítica o de imagen
- Presencia de otra enfermedad crónica

#### Evaluación del impacto en el paciente y familia

- *Evaluación del dolor*:
  - Escala analógica visual. EVA dolor 1-10
  - Escala de Wong-Baker para menores de 6-7 años
- *Capacidad funcional*. Cuestionario autoadministrado HAQC
- *Trastornos psicológicos*. Evaluación por psicólogo/psiquiatra:
  - Ansiedad
  - Depresión. Ideación autolítica
- *Trastornos del sueño*
- *Rendimientos escolar y deportivo*
- *Participación social*
- *Efectos adversos en caso de ingesta de medicamentos*
- *Calidad de vida* en pacientes y familiares. Cuestionario autoadministrado
- *Evaluación económica*. Gastos directos e indirectos

Debe hacerse hincapié en la necesidad de un manejo multidisciplinar, informando sobre los especialistas o profesionales que participarán en su atención y seguimiento, y evitar el empleo de medicamentos como única o principal forma de tratamiento.

Con este abordaje preliminar, conseguiremos reducir la ansiedad y generar confianza y empatía con el paciente y/o familia, necesarias para una adecuada adherencia y también evitar visitas redundantes a especialistas, realización de pruebas muchas veces innecesarias y tratamientos inadecuados.

### Hábitos saludables

**En primer lugar, ha de considerarse una serie de medidas generales, que consisten en: fomentar la "higiene del sueño" evitando el consumo de estimulantes, establecer una rutina con horarios prefijados para acostarse y levantarse, dormir en una habitación oscura y cómoda sin pantallas ni dispositivos electrónicos, etc.**

Si existieran problemas para conciliar el sueño, puede recomendarse al paciente la lectura de un libro u otra actividad de distracción no relacionada con ordenadores, móviles, etc.

Fomentar la abstención de hábitos tóxicos, como el consumo de tabaco, alcohol y sustancias prohibidas.

Hacer hincapié en el beneficio de la actividad física regular mediante la práctica de gimnasia o algún deporte que sea de su agrado.

### Actividad física. Ejercicio

**El ejercicio aeróbico tiene un efecto beneficioso indudable, dado que reduce el dolor, mejora la capacidad funcional para realizar las actividades de la vida cotidiana y proporciona bienestar general<sup>(10)</sup>.**

Aunque la fisioterapia intensiva se ha señalado eficaz por algunos autores; por lo general, se recomienda un programa de ejercicios aeróbicos de instauración gradual, tanto en duración como en intensidad, por ejemplo: empezando con hidroterapia en piscina y progresivamente establecer como óptimo un ritmo de actividad aeróbica en torno a 30 minutos, 3 días en semana.

La utilidad de otras terapias, que podríamos considerar complementarias o alternativas, como: acupuntura,

mesoterapia o uso de estimulación eléctrica transcutánea, no está suficientemente establecida.

### Terapia psicológica. Terapia cognitivo conductual (TCC)

**La terapia cognitivo conductual (TCC) se ha demostrado eficaz para disminuir el dolor y mejorar significativamente la capacidad funcional en niños y adolescentes con FMJ.**

Así mismo, también se ha mostrado eficaz para disminuir los síntomas depresivos<sup>(11)</sup>, por ello se recomienda la intervención de un psicoterapeuta experto, para que enseñe a los pacientes un menú de habilidades adaptativas para afrontar y disminuir el dolor y la discapacidad (técnicas de relajación, reencuadre cognitivo, resolución de problemas, etc.).

Cuando sea posible, se debe implicar a los padres en el aprendizaje de técnicas de manejo del comportamiento que puedan utilizar en sus hijos.

### Tratamiento farmacológico

**En la práctica habitual, el tratamiento farmacológico del dolor crónico musculoesquelético/FMJ tiene, por lo general, una eficacia reducida y no está exento de efectos adversos.**

Como norma general, se tiende a evitar el empleo de fármacos en el tratamiento de la FMJ, aunque debe considerarse en pacientes seleccionados. En la tabla XII se exponen los tratamientos

**Tabla XII. Tratamiento farmacológico del dolor crónico musculoesquelético/fibromialgia juvenil**

**Analgésicos:**

- Convencionales: paracetamol, ibuprofeno y naproxeno
- Opioides: tramadol

**Antiinflamatorios:**

- No esteroideos: ibuprofeno y naproxeno
- Glucocorticoides: deflazacort, prednisona y prednisolona

**Antidepresivos:**

- Antidepresivos tricíclicos. Amitriptilina
- Inhibidores de la recaptación de serotonina: fluoxetina
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: duloxetina

**Anticomiciales:**

- Gabapentina
- Pregabalina

empleados para el manejo del dolor en pacientes seleccionados.

### Analgésicos y antiinflamatorios

El empleo de analgésicos y antiinflamatorios, por lo general, no es muy eficaz para controlar el dolor. Los opioides no están indicados.

### Psicofármacos

Determinados psicofármacos pueden ser útiles en trastornos del ánimo o del sueño en pacientes seleccionados, su empleo debe realizarse a las dosis más bajas posibles y con seguimiento estrecho para detectar secundarismos de forma precoz. Los más habituales son: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y anti-depresivos tricíclicos. Estos últimos se suelen emplear, sobre todo, en los trastornos del sueño a dosis bajas.

### Antiepilépticos

Tanto la gabapentina como la pregabalina se han usado con diferente éxito, teniendo en cuenta que deben utilizarse como medicamentos de uso especial, al no disponer, según ficha técnica, de indicación para su uso en niños y adolescentes.

### Pronóstico de la fibromialgia juvenil

**El pronóstico es difícil de establecer, debido a las diferencias objetivadas, tanto en las poblaciones estudiadas como en la metodología empleada; de cualquier manera, se puede asumir una tendencia a la cronicidad, observando con frecuencia que los síntomas de la enfermedad tienden a persistir con diferentes grados de intensidad en la adolescencia tardía y la vida adulta.**

En algunos estudios, no obstante, se ha objetivado un pronóstico favorable a los 2 años del diagnóstico<sup>(12)</sup>.

### Puntos clave para el abordaje de la fibromialgia juvenil

- La fibromialgia de inicio juvenil es un proceso caracterizado por dolor crónico musculoesquelético generalizado, englobado dentro del grupo de los síndromes de sensibilización central. Su etiopatogenia no está

suficientemente aclarada, habiéndose relacionado con: factores genéticos, neurobiológicos y psicosociales.

- El dolor se asocia, por lo general, con otras manifestaciones características que incluyen, entre otros, trastornos del ánimo y del sueño que pueden orientar al diagnóstico.
- La FMJ habitualmente impacta negativamente en el desarrollo de las actividades de la vida cotidiana y en la calidad de vida de pacientes y familia, por lo que es importante su reconocimiento precoz y la instauración del tratamiento adecuado.
- El diagnóstico se realiza mediante la exclusión de otras patologías y requiere un alto índice de sospecha. El empleo de criterios diagnósticos puede ser de utilidad para reforzar el diagnóstico y evaluar la evolución.
- La FMJ tiende a persistir en la adolescencia tardía o incluso en la edad adulta, si no se realiza un abordaje adecuado de forma precoz y multidisciplinar.
- El tratamiento adecuado consiste en el enfoque mutidisciplinar mediante el empleo de medidas generales, que incluyan: información y capacitación de pacientes y familiares, puesta en marcha de un programa físico aeróbico, terapia cognitiva conductual y uso racional de medicamentos en casos seleccionados.

### Distrofia simpático refleja (DSR) / Síndrome del dolor regional complejo

**Entendemos por distrofia simpático refleja (DSR), un dolor idiopático localizado o regional que afecta, por lo general, a miembros inferiores, acompañándose de alteraciones del sistema nervioso autónomo (hiperactividad simpática).**

La etiología es desconocida y probablemente multifactorial. La edad de presentación pediátrica es la de adolescencia o preadolescencia, con predilección por el sexo femenino (3/1).

Afecta a miembros inferiores, comprometiendo a cualquier parte del miembro o incluso a la totalidad del mismo. En el 50% de los casos, se constata una condición preexistente, por lo general, un traumatismo, incluso mucho tiempo antes (a veces años).

**Tabla XIII. Criterios diagnósticos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) para el síndrome de dolor regional complejo (SDRC)\***

- La presencia de un evento iniciador o de una causa de inmovilización†
- Dolor continuo, hiperalgesia (dolor desproporcionado al estímulo) o alodinia (dolor ante estímulos no dolorosos)
- Edema, cambios en el flujo sanguíneo de la piel o sudoración anormal en la región del dolor
- Este diagnóstico se excluye por la existencia de otras condiciones que puedan explicar el grado de dolor y disfunción presentes

\*Sin "daño a los nervios principales" diagnosticar SDRC I, si se ve en presencia de "daño a los nervios principales" diagnosticar SDRC II.  
†No se requiere para el diagnóstico, un 5-10% de los pacientes no tendrán esta opción.

La clínica consiste en dolor continuo en la región afectada, acompañado de hiperestesia (percepción exagerada de un estímulo doloroso) y/o alodinia (interpretación de un estímulo no doloroso como doloroso). El dolor suele aumentar con la actividad y puede producirse edema generalizado y aumento de la temperatura cutánea en fases iniciales.

En fases posteriores, la temperatura cutánea del miembro afecto puede estar disminuida al tacto y la piel aparecer con una decoloración parcheada. Es común la atrofia muscular que puede llegar a ser importante.

En las exploraciones complementarias, se aprecia osteoporosis importante en la radiología convencional y, con menor frecuencia, alteraciones en la captación gammagráfica, que son más típicas de los adultos.

El diagnóstico se hace sobre la base del cuadro clínico característico, resultando útiles los criterios diagnósticos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) que se muestran en la tabla XIII<sup>(13)</sup>.

El tratamiento es multidisciplinar, basado fundamentalmente en la fisioterapia. Se han empleado con diferente éxito: glucocorticoides, bloqueantes

adrenérgicos, bloqueos nerviosos e incluso la simpatectomía. Puede ser necesaria la intervención psicológica para abordar el tratamiento conductual del dolor y también para valorar la existencia de factores que pudieran perpetuar el proceso que, con frecuencia, se cronifica.

La recuperación suele producirse al cabo de varios meses, pero son posibles, tanto las recurrencias como la evolución a un proceso crónico de sensibilización central.

### **Función del pediatra de Atención Primaria (AP) en el cribado y manejo de los síndromes de amplificación dolorosa**

El pediatra de AP atiende con frecuencia a niños y adolescentes con dolor crónico musculoesquelético que en muchas ocasiones representan cuadros de "amplificación del dolor / sensibilización central". Para un adecuado abordaje de los mismos, debemos tener en cuenta que la anamnesis dirigida y la exploración musculoesquelética son fundamentales para orientar el diagnóstico que inicialmente ha de ser de sospecha y posteriormente de probabilidad, cuando se constaten síntomas característicos asociados al dolor, como los trastornos del sueño o del ánimo que no suelen faltar. Así mismo, si en la exploración física objetivamos alodinia o hipersensibilidad y en la analítica de rutina el hemograma y los reactantes de fase son normales, podemos avanzar en el proceso diagnóstico que puede refrendarse consultando o remitiendo al reumatólogo pediátrico, que colaborará para descartar otros procesos mediante la realización de otras pruebas si lo considera necesario, ya sean analíticas o de imagen (ecografía musculoesquelética, resonancia magnética, etc.). El tratamiento puede iniciarse a la mayor brevedad posible, que consistirá en medidas generales de información y educación, higiene del sueño e hincapié en la bondad de los hábitos de vida saludables. En la mayoría de los casos se requiere la actuación del médico rehabilitador y del psicólogo, para iniciar un programa físico específico y de terapia cognitivo conductual, respectivamente. El trata-

miento farmacológico del dolor se ha empleado con éxito variable y por lo general no está indicado salvo en casos seleccionados.

### **Conflicto de intereses**

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

### **Bibliografía**

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\* Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37: 339-52.
2. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, et al. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain.* 2011; 152: 2729-38
3. Ablin JN, Buskila D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015; 29: 20-8.
4. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology.* 2018; 129: 343-66.
- 5.\*\*\* Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 138-45.
- 6.\* Kashikar-Zuck S, Ting TV. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 89-96.
7. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* 2016; 338: 114-29.
- 8.\* Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000; 27: 1777-9.
- 9.\*\*\* Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 600-10.
- 10.\*\* Stephens S, Feldman BM, Bradley N, Schneiderman J, Wright V, Singh-Grewal D, et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1399-406.
- 11.\*\* Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, Bean J, Powers SW, Graham TB,

et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 297-305.

- 12.\*\* Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Peugh J, Powers SW, Graham TB, Passo MH, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia into adulthood and impact of depressive symptoms on functioning over time. *Pain.* 2019; 160: 433-41.
- 13.\*\* Tan EC, Zijlstra B, Essink ML, Goris RJA, Severijnen R. Complex regional pain syndrome type I in children. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 875-9.
14. López Robledillo JC. Síndrome del dolor musculoesquelético en la edad pediátrica. *Pediatr Integral.* 2013; XVII: 15-23.

### Bibliografía recomendada

- Davies K, Woo P. Non-rheumatic causes of musculoskeletal symptoms in childhood (I). *Acta Paediatr Esp.* 2003; 61: 445-58.
  - Davies K, Woo P. Non-rheumatic causes of musculoskeletal symptoms in childhood (II). *Acta Paediatr Esp.* 2003; 61: 516-24.
- Artículos muy completos que revisan de forma exhaustiva los síndromes de dolor en la edad pediátrica, partes I/II y II/II.
- Weiss JE, Kashikar-Zuck S. Juvenile Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am.* 2021; 47: 725-36.
- Artículo de referencia actualizado y reciente, imprescindible para la comprensión y abordaje adecuado de la fibromialgia juvenil.
- Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia Syndrome in Children and Adolescents:

- Clinical Features at Presentation and Status at Follow-up. *Pediatrics.* 1998; 101: 377-82.
- Artículo que aborda la presentación y manejo del dolor crónico en adolescentes.
- Sherry DD, Brake L, Tress JL, Sherker J, Fash K, Ferry K, et al. The Treatment of Juvenile Fibromyalgia with an Intensive Physical and Psychosocial Program. *J Pediatr.* 2015; 167: 731-7.
- Artículo que refleja la importancia del abordaje multidisciplinar del tratamiento de la fibromialgia juvenil mediante un programa físico y psicosocial.
- Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia: treating pain in the juvenile patient. *Paediatr Drugs.* 2017; 19: 325-38.
- Artículo que revisa la utilidad del tratamiento farmacológico en casos seleccionados de dolor en adolescentes.

## Caso clínico

**Motivo de consulta:** paciente de 14 años que acude a consulta por un cuadro clínico de dolor en miembros superiores de varios meses de evolución.

**Antecedentes familiares:** padre con espondilitis anquilosante en tratamiento biológico, distimia depresiva en tratamiento psicológico, madre con disfunción temporomandibular y cefalea crónica.

**Antecedentes personales:** embarazo y parto normales. Alimentación normal. Desarrollo psicomotor normal. Menarquia 12 años. Rendimiento académico sobresaliente. Exenta en educación física por dolor y limitación de la movilidad de miembros desde hace 6 meses.

**Enfermedades previas:** Sin ingresos hospitalarios. Ansiedad en seguimiento por psicólogo desde hace 1 año. Dolor abdominal en estudio por digestivo.

Tratamientos recibidos: ibuprofeno de forma habitual desde hace varias semanas.

**Anamnesis:** historia actual: dolor de 6 meses de evolución en cuello, brazos y antebrazos, que no localiza con precisión y que se presenta durante casi todo el día y que no la despierta por la noche. Mueve con dificultad ambos miembros superiores, pero no refiere hinchazón en las articulaciones ni aumento de temperatura. Presenta, así mismo, astenia de forma habitual, sobre todo, por las mañanas. También refiere que le cuesta conciliar el sueño y está agobiada por su rendimiento escolar que es muy bueno, aunque últimamente ha empeorado. No se refiere fiebre, alteración del estado general, anorexia ni pérdida ponderal.

Anamnesis por aparatos: sin alopecia, lesiones cutáneas, fotosensibilidad, úlceras orales o genitales, síntomas oculares, dolor torácico, etc. Presenta episodios de dolor abdominal

intermitente acompañado de deposiciones líquidas explosivas sin productos patológicos, por lo que se ha iniciado estudio en digestivo.

**Exploración física:** general: afebril con buen estado general, sin lesiones cutáneas, sin adenias. ACP: sin hallazgos. Abdomen: sin masas ni megalias. Neurológico: sin déficits. Musculoesquelético: no se objetivan signos inflamatorios ni limitación de la movilidad en las articulaciones de los miembros. La movilidad de columna es normal y las maniobras sacroilíacas son negativas. Dolor a la exploración en: región cervical, ambos trapecios, hombros y cara lateral de ambos codos, con retirada ante mínima presión en áreas anatómicas sobre bordes óseos.

**Exploraciones complementarias:** aporta estudios realizados en su centro de salud: hemograma, VSG, proteína C reactiva y bioquímica general dentro de valores normales.

Radiología: Rx de columna cervical, hombros AP y L y codos AP y L: sin hallazgos patológicos.

Se solicita en nuestra consulta: hemograma, reactantes de fase aguda, bioquímica y estudio básico de autoinmunidad: hemograma: leucocitos: 13.200/μL (fórmula normal); hemoglobina: 13,6 g/dl; hematocrito: 41,3%; VCM: 85,5 fL; plaquetas: 265.000/μL. Bioquímica: CK: 150 U/L (21-250); GOT: 373 U/L (20-57); GPT: 42 U/L (17-43); LDH: 290 U/L (110-295). VSG: 2 mm/h; PCR: 0,5 mg/dL. Estudio de coagulación: normal. Sedimento de orina: normal. Inmunología: IgA: 210 mg/dL (40-250); IgG: 1.220 mg/dL (623-1581); IgM: 166 mg/dL (50-250). Complemento: C3: 98,5 mg/dL (86-184); C4: 22,9 mg/dL (16-47). Factor reumatoide < 20 UI/mL. ANA: 1/80, anticuerpos anti-DNA: negativo. Anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles negativos. Mantoux: 0 mm.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatrintegral.es](http://www.pediatrintegral.es). Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

## Fibromialgia juvenil y amplificación del dolor musculoesquelético

9. Señale la respuesta CORRECTA con respecto al dolor musculoesquelético en la edad pediátrica:

- El dolor musculoesquelético crónico es poco frecuente.
- La fibromialgia es un trastorno crónico cuyo diagnóstico solo puede establecerse en pacientes mayores de 14 años.
- La fibromialgia se engloba dentro del grupo de los “síndromes de sensibilización central”.
- La fibromialgia es más frecuente en mujeres.
- Las respuestas correctas son c y d.

10. Con respecto a la etiopatogenia de la fibromialgia juvenil, señale la respuesta CORRECTA:

- Probablemente, exista un componente genético, dado que se constatan antecedentes familiares de fibromialgia o dolor crónico con una frecuencia mayor de la esperada con respecto a la población general.
- Se ha señalado que determinadas infecciones podrían actuar como desencadenantes en pacientes predispuestos.
- Una disregulación inmune podría estar implicada, favoreciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias que actuarían alterando la percepción del dolor (“neuroinflamación”).
- Aspectos ambientales, como las vivencias negativas o estresantes, favorecen su aparición y

perpetuación en muchos casos, por lo que es muy importante su consideración.

e. Todas son correctas.

11. Con respecto a los síntomas y signos característicos, señale la respuesta CORRECTA:

- El dolor característico que presentan los pacientes suele ser difuso, respeta a las articulaciones por lo general y altera el descanso nocturno con frecuencia.
- El dolor y otros síntomas característicos de fibromialgia no se presentan en pacientes que ya padecen otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis idiopática juvenil o el lupus eritematoso sistémico, por lo que su presencia excluiría el diagnóstico.
- El dolor, aunque tiende a la cronicidad, no altera la capacidad funcional del paciente ni su calidad de vida.
- La alodinia (dolor ante estímulos no dolorosos) o la hiperalgesia (excesivo dolor ante estímulos dolorosos débiles) son habituales y su presencia debe tenerse siempre en cuenta.
- La a y d son correctas.

12. Para realizar el diagnóstico de fibromialgia juvenil, señale la respuesta CORRECTA:

- Se requiere la aplicación de criterios validados, como los de Yunus o los de la *American College of Rheumatology* (ACR).
- La presencia de otra enfermedad crónica excluye el diagnóstico de fibromialgia juvenil.

- Es necesario descartar enfermedades sistémicas, fundamentalmente las neoplásicas, por lo que se requiere siempre la realización de pruebas de imagen, como la gammagrafía ósea o la resonancia magnética de cuerpo entero.
- La presencia de otras manifestaciones clínicas asociadas al dolor difuso o generalizado, como trastornos del ánimo o del sueño, nos harán pensar como muy probable el diagnóstico.
- Las pruebas de laboratorio, con frecuencia, objetivan anemia de proceso crónico de carácter discreto y/o un déficit de vitamina D.

13. Con respecto al abordaje de la fibromialgia juvenil, señale la respuesta CORRECTA:

- El tratamiento farmacológico con inhibidores de la recaptación de serotonina o con anticomieles tipo gabapentina es esencial en el manejo de este trastorno y deben pautarse de forma precoz una vez realizado el diagnóstico.
- El empleo de antidepresivos está contraindicado.
- Técnicas complementarias como: acupuntura, electroestimulación y *mindfulness*, pueden recomendarse en casos seleccionados, dado que han mostrado utilidad en estudios controlados.
- Los programas de rehabilitación basados en la práctica de actividad aeróbica constituyen la base del tratamiento junto con la psicoterapia conductual.
- La práctica de actividad física/deportiva debe suspenderse hasta que se reduzcan los síntomas de forma significativa.

## Caso clínico

### 14. El dolor persistente de la paciente nos obliga a CONSIDERAR:

- Antecedentes familiares de dolor crónico/procesos de sensibilización central.
- Antecedentes personales de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.
- Presencia de estrés en su vida cotidiana (personalidad exigente, vivencias negativas, acoso escolar o familiar, abusos, etc.).
- Presencia de síntomas habituales en procesos oncohematológicos.
- Todas las anteriores son ciertas.

### 15. Con respecto a la orientación diagnóstica, señale la respuesta CORRECTA:

- La presencia de astenia persistente nos obliga a descartar procesos sistémicos.

b. El dolor abdominal intermitente acompañado de diarrea, aunque puede ser un síntoma asociado a fibromialgia juvenil, nos obliga a descartar otros procesos digestivos.

c. La historia clínica de dolor difuso crónico con anamnesis por aparatos sin hallazgos y con hemograma y reactantes de fase normales, nos debe hacer sospechar la posibilidad de fibromialgia juvenil.

d. A la vista de los síntomas de dolor generalizado de la paciente, sería recomendable solicitar una gammagrafía ósea o una resonancia magnética de cuerpo entero.

e. Todas son correctas menos la d.

### 16. Con respecto a la orientación terapéutica, señale la respuesta CORRECTA:

- Iniciaremos tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos

como ibuprofeno o naproxeno, que mantendremos hasta la resolución de la sintomatología.

b. El tratamiento inicial debe considerar el empleo de antidepresivos tricíclicos a dosis bajas en administración nocturna.

c. La gabapentina es un fármaco que ha mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento del dolor crónico, cuando los analgésicos convencionales no resultan eficaces y debemos tenerla en cuenta para su empleo de forma precoz.

d. La actividad física estaría contraindicada, si se ha realizado el diagnóstico de dolor crónico idiopático/fibromiálgico.

e. El tratamiento ideal consiste en la instauración de un programa rehabilitador, basado en actividad aeróbica en combinación con terapia cognitivo conductual.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



# Artritis idiopática juvenil

C. Millán Longo\*, S. Murias Loza\*\*

\*Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

\*\*Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo



## Resumen

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia y se define como la artritis de etiología desconocida que comienza antes de los 16 años y que persiste durante, al menos, 6 semanas. Se identifican siete categorías, cada una de ellas con unos rasgos clínicos diferenciadores. Las formas clínicas más frecuentes son la oligoartritis y la poliartrosis factor reumatoide negativo. El diagnóstico es de exclusión y se basa en una anamnesis y exploración física correctas. Las principales complicaciones son las secuelas esqueléticas y la uveítis anterior. El síndrome de activación macrofágica es la complicación más grave de la categoría sistémica de AIJ. El tratamiento debe ser individualizado en función del subtipo de AIJ. Los fármacos biológicos han mejorado significativamente el pronóstico de esta enfermedad.

## Abstract

*Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in childhood. It is defined as arthritis of unknown origin, lasting for at least 6 weeks and with onset before 16 years of age. The current classification identifies seven different categories. The most common clinical forms are oligoarthritis and rheumatoid factor-negative polyarthritis. The diagnosis of JIA needs the exclusion of other diseases. An accurate clinical history and whole physical examination are needed. The main complications are skeletal sequelae and anterior uveitis. Macrophage activation syndrome is the most severe complication of systemic JIA. The treatment should be individualized according to the subtype of JIA. Biologic drugs have significantly improved the prognosis of this disease.*

**Palabras clave:** Artritis idiopática juvenil; Uveítis; Fármacos biológicos.

**Key words:** Juvenile Idiopathic Arthritis; Uveitis; Biological Agents.

## OBJETIVOS

- Conocer los principales aspectos etiológicos y mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad.
- Profundizar en la clasificación actualmente vigente y conocer las características clínicas e inmunológicas de cada categoría, así como los rasgos diferenciadores de cada una de ellas.
- Realizar una aproximación diagnóstica adecuada ante un paciente con sospecha de artritis inflamatoria en la edad pediátrica.
- Conocer los principios del manejo terapéutico en un paciente con artritis idiopática juvenil, así como las generalidades de los fármacos empleados hoy en día.
- Conocer las complicaciones asociadas a la enfermedad y la importancia del seguimiento y las actividades preventivas, para mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

## Introducción

**La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia y agrupa un conjunto heterogéneo de enfermedades.**

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la edad pediátrica y se define como la artritis de etiología desconocida que comienza antes de los 16 años y que persiste durante, al menos, 6 semanas. El término AIJ es un término “paraguas” que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico como fisiopatológico e inmunológico<sup>(1-3)</sup>.

Desde la primera descripción de la enfermedad por George Frederic Still en 1897<sup>(4)</sup>, y gracias al conocimiento

de la enfermedad que se ha ido generando progresivamente, sabemos que la AIJ difiere de la artritis crónica de los adultos y podemos, por tanto, considerarla como una entidad diferente, con la excepción de las formas poliarticular factor reumatoide (FR) positivo y artritis relacionada con entesitis (ARE), similares a la artritis reumatoide y a la espondilitis anquilosante, respectivamente<sup>(1)</sup>.

El término artritis idiopática juvenil es el que se emplea desde la propuesta de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) de 1995<sup>(5)</sup> y sustituye a los anteriormente utilizados “artritis reumatoide juvenil” de la *American College of Rheumatology* (ACR)<sup>(6)</sup> y “artritis crónica juvenil” de la *European League Against Rheumatism* (EULAR)<sup>(7)</sup>.

## Clasificación

**La clasificación actual diferencia siete categorías de AIJ.**

La clasificación de la ILAR, revisada posteriormente y aceptada en Edmonton en 2001<sup>(8)</sup>, es la actualmente vigente (Tabla I) y la que se emplea tanto con fines clínicos como de investigación. Esta clasificación identifica siete categorías de AIJ, excluyentes entre sí, conforme a las características clínicas e inmunológicas durante los 6 primeros meses de enfermedad. Cabe mencionar que esta clasificación está siendo objeto de revisión desde 2019<sup>(9)</sup> y se esperan modificaciones próximamente.

## Epidemiología

**La frecuencia poblacional de la AIJ es variable y los subtipos más frecuentes son la oligoartritis y la poliartritis FR negativo.**

La incidencia y prevalencia de la AIJ son variables, debido a diferencias ambientales, genéticas y sociales entre las distintas poblaciones, con un importante infradiagnóstico de la enfermedad en países en desarrollo<sup>(2)</sup>.

Globalmente, se estima una incidencia entre 1,6-23/100.000 niños menores de 16 años al año y una prevalencia entre 3,8-400/100.000 niños menores de 16 años<sup>(10)</sup>. En general, es más frecuente en niñas que en niños (2:1), con excepciones, y la edad de presentación es variable<sup>(11)</sup>. Entre las distintas categorías de AIJ, las más frecuentes son la oligoartritis y la poliartritis FR negativo, mientras que la artritis psoriásica y la poliartritis FR positivo son las menos frecuentes<sup>(1)</sup>. En la tabla II se resumen las características epidemiológicas de las distintas categorías.

## Etiopatogenia<sup>(1,2)</sup>

**Se plantea una etiología multifactorial de la AIJ. La categoría sistémica es la que más difiere fisiopatológicamente de las demás al ser una enfermedad autoinflamatoria.**

Los mecanismos etiopatogénicos de la AIJ no se conocen completamente. Se considera la implicación de factores genéticos y ambientales en la desregulación del sistema inmune, aunque la variedad de las formas clínicas sugiere

**Tabla I. Clasificación de la AIJ según criterios de la ILAR (Edmonton 2001)<sup>(8)</sup>**

### Artritis sistémica

Artritis en 1 o más articulaciones, coincidente con o precedida de fiebre durante, al menos, 2 semanas, objetivada diariamente durante, al menos, 3 días, con 1 o más de los siguientes:

1. Exantema eritematoso evanescente
2. Adenopatías
3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia
4. Serositis

Criterios de exclusión: a, b, c, d

### Oligoartritis

Artritis en 1-4 articulaciones en los primeros 6 meses de enfermedad.

Subcategorías:

1. Oligoartritis persistente: no más de 4 articulaciones afectadas en la evolución posterior
2. Oligoartritis extendida: más de 4 articulaciones afectadas después de los primeros 6 meses

Criterios de exclusión: a, b, c, d, e

### Poliartritis FR negativo

Artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad, con test para FR (IgM) negativo

Criterios de exclusión: a, b, c, d, e

### Poliartritis FR positivo

Artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad, con 2 o más test para FR (IgM) positivos con, al menos, 3 meses de intervalo

Criterios de exclusión: a, b, c, e

### Artritis relacionada con entesitis

Artritis y entesitis o artritis o entesitis y, al menos, 2 de los siguientes:

1. Dolor a la palpación de articulaciones sacroilíacas o dolor inflamatorio lumbosacro
2. HLA-B27 positivo
3. Comienzo en varón >6 años
4. Uveítis anterior aguda (sintomática)
5. Historia de EA, ARE, SI asociada a EII, síndrome de Reiter o UAA en familiar de primer grado

Criterios de exclusión: a, d, e

### Artritis psoriásica

Artritis y psoriasis o artritis y, al menos, 2 de los siguientes:

1. Dactilitis
2. Hoyuelos ungueales u onicolisis
3. Psoriasis en familiar de primer grado

Criterios de exclusión: b, c, d, e

### Artritis indiferenciada

Artritis que no cumple criterios de ninguna categoría o bien cumple criterios de 2 o más categorías

### Criterios de exclusión:

- a. Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en familiar de primer grado
- b. Artritis de comienzo después de los 6 años en varón HLA-B27 positivo
- c. EA, ARE, SI asociada a EII, síndrome de Reiter, UAA o historia de ello en el paciente o en familiar de primer grado
- d. FR en 2 determinaciones con, al menos, 3 meses de intervalo
- e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente

*AIJ: artritis idiopática juvenil; ARE: artritis relacionada con entesitis; EA: espondilitis anquilosante; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FR: factor reumatoide; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; SI: sacroilitis; UAA: uveítis anterior aguda.*

Tabla II. Características epidemiológicas de las diferentes categorías ILAR de AIJ<sup>(1,11)</sup>

	Frecuencia	Sexo	Edad
Sistémica	5-15%	F = M	Cualquier edad
Oligoartritis	30-60%	F >>> M	Primera infancia (pico 2-4 años)
Poliartritis FR negativo	20-25%	F >> M	Distribución bifásica (2-4 años y 6-12 años)
Poliartritis FR positivo	2-5%	F >> M	Infancia tardía o adolescencia
Artritis relacionada con entesitis	10-15%	M >> F	Infancia tardía o adolescencia
Psoriásica	5-10%	F > M	Distribución bifásica (2-4 años y 9-11 años)
Indiferenciada	10-20%	–	

AIJ: artritis idiopática juvenil; F: femenino; FR: factor reumatoide; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; M: masculino.

la presencia de diferentes mecanismos patogénicos subyacentes.

En cuanto a las bases genéticas de la AIJ, las categorías oligoartritis y poliartrosis FR negativo han sido las más estudiadas, encontrando asociación con los alelos *HLA-DRB1\*08*, *HLA-DRB1\*11* y *HLA-DRB1\*13*. La poliartrosis FR positivo, así como la artritis reumatoide del adulto, se han asociado al alelo *HLA-DRB1\*04*. En cuanto a las restantes categorías, la ARE se ha asociado al alelo *HLA-B27*, y la artritis psoriásica, al gen del receptor de IL-23 (*IL-23R*). La genética de la AIJ sistémica es menos conocida, aunque parece existir asociación con el alelo *HLA-DRB1\*11*.

La categoría de AIJ que más difiere fisiopatológicamente de las demás es la sistémica. En esta, es la inmunidad primaria o innata la que se ve alterada, a diferencia de las otras formas de AIJ, en las que la inmunidad secundaria o adaptativa es la responsable. De esta forma, la AIJ sistémica se considera una enfermedad autoinflamatoria y está mediada por citoquinas proinflamatorias y no existe producción de autoanticuerpos, mientras que las otras formas de AIJ son enfermedades autoinmunes.

Con relación a los mecanismos de la respuesta inflamatoria, tanto mediadores como perpetuadores de la misma, cabe subrayar la implicación tanto de células dendríticas, células NK y macrófagos, así como de linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B y células

plasmáticas. Todas ellas se acumulan e infiltran el tejido sinovial, donde actúan las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e IL-17, entre otras. Los linfocitos B son, además, los productores de los autoanticuerpos que juegan un papel fundamental en varias de las formas de AIJ: el FR y los anticuerpos antinucleares (ANA). Es importante destacar que la presencia de ANA se considera, cada vez con mayor solidez, un criterio diferenciador de las distintas formas de AIJ.

## Clínica

**La artritis es la manifestación común de la mayoría de las formas clínicas de AIJ. Cada categoría presenta unas características clínicas diferenciadoras.**

La artritis es el síntoma común de la mayoría de los subtipos de AIJ<sup>(12)</sup> y se manifiesta como tumefacción y/o limitación articular, que es más evidente en los últimos grados de movilidad y en extensión. Puede presentarse con aumento de temperatura local, aunque sin eritema de la piel adyacente, y el dolor es variable, en general de intensidad leve o moderada. La rigidez matutina y tras el reposo es una de las manifestaciones clínicas más características, puede condicionar una alteración de la marcha o cojera y mejora con la actividad física y a lo largo del día.

Además de la artritis, la **tenosinovitis**, **entesitis** y **dactilitis** son otras de las manifestaciones articulares de la AIJ<sup>(1)</sup>:

- **Tenosinovitis:** inflamación de las vainas tendinosas (Fig. 1). Es frecuente y suele ir acompañada de artritis de las articulaciones adyacentes. Las localizaciones más frecuentes son los aparatos extensores del dorso de la mano y dorso del pie y los tendones tibial posterior y peroneos.
- **Entesitis:** inflamación de las entesis, es decir, el lugar de inserción de ligamentos, tendones y fascias en el hueso. Las localizaciones más frecuentes de entesitis en la AIJ son: la inserción del ligamento rotuliano en la rótula y tuberosidad tibial, la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo (Fig. 2) y la inserción de la fascia plantar en el calcáneo, base del quinto metatarsiano y cabezas de los metatarsianos primero al quinto.
- **Dactilitis:** tumefacción uniforme de todo un dedo, secundaria a inflamación del aparato tendinoso y tejidos blandos periarticulares, resultando en la típica apariencia de “dedo en salchicha”. En ocasiones, el dedo presenta una tumefacción fusiforme,



Figura 1. Artritis de carpo con tenosinovitis de las vainas extensoras. Se observa además artritis de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales segunda y cuarta.



Figura 2. Entesitis aquílea derecha.

más acentuada en la base del dedo y articulación interfalángica proximal.

Los **síntomas sistémicos** como: fiebre, astenia, pérdida de peso y anorexia, son frecuentes en la AIJ sistémica y pueden estar presentes en la forma poliarticular<sup>(12)</sup>.

Dada la variabilidad existente entre las diferentes formas clínicas de AIJ, se expondrán a continuación los rasgos característicos de cada una de ellas por separado<sup>(1-3)</sup>.

### Oligoartritis

Es el subtipo más frecuente de AIJ y suele ocurrir en niñas menores de 6 años. Se caracteriza por una artritis asimétrica de grandes articulaciones, con principal afectación de miembros inferiores. Las articulaciones mayormente implicadas son: la rodilla y el tobillo, y la presentación monoarticular no es infrecuente en el debut. Se denomina oligoartritis persistente si tras los primeros 6 meses afecta como máximo a cuatro articulaciones, y oligoartritis extendida si el número de articulaciones afectadas asciende a cinco o más tras dicho periodo de tiempo, disminuyendo la probabilidad de entrar en remisión a largo plazo.

Los reactantes de fase aguda (RFA) suelen ser normales o estar discretamente elevados, y hasta el 70% de los pacientes presenta ANA positivos a títulos bajos. Aproximadamente, un tercio de los pacientes desarrolla uveítis anterior crónica (UAC), típicamente asintomática, por lo que se recomienda realizar controles oftalmológicos periódicos<sup>(13)</sup> (Tabla III) para su diagnóstico y tratamiento precoces y evitar así complicaciones secundarias (sinequias, queratopatía en banda, cataratas, edema macular y glaucoma).

### Poliartritis FR negativo

Es una categoría heterogénea en la que se identifican dos formas clínicas principales:

1. Artritis asimétrica de comienzo precoz antes de los 6 años y predominantemente en niñas, ANA positivos y con riesgo aumentado de UAC. Es equivalente a la AIJ oligoarticular, pero con mayor número de articulaciones afectadas.
2. Artritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones de comienzo en edad escolar, sin predominio de sexo, ANA negativos y con elevación de RFA. Es el subtipo equivalente a la artritis reumatoide seronegativa del adulto.

Además, en un pequeño grupo de pacientes puede identificarse una “sinovitis seca”, una forma de poliartrosis con escasa tumefacción articular, pero asociada a rigidez y limitación significativas, contracturas y deformidades articulares y con peor respuesta al tratamiento.

Los pacientes que asocian una mayor inflamación sistémica, con astenia, elevación de RFA y anemia, es frecuente que presenten retraso del crecimiento, el cual tiende a normalizarse tras el inicio del tratamiento y el control de la enfermedad.

### Poliartritis FR positivo

Representa menos del 5% de los pacientes con AIJ. Se presenta típicamente en niñas adolescentes y se caracteriza por una poliartrosis simétrica de pequeñas articulaciones, sobre todo de las manos, elevación de RFA y presencia de anticuerpos antipeptidos citrulinados. La presentación clínica y el pronóstico son superponibles a la artritis reumatoide del adulto y, de la misma forma, puede evolucionar hacia una artritis destructiva.

### Artritis relacionada con entesitis

Afecta principalmente a varones en edad escolar o adolescentes, y el 50-90% son HLA-B27 positivo. Suele ser una artritis asimétrica y oligoarticular, sobre todo de miembros inferiores. Es característica la afectación de cadera y tarso, poco frecuente en otras formas de AIJ, por lo que una artritis en estas localizaciones debe orientarnos hacia este diagnóstico. A diferencia de la espondilitis anquilosante del adulto, la artritis en el niño suele ser inicialmente periférica y la afectación axial en forma de sacroilitis suele desarrollarse más adelante en el curso de la enfermedad.

La entesitis es criterio diagnóstico de ARE y la manifestación clínica distintiva frente a otros subtipos de AIJ. Dado que las entesitis más afectadas son las inserciones del ligamento rotuliano, el tendón de Aquiles y la fascia plantar, se debe realizar diagnóstico diferencial con las osteocondrosis de dichas localizaciones, es decir, la enfermedad de Osgood-Schlatter (tuberosidad tibial), el síndrome de Sinding-Larsen-Johansson (polo inferior de la rótula) y la enfermedad de Sever (calcáneo).

Tabla III. Frecuencia de revisiones oftalmológicas recomendada en pacientes con AIJ sin antecedente de uveítis<sup>(13)</sup>

Categoría de AIJ	ANA	Edad al diagnóstico (años)	Duración de la enfermedad (años)	Riesgo	Frecuencia de revisiones oftalmológicas (meses)
Oligoartritis o poliartrosis	+	≤6	≤4	Alto	3
	+	≤6	>4	Moderado	6
	+	≤6	>7	Bajo	12
	+	>6	≤4	Moderado	6
	+	>6	>4	Bajo	12
	-	≤6	≤4	Moderado	6
	-	≤6	>4	Bajo	12
	-	>6	NA	Bajo	12
Sistémica	NA	NA	NA	Bajo	12

– Estas recomendaciones de deben aplicar desde la infancia hasta la adolescencia  
 – En caso de uveítis activa o antecedentes de uveítis en el pasado, se deben seguir los controles según recomendaciones del servicio de Oftalmología

AIJ: artritis idiopática juvenil; ANA: anticuerpos antinucleares; NA: no aplicable.

Tabla IV. Nuevos criterios diagnósticos de AIJ sistémica<sup>(9)</sup>

**Fiebre de origen desconocido** (excluyendo origen infeccioso, neoplásico, autoinmune o enfermedades autoinflamatorias monogénicas) documentada de forma diaria ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$  una vez al día y que desciende a  $\leq 37^{\circ}\text{C}$  entre picos febriles) durante, al menos, 3 días consecutivos y que se repite durante, al menos, 2 semanas, asociada a **2 criterios mayores** o **1 criterio mayor y 2 criterios menores**.

*Criterios mayores:*

1. Exantema eritematoso evanescente
2. Artritis

*Criterios menores:*

1. Adenopatías y/o hepatomegalia y/o esplenomegalia
2. Serositis
3. Artralgias de  $\geq 2$  semanas de duración (en ausencia de artritis)
4. Leucocitosis ( $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ) con neutrofilia

*AIJ: artritis idiopática juvenil.*

Tabla V. Criterios diagnósticos de SAM en AIJ sistémica<sup>(14)</sup>

Ferritina  $> 684 \text{ ng/mL}$  +  $\geq 2$  de los siguientes:

- Plaquetas  $\leq 181 \times 10^9/\text{L}$
- AST  $> 48 \text{ UI/L}$
- Triglicéridos  $> 156 \text{ mg/dL}$
- Fibrinógeno  $\leq 360 \text{ mg/dL}$

Y las alteraciones analíticas no pueden justificarse de otra manera por la situación clínica del paciente, como, por ejemplo: trombopenia autoinmune, hepatitis infecciosa, leishmaniasis visceral o hiperlipidemia familiar

*AIJ: artritis idiopática juvenil; AST: aspartato aminotransferasa; SAM: síndrome de activación macrofágica.*

Tabla VI. Principales complicaciones de la AIJ

1. Retraso de la velocidad de crecimiento
2. Alteraciones esqueléticas:
  - Alteraciones locales del crecimiento
  - Discrepancia de longitud de extremidades
  - Deformidad en valgo de rodillas
  - Micrognatia, retrognatia, asimetría facial, maloclusión (si afectación de ATM)
3. Subluxación atloaxoidea (si afectación de columna cervical)
4. Uveítis anterior aguda
5. Uveítis anterior crónica
6. SAM (exclusivo de la categoría sistémica)

*AIJ: artritis idiopática juvenil; ATM: articulación temporomandibular; SAM: síndrome de activación macrofágica.*

La categoría ARE también se asocia a uveítis anterior, aunque en este caso es aguda y sintomática, con ojo rojo, dolor y fotofobia, cursa en brotes y se asocia a menos complicaciones oculares que la UAC.

### Artritis psoriásica

Es una categoría heterogénea y no bien definida en la que se distinguen dos grupos diferentes de pacientes:

1. Presentación similar a la AIJ oligoartricular, con oligoartritis asimétrica de inicio en edades tempranas, ANA positivos y asociado a UAC.

2. Presentación similar a la ARE y a la artritis psoriásica del adulto, con entesitis, afectación axial y HLA-B27 positivo. Estos pacientes habitualmente son excluidos de esta categoría de AIJ por los criterios de exclusión según la clasificación ILAR y suelen categorizarse como artritis indiferenciadas.

Una característica típica de la AIJ psoriásica es la presencia de dactilitis, así como la afectación de las articulaciones interfalángicas distales.

### Sistémica

Es el subtipo que más difiere del resto, puesto que, como ya se ha comentado previamente, se trata de una enfermedad autoinflamatoria y no autoinmune. Afecta por igual a varones y mujeres y puede ocurrir a cualquier edad.

La artritis es habitualmente simétrica y poliarticular, aunque no siempre está presente inicialmente, lo que puede dificultar el diagnóstico. La fiebre se caracteriza por presentarse en picos vespertinos de fiebre alta, asociados a: afectación del estado general, mialgias, dolor abdominal y exantema, típicamente rosa-asalmonado, macular, localizado en tronco y raíz de miembros y evanescente. Otras manifestaciones acompañantes son: la serositis, las adenopatías y hepato-esplenomegalia, como puede ocurrir en otros procesos autoinflamatorios. En la analítica observamos: anemia, leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y elevación de RFA, ferritina, transaminasas y D-dímero. No se detectan autoanticuerpos. El 50% de los casos evoluciona a una forma poliarticular persistente, de difícil control y peor pronóstico.

Es importante destacar que, en la nueva propuesta de clasificación de 2019<sup>(9)</sup> y que está todavía en estudio, la artritis deja de ser un criterio obligado para el diagnóstico, por lo que podríamos diagnosticar a un paciente de AIJ sistémica en ausencia de esta (Tabla IV).

El **síndrome de activación macrofágica (SAM)** es la complicación más grave de la AIJ sistémica<sup>(14)</sup>. Ocurre en el 10-15% de los pacientes, aunque casi en la mitad de los casos puede presentarse de forma subclínica, y puede desarrollarse tanto al inicio de la enfermedad como durante su evolución posterior. La mortalidad es elevada (8-20%), por lo que debe detectarse y tratarse precozmente. Clínicamente, se caracteriza por un empeoramiento rápido del paciente secundario a un estado de hiperinflamación (“tormenta de citoquinas”) con: fiebre continua, hepato-esplenomegalia y afectación variable del sistema nervioso central, asociado a alteraciones analíticas características. En la tabla V se muestran sus criterios diagnósticos.

Se resumen en la tabla VI las principales complicaciones de la AIJ.

## Diagnóstico

Son fundamentales una anamnesis exhaustiva y una exploración física completa, así como la realización de pruebas complementarias dirigidas según la sospecha diagnóstica.

La AIJ es un diagnóstico de exclusión<sup>(3)</sup>, por lo que para llegar a él es necesario descartar otras causas de artritis<sup>(3,15-17)</sup>. A continuación, se detallan cuestiones importantes sobre la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias a la hora del diagnóstico de la AIJ.

En la **anamnesis** es preciso indagar sobre los siguientes aspectos:

- Tiempo de evolución de los síntomas: el diagnóstico de AIJ requiere un mínimo de 6 semanas de duración de la artritis.
- Características del dolor: ritmo inflamatorio (rigidez matutina y tras el reposo, con mejoría tras actividad física) frente a ritmo mecánico en otras patologías y predominio de la rigidez frente al dolor (importante para el diagnóstico diferencial de artritis infecciosas).
- Caracterización de la afectación articular: número de articulaciones afectadas, localización (simétrica o asimétrica, periférica o axial).
- Síntomas extraarticulares: sistémicos (fiebre, afectación del estado general), cutáneos (exantema, lesiones cutáneas; Fig. 3), gastrointestinales (dolor abdominal, alteración del ritmo deposicional) u oculares (dolor, ojo rojo, fotofobia, disminución de la agudeza visual).
- Antecedentes familiares de artritis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis u otras enfermedades autoinmunes.

En cuanto a la **exploración física**, es necesario realizar tanto un examen físico general como una exploración del aparato locomotor completa:

- **Examen físico general:** buscar exantemas, lesiones cutáneas, hoyuelos ungueales sugestivos de psoriasis, adenopatías y visceromegalias.
- **Aparato locomotor:** se debe realizar la exploración de forma ordenada y sistemática, comenzando por observar la actitud espontánea del



Figura 3. Psoriasis.

paciente, valorando posturas antiálgicas y la marcha. Recordemos que la artritis se define como tumefacción y/o limitación articular por dolor y que las articulaciones profundas, como hombro, cadera y sacroilíacas, no muestran tumefacción. Podemos encontrar, además: tenosinovitis, dactilitis o entesitis. En los casos de artritis de larga evolución, pueden existir hipotrofias musculares secundarias a una menor utilización de la extremidad afectada (Fig. 4). Además, dado que la inflamación mantenida conlleva una mayor vascularización de la zona, pueden desarrollarse disimetrías por el aumento temporal de la velocidad de crecimiento durante el proceso inflamatorio



Figura 4. Artritis de rodilla con actitud en flexo (imposibilidad para la extensión completa), de tobillo y tarso derechos, asociado a hipotrofia de gastrocnemio derecho.

activo a favor de la extremidad afectada. El pGALS es una herramienta de valoración del aparato locomotor orientada al pediatra general y que permite detectar, de forma rápida y sencilla, alteraciones esqueléticas que pueden traducir la existencia de una enfermedad reumática<sup>(18)</sup>.

Las **pruebas complementarias** deben realizarse de forma dirigida y partiendo de una anamnesis y exploración física compatibles:

- **Estudios de laboratorio:** analítica sanguínea (hemograma, bioquímica básica con función hepática y renal, PCR, VSG, ANA, FR, HLA-B27), serologías de patógenos frecuentes (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, parvovirus B19), Mantoux u otras pruebas de detección de tuberculosis y sistemático de orina.
- **Ecografía articular:** es la técnica más accesible y de elección para detectar el derrame articular o hipertrofia sinovial (Fig. 5).
- **Radiografía simple:** poco utilizada en la edad pediátrica, aunque útil para cuantificar el daño crónico (disminución del espacio articular, erosiones) y para descartar otros procesos (neoplasias, fracturas y otros procesos traumatológicos).
- **Resonancia magnética:** es la técnica más sensible para detectar derrame articular, estudiar el cartilago y las partes blandas periarticulares (tendones, ligamentos), a la vez que descartar otros procesos, aunque es



**Figura 5.** Imagen ecográfica de artritis de cadera.

menos utilizada por: su alto coste, difícil acceso en algunos centros y necesidad de sedación en los pacientes más pequeños. Sin embargo, está especialmente indicada para evaluar la articulación temporomandibular (ATM), la columna cervical y las articulaciones sacroilíacas<sup>(1)</sup>.

- **Estudio de líquido articular<sup>(17)</sup>:** mediante artrocentesis se obtiene un líquido amarillento, turbio, ligeramente viscoso (Fig. 6), y con una celularidad intermedia, cuyo cultivo es estéril.

## Tratamiento

**El objetivo del tratamiento es lograr la remisión clínica a corto y largo plazo y, para ello, los fármacos biológicos han jugado un papel clave en los últimos años.**

El tratamiento debe ser individualizado en función del subtipo de AIJ, la presentación y el curso clínico de la enfermedad. El objetivo principal es lograr la inactividad clínica, atajando la inflamación y controlando los síntomas, con el objetivo secundario de mantener la remisión a largo plazo, para conseguir un crecimiento y desarrollo normales, evitar secuelas y disfrutar de una calidad de vida similar a la población sana<sup>(19)</sup>.

Las diferentes sociedades científicas han desarrollado guías terapéuticas<sup>(20,21)</sup>; en general, planteando una pauta escalonada de tratamiento. Sin embargo, en los últimos años, se tiende a seguir una estrategia *treat-to-target*,

que consiste en buscar el control de la enfermedad de forma rápida y utilizando los fármacos que sean necesarios según el grado de afectación<sup>(2,19)</sup>. Para evaluar la actividad y monitorizar la enfermedad de forma prospectiva, el índice de actividad más utilizado es el *Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)*<sup>(22)</sup>.

### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Se utilizan como tratamiento sintomático. No modifican la evolución de la enfermedad ni controlan la inflamación a largo plazo.

### Glucocorticoides (GC)

Se suelen emplear los GC intraarticulares, de forma aislada o en combinación con otros tratamientos, en función del número y tipo de articulaciones afectadas. En ocasiones, está recomendado el empleo de GC orales como terapia puente hasta conseguir el control clínico en los casos de actividad moderada o alta y en función del tipo de afectación. Preferiblemente, se debe limitar su empleo durante el menor tiempo posible.

### Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

El más utilizado es el metotrexato (MTX), antagonista del ácido fólico, que se puede administrar tanto por vía oral como subcutánea. Su máximo efecto terapéutico puede demorarse 6-8 semanas. Sus efectos secundarios principales son la intolerancia digestiva y

la hipertransaminasemia, que suele ser leve y transitoria al disminuir la dosis.

### Biológicos

Han revolucionado el tratamiento de la AIJ desde comienzos del siglo XXI. En general, son bien tolerados y sus perfiles de seguridad son favorables. Se pueden emplear en monoterapia o en combinación con otros tratamientos, generalmente MTX.

Los principales fármacos biológicos utilizados son: antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab), antagonistas de IL-1 (anakinra, canakinumab), antagonista de IL-6 (tocilizumab) y antagonista de linfocitos T (abatacept).

### Inhibidores de Janus quinasas (inhibidores JAK)

Están en investigación como tratamiento de la AIJ, para su uso en monoterapia o asociados a otros fármacos.

## Seguimiento

**Es preciso mantener un seguimiento regular para monitorizar la actividad clínica, detectar complicaciones y ajustar el tratamiento de forma individualizada, según la evolución.**

La AIJ es una enfermedad crónica de curso clínico variable y que puede alternar periodos de remisión con periodos de inflamación activa<sup>(3)</sup>. Factores asociados a un peor pronóstico son: presentación poliarticular, afectación de carpo, cadera o tobillo, y la presencia de FR.



**Figura 6.** Líquido articular obtenido de artrocentesis de rodilla.

En cuanto a la uveítis asociada a AIJ, los pacientes con más riesgo de padecer esta complicación son los menores de 6 años con ANA positivos y durante los primeros 4 años de la enfermedad<sup>(2)</sup>.

Es preciso mantener un seguimiento periódico para monitorizar la actividad clínica y el tratamiento<sup>(3)</sup>:

- **Revisiones clínicas:** se realizan cada 3-4 meses. El objetivo es evaluar la actividad y vigilar la aparición de complicaciones: disimetría tras la artritis asimétrica de extremidades inferiores, siendo necesario el empleo de alzas en el miembro más corto y que se suele corregir parcial o totalmente con el tiempo; talla baja secundaria a la inflamación persistente y el uso prolongado de GC y alteraciones del desarrollo mandibular secundarias a artritis de la ATM.
- **Controles analíticos:** se realizan cada 3-4 meses en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico, para monitorizar hemograma, función hepática y renal y RFA.
- **Controles oftalmológicos<sup>(43)</sup>:** en los pacientes sin antecedentes de uveítis, la periodicidad de las revisiones viene fijada por el subtipo de AIJ, la edad de debut y el tiempo de evolución. En los pacientes con uveítis activa o previa, las revisiones se realizarán según indicación del servicio de Oftalmología en función del grado de actividad, para ajustar el tratamiento y asegurar un buen control de la uveítis con la mínima toxicidad posible.

En cuanto a las actividades preventivas y hábitos de vida saludable, recomendados en los pacientes con AIJ<sup>(3)</sup>:

- **Dieta y suplementos:** se recomienda seguir una dieta sana y equilibrada al igual que en el resto de la población infantil, puesto que no hay evidencia de que restricciones o modificaciones de las pautas alimentarias aporten beneficios en los pacientes con AIJ. Se recomienda la suplementación con ácido fólico si reciben tratamiento con MTX y la suplementación con calcio y vitamina D si reciben GC a altas dosis y durante un tiempo prolongado.
- **Actividad física:** no es necesario limitar el ejercicio físico. En la situación de artritis activa, el dolor

y la rigidez mejoran con la actividad y en los periodos de remisión es igualmente beneficiosa y recomendable para estimular la recuperación de la masa muscular.

- **Vacunaciones<sup>(23)</sup>:** las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas en los pacientes que reciben tratamiento con GC, inmunomoduladores o biológicos. Por otro lado, está recomendada la administración de la vacuna frente a la hepatitis A en los que reciben MTX o tocilizumab, la vacuna meningocócica tetravalente ACWY en la adolescencia y la vacuna frente a meningococo B y la gripe estacional en todos los casos.

### Función del pediatra de Atención Primaria

- La actuación del pediatra de Atención Primaria es fundamental a la hora de sospechar y reconocer la enfermedad, puesto que un diagnóstico y tratamiento precoces mejoran el pronóstico y disminuyen el riesgo de complicaciones y secuelas.
- Ante la sospecha de AIJ, está indicado iniciar tratamiento sintomático con AINE a dosis antiinflamatorias hasta que el paciente sea valorado por un reumatólogo pediátrico.
- Se recomienda la derivación precoz a un centro especializado en Reumatología Pediátrica para completar la valoración y confirmar el diagnóstico lo antes posible.
- El pediatra de Atención Primaria, de forma coordinada con el reumatólogo especialista, juega un papel fundamental en el seguimiento de los pacientes con AIJ, para despistaje y detección de posibles complicaciones derivadas de la enfermedad o de los tratamientos empleados.
- La actualización del calendario vacunal, así como la administración del resto de vacunas recomendadas en cada caso, es clave en el paciente con AIJ. Asimismo, es necesario conocer que las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas en algunos pacientes y en función de los tratamientos recibidos.
- Es necesario planificar y llevar a cabo actividades preventivas y de promoción de la salud centralizadas desde

el ámbito de la Atención Primaria (recomendaciones de dieta saludable, ejercicio físico) que permiten mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con AIJ.

### Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.\*\*\* Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge R, Mellins E. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- 2.\*\*\* Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8: 5.
- 3.\*\* Murias Loza S, Udaondo Gascón C. Artritis Idiopática Juvenil. En: García JJ, Cruz O, Mintegi S, Moreno JM. *M. Cruz Manual de Pediatría*. Madrid: Editorial Ergon; 2020. p. 1348-52.
4. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans*. 1897; 80: 47-60.
5. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1566-9.
6. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1972; 23: 712-9.
7. European League Against Rheumatism: EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature and Classification of Arthritis in Children. *National Zeitung AG*. 1977.
- 8.\*\*\* Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390-2.
- 9.\*\*\* Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019; 46: 190-7.
10. 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.
- 11.\*\* Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767-778.

12. Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 301-27.
- 13.\*\*\* Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006; 117: 1843-5.
- 14.\*\*\* Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 566-76.
15. Prabhu AS, Balan S. Approach to a Child with Monoarthritis. *Indian J Pediatr.* 2010; 77: 997-1004.
16. Singh S, Mehra S. Approach to Polyarthriti. *Indian J Pediatr.* 2010; 77: 1005-10.
17. Fernández Fraga P, Murias Loza S. Diagnóstico diferencial de las inflamaciones articulares. *Pediatr Integral.* 2017; XXI: 154-9.
- 18.\*\* Foster HE, Jandial S. pGALS - paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013; 11: 44.
- 19.\*\* 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.
20. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt ES, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63: 465-82.
21. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, 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 Polyarthriti, Sacroiliit, and Enthesit. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71: 717-34.
22. Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73: 1966-75.
- 23.\*\* Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. En: Manual de vacunas de la AEP (actualizado en febrero de 2022).
- venile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8: 5.
- Revisión reciente y actualizada sobre la AIJ, que trata los distintos aspectos de la enfermedad, de forma excelente.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg, J et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
- Artículo en el que se presenta la clasificación vigente actualmente de la AIJ, con los criterios diagnósticos de cada categoría.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019; 46: 190-7.
- Artículo que plantea la nueva clasificación que se ha propuesto para la AIJ y que está actualmente en estudio y validación.
- Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006; 117: 1843-5.
- Artículo en el que se presentan las recomendaciones de revisiones para la uveítis asociada a AIJ.
- Foster HE, Jandial S. pGALS - paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013; 11: 44.
- Artículo que explica la exploración del aparato locomotor de forma sistemática y sencilla.

### Bibliografía recomendada

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge R, Mellins E. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Libro de referencia internacional de la Reumatología Pediátrica. Aborda de forma extensa y detallada, las enfermedades reumáticas en la edad pediátrica.
- Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Ju-

## Caso clínico

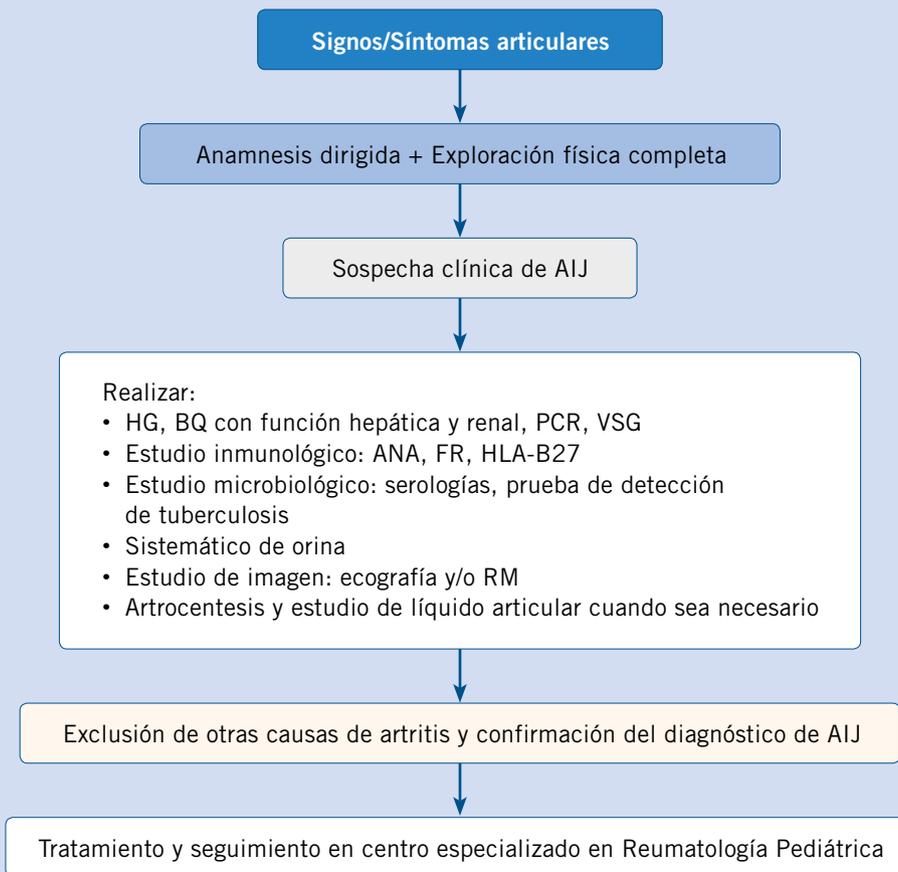
Niño de 5 años y 8 meses que presenta tumefacción y dolor en ambas rodillas, así como dolor en dedos de las manos de 5 semanas de evolución. Refiere dolor de predominio matutino con rigidez articular y cojera, que mejora a lo largo del día. No refiere procesos infecciosos previos ni síntomas digestivos ni lesiones cutáneas. Afebril en todo momento. Los padres refieren que últimamente está estancado de peso. El paciente continúa realizando sus actividades diarias, aunque con limitación en algunas ocasiones por el dolor. Como antecedentes personales, está en seguimiento en un oftalmólogo privado. No presenta antecedentes familiares de interés.

A la exploración destaca tumefacción significativa de ambas rodillas, con actitud en flexo de rodilla derecha e imposibilidad para la extensión completa, con limitación

dolorosa a la flexión. Presenta, además, tumefacción leve de ambos carpos con dolor y limitación de la flexo-extensión, así como afectación de primera metacarpofalángica y segunda y cuarta interfalángicas proximales de la mano derecha. Destaca, además, hipotrofia significativa de ambos cuádriceps. Resto de la exploración física general sin hallazgos reseñables. Antropometría al diagnóstico: peso en p21, talla en p65.

Se realiza ecografía articular que confirma la presencia de derrame articular en ambas rodillas e hipertrofia sinovial significativa, de predominio en rodilla derecha. En la analítica de sangre se observa elevación leve de RFA con: VSG: 42 mm/h (0-20 mm/h); PCR: 15 mg/L (0-5 mg/L); y estudio inmunológico con ANA positivos: 1/160 y FR y HLA-B27 negativos.

## Algoritmo de actuación ante sospecha de AIJ en el paciente pediátrico



AIJ: artritis idiopática juvenil; ANA: anticuerpos antinucleares; BQ: bioquímica; CMV: citomegalovirus; FR: factor reumatoide; HG: hemograma; HLA-B27: antígeno leucocitario humano B27; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; VEB: virus Epstein-Barr; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Artritis idiopática juvenil

### 17. Señale la respuesta INCORRECTA:

- Las categorías oligoarticular y poliarticular FR negativo son las formas clínicas más frecuentes.
- Podemos encontrar elevación de RFA en algunas formas de AIJ.
- La rodilla y el tobillo son las articulaciones más frecuentemente afectadas.
- Los pacientes con ANA positivos tienen más riesgo de desarrollar uveítis anterior sintomática.
- La artritis de cadera y tarso son sugestivas de artritis relacionada con entesitis.

### 18. La DACTILITIS sugiere la presencia de:

- AIJ relacionada con entesitis.
- AIJ oligoarticular.
- AIJ poliarticular FR positivo.
- AIJ poliarticular FR negativo.
- AIJ psoriásica.

### 19. En cuanto a la AIJ sistémica, señale la respuesta INCORRECTA:

- La AIJ sistémica es una enfermedad autoinflamatoria y, como tal, tiene unas características fisiopatológicas y clínicas distintivas.
- La presencia de artritis es obligatoria para el diagnóstico.
- Los casos que evolucionan a una forma poliarticular tienen peor pronóstico.
- Puede presentarse por igual tanto en niñas como en niños.
- El síndrome de activación macrofágica es su complicación más grave.

### 20. Señale la respuesta INCORRECTA sobre la entesitis en la infancia:

- Es más frecuente en varones.
- Es criterio diagnóstico de ARE y la manifestación clínica dis-

tintiva frente a otros subtipos de AIJ.

- Plantea el diagnóstico diferencial con las osteocondrosis más frecuentes en la edad pediátrica.
- Se asocia con más frecuencia a afectación axial (sacroilitis) que a afectación de articulaciones periféricas.
- Es la inflamación del lugar de inserción de ligamentos, tendones y fascias en el hueso.

### 21. Sobre el diagnóstico de la AIJ, señale la respuesta CORRECTA:

- El diagnóstico es clínico y de exclusión.
- La presencia de ANA en un paciente con dolores articulares nos permite realizar el diagnóstico definitivo de AIJ.
- La punción articular tiene únicamente función diagnóstica.
- La prueba de imagen de elección para el estudio de las articulaciones sacroilíacas es la radiografía simple.
- El pGALS es una herramienta compleja de valoración del aparato locomotor orientada a especialistas.

## Caso clínico

### 22. ¿Cuál sería su actitud en este momento? Señale la respuesta CORRECTA:

- Realizar radiografía simple de rodillas, tobillos, pies y manos, puesto que podríamos encontrar alteraciones óseas y erosiones como consecuencia de la artritis.
- Recabar información acerca de los antecedentes oftalmológicos del paciente, por si fueran de interés para el proceso actual.
- Derivar a un centro hospitalario para tratamiento de artritis infecciosa.

- Pautar ibuprofeno a dosis antiinflamatorias como tratamiento sintomático y derivar a un centro especializado para completar el estudio e iniciar tratamiento de artritis inflamatoria.
- b y d.

### 23. Con los datos que disponemos, ¿cuál sería el DIAGNÓSTICO del paciente?

- AIJ oligoarticular.
- AIJ poliarticular FR negativo.
- AIJ relacionada con entesitis.
- AIJ psoriásica.
- AIJ sistémica.

### 24. Con este diagnóstico, se realiza bajo sedación artrocentesis de carpos y rodillas, obteniendo de estas líquido de características inflamatorias, y se procede a infiltración de corticoide intraarticular. Se inicia tratamiento con etanercept subcutáneo semanal. Señale la respuesta CORRECTA sobre el seguimiento que precisa el paciente:

- El objetivo en las revisiones clínicas es monitorizar la actividad y vigilar la aparición de complicaciones.
- Se realizarán controles oftalmológicos periódicos según las recomendaciones, en función del subtipo de AIJ, la edad de debut y el tiempo de evolución.
- En este paciente está recomendado administrar la vacuna antigripal estacional y están contraindicadas las vacunas de virus vivos.
- Es recomendable incentivar la realización de actividades deportivas desde el diagnóstico y en función de lo que el paciente tolere en cada momento.
- Todas son correctas.

# Juvenile idiopathic arthritis

C. Millán Longo\*, S. Murias Loza\*\*

\*Pediatric Rheumatology Unit. La Paz University Hospital. Madrid.

\*\*Clinical Management Area of Pediatrics. Central de Asturias University Hospital. Oviedo



## Abstract

*Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in childhood. It is defined as arthritis of unknown origin, lasting for at least 6 weeks and with onset before 16 years of age. The current classification identifies seven different categories. The most common clinical forms are oligoarthritis and rheumatoid factor-negative polyarthritis. The diagnosis of JIA requires the exclusion of other diseases. An accurate clinical history and a full physical examination are needed. The main complications are skeletal sequelae and anterior uveitis. Macrophage activation syndrome is the most severe complication of systemic JIA. Treatment should be individualized according to the subtype of JIA. Biologic drugs have significantly improved the prognosis of this disease.*

**Key words:** Juvenile Idiopathic Arthritis; Uveitis; Biological Agents.

**Palabras clave:** Artritis idiopática juvenil; Uveítis; Fármacos biológicos.

## Resumen

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia y se define como la artritis de etiología desconocida que comienza antes de los 16 años y que persiste durante, al menos, 6 semanas. Se identifican siete categorías, cada una de ellas con unos rasgos clínicos diferenciadores. Las formas clínicas más frecuentes son la oligoartritis y la poliartritis factor reumatoide negativo. El diagnóstico es de exclusión y se basa en una anamnesis y exploración física correctas. Las principales complicaciones son las secuelas esqueléticas y la uveítis anterior. El síndrome de activación macrofágica es la complicación más grave de la categoría sistémica de AIJ. El tratamiento debe ser individualizado en función del subtipo de AIJ. Los fármacos biológicos han mejorado significativamente el pronóstico de esta enfermedad.

## OBJECTIVES

- To understand the main etiological aspects and pathophysiologic mechanisms of the disease.
- To delve into the current classification and get to know the clinical and immunological characteristics of each category, as well as the differentiating features of each one of them.
- To carry out an adequate diagnostic approach to a patient with suspected inflammatory arthritis in the pediatric age.
- To recognize the principles of therapeutic management in a patient with juvenile idiopathic arthritis, as well as the generalities of the drugs used today.
- To be aware of the complications associated with the disease and the importance of follow-up and preventive activities, in order to improve the prognosis and quality of life of the patient.

## Introduction

**Juvenile idiopathic arthritis is the most frequent chronic rheumatic disease in childhood and groups a heterogeneous set of diseases.**

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in children and is defined as arthritis of unknown etiology that begins before the age of 16 years-old and persists for at least 6 weeks. The term JIA is an “umbrella” term that encompasses a heterogeneous group of diseases, both from a clinical, pathophysiological and immunological point of view<sup>(1-3)</sup>.

Since the first description of the disease by George Frederic Still in 1897<sup>(4)</sup>, and thanks to the knowledge

that has been progressively generated on the disease, it is known that JIA differs from chronic arthritis in adults and it can, therefore, be considered as a different entity, with the exception of the polyarticular forms of rheumatoid factor (RF) positive and enthesitis-related arthritis (ERA), similar to rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, respectively<sup>(1)</sup>.

The term juvenile idiopathic arthritis is the one coined since its proposal by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in 1995<sup>(5)</sup>, replacing the previously used “juvenile rheumatoid arthritis” of the American College of Rheumatology (ACR)<sup>(6)</sup> and “juvenile chronic arthritis” of the European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>(7)</sup>.

## Classification

**The current classification identifies seven categories of JIA.**

The ILAR classification, subsequently revised and accepted in Edmonton in 2001<sup>(8)</sup>, is currently in force (Table I) and is used for both clinical and research purposes. This classification identifies seven categories of JIA, mutually exclusive, according to clinical and immunological criteria during the first 6 months of disease. It is worth mentioning that this classification has been under review since 2019<sup>(9)</sup> and modifications are expected soon.

## Epidemiology

**The population frequency of JIA is variable and the most frequent subtypes are oligoarthritis and RF negative polyarthritis.**

The incidence and prevalence of JIA are variable, due to environmental, genetic and social differences between the different populations, with a significant underdiagnosis of the disease in developing countries<sup>(2)</sup>.

Globally, an incidence is estimated between 1.6-23/100,000 children under 16 years of age and a prevalence between 3.8-400/100,000 children under 16 years of age<sup>(10)</sup>. In general, it is more frequent in girls than in boys (2:1), with exceptions, and the age of presentation is variable<sup>(11)</sup>. Among the different categories of JIA, the most frequent are oligoarthritis and RF negative polyarthritis, while psoriatic arthritis and RF positive polyarthritis are the least frequent<sup>(1)</sup>. Table II summarizes the epidemiological characteristics of the different categories.

## Etiopathogenesis<sup>(1,2)</sup>

**A multifactorial etiology of JIA is proposed. The systemic category is the one that differs pathophysiologically most from the others as it is an autoinflammatory disease.**

The etiopathogenic mechanisms of JIA are not fully understood. The implication of genetic and environmental factors in the deregulation of the immune system is considered, although the variety of clinical forms suggests the

**Table I. Classification of JIA according to ILAR criteria (Edmonton 2001)<sup>(8)</sup>**

### Systemic arthritis

Arthritis in 1 or more joints, coincident with or preceded by fever for at least 2 weeks, observed daily for at least 3 days, with 1 or more of the following:

1. Evanescent erythematous rash
2. Adenopathies
3. Hepatomegaly and/or splenomegaly
4. Serositis

Exclusion criteria: a, b, c, d

### Oligoarthritis

Arthritis in 1-4 joints in the first 6 months of illness. Subcategories:

1. Persistent oligoarthritis: no more than 4 joints affected in later progression
2. Extended oligoarthritis: more than 4 joints affected after the first 6 months

Exclusion criteria: a, b, c, d, e

### RF negative polyarthritis

Arthritis in 5 or more joints during the first 6 months of disease, with a negative RF (IgM) test

Exclusion criteria: a, b, c, d, e

### RF positive polyarthritis

Arthritis in 5 or more joints during the first 6 months of disease, with 2 or more positive RF (IgM) tests, at least 3 months apart

Exclusion criteria: a, b, c, e

### Enthesitis-related arthritis

Arthritis and enthesitis or arthritis or enthesitis, and at least, 2 of the following:

1. Pain on palpation of sacroiliac joints or lumbosacral inflammatory pain
2. HLA-B27 positive
3. Onset in male > 6 years-old
4. Acute anterior uveitis (symptomatic)
5. History of AS, ERA, SI associated with IBD, Reiter's syndrome or AAU in a first-degree relative

Exclusion criteria: a, d, e

### Psoriatic arthritis

Arthritis and psoriasis or arthritis and, at least, 2 of the following:

1. Dactylitis
2. Nail dimpling or onycholysis
3. Psoriasis in a first-degree relative

Exclusion criteria: b, c, d, e

### Undifferentiated arthritis

Arthritis that does not meet criteria for any category or meets criteria for 2 or more categories

### Exclusion criteria:

- a. Psoriasis or history of psoriasis in the patient or in a first-degree relative
- b. Arthritis beginning after 6 years of age in an HLA-B27 positive male
- c. AS, ERA, SI associated with IBD, Reiter syndrome, UAA or history of it in the patient or in a first-degree relative
- d. RF in 2 determinations at least 3 months apart
- e. Presence of systemic JIA in the patient

*JIA: juvenile idiopathic arthritis; ERA: enthesitis-related arthritis; AS: ankylosing spondylitis; IBD: inflammatory bowel disease; RF: rheumatoid factor; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; SI: sacroiliitis; AAU: acute anterior uveitis.*

Table II. Epidemiological characteristics of the different ILAR categories of JIA<sup>(1,11)</sup>

	Frequency	Gender	Age
Systemic	5-15%	F = M	Any age
Oligoarthritis	30-60%	F >>> M	Early childhood (peak 2-4 years)
RF negative polyarthritis	20-25%	F >> M	Biphasic distribution (2-4 years and 6-12 years)
RF positive polyarthritis	2-5%	F >> M	Late childhood or adolescence
Enthesitis-related arthritis	10-15%	M >> F	Late childhood or adolescence
Psoriatic	5-10%	F > M	Biphasic distribution (2-4 years and 9-11 years)
Undifferentiated	10-20%	-	

*JIA: juvenile idiopathic arthritis; F: female; RF: rheumatoid factor; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; M: male.*

presence of different underlying pathogenic mechanisms.

Regarding the genetic basis of JIA, the RF negative oligoarthritis and polyarthritis categories have been the most studied, finding an association with the *HLA-DRB1\*08*, *HLA-DRB\*11* and *HLA-DRB\*13* alleles. Positive RF polyarthritis, as well as adult rheumatoid arthritis, have been associated with the *HLA-DRB1\*04* allele. As for the other categories, enthesitis-related arthritis has been associated with the *HLA-B27* allele, and psoriatic arthritis with the IL-23 receptor gene (*IL-23R*). The genetics of systemic JIA is less well known, although there seems to be an association with the *HLA-DRB1\*11* allele.

The JIA category that differs pathophysiologically most from the others is systemic. In this, it is the primary or innate immunity that is abnormal, unlike the other forms of JIA, in which the secondary or adaptive immunity is responsible. Thus, systemic JIA is considered an autoinflammatory disease and is mediated by proinflammatory cytokines and there is no production of autoantibodies, while the other forms of JIA are autoimmune diseases.

Regarding the mechanisms of the inflammatory response, both mediators and perpetrators of the same, it is

worth noting the involvement of dendritic cells, NK cells and macrophages, as well as CD4+ and CD8+ T lymphocytes, B lymphocytes and plasma cells. All of them accumulate and infiltrate the synovial tissue, where proinflammatory cytokines act, such as tumor necrosis factor (TNF), interferon-γ (IFN-γ) and IL-17, among others. B lymphocytes are also the producers of autoantibodies that play a fundamental role in various forms of JIA: RF and antinuclear antibodies (ANA). It is important to note that the presence of ANA is increasingly considered a differentiating criterion for the different forms of JIA.

### Clinical manifestations

**Arthritis is the common manifestation of most clinical forms of JIA. Each category presents differentiating clinical characteristics.**

Arthritis is the common symptom of most subtypes of JIA<sup>(12)</sup> and manifests as swelling and/or joint limitation, which is more evident in the last degrees of mobility and in extension. It can present with local increase in temperature, although without erythema of the adjacent skin, and pain is variable, generally of mild or moderate intensity. Stiffness

in the morning and after rest is one of the most characteristic clinical manifestations, it can condition gait disturbance or limp and improves with physical activity and throughout the day.

In addition to arthritis, **tenosynovitis, enthesitis and dactylitis** are other joint manifestations of JIA<sup>(1)</sup>:

- **Tenosynovitis:** inflammation of the tendon sheaths (Fig. 1). It is frequent and is usually accompanied by arthritis of the adjacent joints. The most frequent locations are the extensor apparatus of the dorsum of the hand and dorsum of the foot and the posterior tibial and peroneal tendons.
- **Enthesitis:** inflammation of the entheses, that is, the place of insertion of ligaments, tendons and fasciae in the bone. The most frequent locations of enthesitis in JIA are: the insertion of the patellar ligament in the patella and tibial tuberosity, the insertion of the Achilles tendon in the calcaneus (Fig. 2) and the insertion of the plantar fascia in the calcaneus, base of the fifth metatarsal and heads of the first through fifth metatarsals.



Figure 1. Carpal arthritis with extensor sheath tenosynovitis. Arthritis of the second and fourth proximal interphalangeal and metacarpophalangeal joints is also observed.



Figure 2. Right Achilles enthesitis.

- *Dactylitis*: uniform swelling of an entire finger, secondary to inflammation of the tendinous apparatus and periarticular soft tissues, resulting in the characteristic “sausage finger” appearance. Occasionally, the finger presents a fusiform swelling, more pronounced at the base of the finger and the proximal interphalangeal joint.

**Systemic symptoms** such as fever, asthenia, weight loss and anorexia are common in systemic JIA and may be present in the polyarticular form<sup>(12)</sup>.

Given the variability that exists between the different clinical forms of JIA, the characteristic features of each of them will be presented separately below<sup>(1-3)</sup>.

### Oligoarthritis

It is the most common subtype of JIA and usually occurs in girls under 6 years of age. It is characterized by asymmetric arthritis of large joints, with main involvement of the lower limbs. The most commonly involved joints are: the knee and the ankle, but monoarticular presentation is not uncommon at onset. It is called persistent oligoarthritis

if after the first 6 months it affects a maximum of four joints, and extended oligoarthritis if the number of affected joints rises to five or more after the same period of time, decreasing the probability of entering long-term remission.

Acute phase reactants (APR) are usually normal or slightly elevated, and up to 70% of patients have positive ANAs at low titers. Approximately one third of patients develop chronic anterior uveitis (CAU), which is typically asymptomatic, hence, regular ophthalmological check-ups are recommended<sup>(13)</sup> (Table III) for early diagnosis and treatment and thus avoid secondary complications (synechia, band keratopathy, cataracts, macular edema and glaucoma).

### RF negative polyarthritis

It is a heterogeneous category in which two main clinical forms are identified:

1. Early-onset asymmetric arthritis before 6 years of age and predominantly in girls, ANA positive and with increased risk of CAU. It is equivalent to oligoarticular JIA, but with a greater number of affected joints.

2. Symmetrical arthritis of large and small joints beginning at school age, without predominance of sex, negative ANA and with elevated APR. It is the subtype equivalent to seronegative rheumatoid arthritis in adults.

In addition, in a small group of patients, a “dry synovitis” can be identified, a form of polyarthritis with little joint swelling, but associated with significant stiffness and limitation, joint contractures and deformities and with a worse response to treatment.

Patients who associate greater systemic inflammation, with asthenia, elevated APR and anemia, frequently present growth retardation, which tends to normalize after the start of treatment and control of the disease.

### RF positive polyarthritis

It represents less than 5% of patients with JIA. It typically presents in adolescent girls and is characterized by symmetrical polyarthritis of small joints, especially in the hands, elevated APR, and the presence of anti-citrullinated peptide antibodies. The clinical presentation and prognosis are similar to adult rheumatoid arthritis and, in the same way, it can evolve into a destructive arthritis.

### Enthesitis-related arthritis

It mainly affects males of school age or adolescents, and 50-90% are HLA-B27 positive. It is usually an asymmetric and oligoarticular arthritis, especially of the lower limbs. Hip and tarsal involvement is characteristic, uncommon in other forms of JIA, so arthritis in these locations should guide us towards this diagnosis. Unlike ankylosing spondylitis in adults, arthritis in children is usually initially peripheral and axial involvement in the form of sacroiliitis usually develops later in the course of the disease.

Enthesitis is a diagnostic criterion for ERA and the distinctive clinical manifestation compared to other subtypes of JIA. Given that the most affected entheses are the insertions of the patellar ligament, the Achilles tendon and the plantar fascia, a differential diagnosis should be made with osteochondrosis of these locations, that is, Osgood-Schlatter disease (tibial tube-

**Table III. Recommended frequency of ophthalmological check-ups in patients with JIA without a history of uveitis<sup>(13)</sup>**

JIA Category	ANA	Age at diagnosis (years)	Disease duration (years)	Risk	Frequency of ophthalmological check-ups (months)
Oligoarthritis or polyarthritis	+	≤ 6	≤ 4	High	3
	+	≤ 6	> 4	Moderate	6
	+	≤ 6	> 7	Low	12
	+	> 6	≤ 4	Moderate	6
	+	> 6	> 4	Low	12
	-	≤ 6	≤ 4	Moderate	6
	-	≤ 6	> 4	Low	12
	-	> 6	NA	Low	12
Systemic	NA	NA	NA	Low	12

– These recommendations should apply from childhood to adolescence  
 – In case of active uveitis or history of uveitis in the past, the controls must be followed according to the recommendations of the Ophthalmology service

JIA: juvenile idiopathic arthritis; ANA: antinuclear antibodies; NA: not applicable.

**Table IV. New diagnostic criteria for systemic JIA<sup>(9)</sup>**

**Fever of unknown origin** (excluding infectious, neoplastic, autoimmune, or monogenic autoinflammatory diseases) documented daily ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$  once daily and falling to  $\leq 37^{\circ}\text{C}$  between fever spikes) for at least 3 consecutive days and recurring for at least 2 weeks, associated with **2 major criteria** or **1 major and 2 minor criteria**.

Major criteria:

1. Evanescent erythematous rash
2. Arthritis

Minor criteria:

1. Lymphadenopathy and/or hepatomegaly and/or splenomegaly
2. Serositis
3. Arthralgias of  $\geq 2$  weeks duration (in the absence of arthritis)
4. Leukocytosis ( $\geq 15,000/\text{mm}^3$ ) with neutrophilia

*JIA: juvenile idiopathic arthritis.*

**Table V. Diagnostic criteria for MAS in systemic JIA<sup>(14)</sup>**

Ferritin  $> 684 \text{ ng/mL}$  +  $\geq 2$  of the following:

- Platelets  $\leq 181 \times 10^9/\text{L}$
- AST  $> 48 \text{ IU/L}$
- Triglycerides  $> 156 \text{ mg/dL}$
- Fibrinogen  $\leq 360 \text{ mg/dL}$

And the laboratory abnormalities cannot be justified in any other way by the clinical situation of the patient, such as, for example: autoimmune thrombocytopenia, infectious hepatitis, visceral leishmaniasis or familial hyperlipidemia

*JIA: juvenile idiopathic arthritis; AST: aspartate aminotransferase; MAS: macrophage activation syndrome.*

rosity), the syndrome Sinding-Larsen-Johansson (inferior pole of the patella) and Sever's disease (calcaneus).

ERA category is also associated with anterior uveitis, although in this case it is acute and symptomatic, with red eye, pain and photophobia, it occurs in outbreaks and is associated with fewer ocular complications than CAU.

### Psoriatic arthritis

It is a heterogeneous and not well-defined category in which two different groups of patients are distinguished:

1. JIA-like oligoarticular presentation, with early-onset asymmetric oligoarthritis, positive ANA and associated with CAU.
2. Presentation similar to ERA and adult psoriatic arthritis, with enthesitis, axial involvement and positive HLA-B27. These patients are usually excluded from this category of JIA due to the ILAR classification exclusion criteria and are usually categorized as undifferentiated arthritis.

A typical feature of psoriatic JIA is the presence of dactylitis, as well as involvement of the distal interphalangeal joints.

### Systemic

It is the subtype that differs most from the rest, since, as previously mentioned, it is an autoinflammatory disease and not an autoimmune one. It

affects males and females equally and can manifest at any age.

The arthritis is usually symmetrical and polyarticular, although it is not always present initially, which can make diagnosis difficult. Fever typically presents in evening peaks of high fever, associated with: affectation of the general state, myalgias, abdominal pain and a rash which is typically salmon-pink, macular, located on the trunk and root of limbs and evanescent. Other accompanying manifestations are: serositis, adenopathies and hepato-splenomegaly, as in other autoinflammatory processes. In the blood analysis the following can be observed: anemia, leukocytosis with neutrophilia, thrombocytosis and elevation of APR, ferritin, transaminases and D-dimer. Autoantibodies are not detected. 50% of cases evolve to a persistent polyarticular form, difficult to control and with a worse prognosis.

It is important to note that, in the new classification proposal of 2019<sup>(9)</sup>, which is still under study, arthritis is no longer a mandatory criterion for diagnosis, so we could diagnose a patient with systemic JIA in the absence of it (Table IV).

**Macrophage activation syndrome (MAS)** is the most serious complication of systemic JIA<sup>(14)</sup>. It occurs in 10-15% of patients, although in almost half of the cases it can present subclinically, and can develop both at the beginning of the disease and during its subsequent evolution. Mortality is high (8-20%), so it must be detected and treated early. Clinically, it is characterized by a rapid worsening of the patient secondary to a state of hyperinflammation ("cytokine

**Table VI. Main complications of JIA**

1. Slow growth velocity
2. Skeletal abnormalities:
  - Local growth alteration
  - Limb length discrepancy
  - Valgus deformity of the knees
  - Micrognathia, retrognathia, facial asymmetry, malocclusion (if TMJ involvement)
3. Atlantoaxial subluxation (if cervical spine involvement)
4. Acute anterior uveitis
5. Chronic anterior uveitis
6. MAS (exclusive of the systemic category)

*JIA: juvenile idiopathic arthritis; TMJ: temporomandibular joint; MAS: macrophage activation syndrome.*

storm”) with: continuous fever, hepatosplenomegaly and variable involvement of the central nervous system, associated with characteristic laboratory abnormalities. Table V shows its diagnostic criteria.

Table VI summarizes the main complications of JIA.

## Diagnosis

**An exhaustive history taking and a full physical examination are essential, as well as the performance of specific complementary tests according to the diagnostic suspicion.**

JIA is a diagnosis of exclusion<sup>(3)</sup>, hence, it is necessary to rule out other causes of arthritis<sup>(3,15-17)</sup>. Important issues regarding the history, physical examination, and additional tests when diagnosing JIA are detailed below.

In the **clinical history** it is necessary to inquire about the following aspects:

- Duration of symptoms: the diagnosis of JIA requires a minimum period of 6 weeks of arthritis.
- Characteristics of the pain: inflammatory rhythm (stiffness in the morning and after rest, with improvement after physical activity) versus mechanical rhythm and predominance of stiffness versus pain in other pathologies (important for the differential diagnosis of infectious arthritis).
- Characterization of joint involvement: number of affected joints, location (symmetric or asymmetric, perypheral or axial).
- Extra-articular symptoms: systemic (fever, affected general condition), cutaneous (exanthema, skin lesions; Fig. 3), gastrointestinal (abdominal pain, altered bowel movements) or ocular (pain, red eye, photophobia, decreased visual acuity).
- Family history of arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, uveitis, or other autoimmune diseases.

Regarding the **physical examination**, it is necessary to carry out both a general physical examination and a complete musculoskeletal examination:

- **General physical exam:** rashes, skin lesions, nail pits suggestive of psoriasis, lymphadenopathy, and visceromegaly must be looked for.



Figure 3. Psoriasis.

- **Locomotor system:** the examination must be carried out in an orderly and systematic manner, beginning by observing the patient’s spontaneous attitude, assessing anti-algic postures and gait. Remember that arthritis is defined as swelling and/or joint limitation due to pain and that deep joints, such as the shoulder, hip and sacroiliac joints, do not show swelling. We can also find: tenosynovitis, dactylitis or enthesitis. In cases of long-standing arthritis, there may be muscle hypotrophies secondary to less use of the affected limb (Fig. 4). In addition, since sustained inflammation leads to greater vascularization of the area, dysmetria



Figure 4. Arthritis of the knee with a flexed attitude (impossibility of full extension), of the right ankle and tarsus, associated with hypotrophy of the right gastrocnemius.

may develop due to the temporary increase in growth rate during the active inflammatory process in favor of the affected limb. pGALS is a tool for assessing the musculoskeletal system aimed at the general pediatrician and that allows the rapid and simple detection of skeletal alterations that can indicate the existence of a rheumatic disease<sup>(18)</sup>.

**Complementary tests** must be carried out in a targeted manner and based on a compatible history and physical examination:

- **Laboratory studies:** blood tests (complete blood count, basic biochemistry with liver and kidney function, CRP, ESR, ANA, RF, HLA-B27), serologies of common pathogens (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, parvovirus B19), Mantoux or other tests of screening for tuberculosis and urinalysis.
- **Joint ultrasound:** it is the most accessible and preferred technique to detect joint effusion or synovial hypertrophy (Fig. 5).
- **X-ray:** not commonly used in the pediatric age, although useful to quantify chronic damage (decreased joint space, erosions) and to rule out other processes (neoplasms, fractures and other traumatological processes).
- **Magnetic resonance imaging:** it is the most sensitive technique to detect joint effusion, study the car-



Figure 5. Ultrasound image of hip arthritis.

tilage and periarticular soft tissues (tendons, ligaments), while ruling out other processes, although it is less frequently used due to: its high cost, difficult access in some centers and the need for sedation in smaller patients. However, it is especially indicated to evaluate the temporomandibular joint (TMJ), the cervical spine and the sacroiliac joints<sup>(1)</sup>.

- **Joint fluid study<sup>(17)</sup>:** through arthrocentesis, a yellowish, turbid, slightly viscous liquid is obtained (Fig. 6), and with an intermediate cellularity, whose culture is sterile.

## Treatment

**The goal of treatment is to achieve short- and long-term clinical remission and, for this, biological drugs have played a key role in recent years.**

Treatment should be individualized based on the JIA subtype, presentation, and clinical course of the disease. The main objective is to achieve clinical inactivity, tackling inflammation and controlling symptoms, with the secondary objective of maintaining long-term remission, to achieve normal growth and development, avoid sequelae and enjoy a quality of life similar to that of the general healthy population<sup>(19)</sup>.

The different scientific societies have developed therapeutic guidelines<sup>(20,21)</sup>; in general, proposing a staggered pattern of treatment. However, in recent

years, a treat-to-target strategy is usually followed, which consists of quickly seeking control of the disease by using the drugs that are necessary according to the degree of involvement<sup>(2,19)</sup>. To assess activity and prospectively monitor the disease, the most widely used activity index is the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)<sup>(22)</sup>.

### Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

They are used as symptomatic treatment. They do not modify the course of the disease or control inflammation in the long term.

### Glucocorticoids (GC)

Intra-articular GCs are usually used, alone or in combination with other treatments, depending on the number and type of affected joints. Sometimes, the use of oral GC is recommended as bridging therapy until clinical control is achieved in cases of moderate or high activity and depending on the type of involvement. Preferably, their employment should be limited to the shortest possible time.

### Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

The most widely used is methotrexate (MTX), a folic acid antagonist, which can be administered both orally and subcutaneously. Its maximum therapeutic effect may take 6-8 weeks. Its main side effects are digestive intolerance and hypertransaminasemia, which is usually mild and transient when the dose is decreased.

### Biological agents

They have revolutionized the treatment of JIA since the beginning of the 21st century. In general, they are well tolerated and their safety profiles are favorable. They can be used as monotherapy or in combination with other treatments, usually MTX.

The main biological drugs used are: tumor necrosis factor alpha antagonists (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab), IL-1 antagonists (anakinra, canakinumab), IL-6 antagonist (tocilizumab) and T-lymphocyte antagonist (abatacept).

### Janus kinase inhibitors (JAK inhibitors)

They are under investigation as a treatment for JIA, either in monotherapy or associated with other drugs.

### Follow-up

**Regular follow-up is necessary to monitor clinical activity, detect complications and adjust treatment individually, according to evolution.**

JIA is a chronic disease with a variable clinical course that can alternate periods of remission with periods of active inflammation<sup>(3)</sup>. Factors associated with a worse prognosis are: polyarticular presentation, involvement of the carpus, hip or ankle, and the presence of RF. Regarding uveitis associated with JIA, the patients with the highest risk of suffering from this complication are those under 6 years of age with positive



Figure 6. Joint fluid obtained from knee arthrocentesis.

ANA and during the first 4 years of the disease<sup>(2)</sup>.

Periodic follow-up is necessary to monitor clinical activity and treatment<sup>(3)</sup>:

- **Clinic appointments:** are performed every 3-4 months. The objective is to evaluate activity and monitor the appearance of complications: dysmetria after asymmetric arthritis of the lower extremities, requiring the use of lifts in the shorter limb, which is usually partially or totally corrected over time; short stature secondary to persistent inflammation and prolonged use of GC and alterations in mandibular development secondary to TMJ arthritis.
- **Analytical tests:** they are performed every 3-4 months in patients receiving pharmacological treatment, to monitor full blood count, liver and kidney function, and APR.
- **Ophthalmological check-ups<sup>(13)</sup>:** in patients with no history of uveitis, the periodicity of check-ups is determined by the subtype of JIA, the age of onset and the duration of disease. In patients with active or previous uveitis, check-ups will be carried out as indicated by the Ophthalmology service depending on the degree of activity, to adjust treatment and ensure good control of uveitis with the least possible toxicity.

Regarding preventive activities and healthy lifestyle habits recommended in patients with JIA<sup>(3)</sup>:

- **Diet and supplements:** a healthy and balanced diet is recommended, just as in the rest of the child population, since there is no evidence that restrictions or modifications of dietary guidelines provide benefits in patients with JIA. Folic acid supplementation is recommended if they receive treatment with MTX and calcium and vitamin D supplementation if they receive GC at high doses and for a long time.
- **Physical activity:** limitation of physical exercise is not necessary. In the episodes of active arthritis, pain and stiffness improve with activity and in periods of remission it is equally beneficial and recommended so as to stimulate the recovery of muscle mass.

- **Vaccinations<sup>(23)</sup>:** live attenuated virus vaccines are contraindicated in patients receiving treatment with GC, immunomodulators or biologicals. On the other hand, the administration of the hepatitis A vaccine is recommended in those receiving MTX or tocilizumab, the quadrivalent ACWY meningococcal vaccine in adolescence, and the meningococcal B and seasonal flu vaccine in all cases.

### Role of the Primary Care pediatrician

- The action of the Primary Care pediatrician is essential when it comes to suspecting and recognizing the disease, since early diagnosis and treatment improve the prognosis and reduce the risk of complications and sequelae.
- Upon suspicion of JIA, it is indicated to start symptomatic treatment with NSAIDs at anti-inflammatory doses until the patient is evaluated by a pediatric rheumatologist.
- Early referral to a center specialized in Pediatric Rheumatology is recommended to complete the evaluation and confirm the diagnosis as soon as possible.
- The Primary Care pediatrician, in coordination with the specialist rheumatologist, plays a fundamental role in the follow-up of patients with JIA, for screening and detection of possible complications derived from the disease or from the treatments used.
- The update of the vaccination calendar, as well as the administration of the rest of the vaccines recommended in each case, is key in the patient with JIA. Likewise, it is necessary to be aware that live attenuated virus vaccines are contraindicated in some patients and depending on the treatments received.
- It is necessary to plan and carry out centralized preventive and health promotion activities from Primary Care (healthy diet recommendations, physical exercise) that allow to improve the prognosis and quality of life of patients with JIA.

### Conflict of interest

There is no conflict of interest in the elaboration of the manuscript. Declaration of interests: none.

### Bibliography

The asterisks show the interest of the article in the opinion of the authors.

- 1.\*\*\* Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge R, Mellins E. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- 2.\*\*\* Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8: 5.
- 3.\*\* Murias Loza S, Udaondo Gascón C. *Artritis Idiopática Juvenil*. In: García JJ, Cruz O, Mintegi S, Moreno JM. *M. Cruz Manual de Pediatría*. Madrid: Editorial Ergon; 2020. p. 1348-52.
4. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans*. 1897; 80: 47-60.
5. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1566-9.
6. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1972; 23: 712-9.
7. European League Against Rheumatism: EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature and Classification of Arthritis in Children. *National Zeitung AG*. 1977.
- 8.\*\*\* Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390-2.
- 9.\*\*\* Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019; 46: 190-7.
10. 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.
- 11.\*\* Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767-778.
12. Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59: 301-27.
- 13.\*\*\* Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology; Section

- on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117: 1843-5.
- 14.\*\*\* Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 566-76.
  15. Prabhu AS, Balan S. Approach to a Child with Monoarthritis. *Indian J Pediatr*. 2010; 77: 997-1004.
  16. Singh S, Mehra S. Approach to Polyarthriti. *Indian J Pediatr*. 2010; 77: 1005-10.
  17. Fernández Fraga P, Murias Loza S. Diagnóstico diferencial de las inflamaciones articulares. *Pediatr Integral*. 2017; XXI: 154-9.
  - 18.\*\* Foster HE, Jandial S. pGALS - paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11: 44.
  - 19.\*\* 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.
  20. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt ES, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 465-82.
  21. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, 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.
  22. Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73: 1966-75.
  - 23.\*\* Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. In: Manual de vacunas de la AEP (last update: February 2022).
- Recent and updated review on JIA, which addresses the different aspects of the disease in an excellent way.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390-2.
- Article presenting the currently valid classification of JIA, with the diagnostic criteria for each category.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019; 46: 190-7.
- Article on the new classification that has been proposed for JIA and that is currently under study and validation.
- Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117: 1843-5.
- Article presenting review recommendations for JIA-associated uveitis.
- Foster HE, Jandial S. pGALS - pediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11:44.
- Article that explains the examination of the musculoskeletal system in a systematic and simple way.

### Recommended bibliography

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge R, Mellins E. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- International reference book of Pediatric Rheumatology. It addresses extensively and in detail, rheumatic diseases in the pediatric age.
- Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8:5.

## Clinical case

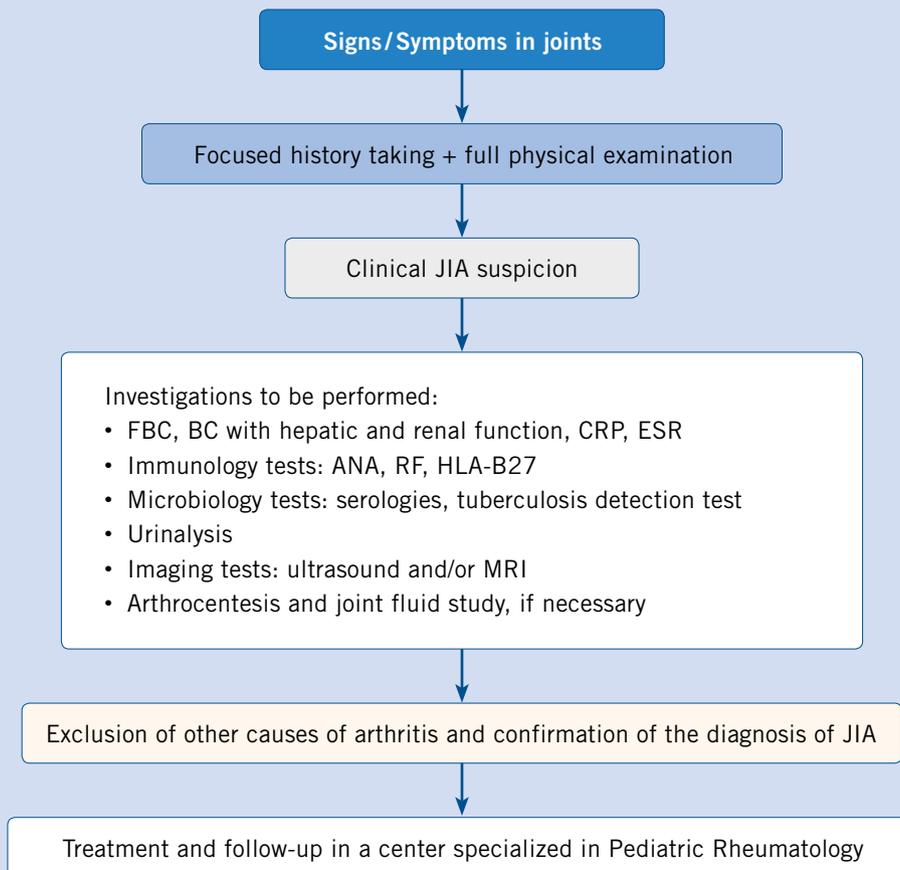
A 5-year 8-month-old boy presented with swelling and pain in both knees, as well as pain in the fingers of 5 weeks' duration. He reports predominantly morning pain with joint stiffness and limp, which improves throughout the day. He did not refer previous infectious processes or digestive symptoms or skin lesions. Afebrile at all times. Parents report that he has been stagnant in weight lately. The patient continues to perform his daily activities, although sometimes limited by pain. As for his personal history, he is being monitored by a private ophthalmologist. He has no family history of interest.

Examination revealed significant swelling of both knees, with a flexed attitude of the right knee and impossibility for full extension, with painful limitation of flexion. He

also presented mild swelling of both wrists with pain and limitation of flexion-extension, as well as involvement of the first metacarpophalangeal and second and fourth proximal interphalangeal joints of the right hand. Significant hypotrophy of both quadriceps is identified. Rest of the general physical examination is without any noteworthy findings. Anthropometry at diagnosis: weight at the 21<sup>st</sup> centile, height at the 65<sup>th</sup> centile.

Joint ultrasound confirmed the presence of joint effusion in both knees and significant synovial hypertrophy, predominantly in the right knee. The blood test shows a slight elevation of APR with: ESR: 42 mm/h (0-20 mm/h); CRP: 15 mg/L (0-5 mg/L); and immunological study with positive ANA: 1/160, and negative RF and HLA-B27.

## Algorithm of the steps to follow when JIA is suspected in pediatric patients



*JIA: juvenile idiopathic arthritis; ANA: antinuclear antibodies; BC: biochemistry; CMV: cytomegalovirus; RF: rheumatoid factor; FBC: full blood count; HLA-B27: human leukocyte antigen B27; CRP: C-reactive protein; MRI: magnetic resonance; EBV: Epstein-Barr virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; ESR: erythrocyte sedimentation rate.*



## Accreditation quiz

*The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) and [www.pediatricintegral.es](http://www.pediatricintegral.es). To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.*



# Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

In order to obtain certification by the Spanish “formación continuada” national health system for health professionals, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the “on-line” quiz.

## Juvenile idiopathic arthritis

17. Mark the **INCORRECT** answer:

- The oligoarticular and polyarticular RF negative categories are the most frequent clinical forms.
- We can find elevated APR in some forms of JIA.
- Knee and ankle are the most frequently affected joints.
- ANA positive patients are at increased risk of developing symptomatic anterior uveitis.
- Arthritis of the hip and ankle are suggestive of arthritis related enthesitis.

18. **DACTYLITIS** suggests the presence of:

- JIA related to enthesitis.
- Oligoarticular JIA.
- Polyarticular FR positive JIA.
- Polyarticular FR negative JIA.
- Psoriatic JIA.

19. Regarding systemic JIA, indicate the **INCORRECT** answer:

- Systemic JIA is an autoinflammatory disease and, as such, has distinctive pathophysiological and clinical characteristics.
- The presence of arthritis is mandatory for the diagnosis.
- Cases that evolve into a polyarticular form have a worse prognosis.
- It can occur equally in both girls and boys.
- Macrophage activation syndrome is its most serious complication.

20. Tick the **INCORRECT** answer on enthesitis in childhood:

- It is more common in males.
- It is the diagnostic criterion for ERA and the distinctive clinical

manifestation compared to other JIA subtypes.

- It raises the differential diagnosis with the most frequent forms of osteochondrosis in the pediatric age.
- It is most often associated with axial involvement (sacroiliitis) than peripheral joint involvement.
- It is the inflammation of the place of insertion of ligaments, tendons and fasciae on the bone.

21. Regarding the diagnosis of JIA, mark the **CORRECT** answer:

- The diagnosis is clinical and made by exclusion.
- The presence of ANA in a patient with joint pain allows to perform the definitive diagnosis of JIA.
- Joint puncture only has diagnostic purpose.
- The imaging test of choice for the study of sacroiliac joints is X-ray.
- pGALS is a complex assessment tool for the musculoskeletal system aimed for specialists.

## Clinical case

22. What would be your attitude with this patient? Tick the **CORRECT** answer:

- To perform X-rays of the knees, ankles, hands and feet, since we could find bone abnormalities and erosions as a result of arthritis.
- Gather information about the ophthalmological history of the patient, in case they were of interest for the current process.
- Refer to the hospital for treatment of infectious arthritis.

d. Prescribe ibuprofen at an anti-inflammatory dose as symptomatic treatment and refer to a specialized center to complete the study and start treatment for inflammatory arthritis.

e. b and d.

23. With the available data, what would be the patient's **DIAGNOSIS**?

- Oligoarticular JIA.
- Polyarticular RF negative JIA.
- Enthesitis related JIA.
- Psoriatic JIA.
- Systemic JIA.

24. With this diagnosis, arthrocentesis of the carpus and knees is performed under sedation, obtaining from these fluid with inflammatory characteristics, and intra-articular corticosteroid is infiltrated. Treatment with weekly subcutaneous etanercept is commenced. Mark the **CORRECT** answer about the follow-up that the patient requires:

- The objective in the clinic appointments is to monitor the disease's activity and watch for complications.
- Periodic ophthalmological controls will be carried out according to the recommendations, depending on the subtype of JIA, the age of onset and the length of time of progression.
- The administration of seasonal influenza vaccine is recommended in this patient and live virus vaccines are contraindicated.
- It is advisable to encourage the performance of physical activity from the diagnosis and depending on what the patient tolerates in every moment
- All of the above are correct.

# Púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis

J. Antón López\*, S. Carriquí Arenas\*\*

\*Jefe de sección de Reumatología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Profesor asociado. Universitat de Barcelona. \*\*Sección de Reumatología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona



## Resumen

La vasculitis es una inflamación de la pared de los vasos sanguíneos. Las vasculitis pediátricas engloban un grupo heterogéneo de enfermedades. En Ankara 2008, con el consenso de EULAR/PRINTO/PRES, se validaron criterios clasificatorios pediátricos para intentar agruparlas.

La incidencia en edad pediátrica es baja, a excepción de la vasculitis por IgA (VIgA) y la enfermedad de Kawasaki (EK). La prueba diagnóstica considerada *gold estándar* es la anatomía patológica, aunque en la VIgA y la EK, al diagnóstico se llega mediante criterios clínicos. Existen hallazgos clínicos y analíticos que deben hacernos sospechar vasculitis, como pueden ser: fiebre prolongada de origen desconocido, lesiones cutáneas sugestivas, elevación de parámetros inflamatorios, etc.

La VIgA es la vasculitis pediátrica más común. Afecta principalmente a piel, intestino y riñón, siendo la afectación renal el principal factor de morbimortalidad a largo plazo. Su curso es autolimitado y el tratamiento es conservador.

La EK es la segunda vasculitis más frecuente tras la VIgA. El curso es autolimitado, puede producir complicaciones graves, siendo la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia en países desarrollados.

El tratamiento de elección son las inmunoglobulinas (IVIG), cuya administración dentro de los 10 primeros días disminuye de forma significativa el riesgo de complicaciones cardíacas.

## Abstract

*Vasculitis is an inflammation of the blood vessel wall. Pediatric vasculitis encompass a heterogeneous group of diseases. In Ankara 2008, with the consensus of EULAR/PRINTO/PRES, pediatric classification criteria were validated in order to group them. Its incidence is low in children with the exception of IgA vasculitis (VIgA) and Kawasaki disease (KD). Pathological anatomy is considered the gold standard diagnostic test, although in VIgA and KD the diagnosis is reached by means of clinical criteria. There are clinical and analytical findings that should raise suspicion of vasculitis, such as prolonged fever of unknown origin, suggestive skin lesions, elevated inflammatory parameters...*

*VIgA is the most common pediatric vasculitis. It mainly affects the skin, bowels and kidneys. The renal involvement is the main factor in long-term morbidity and mortality. Its course is self-limited and treatment is conservative.*

*KD is the second most common vasculitis after VIgA. Its course is self-limited and can generate serious complications. In developed countries it is the first cause of acquired cardiac disease in childhood. Immunoglobulin (IVIG) is the mainstay treatment, as its administration within the first 10 days significantly reduces the risk of cardiac complications.*

**Palabras clave:** Vasculitis pediátricas; Vasculitis IgA; Nefritis por IgA; Enfermedad de Kawasaki; Vasculitis monogénicas.

**Key words:** *Pediatric vasculitis; IgA vasculitis; IgA nephritis; Kawasaki disease; Monogenic vasculitis.*

## OBJETIVOS

- Conocer la clasificación general de las vasculitis pediátricas y cuándo sospecharlas.
- Saber que la vasculitis por IgA y la enfermedad de Kawasaki son las 2 vasculitis más frecuentes en la infancia, cuyo curso es autolimitado.
- Aprender la presentación clínica de la vasculitis por IgA y de la enfermedad de Kawasaki, y cómo realizar el diagnóstico y tratamiento de las mismas.
- Comprender el tratamiento específico de la vasculitis por IgA y de la enfermedad de Kawasaki.

## Introducción

Las vasculitis se definen por la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, cuyo origen puede ser primario o secundario a otras patologías. Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades cuyas manifestaciones clínicas dependen del tipo, localización y tamaño del vaso afecto<sup>(1)</sup>.

La incidencia estimada de las vasculitis primarias pediátricas es aproximadamente de unos 50 casos/100.000 niños/año. Se trata de patologías raras en la infancia, a excepción

**Tabla I. Clasificación pediátrica EULAR/PRES para las vasculitis**

<b>Vasculitis predominantemente de gran vaso</b>	– Arteritis de Takayasu
<b>Vasculitis predominantemente de mediano vaso</b>	– Poliarteritis nodosa sistémica pediátrica – Poliarteritis nodosa cutánea – Enfermedad de Kawasaki
<b>Vasculitis predominantemente de pequeño vaso</b>	<i>Granulomatosas:</i> – Síndrome de Churg-Strauss – Granulomatosis con poliangitis (granulomatosis de Wegener)  <i>No granulomatosas:</i> – Poliangitis microscópica (PAM) – Púrpura de Schönlein-Henoch – Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada – Urticaria vasculitis hipocomplementémica
<b>Otras vasculitis</b>	– Enfermedad de Behçet – Vasculitis secundarias a infección (incluida la poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B) – Malignidad y fármacos (incluyendo las vasculitis por hipersensibilidad) – Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo – Vasculitis aislada del SNC – Síndrome de Cogan – Vasculitis no clasificables

*Adaptado de: Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis 2006; 65: 936-41.*

de dos tipos de vasculitis agudas y auto-limitadas, que son casi exclusivas de la edad pediátrica: vasculitis IgA/Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y enfermedad de Kawasaki (EK)<sup>(2)</sup>.

### Criterios de clasificación pediátricos de las vasculitis sistémicas

**Se prefiere utilizar los criterios clasificatorios del 2008 validados con el consenso de EULAR/PRINTO/PRES, ya que presentan una elevada sensibilidad y especificidad.**

El término vasculitis agrupa a un grupo heterogéneo de enfermedades. Disponemos de criterios clasificatorios con el fin de poder agrupar grupos bien definidos, para poder realizar estudios y desarrollar protocolos. También para la enfermedad de Kawasaki disponemos de criterios diagnósticos<sup>(3)</sup>.

Desde la década de 1990, los criterios de clasificación más aceptados para población pediátrica eran los propuestos por el ACR (*American College of Rheumatology*), basados en los criterios utilizados en población adulta.

En 2006, se propusieron los criterios clasificatorios de consenso EULAR/PRES. Utilizando la metodología

Delphi, se elaboraron criterios para: PSH, arteritis de Takayasu, panarteritis nodosa (PAN) y granulomatosis con poliangitis.

A pesar de que en el 2012, la conferencia internacional de Chapel Hill actualizó las categorías de vasculitis según el tamaño del vaso afecto, en Pediatría se prefiere utilizar los criterios clasificatorios del 2008, validados con el apoyo del EULAR/PRINTO/PRES,

que presentan una elevada sensibilidad y especificidad<sup>(2-4)</sup> (Tabla I).

### Diagnóstico general de vasculitis

**El diagnóstico *gold* estándar de las vasculitis continúa siendo la anatomía patológica, a excepción del diagnóstico, mayormente clínico, de la púrpura de Schönlein-Henoch y de la enfermedad de Kawasaki.**

Actualmente, la anatomía patológica sigue considerándose el *gold* estándar para el diagnóstico de la mayoría de las vasculitis, con la excepción de la púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki, cuyo diagnóstico en la edad pediátrica es mayormente clínico. Las pruebas de imagen son útiles, sobre todo en las vasculitis de mediano y gran vaso.

Existen una serie de hallazgos clínicos y de laboratorio que deben hacernos sospechar sobre la posibilidad de una vasculitis, son: fiebre prolongada de origen desconocido, lesiones cutáneas sugestivas y afectación renal, pulmonar o cardiovascular desconocida, junto con afectación sistémica, neuropatía periférica o afectación del SNC, serositis, artritis o elevación de parámetros inflamatorios (VSG, PCR, leucocitosis...)<sup>(3)</sup>.

Ante la sospecha diagnóstica, lo primero es realizar una correcta anamnesis y exploración por órganos y sistemas, dirigiendo los estudios complementarios según la sospecha inicial y descartando patologías más frecuentes que cursen con clínica similar<sup>(3)</sup> (Tabla II).

**Tabla II. Diagnóstico diferencial de las vasculitis**

- **Patología infecciosa:** *S. Pyogenes*, endocarditis bacteriana con microémbolos, infecciones virales (VIH, hepatitis, CMV, VEB, parvovirus B19, VVZ), tuberculosis, sífilis, rickettsia, etc.
- **Fármacos:** leflunomida, inhibidores del TNF-alfa, fármacos antitiroideos y drogas (anfetaminas, cocaína).
- **Enfermedades oncológicas:** leucemia y linfoma.
- **Enfermedades autoinmunes:** lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, sarcoidosis, etc.
- **Síndromes autoinflamatorios:** DADA2, FMF, TRAPS, HIDS, CAPS...
- **Vasculopatías no inflamatorias:** displasia fibromuscular, síndrome de Marfan, neurofibromatosis, síndrome de Ehler-Danlos, síndrome de Loeys-Dietz, pseudoxantoma elástico, etc.

*Adaptado de: Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 798-806. DADA2: deficiencia de adenosín deaminasa; FMF: fiebre mediterránea familiar; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; HIDS: deficiencia de mevalonatinasa/síndrome de hiper-IgD; CAPS: síndromes periódicos asociados a criopirina.*

## Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

### Introducción

La vasculitis por IgA es una vasculitis de pequeños vasos, anteriormente conocida como púrpura de Schönlein-Henoch.

La vasculitis por IgA (VIgA), anteriormente conocida como púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), es una vasculitis de pequeños vasos (vénulas, capilares y arteriolas) en los que se depositan inmunocomplejos IgA. Los órganos afectados con más frecuencia son piel, intestino y riñón, principalmente a nivel glomerular. Su curso es agudo y autolimitado, llegándose al diagnóstico en la mayoría de los casos, por los criterios clínicos validados por EULAR/PRINTO/PRES en Ankara 2008<sup>(5)</sup>.

### Epidemiología

La vasculitis por IgA es la vasculitis pediátrica más frecuente. El 50% de los casos ocurren en niños de 5 años o menores.

La VIgA supone la vasculitis sistémica más frecuente en edad pediátrica (90%). La incidencia oscila entre 3-26,7 casos por 100.000 niños/año<sup>(5)</sup>. La VIgA tiene un pico de presentación entre los 3 a 12 años, siendo raro que ocurra por debajo de los 2 años. El 50% de los casos ocurre en niños de 5 años o menores, y el 75-90% en menores de 10 años. Existe un discreto predominio en el sexo masculino (1,2:1 hasta 1,8:1 según series publicadas). El 30-50% de los casos ocurren durante los meses de otoño e invierno, normalmente precedido por infecciones respiratorias de vías altas<sup>(1-6)</sup>.

### Etiopatogenia

Los depósitos granulares patognomónicos de IgA y C3 en el mesangio en la VIgA/PSH son indistinguibles de los que se observan en la nefropatía por IgA.

La etiopatogenia de la enfermedad sigue siendo desconocida, se cree que la actuación de ciertos desencadenantes ambientales (infecciones como: *estreptococo del grupo A betahemolítico*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella Henselae*, fármacos, etc.) sobre pacientes genéticamente predispuestos, daría lugar a la formación y depósito de inmunocomplejos en la pared vas-

cular, generando una inflamación local que desencadenaría una vasculitis leucocitoclástica con necrosis en vasos de pequeño calibre<sup>(6)</sup>.

La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito asociaciones intrafamiliares y la susceptibilidad de padecerla en presencia de determinados polimorfismos de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), incluyendo: *HLA-DRB1* y *HLA-B\*4102*. El *HLA-B35* y *DQA1* se han relacionado con el riesgo de padecer nefritis en pacientes con PSH<sup>(2-3)</sup>. Según estudios realizados en Turquía e Israel, existe un aumento significativo de la prevalencia de mutaciones en el gen *MEFV* (*Mediterranean fever*) en niños con vasculitis por IgA respecto a la población general, y hasta un 5-7% de pacientes con fiebre mediterránea familiar presentan una VIgA<sup>(6)</sup>.

La glicosilación aberrante de la región bisagra de la IgA1 predispone a la formación de inmunocomplejos y, por tanto, se ha descrito como factor de riesgo para desarrollar vasculitis por IgA y nefritis por IgA (IgAN). La activación del complemento en la VIgA es un importante factor de daño tisular, ya que el aclaramiento defectuoso de inmunocomplejos de IgA tiene un papel importante en la patogenia de la nefritis por IgA. Los depósitos granulares patognomónicos de IgA y C3 en el mesangio en la VIgA/PSH son indistinguibles de los que se observan en la nefropatía por IgA<sup>(1)</sup>.

La concentración y actividad del factor XIII podría constituirse como indicador pronóstico de la VIgA, ya que una disminución marcada de la actividad del factor XIII podría dar lugar a complicaciones severas, como hemorragia intracraneal, abdominal o pulmonar<sup>(1)</sup>.

### Clínica

La VIgA es una vasculitis sistémica. Las manifestaciones típicas son: púrpura, dolor articular y abdominal y afectación renal.

La VIgA es una vasculitis sistémica, por lo que puede afectar a cualquier órgano, siendo típica la afectación cutánea, articular, digestiva y renal. La sintomatología suele aparecer de forma progresiva en días o semanas, sin seguir un orden específico. La presentación inicial típica es la púrpura y el dolor articular.

### Manifestaciones cutáneas

La afectación cutánea ocurre aproximadamente en el 75% de los niños con VIgA. La lesión más característica es la púrpura palpable en formas de petequias que pueden confluir, dando lugar a grandes equimosis. En ocasiones, puede presentarse como un exantema maculopapular eritematoso o urticarial. Las lesiones suelen aparecer en zonas declives (extremidades inferiores, glúteos), aunque también pueden afectarse las extremidades superiores, cara y tronco. El inicio del cuadro clínico, sobre todo en los más pequeños, puede acompañarse de edema del cuero cabelludo, cara, manos, pies y escroto. Las lesiones ampollosas, hemorrágicas o necróticas son raras en niños (2%), ocurriendo hasta en el 60% en adultos<sup>(1-6)</sup>.

### Manifestaciones articulares

Suelen aparecer en el 50-80% de los casos, principalmente en forma de artralgias de grandes articulaciones (tobillos y rodillas) y excepcionalmente como artritis. Suponen la primera manifestación de la enfermedad en el 15-25% de los pacientes. Clínicamente, se manifiesta como inflamación periarticular sin eritema ni aumento de temperatura local, con dolor que limita la articulación afecta. Son transitorias y no migratorias, resolviendo en pocos días sin secuelas<sup>(1-6)</sup>.

### Manifestaciones digestivas

Se describen en el 50-75% de los pacientes dentro de la primera semana de aparición de las lesiones cutáneas y dentro del primer mes de enfermedad, solo en el 11-20% suponen el primer síntoma. Los síntomas varían desde dolor abdominal con náuseas y vómitos, hasta complicaciones graves como: invaginación intestinal (2-3% de los casos), perforación, enteropatía pierde proteínas, pancreatitis, obstrucción u estenosis, hidrops vesicular, hemorragia gastrointestinal masiva, etc.<sup>(1-6)</sup>.

La localización más frecuente es la zona proximal del intestino delgado, en forma de lesión isquémica, presentando sangre oculta en heces hasta en el 56% de los pacientes con afectación intestinal. En una publicación reciente se observó que el 71% de los pacientes presentaban manifestaciones digestivas; de ellos, el 7,6% sin afectación cutánea, llegándose al diagnóstico por biopsia vía

**Tabla III. Factores de riesgo afectación renal**

1. Género masculino
2. Edad avanzada
3. Síntomas digestivos severos
4. Artritis/artralgias
5. Púrpura persistente
6. Leucopenia y/o plaquetopenia
7. ASLOs elevados
8. C3 disminuido
9. Edema dérmico microscópico en biopsia cutánea
10. Depósito perivascular de C3 en inmunofluorescencia directa de biopsia cutánea

*Adaptado de: Brogan P, Nott KA. Immune Complex Small-Vessel Vasculitis: IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) and Hypersensitivity Vasculitis. Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn, Mellins, Fuhlbrigge. Pediatric Rheumatology. Eighth edition. Philadelphia. Elsevier. 2021; 33: 456-66.*

endoscópica. La determinación de calprotectina fecal podría ser un marcador útil de afectación gastrointestinal en la VIgA/PSH<sup>(1)</sup>.

#### Manifestaciones renales

Un tercio de los pacientes presentará afectación renal, que suele manifestarse entre la 4ª y 6ª semana tras la aparición de las lesiones cutáneas. Se puede manifestar de diversas formas como: hematuria microscópica/macrosópica con o sin proteinuria, nefritis o síndrome nefrótico, hipertensión, insuficiencia renal, etc. En la mayoría de las ocasiones, la afectación es leve y autolimitada, pudiendo ser grave en un 10%, aproximadamente; pudiendo cronificarse, dando lugar a un daño renal permanente. Por ello, la afectación renal es el principal factor pronóstico a largo plazo de la enfermedad<sup>(1-6)</sup>.

En el 97% de los casos, la afectación renal aparece en los 6 primeros meses. El 1,6% de los pacientes que tuvieron una alteración renal puntual acaban presentando afectación renal permanente y en los que tuvieron nefritis o síndrome nefrótico, puede ocurrir hasta en el 19,5%<sup>(6)</sup>.

En un metaanálisis con 2.400 pacientes con VIgA/PSHN, se identi-

caron factores de riesgo para desarrollar afectación renal<sup>(6)</sup> (Tabla III).

Las guías SHARE publicadas en 2019, para el diagnóstico y tratamiento de la VIgA, recomiendan realizar un control de la tensión arterial y sedimento urinario durante los primeros 6 meses. En aquellos pacientes con proteinuria moderada o afectación del filtrado glomerular, se recomienda valoración y seguimiento por una unidad de Nefrología Pediátrica<sup>(5)</sup>.

#### Manifestaciones urológicas

Las manifestaciones aparecen, sobre todo en varones, en forma de: escroto agudo, epididimitis, orquitis y complicaciones del cordón espermático (hematoma y edema). La eco-doppler permite establecer un diagnóstico, aunque puede ser necesaria la exploración quirúrgica para descartar torsión testicular. Rara vez, puede existir una obstrucción ureteral o ureteritis secundaria, típicamente aparecen al mes o a los dos meses, en ocasiones, asociada a nefritis<sup>(1)</sup>.

#### Manifestaciones neurológicas

La afectación del sistema nervioso es poco frecuente (<1%), pudiendo presentarse en forma de: cefaleas con cambios emocionales (irritabilidad, apatía...), con-

vulsiones, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, ataxia, etc.<sup>(6)</sup>.

#### Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar es rara. Se han descrito casos aislados de hemorragia difusa alveolar, neumonía intersticial y fibrosis intersticial<sup>(1)</sup>.

#### Diagnóstico VIgA

**El diagnóstico de la VIgA/PSH es clínico. A todo paciente con VIgA se le debe valorar la función renal al diagnóstico. La característica típica de la nefritis por VIgA en la biopsia renal es el depósito mesangial difuso de IgA en la inmunofluorescencia.**

El diagnóstico fundamentalmente es clínico. En el consenso de Ankara 2008, se establecieron los criterios clasificatorios para VIgA en edad pediátrica por parte de EULAR/PRINTO/PRES, no se trata de criterios diagnósticos (Tabla IV).

No existen pruebas complementarias específicas para llevar a cabo el diagnóstico, pero sí nos ayudan en el diagnóstico diferencial y en conocer el grado de afectación. En el ámbito del laboratorio, en la fase aguda, podemos encontrar hallazgos inespecíficos (anemia, leucocitosis con neutrofilia...) y ligera elevación de

**Tabla IV. Criterios clasificatorios pediátricos para vasculitis IgA. Ankara 2008**

Púrpura palpable o petequias de predominio en extremidades inferiores en ausencia de trombocitopenia. Debe cumplirse el criterio obligatorio y, al menos, uno de los otros criterios	
<b>Dolor abdominal</b>	Cólico, difuso de inicio agudo. Puede asociar invaginación o sangrado abdominal
<b>Histopatología</b>	Vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito predominante de IgA
<b>Artritis o artralgias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis de inicio agudo (tumefacción articular o dolor articular con limitación del movimiento)</li> <li>- Artralgias de inicio agudo (dolor sin tumefacción articular ni limitación en el movimiento)</li> </ul>
<b>Afectación renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteinuria: &gt;0,3 g de proteínas/24 horas o cociente albúmina/creatinina &gt;30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana</li> <li>- Hematuria o cilindros hemáticos: &gt;5 hematíes/campo o cilindros hemáticos en sedimento de orina o =/&gt;2+ en tira de orina</li> </ul>

*Adaptado de: Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 798-806.*

**Tabla V. Indicaciones para biopsia renal en vasculitis IgA**

- Filtrado glomerular alterado
- Proteinuria severa o persistente
- Considerar biopsia en:
  - Daño renal agudo con empeoramiento rápido de la función renal en una glomerulonefritis rápidamente progresiva
  - Síndrome nefrótico (proteinuria severa, edemas, hipoalbuminemia)
  - Síndrome nefrótico (hipertensión, proteinuria/hematuria, afectación del filtrado glomerular)

*Adaptado de: Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, De Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. Rheumatol (United Kingdom). 2019; 58: 1607-16.*

VSG y PCR. El estudio de autoinmunidad (ANA, ANCA y FR) suele ser negativo, con niveles de complemento normales. En torno a un tercio de los casos pueden presentar elevación de IgA sérica, no siendo diagnóstica de la patología. En todo niño con sospecha de vasculitis por IgA, se debe estudiar la función renal; para ello, se realizará una evaluación del filtrado glomerular, sedimento urinario a primera hora de la mañana (hematuria, proteinuria, Índice Proteína/Creatinina -IProt/Cre-) y evaluación de la tensión arterial<sup>(5-6)</sup>.

Las pruebas de imagen como la ecografía abdominal, se recomiendan en aquellos casos de dolor abdominal severo o sangrado abdominal, para descartar invaginación intestinal y perforación secundaria a isquemia de la pared intestinal.

La biopsia cutánea será necesaria para el diagnóstico solo en aquellos casos con una presentación atípica. Las guías de práctica clínica SHARE de 2019 recomiendan realizar biopsia cutánea de las lesiones agudas de  $\leq 48$  horas de aparición, en aquellos casos con *rash* atípico (lesiones extensas o distribución difusa) para descartar otros diagnósticos<sup>(5)</sup>.

Desde el punto de vista histológico, el hallazgo típico es una reacción leucocitoclástica con depósito predominante de IgA en la pared de pequeños vasos, con una especificidad del 100%. El depósito de IgA es lo que permite diferenciarla de la vasculitis leucocitoclástica; sin embargo, la ausencia de depósitos de IgA no excluye el diagnóstico de VIgA<sup>(5-6)</sup>.

La biopsia renal se lleva a cabo en casos de duda diagnóstica o con afectación renal grave, existiendo una buena correlación entre la gravedad y los hallazgos histopatológicos. En las

guías SHARE 2019, se establecieron las indicaciones de biopsia renal y se definió la clasificación de severidad desde el punto de vista anatomopatológico para la nefritis por VIgA<sup>(5)</sup> (Tablas V y VI).

En la microscopía óptica, en la nefritis por IgA, se puede observar desde una proliferación mesangial leve hasta una glomerulonefritis con formación de semilunas grave. El depósito mesangial difuso de IgA en la inmunofluorescencia es la característica típica de la nefritis por VIgA, pudiéndose acompañar de depósitos de C3 (75%)<sup>(5-6)</sup>.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar, sobre todo en pacientes con

presentación atípica. Entre los posibles diagnósticos a tener en cuenta estarían otras vasculitis como: vasculitis ANCA positivo, patología autoinmune como PTI (púrpura trombopénica idiopática), conectivopatías como lupus, patología autoinflamatoria como fiebre mediterránea familiar (FMF), o procesos infecciosos como parvovirus B19, sepsis, etc.<sup>(6)</sup>.

Existe una entidad con manifestaciones clínicas similares, el edema agudo hemorrágico del lactante, que afecta predominantemente a lactantes de 4 a 24 meses, con curso autolimitado en 1-3 semanas, siendo excepcional la afectación visceral como ocurre en la VIgA.

### Tratamiento

**El tratamiento principal es conservador. El uso de corticoides está indicado en afectación gastrointestinal severa, orquitis, vasculitis del sistema nervioso central, nefritis o hemorragia pulmonar. El uso de corticoides no previene de la afectación renal.**

La mayoría de los casos presentan una resolución espontánea; por ello, el principal manejo es conservador, con medidas de soporte como: reposo, analgesia e hidratación<sup>(5-7)</sup>.

En función de las recomendaciones de tratamiento elaboradas por el grupo

**Tabla VI. Clasificación de la severidad de la afectación renal de la vasculitis IgA**

<b>Leve</b>	Filtrado glomerular normal/leve alterado o proteinuria moderada
<b>Moderada</b>	<50% de semilunas en biopsia renal con alteración de filtrado glomerular o proteinuria severa persistente
<b>Grave</b>	>50% semilunas en biopsia renal con alteración de filtrado glomerular o proteinuria severa persistente
<b>Proteinuria persistente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IPr/Cr &gt; 250 mg/mmol durante 4 semanas</li> <li>- IPr/Cr &gt; 100 mg/mmol durante 3 meses</li> <li>- IPr/Cr &gt; 50 mg/mmol durante 6 meses</li> </ul>

#### Definiciones:

- Filtrado glomerular normal: > 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Proteinuria:
  - Leve: IPr/Cr 100 mg/mmol
  - Moderada: IPr/Cr 100-250 mg/mmol
  - Severa: IPr/Cr >250 mg/mmol

*Nota:* 1 g/día proteinuria en orina 24 horas = IPr/Cr 100 mg/mmol

*Adaptado de: Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, De Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. Rheumatol (United Kingdom). 2019; 58: 1607-16. IPr/Cr: Índice Proteína/Creatinina.*

SHARE para la VIgA, el manejo de las artralgias/artritis y el dolor abdominal leve se puede realizar con analgesia convencional con paracetamol o AINES, evitando el uso de los últimos si existe compromiso renal. No se ha demostrado que el uso de AINES aumente el riesgo de sangrado abdominal, pero sí están contraindicados en caso de sangrado digestivo activo<sup>(5)</sup>.

El uso de glucocorticoides está limitado a una serie de indicaciones: afectación gastrointestinal severa, orquitis, vasculitis del sistema nervioso central, nefritis o hemorragia pulmonar; en estos casos, se puede realizar una inducción con *bolus* de metilprednisolona a dosis de 10-30 mg/kg/día (máximo 1 g) durante 3 días e incluso podría ser necesario el uso de otros inmunosupresores o plasmaféresis<sup>(5)</sup>.

En los pacientes con dolor abdominal intenso o sangrado rectal, afectación cutánea severa o artralgias intensas, se puede considerar el uso de corticoterapia, ya que ha demostrado reducir la intensidad y duración del dolor, además de prevenir la intervención quirúrgica. La dosis habitual es de 1-2 mg/kg/día de prednisolona (máximo 60 mg) durante 1-2 semanas en pauta descendente. En los pacientes con afectación abdominal y ante el posible síndrome de malabsorción secundario al edema de la pared intestinal, se recomienda su uso vía endovenosa. El uso de corticoides no previene la afectación renal ni las recurrencias<sup>(5)</sup>.

En los casos con curso refractario, en los que se han utilizado corticoides con adecuada respuesta, se puede añadir un ahorrador de corticoides (colchicina, dapsona, micofenolato mofetilo, azatioprina, inmunoglobulinas, ciclosporina...). Existen publicaciones de casos con afectación cutánea severa o recurrente tratados con colchicina con resolución de las lesiones<sup>(5)</sup>.

Las recomendaciones para el tratamiento de la nefritis por VIgA siguen siendo controvertidas ante la falta de evidencia científica. En las recientes recomendaciones del grupo SHARE, se establece como recomendación general, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), para prevenir o limitar la lesión glomerular secundaria en niños con VIgA,

que presentan compromiso renal con proteinuria persistente (>3 meses de duración), independientemente de si reciben prednisolona u otro inmunosupresor<sup>(5-8)</sup>.

En la nefritis leve, el tratamiento de primera línea es prednisolona oral. En la nefritis moderada, el tratamiento de primera línea es prednisolona oral o metilprednisolona en pulsos endovenosos. En la nefritis grave, se recomienda el uso de ciclofosfamida endovenosa con metilprednisolona en pulsos endovenosos o prednisolona oral, como tratamiento de primera línea.

Se puede usar azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF) como tratamiento de segunda línea en pacientes con nefritis, según los hallazgos histopatológicos hallados en la biopsia, además del tratamiento de mantenimiento con corticoides en casos de nefritis grave<sup>(5-8)</sup>.

### Pronóstico

**El pronóstico general es bueno. A nivel renal, el 95% de los pacientes con afectación alcanzan una resolución completa.**

El pronóstico general es excelente, al ser una patología autolimitada a 2-4 semanas. Un tercio de los pacientes pueden presentar recurrencias de las lesiones cutáneas o dolor abdominal dentro de las primeras 6 semanas. La morbilidad temprana de la patología depende en gran medida de la afectación gastrointestinal, sin embargo, la morbimortalidad a largo plazo estará determinada por la afectación renal<sup>(1-6)</sup>.

A nivel renal, el pronóstico es bueno, con una resolución completa en cerca del 95% en aquellos pacientes que presentan hematuria y proteinuria. En un 2-15% de los casos, puede producirse un daño renal, con alteración del filtrado glomerular o hipertensión arterial, y en menos del 1% un fallo renal.

Se consideran factores de mal pronóstico renal: debut por encima de los 8 años, afectación abdominal, púrpura persistente, síndrome nefrítico/nefrótico, disminución de la actividad factor XIII, hipertensión arterial, fallo renal al inicio de los síntomas y presencia en la biopsia renal de esclerosis glomerular/glomerulonefritis con más del 50% de semilunas/atrofia y fibrosis tubulointersticial<sup>(1-6)</sup>.

## Enfermedad de Kawasaki

### Introducción

**La EK es una vasculitis sistémica aguda autolimitada que puede generar complicaciones potencialmente graves.**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica aguda autolimitada, que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre y puede llegar a producir complicaciones potencialmente graves. La clínica característica es: fiebre, conjuntivitis bilateral no supurativa, eritema labial y oral, exantema, adenopatía látero-cervical y cambios en extremidades (descamación ungueal y edema en dorso de manos y pies)<sup>(9-10)</sup>.

### Epidemiología

**Es la segunda vasculitis más frecuente en Pediatría y supone la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia en nuestro medio.**

La EK es la segunda vasculitis más frecuente en la infancia tras la VIgA y supone la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en nuestro medio. El 25% de los casos que no reciben tratamiento presentarán afectación coronaria, disminuyendo al 4% en los que reciben inmunoglobulinas<sup>(9)</sup>.

La incidencia ha ido en aumento en los últimos años. La incidencia en Europa se sitúa entorno los 5,4-15 casos/100.000 niños menores de 5 años/año. En un estudio realizado en Cataluña, la incidencia fue de 8 casos/100.000 niños menores de 5 años/año. En países asiáticos, la incidencia es mayor, siendo en Japón de 309 casos/100.000 niños menores de 5 años/año. El 77% de los casos ocurren en menores de 5 años, con un pico de incidencia entre los 18-24 meses, es poco frecuente en menores de 3 meses o mayores de 5 años; en estos grupos etarios, el riesgo de aneurisma coronario es mayor. Hay un predominio en el sexo masculino de 1,5:1. El mayor pico de incidencia ocurre en primavera e invierno. En Japón, el riesgo de recurrencia es del 3%<sup>(11)</sup>.

La tasa de mortalidad no se conoce en nuestro medio; sin embargo, la mayor mortalidad se da entre el 15º y el 45º día desde el inicio de la fiebre, coincidiendo con el pico máximo de hipercoagulabi-

lidad por trombocitosis e inflamación coronaria<sup>(10)</sup>.

## Etiología

**La etiología es desconocida. La teoría más aceptada es la existencia de un desencadenante infeccioso transportado hasta las vías respiratorias en personas genéticamente predispuestas.**

Tras décadas de investigación aún no se conoce la etiología de la enfermedad. La teoría más aceptada es la existencia de un desencadenante infeccioso inhalado que infectaría las células epiteliales bronquiales ciliadas en personas genéticamente predispuestas. Debido a la estacionalidad de la enfermedad, hay estudios en curso que orientan a un transporte del agente desencadenante por vientos de la troposfera. Se ha considerado la posibilidad de la existencia de un superantígeno<sup>(9-10)</sup>.

La alta incidencia en población asiática sugiere que la genética juega un papel importante en la enfermedad. Estudios del genoma humano han permitido identificar marcadores genéticos de susceptibilidad, severidad y refractariedad al tratamiento. En alguno de estos estudios se han identificado genes del sistema HLA como: *HLA B5*, *B44*, *Bw51*, *DR3* y *DRB3\*0301*, que se asocian a enfermedad de Kawasaki en caucásicos. Además, se han identificado tres genes (*ITPKC*, *ORAI1* y *SLC8A1*) relacionados con la vía de señalización del calcio, que activan la vía de la calcineurina y la traslocación del factor nuclear de células T activadas (NFAT), generando la transcripción de genes proinflamatorios (*IL1B* y *TNF-alfa*). Este hallazgo es importante, ya que tiene implicaciones terapéuticas, pudiendo utilizar la ciclosporina y el tacrólimus como tratamientos para inhibir la vía de la calcineurina. El gen de la caspasa 3, en el cromosoma 4, se ha asociado a resistencia al tratamiento con inmunoglobulinas y afectación coronaria. El gen *FAM167A-BLK*, que se había descrito asociado a enfermedades, como el lupus y la artritis reumatoide, también se ha asociado a un mayor riesgo de presentar EK<sup>(9-11)</sup>.

En la EK participan tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo. La activación del sistema innato genera un gran número de neutrófilos

circulantes, leucinas, IL1 e IL6, y factor de necrosis tumoral. La naturaleza autolimitada y no recurrente de la enfermedad sugiere la creación de células T y B de memoria que protegen ante futuros eventos<sup>(9)</sup>.

## Clínica

**Las manifestaciones típicas no aparecen de forma secuencial, existiendo manifestaciones transitorias; de ahí la importancia de una historia clínica minuciosa con un alto índice de sospecha.**

El inicio suele ser agudo, pudiendo estar precedido por síntomas respiratorios de vías altas o gastrointestinales. Las manifestaciones no aparecen secuencialmente, existiendo manifestaciones transitorias, de ahí la importancia de realizar una historia clínica completa. Los signos y síntomas clínicos en los pacientes no tratados desaparecen en una media de 12 días. De forma clásica, se diferencia tres fases evolutivas: un periodo febril agudo, de unos 10 días de duración; un periodo subagudo, de 2-4 semanas; y una fase de convalecencia<sup>(11-12)</sup>.

### Fiebre

Es el síntoma guía, suele ser persistente con escasa respuesta a antitérmicos, alcanzando picos de hasta 40°C. La duración media sin tratamiento es de 1-3 semanas y en los tratados con inmunoglobulinas suele ceder a las 36 horas post-infusión. En los casos que cede espontáneamente a los 7 días, no se puede descartar el diagnóstico<sup>(9)</sup>.

### Manifestaciones oculares

La conjuntivitis ocurre en el 85% de los pacientes y suele aparecer al inicio de la fiebre. Se manifiesta como inyección conjuntival bilateral, predominantemente bulbar no exudativa que resuelve sin secuelas. Otra manifestación menos frecuente es la uveítis, sobre todo en niños de 2 años, entre el 5º-8º día de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

### Manifestaciones de la mucosa oral

Los labios eritematosos, secos, fisurados con sangrado y la lengua aframbuesada son signos típicos. Además, podemos encontrar eritema orofaríngeo. No suelen aparecer vesículas ni exudado<sup>(9)</sup>.

### Manifestaciones cutáneas

El exantema se inicia durante los primeros 5 días desde el inicio de la fiebre. La erupción suele comenzar en el tronco, extendiéndose a extremidades, pudiendo confluir, sobre todo a nivel genital, donde produce una descamación temprana característica. La forma más típica de presentación es como exantema macular, urticarial, morbiliforme o lesiones en diana, no apareciendo habitualmente petequias, ampollas o vesículas<sup>(9-11)</sup>.

En la fase aguda es característico un eritema palmo-plantar y edema, en ocasiones, doloroso en dorso de manos y pies. La descamación ungueal se inicia a nivel periungueal a los 10-15 días tras el inicio de la fiebre y entorno a las 6 semanas pueden aparecer unos surcos lineales transversales en las uñas (líneas de Beau)<sup>(9-11)</sup>.

### Linfadenopatía

La linfadenopatía cervical anterior unilateral de más de 1,5 cm de diámetro no es la característica más típica, presentándose en menos del 50% de los casos. Inicialmente, puede confundirse con una adenitis cervical bacteriana<sup>(11)</sup>.

### Manifestaciones cardíacas

La afectación puede ocurrir a cualquier nivel, manifestándose como: miocarditis, pericarditis, insuficiencia mitral (25%) o dilatación coronaria. En los primeros 10 días, no suelen detectarse los aneurismas, observándose inicialmente una hiperrefringencia de la pared en la ecocardiografía, apareciendo a partir de la 4-6ª semana. Los pacientes con aneurismas rara vez presentan síntomas, salvo isquemia miocárdica o rotura, debido al rápido crecimiento en la fase aguda<sup>(10)</sup>.

Algunos pacientes en la fase aguda pueden presentarse con shock cardiogénico (5%). Estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar afectación coronaria, disfunción miocárdica y refractariedad al tratamiento con inmunoglobulinas<sup>(10)</sup>.

En estudios recientes histopatológicos, se han podido identificar tres procesos patológicos a nivel coronario<sup>(10-11)</sup>:

1. Arteritis necrosante por infiltración de neutrófilos activados: afecta a la adventicia arterial, generando el

**Tabla VII. Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki completa**

- Fiebre durante, al menos, 5 días y 4 de los 5 principales criterios clínicos
- Alteración de mucosa oral/labios (eritema, fisuras, sangrado de labios, lengua aframbuesada)
  - Inyección conjuntival bulbar no exudativa
  - Exantema maculopapular y eritrodermia difusa
  - Eritema y edema de manos y pies (fase aguda) y descamación periungueal (fase subaguda)
  - Linfadenopatía cervical mayor a 1,5 cm de diámetro, generalmente unilateral
    - En presencia de  $\geq 4$  criterios clínicos principales, especialmente si eritema, edema de manos y pies, el diagnóstico se podrá hacer en el 4º día de fiebre
    - No todos los criterios tienen que estar presentes a la vez para el diagnóstico
    - En caso de no cumplir los criterios clínicos de enfermedad de Kawasaki completa, la presencia de anomalías coronarias confirmaría el diagnóstico

Adaptado de: Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki. *Protoc diagn ter pediatri*. 2020; 2: 213-24.

- aneurisma. Autolimitado con cese a las 2 semanas.
2. Vasculitis subaguda/crónica: infiltración de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos. Inicio a las 2 semanas, persistiendo durante meses.
  3. Proliferación miofibroblástica luminal: es la causa de estenosis arterial. Inicio en las 2 primeras semanas hasta meses.

#### Otras manifestaciones

Otras manifestaciones son: artritis/artralgias de grandes articulaciones, dolor abdominal, vómitos y diarreas. A nivel respiratorio pueden presentar derrame pleural y, menos frecuentemente, infiltrado intersticial peribronquial. En lactantes es característica una marcada irritabilidad secundaria a meningitis aséptica. Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes son: sordera neurosensorial reversible, parálisis facial periférica unilateral y uveítis. Una de las complicaciones graves y poco frecuente al debut es el síndrome de activación macrófaga<sup>(10-11)</sup>.

#### Diagnóstico

**El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki fundamentalmente es clínico, apoyándose en unos criterios diagnósticos bien definidos para la enfermedad.**

El diagnóstico de la EK se realiza a través de criterios diagnósticos clínicos (Tabla VII).

El diagnóstico de EK incompleto debe considerarse en niños con fiebre

y alguno de los criterios clínicos con hallazgos analíticos y/o ecocardiograma compatibles con EK, una vez se han descartado otros diagnósticos<sup>(9)</sup>.

En el ámbito del laboratorio, hay marcadores que apoyan el diagnóstico como: elevación de reactantes de fase aguda (PCR, VSG, PCT, leucocitosis con neutrofilia, NT-proBNP); hiponatremia, hipoalbuminemia, transaminasitis y piuria estéril, así como la trombocitosis a partir del décimo día<sup>(10)</sup>. Se recomienda a todos los pacientes una valoración cardiológica con electrocardiograma y ecocardiograma. Además, dentro del estudio diagnóstico inicial se recomienda valoración con ecografía abdominal y valoración oftalmológica<sup>(10)</sup>.

#### Diagnóstico diferencial

**En la actualidad, a raíz de la pandemia por SARS-COV-2, el síndrome multisistémico inflamatorio (MIS-C) se ha convertido en uno de los principales diagnósticos diferenciales, debido a su similitud en la presentación clínica.**

El diagnóstico diferencial debe realizarse con: procesos infecciosos bacterianos o virales (adenovirus, parvovirus B19, CMV, VEB, herpes virus...); enfermedades mediadas por toxinas (escarlatina, shock tóxico); otras patologías reumáticas (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, PAN cutánea, lupus eritematoso sistémico); o reacciones inmunitarias (síndrome Steven Johnson, enfermedad del suero)<sup>(12)</sup>.

En los últimos dos años, a raíz de la pandemia por SARS-COV-2, el síndrome multisistémico inflamatorio (MIS-C), secundario a infección por COVID-19, se ha convertido en uno de los principales diagnósticos diferenciales, al compartir muchas de las características clínicas con la EK. Godfred-Cato et al., han identificado tres formas clínicas de presentación, denominando a una de ellas como fenotipo *Kawasaki like*<sup>(13-14)</sup>.

Existen diferencias que nos van a permitir diferenciar ambas entidades, una de ellas es el antecedente de infección y/o contacto estrecho confirmado por SARS-COV-2 positivo en las 4-6 semanas previas en los casos de MIS-C. Además, los pacientes con MIS-C presentan más clínica digestiva y neurológica, así como una mayor incidencia de miocarditis y disfunción cardíaca. Desde el punto de vista analítico, destaca una elevación marcada de la ferritina junto citopenias, siendo características la linfopenia y plaquetopenia<sup>(13)</sup>.

#### Tratamiento

**El tratamiento de elección son las inmunoglobulinas, cuyo uso dentro de los 10 primeros días de la enfermedad reduce el riesgo de afectación coronaria por debajo del 5%.**

El objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación, evitando el daño arterial coronario y previniendo las posibles trombosis asociadas<sup>(9)</sup>.

El tratamiento de elección son las inmunoglobulinas (IVIG), cuyo mecanismo de acción se desconoce. El tratamiento está indicado dentro de los primeros 10 días desde el inicio de la fiebre y pasado el 10º día en pacientes con persistencia de la clínica, elevación de parámetros inflamatorios analíticos o afectación ecocardiográfica sugestiva de EK. El tratamiento con IVIG en los 10 primeros días disminuye el riesgo de aneurismas coronarios por debajo del 5%.

El tratamiento de primera línea en la fase aguda son las IVIG en infusión única a dosis de 2 g/kg junto aspirina (AAS) a dosis antiinflamatorias (30-50 mg/kg/día cada 6 horas). Una vez que el paciente permanezca afebril durante 48-72 horas, se disminuirá a dosis antiagregantes, de 3-5 mg/kg/día

en dosis única, manteniéndola durante 6-8 semanas hasta conseguir la normalización de los parámetros analíticos y el ecocardiograma. El tratamiento adyuvante con aspirina no reduce la frecuencia de aneurismas coronarios, pero sí disminuye el riesgo trombótico.<sup>(10-15)</sup>

En el 10-20% de los casos, la fiebre persiste pasadas 36 horas postratamiento con IVIG, considerándose refractarios a tratamiento; en estos casos existen diferentes opciones terapéuticas, siendo la más recomendada por los expertos una segunda dosis de IVIG y adicionar pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día (máximo 1 g) durante 3 días, continuando con prednisona oral 1 mg/kg/día en pauta descendente en los siguientes 21 días<sup>(9,10,15)</sup>.

Otras opciones terapéuticas de segunda línea en caso de refractariedad y con eficacia probada en reducir la inflamación son los fármacos biológicos, como Infliximab IV 6 mg/kg (1 o 2 dosis separadas por una semana). Otros tratamientos utilizados en pacientes refractarios son anakinra y ciclosporina<sup>(12,15,16)</sup>.

En los pacientes con factores de riesgo para EK grave y desarrollo de afectación coronaria, se recomienda de entrada el uso de corticoterapia, ya que disminuye

la inflamación, disminuyendo la clínica y el riesgo de daño<sup>(9-17)</sup> (Tabla VIII).

Diferentes metaanálisis y el estudio RAISE concluyen que el uso combinado de IVIG y corticoides en el tratamiento de la EK grave reduce el riesgo de presentar aneurismas coronarios sin aumentar efectos secundarios<sup>(9-17)</sup>.

El tratamiento preventivo de trombosis en caso de aneurismas se hará según el tamaño y se mantendrá hasta la normalización de plaquetas y reactantes de fase aguda. Si el aneurisma persiste, el tratamiento antiagregante y/o anticoagulante será indefinido<sup>(9-12)</sup>.

- *Aneurisma pequeño (Z score  $\geq 2,5$  a  $< 5$ ):* dosis bajas de AAS (3-5 mg/kg/día).
- *Aneurismas de tamaño moderado (Z score  $\geq 5$  a  $< 10$  y diámetro máximo  $< 8$  mm):* AAS (3-5 mg/kg/día) + tienopiridina (clopidogrel 0,2-1,0 mg/kg/día).
- *Aneurismas gigantes (Z score  $\geq 10$  o diámetro máximo  $> 8$  mm) o de rápido crecimiento:* AAS (3-5 mg/kg/día) + warfarina.

Los pacientes con EK deberán retrasar la vacunación de virus vivos durante 11 meses tras la última dosis de IVIG, ya que puede disminuir la respuesta vacunal.

## Pronóstico

**La EK incompleta supone un factor de riesgo de afectación coronaria. Debido a su infradiagnóstico, muchos de los infartos en la 3ª y 4ª década de la vida se atribuyen a este diagnóstico.**

Las manifestaciones cardiológicas suponen la principal causa de morbimortalidad, tanto en fase aguda como a largo plazo. El pronóstico de los pacientes sin aneurismas coronarios o dilatación a las 6 semanas de enfermedad es bueno, pero en aquellos en los que persiste, se deberá realizar un seguimiento cardiovascular hasta la edad adulta. El 50-70% de los aneurismas regresan en los siguientes 2 años. Cerca del 20% de los menores de 6 meses tratados dentro de los primeros 10 días presentarán aneurismas coronarios frente al 5% en mayores de 6 meses<sup>(11)</sup>.

En un reciente metaanálisis, donde se incluyeron 20 estudios, se concluyó que la EK incompleta supone un factor

de riesgo para el desarrollo de afectación coronaria<sup>(12-15)</sup>. Diferentes estudios sugieren una alta prevalencia de eventos cardíacos en pacientes jóvenes relacionados con EK. En EE.UU., el 5% de los infartos agudos de miocardio (IAM) en menores de 40 años ocurren en pacientes con historia conocida o sospecha de EK en la infancia, siendo en Japón del 9% los casos de IAM y muerte súbita<sup>(10)</sup>.

## Otras vasculitis

### Vasculitis ANCA

#### Poliangeítis con granulomatosis (PAG)

Anteriormente denominada granulomatosis de Wegener, es una vasculitis granulomatosa que afecta a vasos de pequeño calibre, principalmente a nivel renal y de vías respiratorias altas y bajas. Los criterios clasificatorios son: inflamación granulomatosa en la pared arterial o el área perivascular, afectación de vía aérea superior, afectación laríngea-traqueo-bronquial, afectación pulmonar, ANCA positivos (MPO o PR3) y afectación renal en forma de proteinuria, hematuria o glomerulonefritis necrotizante<sup>(18)</sup>.

#### Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (PGE)

Previamente denominada síndrome de Churg-Strauss, es una vasculitis necrotizante de pequeño vaso con un intenso infiltrado eosinofílico. La localización más frecuentemente es el tracto respiratorio y a nivel cardiovascular. Clínicamente, se caracteriza por presentarse como: asma severa, rinitis alérgica y lesiones cutáneas<sup>(18)</sup>.

#### Poliangeítis microscópica (PAM)

Es otra vasculitis asociada a positividad ANCA, especialmente a anti-MPO. Afecta a vasos de pequeño calibre, principalmente a nivel pulmonar y renal, siendo la glomerulonefritis necrotizante su afectación más característica<sup>(18)</sup>.

### Vasculitis mediano vaso

La PAN es una vasculitis de mediano vaso. Su diagnóstico definitivo es una combinación de clínica compatible (alteraciones cutáneas, mialgias, hipertensión arterial, neuropatía periférica y afectación renal) junto a una

**Tabla VIII. Criterios de alto riesgo para enfermedad de Kawasaki grave**

- Menores de 12 meses
- Hematocrito  $< 35\%$  o con disminución progresiva desde el diagnóstico
- Plaquetas  $< 300.000/\text{mm}^3$
- Na  $< 133$  mmol/l
- AST  $> 100$  UI/l
- PCR  $> 200$  mg/l
- Albumina  $< 35$  g/l
- Neutrófilos  $> 80\%$
- Administración de IGIV después del 10º día de fiebre
- Presencia de afectación coronaria al diagnóstico (dilatación o aneurisma, no hiperrefringencia)
- Enfermedad de Kawasaki recurrente
- Shock o presencia de síndrome de activación macrofágica

Adaptado de: Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020; 2: 213-224.

anatomía patológica con necrosis en los vasos y/o la existencia de alteraciones en la angiografía, como: aneurismas, estenosis u oclusión de vasos. Se desconoce su etiopatogenia, aunque existen factores que predisponen a la patología, como se ha demostrado la asociación de PAN con mutaciones en el gen *MEFV*. En los últimos años, se ha identificado que el déficit de ADA2 (adenosina desaminasa 2), causado por una alteración en el gen *CERCI*, presenta en algunos pacientes un cuadro similar a una PAN (v. más adelante)<sup>(16)</sup>.

### Vasculitis gran vaso

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa que afecta predominantemente a la aorta y sus ramas primarias (subclavias, carótidas, arco aórtico, aorta abdominal, pulmonares...). Esta vasculitis predomina en países asiáticos y en mujeres entre la 2ª y 3ª década de la vida. Los criterios de clasificación son alteraciones angiográficas de la aorta o sus ramas principales, mostrando aneurismas/dilatación (criterio obligatorio), más 1 de los siguientes 5 criterios: déficit de pulso o claudicación, discrepancia en tensión arterial, soplos, hipertensión arterial y elevación de reactantes de fase aguda<sup>(2-16)</sup>.

### Vasculitis monogénicas

Mención especial por su importancia en el diagnóstico diferencial, a pesar de ser muy poco frecuentes, merecen un grupo de enfermedades autoinflamatorias monogénicas que cursan con afectación predominantemente vascular y entre las que cabe destacar las que se citan a continuación.

#### Síndrome DADA2

La deficiencia de la adenosina desaminasa tipo 2 está causada por mutaciones en el gen *CECRI*, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Supone uno de los principales diagnósticos diferenciales de la panarteritis nodosa, con la que comparte similitudes clínicas y anatomopatológicas. Se han descrito varios fenotipos de presentación. El fenotipo clásico se manifiesta como: fiebre recurrente, lesiones cutáneas en forma de livedo racimosa y ulceraciones digitales, afectación neurológica en forma de infartos cerebra-

les (lacunares) o neuropatía periférica. Desde el punto de vista histológico, es una vasculitis necrosante sistémica que afecta a vasos de mediano calibre. Analíticamente, podemos encontrar: elevación de reactantes de fase aguda inespecíficos (PCR, VSG, leucocitosis) y, en algunos casos, se observan citopenias e hipogammaglobulinemia de IgM. El diagnóstico se lleva a cabo mediante la cuantificación de la actividad enzimática de la enzima adenosina desaminasa, encontrándose disminuida en los pacientes afectados. El diagnóstico definitivo es la confirmación genética de mutaciones en el gen *CECRI*. El tratamiento que ejerce un buen control sobre la enfermedad son los fármacos biológicos anti TNF (etanercept, infliximab, adalimumab). En las formas clínicas con inmunodeficiencia o aplasia importante, el tratamiento es el trasplante hematopoyético<sup>(19)</sup>.

#### Síndrome de SAVI

El síndrome de SAVI (o STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy) es una enfermedad autoinflamatoria causada por mutaciones en el gen *TMEM173*, que regula la proteína STING encargada de regular la producción de interferón B (IFN-B). En los pacientes afectados hay una producción elevada de IFN-B. El patrón de herencia es autosómico dominante. Clínicamente, se manifiesta desde los primeros meses de vida por: fiebre recurrente, lesiones cutáneas violáceas acrales, telangiectasias, infartos e ulceraciones digitales distales y de pabellones auditivos y cartílago nasal, así como livedo reticular. Es característica la enfermedad pulmonar intersticial. Histopatológicamente, se observa una vasculopatía inflamatoria de pequeño vaso con afectación exclusiva de capilares. Los pacientes con síndrome de SAVI presentan una firma elevada de los genes que codifican el IFN, siendo útil como biomarcador para el diagnóstico y monitorización de la enfermedad. El diagnóstico se realiza confirmando las mutaciones genéticas en el gen *TMEM173*. Dentro de las opciones de tratamiento, los fármacos que parecen más eficaces son los inhibidores de las JAK (baricitinib, tofacitinib y ruxolitinib), ya que bloquean la vía de señalización del IFN<sup>(19)</sup>.

### Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

### Función del pediatra de Atención Primaria

- Diagnóstico diferencial inicial con otros cuadros clínicos sugestivos de vasculitis.
- En la VIgA, el manejo inicial es conservador, reservando los corticoides para casos graves de afectación gastrointestinal, orquitis, afectación SNC, nefritis o hemorragia pulmonar. El uso de corticoides no previene la afectación renal.
- El pediatra de Atención Primaria es clave en el control periódico ambulatorio. Se recomienda monitorizar la función renal, al menos, durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico (toma de tensión arterial y cribado proteinuria/hematuria) para detectar de forma precoz la nefritis secundaria por VIgA.
- Es importante tener un alto índice de sospecha diagnóstica en aquellos pacientes con cuadros de fiebre sin foco, para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad de Kawasaki. Destacar la importancia del inicio del tratamiento dentro de los 10 primeros días de la enfermedad, para disminuir el riesgo de afectación coronaria. Igualmente es importante el seguimiento cardiológico posterior.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Camacho MS, Lirola MJ. Púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis. *Pediatr Integral*. 2017; XXI: 183-95.
2. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 790-7.
3. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis

- and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 798-806.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1-11.
  - 5.\*\* Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, De Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019; 58: 1607-16.
  6. Brogan P, Nott KA. Immune Complex Small-Vessel Vasculitis: IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) and Hypersensitivity Vasculitis. Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn, Mellins, Fuhlbrigge. *Pediatric Rheumatology.* Eighth edition. Philadelphia. Elsevier. 2021; 33: 456-66.
  7. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. *Pediatr Rheumatol [Internet].* 2016; 14: 1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0082-8>.
  - 8.\*\* Nicoara O, Twombly K. Immunoglobulin A Nephropathy and Immunoglobulin A Vasculitis. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 101-10.
  - 9.\*\*\* McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: 927-99.
  - 10.\*\* Tascón AB, Malfaz FC, Sombrero HR, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr.* 2019; 90: 135-6.
  11. Son MBF, Burns JC, Newburger JW. Kawasaki Disease. Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn, Mellins, Fuhlbrigge. *Pediatric Rheumatology.* Eighth edition. Philadelphia. Elsevier. 2021; 35: 475-83.
  12. Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020; 2: 213-24.
  13. Esteve-Sole A, Anton J, Pino-Ramírez RM, Sánchez-Manubens J, Fumadó V, Fortuny C, et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest.* 2021; 131: 1-10.
  - 14.\*\* Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis and Rheumatology.* 2021; 73: 13-29.
  15. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology.* 2018; 58: 672-82.
  - 16.\*\*\* De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides-the SHARE initiative. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019; 58: 656-71.
  17. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet.* 2012; 379: 1613-20.
  18. David A. Cabral, Kimberly A. Morishita. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis. Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn, Mellins, Fuhlbrigge. *Pediatric Rheumatology.* Eighth edition. Philadelphia. Elsevier. 2021; 36: 484-97.
  19. Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Cid MC. Nuevos síndromes autoinflamatorios con vasculopatía inflamatoria (síndrome de DADA2 y síndrome de SAVI). José Hernández-Rodríguez, Juan Ignacio Aróstegui, Jordi Yagüe. *Avances en enfermedades autoinflamatorias.* Marge Books; 2015. p. 155-69.

## Bibliografía recomendada

- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 790-7.

Artículo de revisión donde se establecen los criterios clasificatorios validados para varias vasculitis en población pediátrica. Ankara 2008.

- Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, De Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019; 58: 1607-16.

Últimas recomendaciones Europeas elaboradas por el grupo SHARE para el diagnóstico y tratamiento de la vasculitis por IgA. Indicaciones de cuándo realizar biopsia renal y manejo de la nefritis por IgA.

- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: 927-99.

Recomendaciones bien detalladas y estructuradas de la *American Heart Association* sobre el manejo de la enfermedad de Kawasaki.

- Tascón AB, Malfaz FC, Sombrero HR, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr.* 2019; 90: 135-6.

Consenso nacional completo y práctico con algoritmos diagnósticos y de tratamiento sobre el manejo de la enfermedad de Kawasaki.

- De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides-the SHARE initiative. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019; 58: 656-71.

Últimas recomendaciones europeas elaboradas por el grupo SHARE para el diagnóstico y tratamiento de la vasculitis en la edad pediátrica.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Caso clínico

Varón de 4 años que consulta en Urgencias por presentar, desde hace 48 horas, lesiones eritematosas en extremidades inferiores que han ido progresando, afectando a brazos, con edema en manos y pies doloroso, asocia leve dolor abdominal. Afebril, antecedente hace 1 semana de proceso respiratorio de vías altas.

### Exploración

Hemodinámicamente estable con TA 109/73 mmHg, lesiones purpúricas palpables en extremidades inferiores y superiores, tronco y cara, confluentes a nivel de nalgas. Edema de manos y pies doloroso al tacto, dolor abdominal a la palpación profunda sin signos de irritación peritoneal, sin masas ni megalias.

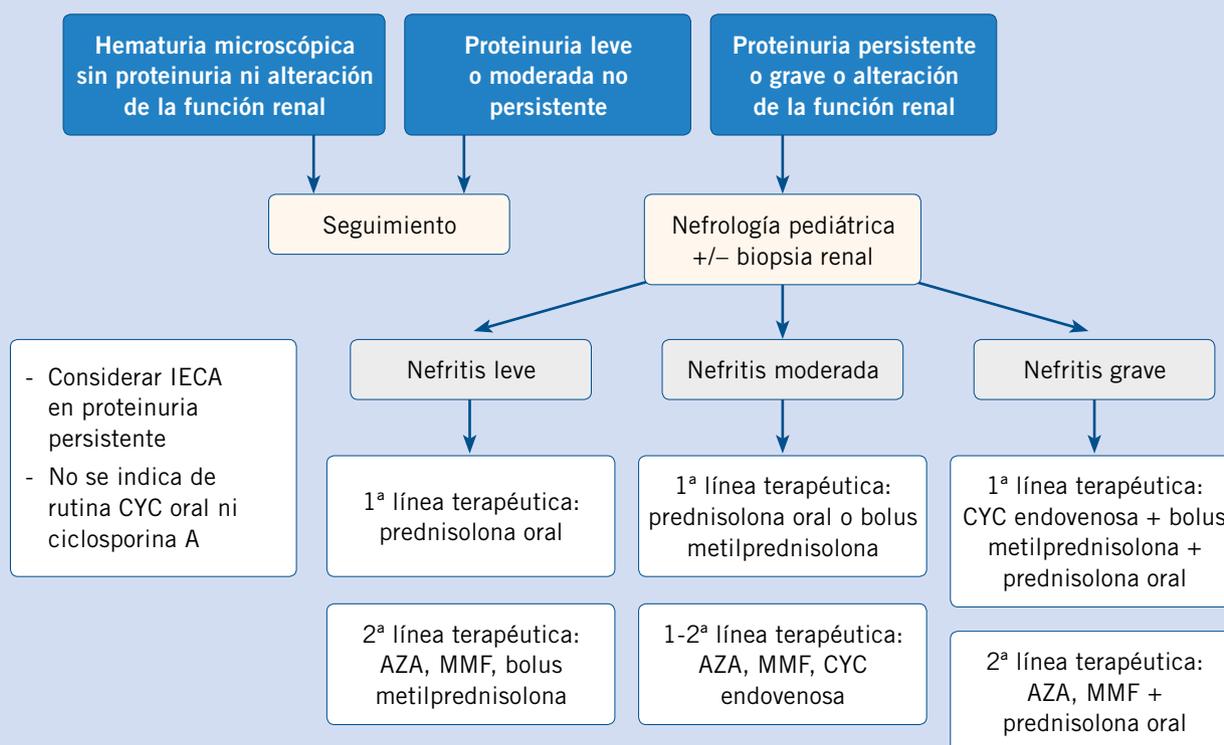
### Pruebas complementarias

- Analítica:
  - Hemograma: Hb: 12,9 g/dl; Hto: 36,6%; plaquetas: 424.000mm<sup>3</sup>; leucocitos: 9.700 mm<sup>3</sup>.
  - Bioquímica: creatinina: 0,43 mg/dl; urea: 31 mg/dl; PCR: 10,9 mg/L; proteínas: 60 g/L; albúmina: 38 g/L.
  - Bioquímica urinaria: sin hematuria; Índice Pr/Cr: 0,18.

### Evolución

Se ingresa para control del dolor, iniciando a las 24 horas aumento en la intensidad del dolor abdominal y cuadro de vómitos asociado. Se realiza ecografía abdominal con escaso líquido libre en pelvis y escaso edema de asas intestinales y hemoglobina en heces positiva.

## Algoritmo de manejo de la nefritis asociada a vasculitis por IgA<sup>(5)</sup>



AZA: azatioprina; MMF: micofenolato mofetilo; CYC: ciclofosfamida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis

25. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es CORRECTA respecto a la vasculitis por IgA?

- a. El diagnóstico es principalmente clínico.
- b. Es la segunda vasculitis más frecuente en la infancia.
- c. Para confirmar el diagnóstico, es necesario biopsia cutánea.
- d. La clínica típica incluye: fiebre, lesiones cutáneas no palpables y artritis.
- e. El tratamiento principal son los corticoides orales.

26. Respecto a la nefritis asociada a la vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) es INCORRECTO:

- a. Se recomienda el uso de IECAS para prevenir o limitar la lesión glomerular secundaria con compromiso renal y proteinuria persistente.
- b. Las recomendaciones actuales para el manejo de la nefritis por vasculitis por IgA siguen siendo controvertidas ante la falta de evidencia científica.
- c. El tratamiento precoz con corticoides previene la afectación renal y las recurrencias.
- d. La morbimortalidad a largo plazo viene determinada por la afectación renal.

e. El 95% con afectación renal alcanzan una resolución completa.

27. Uno de los siguientes criterios NO forma parte de los criterios clínicos de la enfermedad de Kawasaki.

- a. Fiebre durante cinco días.
- b. Inyección conjuntival unilateral con secreción.
- c. Descamación periungueal.
- d. Eritema y fisura de labios.
- e. Exantema maculopapular.

28. ¿Cuál de los siguientes hallazgos es un marcador de RIESGO de enfermedad de Kawasaki?

- a. Plaquetas > 300.000mm<sup>3</sup>.
- b. Hipernatremia.
- c. Linfocitos >80%.
- d. Edad menor a 12 meses.
- e. PCR > 100 mg/L.

29. Respecto al tratamiento de la enfermedad de Kawasaki es CORRECTA una de las siguientes afirmaciones:

- a. Se recomienda el uso concomitante de inmunoglobulinas junto con corticoides en todos los casos.
- b. El tratamiento de elección son las inmunoglobulinas, pero nunca pasados los 10 días tras el inicio del cuadro.
- c. En casos refractarios, los expertos recomiendan administrar una segunda dosis de inmunoglobulinas y adicionar bolus de metilprednisolona.

d. La dosis de aspirina recomendada durante la fase afebril es de 30-50 mg/kg/día.

e. La aspirina debe suspenderse a las 2 semanas del cese de la fiebre.

## Caso clínico

30. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos diferenciales NO habría que tener en cuenta en nuestro caso clínico?

- a. Infección bacteriana grave.
- b. Infección por parvovirus B19.
- c. Púrpura trombocitopénica idiopática.
- d. Edema agudo hemorrágico del lactante.
- e. Todas son correctas.

31. Para llegar al diagnóstico definitivo, estaría INDICADO realizar una de las siguientes pruebas:

- a. Biopsia cutánea.
- b. Biopsia renal.
- c. Arteriografía.
- d. a y b son correctas.
- e. Ninguna es correcta.

32. ¿Cuál sería el manejo terapéutico MÁS INDICADO en nuestro paciente?

- a. Reposo.
- b. Analgesia con ibuprofeno.
- c. Prednisolona a 1 mg/kg/día.
- d. a y c son correctas.
- e. Todas son correctas.

# Lupus y otras conectivopatías en la infancia

E. Urbaneja Rodríguez

Consulta de Inmunología y Reumatología Pediátricas. Centro Médico La Marquesina, Hospital Recoletas Campo Grande. Valladolid



## Resumen

Las conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, esclerodermia, síndrome de Sjögren y enfermedad mixta del tejido conectivo) son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes de etiopatogenia multifactorial, en las que se combinan factores genéticos y ambientales, desencadenando una alteración del sistema inmune adaptativo. Asocian clínica multisistémica y muy variable, lo que puede complicar su diagnóstico. Su tratamiento debe ser individualizado, en función de la gravedad de las manifestaciones clínicas y, generalmente, está basado en la combinación de corticoides con otros fármacos inmunosupresores. Aunque las conectivopatías son menos frecuentes que en adultos, en edad pediátrica afectan también más al sexo femenino y suelen debutar al final de la primera década de la vida o durante la adolescencia. Todas ellas asocian ciertas peculiaridades pediátricas, que se describen y desarrollan de forma detallada en el siguiente artículo.

## Abstract

*Connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma, Sjögren's syndrome and mixed connective tissue disease) are a heterogeneous group of autoimmune diseases with a multifactorial etiopathogenesis in which genetic and environmental factors are combined, triggering an alteration of the adaptive immune system. They associate multisystemic and highly variable symptoms that can complicate their diagnosis. Its treatment must be individualized based on the severity of the clinical manifestations, although it is generally based on the combination of corticosteroids with other immunosuppressive drugs. Although connective tissue diseases are less frequent than in adults, in the pediatric age they mainly affect females and usually manifest at the end of the first decade of life or during adolescence. All of them associate certain pediatric features that are described and developed in detail in the following article.*

**Palabras clave:** Lupus; Dermatomiositis juvenil; Esclerodermia; Sjögren; Enfermedad mixta del tejido conectivo.

**Key words:** Lupus; Juvenile dermatomyositis; Scleroderma; Sjogren; Mixed connective tissue disease.

## OBJETIVOS

- Conocer las características de las principales conectivopatías que debutan en la infancia, haciendo hincapié en sus particularidades pediátricas.
- Realizar una aproximación diagnóstica a las principales conectivopatías.
- Aprender aspectos básicos sobre el tratamiento de estas enfermedades.
- Manejar algunas nociones sobre su seguimiento que se puedan aplicar desde cualquier consulta de Pediatría (detección precoz de brotes, seguimiento de efectos secundarios del tratamiento y la propia enfermedad, disminución del riesgo de infecciones y de factores de riesgo cardiovascular, vacunación, etc.).

## Introducción

**Las conectivopatías son enfermedades autoinmunes poco frecuentes en la infancia, debidas a una alteración en la inmunidad adquirida, con predominio de afectación en el sexo femenino y que suelen debutar a finales de la primera década de la vida y en la adolescencia.**

Las conectivopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes debidas a una alteración en la inmunidad adquirida. Todas ellas son más frecuentes en el sexo femenino y, cuando presentan su debut en edad pediátrica, tienden a aparecer a finales de la primera década de la vida y durante la segunda década, sobre todo en la adolescencia<sup>(1)</sup>.

Presentan una etiopatogenia desconocida y multifactorial, con implicación de factores ambientales unidos a una predisposición genética. Se caracterizan por una afectación multisistémica que suele cursar en brotes de actividad y periodos de remisión.

Aunque en general son raras en la infancia, todas ellas presentan ciertas peculiaridades cuando afectan a niños y adolescentes, asociando una gran morbilidad y, en muchas ocasiones, una demora diagnóstica, ya que presentan un amplio y difícil diagnóstico diferencial, sobre todo, con: procesos infecciosos, neoplasias y vasculitis. El diagnóstico de confirmación generalmente se establece por la combinación de síntomas sugestivos de cada enfermedad sumados a criterios analíticos.



**Figura 1.** Rash o exantema malar en alas de mariposa, típico de lupus eritematoso sistémico.

El objetivo del tratamiento de estas patologías es conseguir la remisión/inactividad clínica para prevenir el daño secundario y las complicaciones asociadas<sup>(2)</sup>. No podemos olvidar la interferencia de estas enfermedades en la adaptación escolar, así como los aspectos psicosociales derivados de las mismas. Por todo ello, las conectivopatías que debutan en niños y adolescentes precisan, para su correcto manejo, de un abordaje multidisciplinar en el que el pediatra de Atención Primaria tiene un papel clave.

Procederemos, a continuación, a resumir las características fundamentales y peculiaridades pediátricas de las principales conectivopatías que pueden aparecer en la infancia: lupus eritematoso sistémico (la más frecuente), dermatomiositis juvenil, esclerodermia (tanto su forma localizada como sistémica), síndrome de Sjögren y enfermedad mixta del tejido conectivo.

## Lupus eritematoso sistémico (LES)

### Generalidades y peculiaridades pediátricas

El LES pediátrico supone un 15-20% del total de pacientes con LES y suele debutar en la adolescencia. Se caracteriza por presentar en la infancia un grado mayor de actividad de la enfermedad y por manifestaciones clínicas más graves que en los adultos, sobre todo a nivel renal y neuropsiquiátrico, que confieren un peor pronóstico.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la conectivopatía mejor conocida y el prototipo de enfermedad autoinmune crónica. El LES pediátrico representa aproximadamente un 15-20% del total de pacientes con LES, con una incidencia en España, según los registros nacio-

nales, de 0,36-0,9 casos/100.000 niños/año y con un pico de incidencia a los 12 años<sup>(3)</sup>, siendo muy poco frecuente su debut en <5 años y presentando estos pacientes manifestaciones clínicas atípicas<sup>(4)</sup>. Es más frecuente en raza asiática, afroamericanos y latinos. Los pacientes pediátricos suelen tener las mismas manifestaciones clínicas que los adultos, aunque presentan un mayor grado de actividad de la enfermedad y manifestaciones clínicas más graves, sobre todo a nivel renal y neuropsiquiátrico, que condicionan una mayor morbimortalidad.

En esta enfermedad se produce una falta de tolerancia a antígenos intrínsecos, con formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos y su consecuente depósito en los tejidos provocando daño. La presencia de estos autoanticuerpos es una de las características más destacadas de esta patología, estando los mismos en los niños con LES más presentes en el diagnóstico en comparación con los adultos. Además, se unen una gran cantidad de factores genéticos y



**Figura 2.** Hematuria macroscópica como debut clínico en paciente con lupus eritematoso sistémico.

epigenéticos que en el LES pediátrico adquieren una mayor importancia respecto a los adultos, encontrándose en hasta un 7-8% del LES pediátrico mutaciones monogénicas causantes de la enfermedad<sup>(4)</sup>.

### Clínica

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el LES pediátrico son los síntomas constitucionales, la artritis y el exantema malar. A largo plazo es la afectación renal la que marca el pronóstico de la enfermedad.

Aunque las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables y similares a los adultos, los síntomas constitucionales (febrícula o fiebre, astenia, hiporexia, pérdida de peso), la artritis (de pequeñas y grandes articulaciones, simétrica, no erosiva) y el rash o exantema malar (eritema con forma de mariposa en mejillas) son los síntomas iniciales más frecuentes en el LES pediátrico (Fig. 1). Durante la evolución de la enfermedad se puede afectar casi cualquier órgano (afectación renal, neuropsiquiátrica, hematológica, cardiopulmonar, digestiva, mucocutánea, etc.).

La afectación renal, agrupada bajo el término de nefritis lúpica, aparece en el 50-80% de los pacientes con LES pediátrico, en forma de: hematuria, proteinuria-síndrome nefrótico, hipertensión arterial o deterioro de la función renal (Fig. 2). En ocasiones, la afectación renal puede no correlacionarse bien con los síntomas clínicos, por lo que será necesaria una biopsia renal siempre que exista afectación a dicho nivel para clasificar histológicamente el grado de nefritis lúpica, según la clasificación propuesta en 2003, por la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) (Tabla I)<sup>(5)</sup>. La forma difusa (clase IV) es la más frecuente y grave. Según la reciente clasificación diagnóstica de LES, establecida en 2019, por EULAR/ACR, la afectación renal se define por la aparición de proteinuria >0,5 g/24 h o por una biopsia renal con clases II, III, IV o V.

La afectación neuropsiquiátrica puede aparecer en forma de: cefalea, convulsiones, enfermedad vascular cerebral, meningitis aséptica, neuropatía, trastornos del movimiento, cambios del estado de ánimo o psicosis.

A nivel hematológico, la leucopenia, linfopenia y trombopenia son las

Tabla I. Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS de 2003

Nefritis lúpica	Descripción de la afectación glomerular	Frecuencia
Clase I	Nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos	< 5%
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa	19-27%
Clase III	Nefritis lúpica focal	15-24%
Clase IV	Nefritis lúpica difusa segmentaria o global	40-50%
Clase V	Nefritis lúpica membranosa	10-20%
Clase VI	Nefritis lúpica con esclerosis avanzada	< 5%

manifestaciones más frecuentes. Puede aparecer anemia en hasta un 50% de los casos, generalmente debida al trastorno inflamatorio crónico, aunque también puede asociarse a hemólisis con test de Coombs positivo. Existe además un estado de hipercoagulabilidad con un aumento del riesgo de trombosis.

A nivel cardiopulmonar, la pleuropericarditis es la manifestación más frecuente en niños.

A nivel gastrointestinal destacan, sobre todo, la aparición de dolor abdominal y diarrea, aunque pueden asociarse: hepatoesplenomegalia, alteraciones esofágicas, pancreatitis y hepatitis autoinmune.

A nivel mucocutáneo, además del típico exantema malar, pueden aparecer: fotosensibilidad, lesiones vasculíticas en cara, manos y pies (Fig. 3), úlceras orales y nasales, alopecia y fenómeno de Raynaud. Las lesiones cutáneas subagudas y crónicas son raras en la infancia.



Figura 3. Lesiones de vasculitis en manos en adolescente con lupus eritematoso sistémico.

En casos de gran actividad de la enfermedad, se puede desencadenar un síndrome de activación macrofágico (SAM) que, en comparación con el SAM asociado a artritis idiopática juvenil sistémica, presenta con más frecuencia afectación del SNC e hiponatremia<sup>(2)</sup>.

### Diagnóstico

**No existen criterios diagnósticos específicos para el LES pediátrico. Se utilizan los criterios de clasificación de adultos (suma de criterios clínicos + analíticos). Las pruebas de laboratorio sirven también para monitorizar la actividad de la enfermedad.**

Siempre que se sospeche la enfermedad, se deberá solicitar una analítica con: hemograma, bioquímica completa con función hepática y renal, reactantes de fase aguda, estudio de coagulación que incluya anticuerpos antifosfolípido, estudio de orina y estudio inmunológico, con ANA y anticuerpos específicos (anti-DNA<sub>s</sub>, anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti-RNP), complemento (C3 y C4) e inmunoglobulinas, así como las pruebas específicas que se precisen según el órgano afectado (ECG, radiografía de tórax, ecografía torácica y/o abdominal, biopsia renal, etc.).

Los niveles de anti-DNA<sub>s</sub> y los valores de complemento (C3 y C4) sirven para monitorizar la evolución de la enfermedad, siendo estos últimos bajos en periodos de actividad de la misma.

Aunque se está trabajando en ello, actualmente no se dispone de criterios diagnósticos específicos en Pediatría, utilizándose los criterios de clasificación ya conocidos en adultos (Tabla II). Los más usados históricamente fueron los establecidos en 1982 por el *American College of Rheumatology* (ACR), que se revisaron en 1997, necesitando cumplir, al menos, 4

de los 11 criterios en cualquier momento desde el inicio de la enfermedad para el diagnóstico de LES<sup>(6)</sup>. En 2012 se publicaron unos nuevos del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), en los que hay que cumplir para el diagnóstico 4 criterios, de los cuales, al menos, 1 debe ser clínico y otro inmunológico<sup>(7)</sup>. Más recientemente, en 2019 se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos por la *European League Against Rheumatism* (EULAR) en colaboración con ACR, que presentan una mayor sensibilidad y especificidad respecto a los de 1997 y 2012. La mayor modificación de esta última clasificación es la necesidad de la presencia de ANA positivos a títulos  $\geq 1/80$  como requisito indispensable (lo que implica la exclusión de pacientes con ANA persistentemente negativos) y se ha incluido la fiebre inexplicada como criterio clínico constitucional. En esta última clasificación, unos ANA positivos  $\geq 1/80$  con una puntuación mayor o igual a 10 y un criterio clínico apoyan el diagnóstico de LES<sup>(8)</sup>. Aunque ya hay varias publicaciones sobre la aplicación de estos últimos en el LES pediátrico, se necesitan más estudios para valorar los criterios EULAR/ACR 2019 en la infancia, sobre todo, teniendo en cuenta que los niños con LES de menor edad pueden tener ANA negativos.

### Tratamiento

**El tratamiento del LES pediátrico debe ser individualizado y está basado en la combinación de medidas generales y terapia farmacológica, que varía en función de la gravedad de las manifestaciones clínicas que predominan en cada paciente.**

Entre las medidas generales destaca la importancia de limitar la exposición solar, recomendando protección diaria. Es fundamental incidir también en la realización de una dieta variada con ingesta adecuada de calcio, ejercicio físico regular y una correcta inmunización según el calendario vacunal vigente. Los adolescentes con LES deben evitar el tabaco, ya que puede empeorar la enfermedad y disminuir la eficacia de algunas medicaciones.

El tratamiento farmacológico de la enfermedad varía en función de la extensión y gravedad de la misma y está basado en las recomendaciones aplicadas a pacientes adultos<sup>(1,4,9)</sup>. Los

Tabla II. Resumen de los criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico (LES) según diferentes grupos de trabajo\*

<b>Criterios ACR 1997</b>	<b>Criterios SLICC 2012</b>	<b>Criterios EULAR/ACR 2019</b>
1. Eritema malar	<i>A. Criterios clínicos:</i> 1. Lupus cutáneo agudo o subagudo	<i>Criterio indispensable:</i> ANA positivos $\geq 1/80$ en células HEp2 o equivalente
2. Rash discoide	2. Lupus cutáneo crónico	Síntomas constitucionales: Fiebre ..... 2 puntos
3. Fotosensibilidad	3. Úlceras orales / nasales	Leucopenia ..... 3 puntos Trombopenia ..... 4 puntos Hemólisis autoinmune ..... 4 puntos
4. Úlceras orales	4. Alopecia no cicatricial	Delirio ..... 2 puntos Psicosis ..... 3 puntos Convulsiones ..... 5 puntos
5. Artritis no erosiva $\geq 2$ articulaciones	5. Sinovitis $\geq 2$ articulaciones	Alopecia no cicatricial ..... 2 puntos Úlceras orales ..... 2 puntos Lupus cutáneo subagudo o discoide ..... 2 puntos Lupus cutáneo agudo ..... 6 puntos
6. Serositis: pleuritis o pericarditis	6. Serositis	Derrame pleural o derrame pericárdico ..... 5 puntos Pericarditis aguda ..... 6 puntos
7. Nefropatía: proteinuria $>0,5$ g/dl o cilindros celulares	7. Nefritis lúpica	Sinovitis $\geq 2$ articulaciones o artralgiás $\geq 2$ articulaciones con una rigidez matutina $>30$ minutos ..... 6 puntos
8. Afectación neurológica: convulsiones o psicosis	8. Afectación del SNC	Proteinuria $\geq 0,5$ g/24 h .... 4 puntos Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V ..... 8 puntos Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV ..... 10 puntos
9. Afectación hematológica: – Anemia hemolítica o – Leucopenia $<4.000/\text{mm}^3$ o – Linfopenia $<1.500/\text{mm}^3$ o – Trombopenia $<100.000/\text{mm}^3$	9. Anemia hemolítica	Anticuerpos antifosfolípido positivos (anticardiolípidina o anti- $\beta 2$ GP1 o anticoagulante lúpico) ..... 2 puntos
10. Alteración inmunológica: – Anti-DNA positivos o – Anti-Sm positivos o – Antifosfolípido positivos	10. Leucopenia $<4.000/\text{mm}^3$ o linfopenia $<1.000/\text{mm}^3$	Disminución C3 o C4 ..... 3 puntos Disminución C3 y C4 ..... 4 puntos
11. ANA positivos	11. Trombopenia $<100.000/\text{mm}^3$	Anticuerpos anti-DNAs o Anticuerpos anti-Sm ..... 6 puntos
Se necesita cumplir $\geq 4$ criterios para el diagnóstico de LES	<i>B. Criterios inmunológicos:</i> 1. ANA positivos 2. Anti-DNAs positivo 3. Anti-Sm positivo 4. Anticuerpos antifosfolípido positivos 5. Hipocomplementemia 6. Test de Coombs directo positivo	Se necesita cumplir <b>positividad de ANA <math>\geq 1/80</math> + puntuación <math>\geq 10</math> puntos y por lo menos un criterio clínico</b>
	Se necesita cumplir <b>4 criterios</b> de los cuales, <b>al menos, 1 debe ser clínico y otro inmunológico</b> para el diagnóstico de LES	

\*ACR: Colegio Americano de Reumatología; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; EULAR: European League Against Rheumatism.

pilares fundamentales y la primera línea de tratamiento para casi todos los pacientes con LES son los corticoides y la hidroxiclороquina. Los corticoides ejercen un potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, mediante la reducción no selectiva en la expresión de citoquinas proinflamatorias. La dosis de corticoides se ajustará en función de la gravedad de las manifestaciones clínicas. Generalmente, se administra

prednisona por vía oral, pero en casos graves, se utilizan bolos intravenosos de metilprednisolona. Siempre habrá que recordar que si se realiza un tratamiento prolongado con corticoides en la infancia, se deberán iniciar suplementos de calcio y vitamina D para la profilaxis de osteoporosis y realizar controles seriados de peso y tensión arterial. La hidroxiclороquina es un fármaco antipalúdico oral que resulta muy eficaz para el con-

trol de las manifestaciones cutáneas y articulares, reduce la frecuencia de brotes, retrasa la aparición de nuevos síntomas y previene el riesgo trombótico. Se recomienda una exploración oftalmológica anual durante el tratamiento con hidroxiclороquina, ya que puede provocar toxicidad retiniana<sup>(9)</sup>.

En casos moderados se añadirá al tratamiento de primera línea fármacos inmunosupresores ahorradores de corti-



**Figura 4.** Eritema en heliotropo en paciente con dermatomiositis juvenil.



**Figura 5.** Pápulas de Gottron en articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas de manos.



**Figura 6.** Pápulas de Gottron en codos en paciente con dermatomiositis juvenil.

coides como: metotrexato (sobre todo en casos de afectación cutánea y articular), azatioprina (afectación cutánea, articular y, particularmente, en nefritis lúpica durante el embarazo), micofenolato mofetilo (sobre todo en nefritis lúpica, aunque también en enfermedad cutánea resistente y serositis) o ciclofosfamida (manifestaciones orgánicas graves y potencialmente mortales a nivel renal, cardiopulmonar y neuropsiquiátrico).

En casos refractarios a la terapia anteriormente descrita, pueden utilizarse fármacos biológicos contra las células B, como rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20) o belimumab (anticuerpo monoclonal humano que inhibe al estimulador del linfocito B, BLYS). Los inhibidores de las JAK-Kinasas se encuentran en fase de ensayo clínico en niños. En un futuro, la terapia que involucra a células madre mesenquimales podría formar parte del arsenal terapéutico en los pacientes con LES.

En casos de nefritis lúpica, la utilización de diferentes combinaciones de fármacos (corticoterapia + inmunosupresores) ha mejorado mucho su pronóstico<sup>(10)</sup>. En general, en fase de inducción suele utilizarse ciclofosfamida en pulsos o micofenolato mofetilo oral. El micofenolato tiene una eficacia similar a la ciclofosfamida y presenta un perfil de toxicidad más bajo. Posteriormente,

como terapia de mantenimiento, se usan micofenolato o azatioprina orales. Es importante recordar que durante el embarazo no pueden usarse ni metotrexato ni micofenolato, por sus efectos teratogénicos, y que en mujeres de edad fértil no se debe usar ciclofosfamida por sus efectos gonadotóxicos.

## Dermatomiositis juvenil (DMJ)

### Generalidades y peculiaridades pediátricas

**La DMJ es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la inflamación crónica de piel y músculo estriado, que suele debutar en edad escolar. A diferencia de los adultos, los niños con DMJ no tienen un mayor riesgo de neoplasia, pero asocian con mayor frecuencia: calcinosis, lipodistrofia y afectación cutánea severa.**

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miopatía inflamatoria idiopática más frecuente en la infancia y una enfermedad autoinmune que afecta a piel y músculo estriado, produciendo inflamación y necrosis del tejido muscular, que suele debutar en edad escolar con una edad media de aparición de 7 años. Presenta una incidencia de 2-4 casos/1.000.000 niños/año<sup>(1)</sup>. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, su etiopatogenia se relaciona con una interacción de factores ambientales (infecciones, luz

ultravioleta, fármacos) en un individuo genéticamente predispuesto. A diferencia de la dermatomiositis que aparece en adultos, los niños afectados no tienen un mayor riesgo de neoplasia. Además, de forma característica, los pacientes pediátricos asocian más frecuentemente: calcinosis, lipodistrofia y enfermedad cutánea grave y presentan una mejor respuesta al tratamiento y menor mortalidad que los adultos<sup>(11)</sup>.

### Clínica

**La asociación de manifestaciones cutáneas características y pérdida de fuerza muscular proximal y simétrica a nivel de cintura escapular y pelviana es muy sugestiva de DMJ.**

Las manifestaciones cutáneas son específicas y patognomónicas de esta enfermedad y se observan en el 80% de pacientes: eritema en heliotropo (exantema violáceo en párpados superiores que puede acompañarse de edema palpebral) y pápulas de Gottron (lesiones rosadas que se asientan en prominencias óseas, sobre todo, a nivel de articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas, aunque también pueden aparecer en codos y rodillas) (Figs. 4-6). Las alteraciones en los capilares periungueales también son frecuentes en la DMJ. Durante la evolución de la enfermedad pueden aparecer complicaciones cutáneas como: calcinosis (que se relaciona con enfermedad grave y prolongada e inicio tardío del tratamiento), úlceras y lipodistrofia.

La afectación muscular se manifiesta en forma de debilidad proximal y generalmente simétrica, que afecta a cintura escapular (dificultad para levantar los brazos) y pelviana (dificultad para subir

y bajar escaleras). El signo de Gowers (el niño trepa sobre sí mismo para levantarse del suelo) es positivo. En casos graves se pueden afectar la musculatura faríngea y respiratoria, asociando dificultad para la deglución, disfagia, disfonía y voz nasal. Existen casos de afectación cutánea exclusiva sin asociación de clínica muscular, denominándose formas amiopáticas.

La afectación gastrointestinal constituye una de las complicaciones más graves de la enfermedad y es debida a una vasculitis intestinal. Se caracteriza por dolor abdominal y existe riesgo de sangrado o perforación.

La afectación cardiopulmonar es menos frecuente que en adultos y puede manifestarse en forma de: cardiomegalia, pericarditis, miocarditis y enfermedad pulmonar intersticial.

### Diagnóstico

**El diagnóstico de sospecha de DMJ está basado en la suma de criterios clínicos (afectación cutánea característica + debilidad muscular proximal) y analíticos (elevación de enzimas musculares). En ocasiones, se necesita una biopsia muscular para confirmar la enfermedad.**

La DMJ se caracteriza analíticamente por una elevación de enzimas musculares (CPK, GOT, LDH y aldolasa). Los ANA pueden ser positivos. También pueden encontrarse anticuerpos específicos de miositis (anti-p155, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-SRP, etc.) que están asociados con distintos subgrupos de la enfermedad, con diferente fenotipo, y anticuerpos asociados a miositis (anti-Pm-Scl, anti-U1-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, etc), que aparecen en pacientes con clínica de solapamiento. El electromiograma muestra un patrón miopático con denervación,

pero no es específico de la enfermedad. La confirmación diagnóstica se realiza mediante biopsia muscular. En los últimos años, la resonancia magnética se ha incorporado como nueva técnica diagnóstica no invasiva y ayuda a identificar fácilmente las zonas con inflamación muscular, permitiendo estudiar amplias áreas musculares. Se recomienda, además, un estudio cardiológico (ECG y ecocardiograma) y pulmonar (radiografía de tórax y función pulmonar) al inicio del cuadro clínico y durante su evolución si se precisa.

La fuerza muscular debe ser evaluada al diagnóstico y de forma periódica mediante escalas de valoración validadas en población pediátrica, como CMAS o MMT-8.

Clásicamente, para el diagnóstico de DMJ se utilizan los criterios de Bohan y Peter, descritos en 1975 (Tabla III)<sup>(12)</sup>. En 2017 se han publicado unas nuevas recomendaciones del *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe* (SHARE) para el diagnóstico y manejo del paciente con DMJ<sup>(13)</sup>.

### Tratamiento

**El tratamiento de la DMJ está basado en la corticoterapia y en el uso de metotrexato. En casos resistentes a la terapia habitual, se pueden usar inmunoglobulinas o fármacos biológicos.**

El tratamiento de la DMJ está basado en el uso de corticoides a altas dosis (orales y/o endovenosos), con descenso posterior hasta mantener dosis bajas durante un mínimo de 12 meses, junto con metotrexato oral o subcutáneo como ahorrador de corticoides. En pacientes con intolerancia al metotrexato, se recomienda cambiar a micofenolato mofetilo o ciclosporina A.

En pacientes con enfermedad grave se puede añadir ciclofosfamida.

En casos refractarios, el uso de inmunoglobulinas intravenosas de forma periódica se ha mostrado eficaz. Como último escalón terapéutico, se pueden utilizar fármacos anti-TNF o rituximab. Es importante incidir en la importancia de la protección solar y administrar suplementos de calcio y vitamina D. La fisioterapia y el ejercicio físico aeróbico controlado son de gran importancia para la rehabilitación y la prevención de complicaciones en estos pacientes.

### Esclerodermia localizada (EL)

#### Generalidades y peculiaridades pediátricas

**La EL es la forma más frecuente de esclerodermia en la infancia, afecta exclusivamente a la piel y suele debutar en edad escolar. En las formas pediátricas se describe una afectación más profunda y prolongada respecto a los adultos.**

La esclerodermia localizada (EL), también llamada morfea, es una conectivopatía autoinmune que se caracteriza por una fibrosis o exceso de colágeno en la piel, afectando de forma exclusiva a piel y tejidos adyacentes. Es la forma de esclerodermia más frecuente en la infancia, con una incidencia de 0,34-2,7 casos/100.000 niños/año y es de 6 a 10 veces más frecuente que la esclerosis sistémica. Suele debutar entre los 6-9 años, incluso puede estar presente desde el nacimiento. Aunque su etiopatogenia es desconocida, se habla de una combinación de factores genéticos y ambientales que da lugar a una inflamación y aumento en la producción del colágeno de la piel.

Existen diferentes subtipos de la enfermedad en función de la profundidad y el patrón de afectación. Su aparición en edad pediátrica asocia una mayor frecuencia de formas lineales, con afectación más profunda y mayor duración de la enfermedad respecto a los casos descritos en adultos<sup>(1,14)</sup>.

#### Clínica

**La EL se caracteriza por un endurecimiento cutáneo progresivo sin asociación de síntomas sistémicos. El subtipo más frecuente en la infancia es la forma lineal.**

**Tabla III. Criterios diagnósticos de dermatomiositis juvenil (DMJ) de Bohan y Peter (1975)**

1. Cambios cutáneos característicos: eritema en heliotropo y pápulas de Gottron
2. Debilidad muscular proximal simétrica
3. Elevación sérica de enzimas musculares
4. Electromiograma con miopatía y denervación
5. Biopsia muscular compatible: evidencia histológica de inflamación y necrosis

Para el diagnóstico de DMJ se requiere la presencia de lesiones cutáneas típicas:

- **DMJ definida:** cambios cutáneos + otros 3 criterios
- **DMJ probable:** cambios cutáneos + otros 2 criterios
- **DMJ posible:** cambios cutáneos + otro criterio

Tabla IV. Clasificación de los subtipos de esclerodermia localizada

Subtipo de esclerodermia localizada	Descripción
Morfea circunscrita: – Superficial – Profunda	– Forma más frecuente en adultos – Lesiones redondas u ovals en dermis y epidermis – Lesiones redondas u ovals en dermis, tejido celular subcutáneo, fascia y músculos subyacentes
Morfea lineal: – Tronco / extremidades – Cabeza	– Forma más frecuente en Pediatría – Lesiones lineales que afectan a dermis, tejido celular subcutáneo, músculo y hueso
Morfea generalizada	– $\geq 4$ placas grandes ( $>3$ cm de diámetro) o en, al menos, 2 de 7 áreas anatómicas (cabeza-cuello, brazo derecho, brazo izquierdo, tronco anterior, tronco posterior, pierna derecha, pierna izquierda)
Morfea panesclerótica	– Afectación circunferencial con implicación profunda
Morfea mixta	– Combinación de $\geq 2$ de los subtipos anteriores

La EL se caracteriza, inicialmente, por un edema cutáneo unilateral con bordes eritemato-violáceos que, posteriormente, asocia engrosamiento e induración de la piel y tejido subcutáneo. En casos avanzados pueden aparecer: atrofia cutánea, cambios de pigmentación, contracturas y disimetrías.

En un 25% de pacientes aparecen manifestaciones extracutáneas, en forma principalmente de artralgias o artritis, aunque también pueden asociarse: mialgias, miositis, escoliosis y hemiatrofia. Cuando se afectan cara y cuero cabelludo, se denomina “*coup de sabre*” y puede asociar: alopecia, clínica ocular (uveítis, afectación palpebral) y neurológica (cefalea, convulsiones, alteraciones del comportamiento).

Las diferentes formas de EL se clasifican en 5 subtipos (Tabla IV)<sup>(15)</sup>. El subtipo de EL más frecuente en la infancia es la forma lineal, afectando

fundamentalmente a extremidades, hueso frontal o tronco (Fig. 7).

Las manifestaciones gastrointestinales, cardíacas y renales son muy poco frecuentes en las formas localizadas. La progresión a forma sistémica es excepcional<sup>(14)</sup>.

### Diagnóstico

**El diagnóstico de EL está basado en la clínica y se confirma mediante biopsia cutánea. No existen hallazgos de laboratorio característicos de esta enfermedad.**

No hay alteraciones analíticas características, aunque los ANA y el factor reumatoide pueden ser positivos. La biopsia cutánea se caracteriza por un infiltrado inflamatorio con predominio linfocitario a nivel perivascular y perianexial. La dermis puede estar edematosa con alteraciones en el colágeno.

### Tratamiento

**No existe tratamiento específico para la EL. En casos leves, se administra tratamiento tópico y, en casos moderados-graves, tratamiento inmunosupresor sistémico.**

No existen guías estandarizadas para su tratamiento en Pediatría, lo que traduce una gran variabilidad terapéutica. En casos leves, se puede usar tratamiento tópico con corticoides, inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus) o imiquimod. La fototerapia no suele emplearse en la infancia por sus potenciales efectos secundarios. En casos moderados-graves, se recomienda

tratamiento inmunosupresor sistémico, siendo la combinación de metotrexato oral o subcutáneo unido a corticoides orales la pauta más eficaz descrita en numerosas publicaciones. Como alternativa pueden usarse micofenolano mofetil o fármacos biológicos<sup>(1)</sup>.

## Esclerosis sistémica (ES)

### Generalidades y peculiaridades pediátricas

**La ES es una conectivopatía excepcional en la infancia, con afectación multisistémica además de cutánea, que suele aparecer en edad escolar y que asocia menor gravedad que en pacientes adultos.**

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune crónica, excepcional en la infancia, con una incidencia de 0,27-1 caso/1.000.000 niños/año y una edad media de aparición de 7-9 años. Se estima que solo el 10% de la ES debuta antes de los 16 años. Se caracteriza por afectación de piel y órganos internos, en general, con menor participación sistémica que en el adulto en el momento del diagnóstico y con menor mortalidad asociada<sup>(1,14)</sup>.

### Clínica

**El fenómeno de Raynaud es la primera manifestación clínica de la enfermedad en la mayoría de casos. Además de la induración cutánea, aparecen síntomas: músculo-esqueléticos, digestivos, respiratorios y/o renales.**

La enfermedad se inicia con fenómeno de Raynaud (Fig. 8) y alteraciones capilaroscópicas que asocian edema



Figura 7. Afectación en tronco de forma lineal de esclerodermia localizada.



Figura 8. Fenómeno de Raynaud complicado con ulceración digital como primera manifestación de esclerosis sistémica en adolescente.

Tabla V. Criterios de clasificación de esclerosis sistémica juvenil (2007)

<b>Criterio mayor</b> (Obligatorio)	Cutáneo	– Esclerosis e induración de piel de dedos	
	Cutáneo	– Esclerodactilia	
	Vascular	– Fenómeno de Raynaud – Alteraciones capilaroscópicas – Úlceras digitales	
	Digestivo	– Disfagia – Reflujo gastroesofágico	
	Renal	– Crisis renal – HTA	
	<b>Criterios menores</b> (Al menos, 2)	Cardíaco	– Arritmias – Insuficiencia cardíaca
		Respiratorio	– Fibrosis pulmonar – Disminución de DLCO – HT pulmonar
		Músculo-esquelético	– Roces tendinosos – Artritis – Miositis
		Neurológico	– Neuropatía – Síndrome del túnel carpiano
		Serológico	– ANA positivos – Anticuerpos anti-Scl-70, anticentrómero, anti-RNA polimerasa I o III, anti-PM-Scl y antifibrilina

e induración progresiva de dedos (*puffy fingers*). El patrón capilaroscópico se caracteriza por pérdida de capilares y existencia de megacapilares, con destrucción de la arquitectura normal de la circulación del lecho ungueal. La piel está dura y seca, con áreas de alteración en la pigmentación. Existe además una disminución de la apertura oral con aumento de pliegues periorales, telangiectasias y calcinosis.

A nivel músculo-esquelético, suele asociar artralgiyas y artritis (sobre todo en manos).

A nivel digestivo, puede asociar: microstomía (disminución de apertura oral) y microquilia (disminución de los labios), alteraciones del gusto, caída de piezas dentales, reflujo gastroesofágico y alteraciones en la motilidad digestiva.

A nivel respiratorio, asocia alteración de la función pulmonar, enfermedad intersticial e hipertensión pulmonar.

### Diagnóstico

Existen unos criterios de clasificación provisionales para la ES juvenil, basados en criterios clínicos y de laboratorio.

El hemograma y los reactantes de fase aguda suelen ser normales. Los ANA pueden ser positivos y es característica la positividad de los anticuerpos antitopoisomerasa (anti-Scl 70) y anticentrómero. Se deben realizar radiografía de tórax y estudio de función pulmonar, ECG y ecocardiograma.

Hay publicados unos criterios de clasificación provisionales para la ES juvenil elaborados por PRES/ACR/EULAR en 2007, más restrictivos que los aplicados en adultos (Tabla V). Cuando se cumple el criterio mayor de forma obligatoria y, al menos, 2 de los criterios menores presentan una sensibilidad del 90% y especificidad del 96% para el diagnóstico de ES juvenil<sup>(16)</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de la ES es sintomático y varía en función de las manifestaciones clínicas asociadas y su gravedad.

El tratamiento de la ES es sintomático y varía enormemente en función de la gravedad de la clínica asociada<sup>(14)</sup>. El fenómeno de Raynaud precisa de medidas físicas (protección contra el frío,

evitación de traumatismos y adecuada hidratación de la piel) y tratamiento con antagonistas del calcio (nifedipino). En casos refractarios se usan: antagonistas del receptor de angiotensina (losartan), inhibidores de la endotelina (bosentan), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil) o prostaglandinas (iloprost). Para el reflujo gastroesofágico se usan los inhibidores de la bomba de protones. La terapia inmunosupresora sistémica con metotrexato, ciclofosfamida o fármacos biológicos es la base del tratamiento para el resto de manifestaciones clínicas. La fisioterapia también es un pilar fundamental en estos enfermos.

### Síndrome de Sjögren (SS)

El SS es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al sistema glandular exocrino en forma de sequedad generalizada. Es poco frecuente su debut en edad pediátrica y se presenta en la infancia generalmente en forma de parotiditis recurrente.

### Generalidades y peculiaridades pediátricas

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica debida a la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, produciendo pérdida de su función y sequedad generalizada, que suele debutar en edad adulta y es infrecuente en Pediatría. Se desconoce su incidencia real en niños debido a los pocos casos descritos. La edad media de aparición de la enfermedad son los 10-12 años<sup>(17)</sup>. A diferencia de lo que ocurre en adultos, en la infancia el síntoma inicial más frecuente es la parotiditis recurrente, lo que hace su diagnóstico mucho más complicado<sup>(2)</sup>.

### Clínica

En niños, el SS se inicia como parotiditis recurrente. En adultos, el SS se inicia con sequedad bucal y ocular, síntomas que se presentan raramente en la infancia.

La parotiditis recurrente es el síntoma inicial en la mayoría de casos de SS pediátrico, aunque en Pediatría ante un caso de parotiditis recurrente siempre se deberán excluir primero otras causas como: infecciones (sobre todo, víricas), tumores, malformaciones ana-

tómicas, litiasis glandular y parotiditis recurrente juvenil.

La sequedad bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmia) se instauran con tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que son raras en la infancia, apareciendo solo en un 8% de los casos con debut en edad pediátrica<sup>(2)</sup>. La xerostomía asocia dificultad para masticar, disfagia y una necesidad constante de beber agua. La lengua está seca, roja, depapilada, con queilitis angular y los labios están secos con fisuras (rágades). Es frecuente la asociación de caries y periodontitis. La xeroftalmia se manifiesta como sensación de cuerpo extraño o de "arenilla", que asocia picor, fotofobia y disminución de agudeza visual. Se puede producir una irritación crónica con destrucción del epitelio conjuntival en forma de queratoconjuntivitis seca, que aumenta la susceptibilidad a infecciones oculares. La xeroftalmia se pone de manifiesto con el test de Schirmer y la tinción con rosa de Bengala.

Además, el SS puede asociar: síndrome constitucional, artralgias o artritis, citopenias, lesiones vasculíticas, afectación pleuropulmonar, renal y neurológica, siendo las artralgias y las adenopatías las formas más frecuentes de afectación extraglandular en la infancia. A diferencia de lo que ocurre en adultos, el linfoma de células B es una complicación poco frecuente en edad pediátrica<sup>(2)</sup>.

## Diagnóstico

**No existen criterios de clasificación específicos para el SS en Pediatría. Por tanto, el diagnóstico debe estar centrado en una clínica compatible, en la detección de autoanticuerpos y en la demostración de lesiones estructurales en el parénquima glandular mediante ecografía.**

No existen criterios de clasificación específicos para el SS infantil y los criterios aplicados en adultos son poco sensibles, porque no incluyen manifestaciones tan frecuentes en la infancia como la parotiditis recurrente, por lo que no deben aplicarse.

Los ANA pueden ser positivos en más del 80% de casos. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La son positivos en el 30% y 70% de los casos, respectivamente, y su positividad se acompaña de más manifestaciones extraglandulares,

de más alteraciones analíticas y del desarrollo de bloqueo cardíaco congénito en hijos de mujeres con anticuerpos anti-Ro. Algunos pacientes pueden presentar también positividad del factor reumatoide e hipergammaglobulinemia<sup>(17)</sup>.

La ecografía permite evaluar la estructura y vascularización del parénquima glandular submandibular y parotídeo. La presencia de lesiones ovaladas hipocóicas, la alteración de la estructura del parénquima glandular y el aumento de vascularización detectado mediante Doppler son hallazgos muy sugestivos de SS<sup>(17,18)</sup>.

En casos de difícil diagnóstico, una biopsia de glándulas salivares menores puede confirmar la enfermedad<sup>(1)</sup>. Se observa un infiltrado linfocitario difuso y en focos, con desestructuración de la arquitectura glandular<sup>(18)</sup>.

## Tratamiento

**El tratamiento del SS en edad pediátrica es sintomático y se basa en la combinación de AINES y corticoides en fase aguda e hidroxycloquina como terapia de mantenimiento.**

No existe ninguna terapia que modifique la evolución del SS. El tratamiento es puramente sintomático y está basado en una buena hidratación y en la combinación de AINES y corticoterapia en fase aguda. El tratamiento crónico con hidroxycloquina consigue una disminución en la frecuencia de los episodios de parotiditis. En casos refractarios o con afectación extraglandular, se pueden usar otros inmunosupresores<sup>(18)</sup>.

## Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

### Generalidades y peculiaridades pediátricas

**La EMTC se caracteriza por solapar la clínica de dos o más conectivopatías y por presentar anticuerpos anti-RNP positivos como marcador serológico. Es muy poco frecuente su debut en la infancia.**

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad autoinmune sistémica con incidencia desconocida en la infancia, que se caracteriza por el solapamiento de características clínicas de: LES, esclerosis sistémica, dermatomiositis juvenil y artritis

idiopática juvenil. Suele presentarse en edad adulta, siendo excepcional su aparición en niños, ya que solo un 23% de los pacientes con EMTC inician la enfermedad en la infancia, con una edad media de aparición de 11 años<sup>(2,19,20)</sup>. La hipertensión pulmonar que asocia la enfermedad en adultos es rara y mucho menos severa en la infancia.

## Clínica

**Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EMTC en la infancia son el fenómeno de Raynaud inicialmente, seguido de: artritis, miositis, esclerodactilia, edema de manos y dedos y enfermedad pulmonar intersticial.**

La EMTC suele iniciarse con fenómeno de Raynaud, que precede al resto de manifestaciones clínicas en meses o años. Progresivamente, se asocian manifestaciones: articulares (poliartritis de manos), musculares (debilidad muscular, miositis), cutáneas (eritema malar, fotosensibilidad, esclerodactilia, edema de manos y dedos) y cardiopulmonares (pericarditis, pleuritis, fibrosis intersticial e hipertensión pulmonar). En edad pediátrica, la alteración de la función pulmonar es frecuente, incluso en ausencia de síntomas respiratorios, aunque la presencia de hipertensión pulmonar asociada es mucho menor que en adultos<sup>(20)</sup>.

## Diagnóstico

**La EMTC debe sospecharse ante un paciente con síntomas sistémicos de diferentes conectivopatías solapados entre sí que presente anticuerpos anti-RNP positivos, ya que no existen criterios de clasificación específicos en Pediatría.**

No existen criterios de clasificación específicos en Pediatría, por lo que el diagnóstico se basa en la aplicación de alguno de los diferentes criterios de clasificación propuestos para adultos. A nivel analítico, pueden aparecer: citopenias, hipocomplementemia, elevación de enzimas musculares, ANA y factor reumatoide positivos. La EMTC se asocia a la aparición de títulos elevados de anticuerpos anti-RNP, aunque su presencia no es patognomónica de esta patología e incluso pueden llegar a negativizarse en edad adulta en casos de remisión de la enfermedad<sup>(20)</sup>.

## Tratamiento

**No existe tratamiento específico para la EMTC. Se usan los fármacos ya explicados para el resto de conectivopatías, ajustados en función de la gravedad de la enfermedad.**

El tratamiento de la EMTC es similar al ya explicado para el resto de conectivopatías y se ajustará en función de la gravedad de los síntomas. La mayoría de los niños responden bien a dosis bajas de corticoides, AINES e hidroxicloroquina<sup>(1,20)</sup>. Si se asocia artritis o miositis se añadirá metotrexato. En casos de afectación orgánica grave, se escalará el tratamiento inmunosupresor.

## Funciones del pediatra de Atención Primaria

- Pensar en la posibilidad de conectivopatía ante un paciente pediátrico, generalmente de sexo femenino y edad escolar/adolescente que presente síntomas sistémicos no relacionados con causa infecciosa ni tumoral.
- Integrar todos los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de estas enfermedades, siendo el pilar fundamental dentro del seguimiento multidisciplinar que necesitan estos pacientes.
- Incidir en la educación sobre estas enfermedades en el propio paciente y sus familiares, indicando la importancia del buen cumplimiento terapéutico, la protección solar, el ejercicio físico y la prevención tanto de infecciones como de factores de riesgo cardiovascular.
- Revisar periódicamente el calendario vacunal de estos enfermos para conseguir una correcta vacunación (prestando especial atención a la vacunación frente a gripe, neumococo, varicela, triple vírica y SARS-CoV-2).
- Controlar los efectos adversos de los tratamientos utilizados en estos pacientes (controles analíticos periódicos, control del crecimiento, etc.).
- Identificar de forma precoz los brotes o recaídas de estas enfermedades, para lograr un ajuste precoz de su tratamiento y evitar secuelas.

## Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo según la autora.

- 1.\*\*\* Clemente Garulo D. Conectivopatías. *Pediatr Integral*. 2017; XXI: 207-18.
- 2.\*\* Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin of North Am*. 2018; 65: 711-37.
3. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, Sánchez-Alonso F, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35: 1047-55.
4. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic Lupus Erythematosus in children and young people. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23: 20.
- 5.\*\* Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004; 65: 521-30.
- 6.\*\* Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1725.
- 7.\*\* Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2677-86.
- 8.\*\* Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71: 1400-12.
9. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019; 393: 2332-43.
- 10.\*\*\* Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2: 115-28.
- 11.\*\*\* Iglesias Jiménez E. Dermatomiositis juvenil. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2: 155-62.
- 12.\*\* Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis: Parts 1 and 2. *N Engl J Med*. 1975; 292: 344-47.
13. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman B, et

al. Consensus-based recommendation for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 329-40.

- 14.\*\* Suzanne C Li. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 757-81.
15. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18: 606-13.
- 16.\*\* Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, Lehman TJ, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 203-12.
17. Wright TB. Updates in childhood Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2021.
- 18.\*\*\* Nieto González JC, Monteagudo Sáez I, Serrano Benavente B. Síndrome de Sjögren. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2: 187-94.
19. Berard RA, Laxer RM. Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18: 28.
- 20.\*\*\* Bethencourt Baute JJ, Expósito Pérez L, Bustabad Reyes S. Enfermedad mixta del tejido conectivo. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2: 195-200.

## Bibliografía recomendada

- Clemente Garulo D. Conectivopatías. *Pediatr Integral*. 2017; XXI: 207-18. Excelente número monográfico en español sobre patología reumatológica en la infancia.
- Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin of North Am*. 2018; 65: 711-37. Artículo en inglés que resume de forma muy completa y didáctica las características pediátricas de estas 3 enfermedades.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004; 65: 521-30. Artículo de referencia en inglés para la clasificación internacional de la nefritis lúpica.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1725. Artículo de referencia en inglés para la clasificación de LES.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2677-86. Artículo de referencia en inglés para la clasificación de LES.

- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1400-12.  
Artículo de referencia en inglés para la clasificación de LES más reciente.
- Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatri.* 2020; 2: 115-28.  
Excelente revisión en español de esta enfermedad, abordando los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos más destacados.
- Iglesias Jiménez E. Dermatomiositis juvenil. *Protoc diagn ter pediatri.* 2020; 2: 155-62.  
Excelente y completa revisión en español sobre los aspectos más destacados de esta enfermedad.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis: Parts 1 and 2. *N Engl J Med.* 1975; 292: 344-47.  
Artículo en inglés de referencia en esta enfermedad, que aborda sus aspectos más destacados y resume sus criterios diagnósticos.
- Suzanne C Li. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 757-81.  
Excelente revisión de inglés sobre la esclerodermia en Pediatría.
- Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, Lehman TJ, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 203-12.  
Artículo en inglés que hace referencia a los criterios de clasificación de la esclerosis sistémica en Pediatría, señalando las peculiaridades de esta enfermedad en la infancia.
- Nieto González JC, Monteagudo Sáez I, Serrano Benavente B. Síndrome de Sjögren. *Protoc diagn ter pediatri.* 2020; 2: 187-94.  
Excelente revisión en español sobre los aspectos más destacados de esta enfermedad.
- Bethencourt Baute JJ, Expósito Pérez L, Bustabad Reyes S. Enfermedad mixta del tejido conectivo. *Protoc diagn ter pediatri.* 2020; 2: 195-200.  
Excelente revisión en español de los aspectos más destacados de esta enfermedad.

## Caso clínico

Varón de 13 años derivado a la consulta de Reumatología Pediátrica desde Atención Primaria para estudio de cuadro clínico con: astenia, aftas, artralgias y lesiones purpúricas en miembros inferiores de un mes de evolución (Fig. 9).

### Anamnesis

*Antecedentes familiares:* madre con hipotiroidismo autoinmune. Prima con enfermedad celíaca. Sin otros antecedentes reumáticos ni autoinmunes.

*Antecedentes personales:* embarazo, parto y periodo neonatal normales. Lactancia materna 6 meses. Beikost sin incidencias. Vacunas al día. Sin alergias. Desarrollo psicomotor normal.

*Enfermedad actual:* desde hace 1 mes está mucho más cansado, come peor por la aparición de numerosas úlceras orales y han salido lesiones eritemato-violáceas en miembros inferiores, asociando artralgias con rigidez matutina hasta media mañana. No ha notado inflamación articular. No se ha tomado la temperatura. Sin otros síntomas asociados. Infección respiratoria de vías altas hace dos meses, que fue tratada de forma sintomática.



Figura 9. Lesiones purpúricas en miembros inferiores sugerentes de vasculitis.

### Exploración física

Temperatura 38,3°C. Ojeroso, leve palidez cutánea asociada. Lesiones purpúricas no confluentes en miembros inferiores que no blanquean a la presión. Auscultación cardio-pulmonar: normal. Abdomen: hepatoesplenomegalia. Sin adenopatías. Úlceras en mucosa oral. Locomotor: Sin articulaciones limitadas, dolorosas ni tumefactas. No puntos dolorosos. Sin dactilitis. Sin entesitis. Maniobras sacroilíacas negativas. Fuerza conservada. Marcha normal.

### Exploraciones complementarias

- *Analítica sangre:* Hb: 11 g/dl con VCM 86 fL; y test de Coombs positivo. Leucocitos: 4.420/mm<sup>3</sup> con linfocitos: 824/mm<sup>3</sup> y neutrófilos: 3.430/mm<sup>3</sup>. Plaquetas: 95.000/mm<sup>3</sup>. Bioquímica: normal (incluyendo perfil hepático y renal). PCR: 25 mg/l. VSG: 60 mm. ANA positivos 1/1250 con anti-DNAs positivos y anti-RNP positivos, factor reumatoide positivo, C3: 85 mg/dl, C4: 4,2 mg/dl. Estudio de coagulación: normal.
- *Analítica de orina:* 50-100 hematíes/campo. Resto normal.
- *Microbiología:* mantoux negativo. Serologías VHB, VHC y VIH negativas. Frotis faríngeo negativo para virus y bacterias.

## Algoritmo de aproximación a las conectivopatías en Pediatría

La presencia de uno o varios de los siguientes síntomas en Pediatría, sobre todo en niñas de edad escolar o adolescentes, debe hacer pensar en la posibilidad de conectivopatía:

- Síndrome constitucional (fiebre, hiporexia, pérdida de peso, astenia, etc.)
- Lesiones cutáneas (eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales, eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, fenómeno de Raynaud, endurecimiento cutáneo, etc.)
- Artritis
- Debilidad muscular proximal (cintura escapular y pelviana) y simétrica
- Afectación multiorgánica (renal, cardiopulmonar, neurológica, digestiva, etc.)
- Parotiditis recurrente

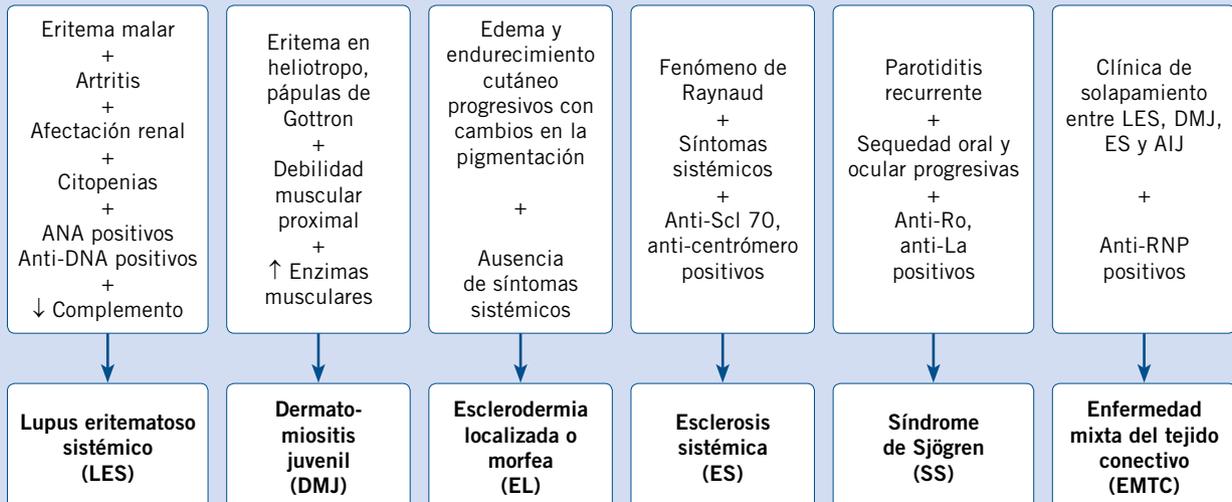
Sospecha de conectivopatía

Solicitar:

- Hemograma con bioquímica (incluir perfil hepático, renal, enzimas musculares) y reactantes de fase aguda (PCR y VSG)
- Estudio de coagulación (incluir estudio de síndrome antifosfolípido)
- Estudio de orina de 1ª hora de la mañana u orina de 24 h
- Microbiología (realizar, al menos, serologías VHB, VHC y VIH y mantoux)
- Estudio inmunológico (ANA y ENA, inmunoglobulinas, complemento)
- Pruebas de imagen en función de la clínica asociada

Derivación a centro con experiencia en Reumatología Pediátrica para manejo conjunto

Sospecha diagnóstica en función de hallazgos clínicos y de laboratorio



Tratamiento específico  
Fotoprotección solar y ejercicio físico controlado  
Prevención de infecciones y de factores de riesgo cardiovascular  
Control del calendario vacunal, del crecimiento y de los efectos secundarios de la medicación  
Apoyo psicológico a paciente y familiares



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Lupus y otras conectivopatías en la infancia

33. Respecto a las peculiaridades del lupus eritematoso sistémico (LES) en la infancia, señale la respuesta VERDADERA:
- Al presentar menor tiempo de evolución de la enfermedad, los niños y adolescentes con LES presentan un mejor pronóstico.
  - Las manifestaciones cutáneas y articulares son específicas del LES pediátrico.
  - La afectación renal marca el pronóstico de la enfermedad.
  - Existen criterios específicos para el LES pediátrico.
  - No existen mutaciones genéticas relacionadas con el LES pediátrico.
34. ¿Cuál es el subtipo de nefritis lúpica MÁS FRECUENTE en el LES pediátrico según la clasificación ISN/RPS de 2003?
- Nefritis lúpica clase I.
  - Nefritis lúpica clase II.
  - Nefritis lúpica clase III.
  - Nefritis lúpica clase IV.
  - Nefritis lúpica clase V.
35. Respecto a la dermatomiositis juvenil señale la respuesta FALSA:
- Es más frecuente su aparición en el sexo femenino y en edad escolar.
  - Las lesiones cutáneas típicas son específicas y exclusivas de esta enfermedad.
  - Se produce una pérdida de fuerza de predominio distal y simétrica.
  - Analíticamente, la elevación de enzimas musculares apoya el diagnóstico.
  - La RM es una prueba de imagen cada vez más usada en su diagnóstico.
36. Respecto a la esclerodermia localizada en la infancia, señale el TRATAMIENTO más adecuado para un caso con afectación cutánea extensa según la evidencia publicada hasta la actualidad:
- Fototerapia.
  - Metotrexato en monoterapia.
  - Metotrexato +/- corticoterapia.
  - Corticoides en monoterapia.
  - Tratamiento tópico con corticoides o inhibidores de la calcineurina, ya que no existe afectación sistémica.
37. Señale la forma de debut MÁS FRECUENTE del síndrome de Sjögren en Pediatría:
- Fenómeno de Raynaud.
  - Parotiditis recurrente.
  - Xerostomía y xeroftalmia.
  - Artralgias y/o artritis.
  - Adenopatías.
38. ¿Cuál es el DIAGNÓSTICO que sospecha en este paciente?
- Púrpura de Schönlein-Henoch.
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - AIJ forma sistémica.
  - Esclerosis sistémica.
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo.
39. ¿Qué tratamiento INICIARÍA en este paciente?
- Reposo y AINES.
  - Corticoterapia oral + hidroxiclo-roquina.
  - Corticoterapia iv + bloqueo de IL-1.
  - Corticoterapia oral + metotrexato.
  - Metotrexato en monoterapia.
40. Unos 2 meses después del inicio del cuadro clínico, el paciente presentó hematuria macroscópica e inicio de proteinuria, por lo que se realizó biopsia renal para valorar la extensión de la afectación renal. Tras los resultados, ¿qué TERAPIA ve más adecuada en este momento?
- Aumento de dosis de corticoterapia oral.
  - Inicio de terapia con metotrexato, manteniendo el tratamiento previo.
  - Inicio de terapia biológica con anti TNF- $\alpha$ , manteniendo el tratamiento previo.
  - Inicio de terapia con ciclofosfamida, manteniendo el tratamiento previo.
  - Inicio de terapia con micofenolato, manteniendo el tratamiento previo.

## Caso clínico

# Fármacos más habituales en Reumatología Pediátrica

D. Clemente Garulo

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



## Resumen

Los fármacos empleados habitualmente en Reumatología Pediátrica son aquellos capaces de disminuir o suprimir la respuesta inflamatoria alterada que caracteriza a las enfermedades reumáticas, principalmente, bloqueando la vía metabólica del ácido araquidónico y las células del sistema inmune y/o sus productos. En el tratamiento inicial o durante la evolución de estas enfermedades, pueden utilizarse antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, siendo con frecuencia necesario introducir precozmente fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME), así denominados a los inmunosupresores o inmunomoduladores que han demostrado la capacidad de ralentizar la progresión o inducir la remisión clínica de las artritis crónicas y otras enfermedades reumáticas. Entre los FAME distinguimos 2 grandes grupos: 1) FAME sintéticos, que se subdividen en convencionales y dirigidos y 2) FAME biológicos, que se subdividen en originales o biosimilares. Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas, como conectivopatías y vasculitis, siguen utilizándose inmunosupresores clásicos. A continuación, se expondrán brevemente las características y los principios generales relativos al uso de cada uno de estos grupos de fármacos.

## Abstract

*Drugs commonly used in pediatric rheumatology are those capable of reducing or suppressing the abnormal inflammatory response that characterizes rheumatic diseases, mainly by blocking the metabolic pathway of arachidonic acid and the cells of the immune system and/or their products. In the initial treatment or during the progression of these diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids can be used, but it is usually necessary to introduce disease-modifying (anti-rheumatic) drugs early (DMARDs), immunosuppressants or immunomodulators that have demonstrated the ability to slow down the progression or induce clinical remission of chronic arthritis and other rheumatic diseases. Among DMARDs 2 large groups can be distinguished: 1) synthetic DMARDs, which are subdivided into conventional and targeted; 2) Biological DMARDs, which are subdivided into originals or biosimilars. For the treatment of systemic autoimmune diseases, such as connective tissue diseases and vasculitis, classical immunosuppressants are still in use. The characteristics and general principles regarding the use of each of these groups of drugs will be briefly explained in the present article.*

**Palabras clave:** Antiinflamatorios no esteroideos; Corticoides; FAME; Terapias biológicas; Inmunosupresores.

**Key words:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Corticosteroids; DMARDs; Biological therapies; Immunosuppressants.

## OBJETIVOS

- Conocer las características generales de los fármacos antiinflamatorios y fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME), tanto sintéticos como biológicos.
- Conocer las indicaciones de uso de los principales fármacos utilizados en Reumatología Pediátrica.
- Saber cómo evaluar y detectar posibles efectos secundarios de estos tratamientos.
- Aprender cuáles de estos fármacos se pueden utilizar con seguridad durante embarazo y lactancia.

## Introducción

**En el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas van a emplearse antiinflamatorios no esteroideos, corticoides y fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME). Se denominan FAME a los fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores que han demostrado cambiar el curso evolutivo de la artritis idiopática juvenil y otras enfermedades reumáticas.**

Las enfermedades reumáticas de inicio en la infancia constituyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la aparición de inflamación crónica o intermitente (“en brotes”) y que pueden ocasionar un daño irreversible en los órganos y sistemas afectados. El tratamiento de estas enfermedades tiene como finalidad: aliviar los síntomas del paciente, asegurar un crecimiento y desarrollo adecuados, mejorar la calidad de vida y prevenir o minimizar la aparición de secuelas.

Para lograr estos objetivos, se dispone de un cada vez mayor número de fármacos que permiten controlar las manifestaciones inflamatorias de los pacientes y que pueden dividirse en: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides y fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME) que, a su vez, se subdividen en FAME sintéticos y biológicos. Reciben el nombre de FAME, aquellos fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores que han demostrado la capacidad de cambiar el curso evolutivo de la artritis idiopática juvenil (AIJ) y otras enfermedades reumáticas, evitando o retrasando la progresión del daño estructural y ejerciendo un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de estas, llegando incluso a inducir la remisión clínica. Los FAME son fármacos de acción lenta (su efecto comienza a ser apreciable después de varias semanas de tratamiento), por lo que necesitan ir asociados, en los momentos iniciales, con AINE o corticoides. Para el

tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, como conectivopatías y vasculitis, siguen utilizándose inmunosupresores clásicos, como la azatioprina, el micofenolato mofetilo o la ciclofosfamida. A continuación, se expondrán brevemente las características y principios generales relativos a cada uno de estos grupos de fármacos<sup>(1)</sup>.

### Antiinflamatorios no esteroideos

**Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siguen siendo el tratamiento de primera línea del dolor con un componente inflamatorio leve o moderado.**

Los efectos terapéuticos de los AINE y sus efectos secundarios se producen por su acción inhibitoria sobre la enzima ciclooxigenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) G<sub>2</sub> y H<sub>2</sub> y que, a su vez, darán lugar a 5 eicosanoides activos (PGI<sub>2</sub>, tromboxano A<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y

PGF<sub>2α</sub>). Existen 2 isoformas de COX (COX-1 y COX-2), codificadas por distintos genes: 1) COX-1, que se expresa de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos y proporciona las PG necesarias para el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (citoprotección de la mucosa gástrica, trombogénesis plaquetaria, homeostasis vascular y mantenimiento del flujo sanguíneo renal); 2) COX-2, cuya expresión es inducida por mediadores proinflamatorios (IL-1, TNF-α,...) y desempeña un papel en la modulación de la información dolorosa, la respuesta inflamatoria y la fiebre.

Todos los AINE inhiben la COX de forma reversible, excepto el ácido acetil salicílico (AAS), que lo hace de forma irreversible. La mayoría de AINE disponibles inhiben con diferente actividad ambas isoformas de COX, siendo la inhibición de COX-1 la que da lugar a los efectos adversos asociados a estos tratamientos (toxicidad gastrointestinal, efectos adversos cardiovasculares, reacciones de hipersensibilidad cutánea, renales).

**Tabla I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

Fármaco	Dosis	Observaciones
Ibuprofeno	- 5-10 mg/kg/cada 6-8 h VO (máx. 2.400 mg/día)	- Suspensión 100 mg/5 ml (2%): peso/2 en ml = 10 mg/kg - Suspensión 200 mg/5 ml (4%): peso/4 en ml = 10 mg/kg - Caps. 200 mg, comp. de 300, 400 y 600 mg; granu. sol. oral 200, 400 y 600 mg, susp. 200, 400 y 600 mg; gel 50 mg/g*** - El AINE con perfil de toxicidad/eficacia más favorable
Naproxeno	- 10-20 mg/kg/día en 2 dosis VO (máx. 1.000 mg/día)	- Caps. 250 mg, comp. 500 mg*, granu. sol. oral 200 mg - AINE con menor toxicidad cardiovascular - Riesgo de pseudoporfiria en niños de piel clara
Diclofenaco	- 2-3 mg/kg/día en 3 dosis VO (máx. 150 mg/día) - Liberación prolongada 75 mg cada 12-24 h o 100 mg cada 24 h	- Comp. 50 mg, 75 mg** y 100 mg**, gel 11,6 y 23,3 mg/g*** - Las presentaciones disponibles dificultan su correcta dosificación en niños pequeños (< 12 años) - Posible hepatotoxicidad
Indometacina	- 1,5-3 mg/kg día, repartidos en 3 dosis (máximo 200 mg/día) VO - Formulación Retard: 75 mg/12-24 h	- Caps. 25 mg y 75 mg**, supos. 50 y 100 mg**** - Útil para espondiloartropatías, fiebre/serositis de AIJS y OCMR - El AINE con perfil toxicidad/eficacia menos favorable
Nabumetona	- 30 mg/kg/día VO - (máx. 2 g/24 h o 1 g/12 h)	- Comp. dispersables de 1 g (se disuelven en agua) - Posología cómoda de administrar
AAS	- Antiinflamatorio: 30-50 mg/kg/día en 4 dosis; Antiagregante: 3-5 mg/kg cada 24 h VO	- Comp. de: 100, 150, 300 y 500 mg; vial de 500 mg - Indicado en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki
Celecoxib	- 10-25 kg: 50 mg cada 12 h VO - 25-50 kg: 100 mg cada 12 h VO	- Cápsulas duras de 100 y 200 mg (pueden abrirse y espolvorearse sobre comida)

VO: vía oral; máx.: máximo; caps.: cápsula; comp.: comprimidos; granu.: granulada; sol.: solución; supos.: supositorios.

\*Formulaciones de naproxeno sódico, son de 550 mg y tienen una absorción más rápida. \*\*Liberación modificada.

\*\*\*La aplicación tópica disminuye la absorción sistémica y los efectos secundarios asociados.

\*\*\*\*Puede utilizarse al acostarse para el dolor nocturno y/o rigidez matutina, sola o asociada a dosis orales diurnas;

AAS: ácido acetil salicílico; AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica; OCMR: osteomielitis crónica multifocal recurrente.

En la tabla I se recogen los AINE de uso común en Reumatología Pediátrica, siendo ibuprofeno y naproxeno los más empleados debido a su posibilidad de presentación en formulaciones líquidas, normalmente bien tolerados y con menos efectos secundarios que en adultos. La respuesta a los AINE tiene un importante componente idiosincrático, por lo que habrá que valorar las experiencias previas en relación con su eficacia y tolerabilidad. También hay que tener en cuenta que, mientras el efecto analgésico es rápido en alcanzarse, el efecto antiinflamatorio suele tardar más y requerir dosis más elevadas. Celecoxib es el único inhibidor selectivo de la COX-2 aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en la artritis idiopática juvenil, aunque sigue siendo poco frecuente. La utilización de AINE de forma puntual en pacientes pediátricos sin factores de riesgo no justifica la gastroprotección rutinaria con inhibidores de la bomba de protones, aunque se recomienda tomar con comidas. No se deben combinar AINE salvo con AAS a dosis antiagregantes. En pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, los AINE deben evitarse<sup>(2,3)</sup>.

## Corticoides

**Los glucocorticoides sintéticos son los fármacos de mayor potencia antiinflamatoria que se conocen, que varía dependiendo del fármaco y las dosis empleadas. Sin embargo, se debe usar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible, debido a la posibilidad de efectos adversos con tratamientos prolongados.**

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que se sintetizan en la corteza de las glándulas suprarrenales, de las que el principal representante es el cortisol (hidrocortisona), y que tienen múltiples acciones biológicas, incluyendo efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Las acciones de los glucocorticoides tienen lugar mediante 2 mecanismos de acción: 1) mediante su unión a receptores citosólicos específicos, dando lugar a complejos glucocorticoide-receptor que van a alterar la transcripción de genes implicados en la producción de citoquinas proinflamatorias y la proliferación

Tabla II. Corticoides			
Corticoides	Equivalencia	Potencia antiinflamatoria*	Observaciones
<b>Acción corta (8-12 h)</b>			
– Hidrocortisona	20 mg	1	– Comp. 2,5 y 20 mg VO; sol. iny. 100 y 500 mg
<b>Acción media (12-36 h)</b>			
– Prednisona	5 mg	4	– Comp. 2,5, 5, 10, 30 y 50 mg VO
– Prednisolona	5 mg	4	– Susp. 7 mg/ml, sol. 3 mg/ml VO; colirio 1%
– Deflazacort	6 mg	4	– Comp. 6 y 30 mg, susp. 22,75 mg/ml (1 gota = 1 mg) VO
– Metilprednisolona	4 mg	5	– Comp. 4, 16 y 40 mg VO; sol. iny. 8, 20, 40, 125, 250, 500 y 1000 mg; crema, pomada, ungüento 1 mg/g
– Triamcinolona	4 mg	5	– Sol. iny. 20 mg/ml (hexacetónido) y 40 mg/ml (acetónido)
<b>Acción larga (36-72 h)</b>			
– Dexametasona	0,75 mg	25	– Comp. 1, 4 y 8 mg; sol. iny. 4 y 8 mg/ml; colirio 0,1%
– Betametasona	0,6 mg	30	– Sol. 0,5 mg/ml VO; susp. iny. 5,7 mg/ml, sol. iny. 0,5 mg/ml

\*Relativa respecto a hidrocortisona; comp.: comprimidos; susp.: suspensión; sol.: solución; VO: por vía oral; iny.: inyectable.

linfocitaria (mecanismo genómico), pudiendo necesitar horas o días para conseguir el efecto máximo; 2) mediante cambios provocados en las membranas celulares y mitocondriales, cuando se utilizan a dosis elevadas, por interacciones con receptores y proteínas de membrana o acciones fisicoquímicas directas. En este caso, los efectos pueden apreciarse en segundos o minutos.

Los glucocorticoides sintéticos son los fármacos de mayor potencia antiinflamatoria que se conocen, que varía dependiendo del tipo (Tabla II) y las dosis empleadas. Cuando se emplean por vía sistémica (oral, intravenosa), utilizando a la prednisona como referencia, podemos distinguir:

- Dosis bajas:  $\leq 7,5$  mg/día o  $\leq 0,2$  mg/kg/día, para manifestaciones articulares leves y como terapia puente o mantenimiento.

- Dosis medias: 7,5-30 mg/día o 0,2-0,5 mg/kg/día, para manifestaciones articulares moderadas-graves, serositis y manifestaciones cutáneas.
- Dosis altas:  $> 30$ -100 mg/día o 0,5-1 mg/kg/día, para manifestaciones sistémicas y/o viscerales (renales, neurológicas).
- Dosis muy altas:  $> 100$  mg/día o 1-2 mg/kg/día, para manifestaciones sistémicas graves o con riesgo vital.
- Pulsos o bolos de corticoides:  $> 250$  mg o 10-30 mg/kg (máximo 1 g), habitualmente durante 3-5 días por vía intravenosa, previo al inicio de dosis altas o muy altas.

Los principales efectos adversos cuando se emplean a dosis altas son: incremento del apetito acompañado de ganancia ponderal, alteraciones cutáneas (acné, estrías, hipertrichosis) y alteracio-

nes del sistema nervioso central (euforia, alteraciones del comportamiento, insomnio). La administración prolongada puede dar lugar a: alteraciones musculoesqueléticas (retraso del crecimiento, osteoporosis, necrosis avascular, miopatías); cardiovasculares (hipertensión arterial); endocrino-metabólicas (hábito cushingoide, hiperglucemia, hiperlipemia); oculares (catarata, glaucoma); gastrointestinales (esteatosis hepática, pancreatitis); y un aumento del riesgo de infecciones. Para minimizar estos efectos adversos, se debe usar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible (evitar dosis > 0,2 mg/kg o > 7,5 mg diarios de forma continuada), preferiblemente en dosis única por la mañana. En aquellos pacientes que precisen una administración prolongada, se debe considerar administración conjunta de suplementos de calcio y vitamina D, recomendar una dieta baja en sodio y no interrumpir el tratamiento de forma brusca por la posible supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal.

Gracias al desarrollo de los FAME, especialmente los biológicos, el uso de dosis sistémicas elevadas durante periodos prolongados ha disminuido significativamente en los últimos años. Sin embargo, sigue siendo frecuente la administración local de corticoides mediante aplicación tópica cutánea, colirios oftalmológicos o mediante infiltraciones intra o periarticulares. La duración clínica del efecto de los corticoides infiltrados es inversa a la solubilidad de estos. Los preparados menos solubles (acetónido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona) son moléculas de mayor tamaño y con mayor facilidad para formar agregados y cristales; la duración de la acción local es mayor y con menos efectos sistémicos, aunque pueden producir un daño tisular local leve, como atrofia de la grasa subcutánea o despigmentación. Por ello, se suele recomendar la utilización de estos para infiltraciones intraarticulares, mientras que para las infiltraciones de partes blandas se prefieren preparados más solubles, como betametasona<sup>(3)</sup>.

### Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

En este grupo de FAMEs podemos distinguir entre sintéticos convenciona-

les, que incluye a fármacos tradicionales como: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloquina (Tabla III), y sintéticos dirigidos, que incluye a nuevas moléculas diseñadas para inhibir selectivamente dianas terapéuticas específicas, como los inhibidores de proteínas JAK y el apremilast.

#### Metotrexato

**El metotrexato es, con diferencia, el FAME más usado debido a su probada efectividad, excelente perfil de seguridad y bajo coste.**

El metotrexato se utiliza principalmente para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, aunque también es útil en otras enfermedades como: uveítis, dermatomiositis juvenil (DMJ) o lupus eritematoso sistémico (LES). También se utiliza para inhibir la formación de anticuerpos neutralizantes frente a terapias biológicas, permitiendo prolongar su efectividad.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa, una enzima crítica en el metabolismo del folato, impidiendo la síntesis de purinas y pirimidinas, y bloqueando el ciclo de división celular. Sin embargo, este efecto citotóxico aparece cuando se emplea a dosis altas (p. ej., enfermedades oncológicas), diferente del efecto antiinflamatorio que se consigue si se emplea a dosis bajas y en pauta semanal. Este efecto resulta de la formación intracelular de poliglutamatos de MTX, que provoca la liberación de AMPc al exterior celular, donde se transforma en adenosina. La adenosina se une a los receptores de adenosina 2A linfocitarios (ADORA2A), favoreciendo la síntesis de pKA que, a su vez, bloquea la formación de NF-κB, impidiendo con ello la síntesis de citoquinas proinflamatorias<sup>(4)</sup>.

La dosis de inicio es de 10-15 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana, que puede incrementarse progresivamente hasta una dosis máxima de 25 mg/semana, pudiendo administrarse por vía oral o subcutánea. Se recomienda esta última forma de administración cuando se emplea una dosis mayor de 15 mg/semana (menor biodisponibilidad en la forma oral), aparecen efectos adversos gastrointestinales o cuando la eficacia es insuficiente. Cuando se indica para el

tratamiento de AIJ poliarticular o uveítis, se emplean desde el inicio dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana y por vía subcutánea.

Los principales efectos adversos son gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas/vómitos, anorexia) y conductuales (conducta de anticipación con aparición de dolor abdominal, síntomas digestivos o nerviosismo significativo previos a su administración)<sup>(5)</sup>. También es relativamente habitual la elevación asintomática de transaminasas en controles analíticos, debiendo actuarse de la siguiente forma: 1) si las enzimas hepáticas se encuentran entre 1-2 veces en el límite superior de lo normal, solo se realizarán controles analíticos con mayor frecuencia hasta su normalización; 2) si las enzimas hepáticas superan en 2 veces el límite superior de lo normal, se recomienda disminuir la dosis o suspender temporalmente el metotrexato y 3) si las enzimas hepáticas se mantienen > 3 veces del límite superior de lo normal después de una disminución en la dosis del metotrexato, se recomienda suspender el tratamiento. La aparición de efectos adversos mucocutáneos (aftas orales, alopecia) o hematológicos (citopenias) es mucho menos frecuente, al igual que el posible aumento del riesgo de infecciones.

Para prevenir la aparición de dispepsia, náuseas o vómitos, se asocia ácido fólico o folínico por vía oral, a dosis de 5 y 7,5 mg respectivamente, separado, al menos, un día de la administración del metotrexato<sup>(6)</sup>.

#### Leflunomida

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas, por lo que inhibe la proliferación y activación de linfocitos T. Se utiliza para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil cuando existe intolerancia o contraindicación para el uso de metotrexato, especialmente en adolescentes<sup>(7)</sup>.

#### Sulfasalazina

La sulfasalazina es una molécula que resulta de la combinación de ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina (antibiótico). Su acción antiinflamatoria está relacionada con la disminución del crecimiento bacteriano (disminuye la presentación de antígenos), una inhibición parcial de la función de linfocitos T y B y la reducción de leucotrienos, prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias.

Tabla III. Fármacos (antirreumáticos) modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos e inmunosupresores

Fármaco	Dosificación	Presentaciones	Efectos adversos
Metotrexato	– 10-15 mg/m <sup>2</sup> /semana VO o SC – (máx. 25 mg/semana)	– Comp. 2,5 mg; – Jer. precarg./plumas de 7,5 a 30 mg	– Digestivos (dispepsia, náuseas, vómitos) – Conductuales, hipertransaminemia y Citopenias – Teratogenicidad
Leflunomida	– < 20 kg: 10 mg cada 48 h VO – 20-40 kg: 10 mg cada 24 h VO – >40 kg: 20 mg cada 24 h VO	– Comp. 10 y 20 mg	– Digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) – Alopecia y úlceras orales – Citopenias e hipertransaminemia – Teratogenicidad
Sulfasalazina	– 30-50 mg/kg/día en 2 dosis VO – (máx. 3 g/día)	– Comp. 500 mg	– Digestivas (náuseas, vómitos, diarrea) – Exantemas y citopenias – Tiñe la orina de color anaranjado
Hidroxiclороquina	– 5 mg/kg/día VO – (máx. 400 mg/día)	– Comp. 200 y 400 mg	– Digestivos (náuseas, anorexia), miopatía – Retinopatía
Azatioprina	– 2-3 mg/kg/día VO – (máx. 150 mg/día)	– Comp. 50, 75 y 100 mg	– Digestivos, hepatotoxicidad y citopenias – Neoplasias hematológicas y cutáneas
Micofenolato mofetilo*	– 600 mg/m <sup>2</sup> /12 h VO – 1,25 m <sup>2</sup> : 750 mg/12 h – 1,5 m <sup>2</sup> : 1 g/12 h – (máx. 3 g al día)	– Caps. 250 y 500 mg; susp. 1 g/5 ml	– Digestivos, citopenias y hepatotoxicidad – Neoplasias hematológicas – Teratogenicidad
Ciclofosfamida	– 0,5-1 g/m <sup>2</sup> IV cada 4 sem (6 m) – 0,5 g IV cada 2 sem (3 m) – 1-2 mg/kg VO	– Vial de 500, 1.000 y 2.000 mg; – Comp. 50 mg	– Citopenias, digestivos y cistitis hemorrágica – Toxicidad gonadal, teratogenicidad y alopecia – Neoplasia vesical, hematológica y cérvix
Ciclosporina A	– 2,5-5 mg/kg/día en 2 dosis VO – 3-6 mg/kg/día en 2 dosis IV – 1 gota cada 12 horas (colirio)	– Comp. y caps. 25, 50 y 100 mg, sol. 100 mg/ml; vial 50 y 250 mg; colirio 1 mg/ml	– Nefrotoxicidad e hipertensión arterial – Hirsutismo e hipertrofia gingival – Temblor y parestesias – Alteraciones iónicas
Tacrólimus	– 0,05-0,15 mg/kg/día en 2 dosis VO – 2 aplicaciones al día (tópico)	– Comp./caps. de 0,5, 1, 2, 3 y 5 mg; sol. iny. 5 mg; pomada 0,03 y 0,1%	– Nefrotoxicidad e hipertensión arterial – Hirsutismo e hipertrofia gingival – Temblor y parestesias – Alteraciones iónicas

VO: por vía oral; IV: por vía intravenosa; comp.: comprimidos; susp.: suspensión; sol.: solución; iny.: inyectable; caps.: cápsula; jer. precarg.: Jeringa precargada.

Se utiliza para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil tipo artritis relacionada con entesitis y espondiloartritis juveniles<sup>(8)</sup>.

### Hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina es un antimalárico con una acción inmunomoduladora. Entre sus mecanismos de acción destaca: el efecto antiinflamatorio sobre la pared vascular, la inhibición de la función de monocitos y macrófagos y la inhibición de las fosfolipasas A2 y C.

Su principal indicación es el LES, debiendo asociarse desde su diagnóstico. No solo se ha demostrado útil para el control de la actividad inflamatoria, sino que también disminuye la aparición de

trombosis (con o sin anticuerpos antifosfolípidos), aterosclerosis y síndrome metabólico, infecciones e incluso neoplasias. También se ha empleado para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la DMJ, en el síndrome de Sjögren y en el síndrome antifosfolípido.

Los efectos adversos son menos frecuentes que para otros antipalúdicos, como la cloroquina, siendo necesaria la realización de controles oftalmológicos periódicos por la posibilidad aparición de toxicidad retiniana<sup>(9)</sup>.

### Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

En este grupo de fármacos destacan los inhibidores de proteínas Janus quina-

sas (JAK), una familia de proteínas cuya función es la transmisión intracelular de señales de activación inducidas por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas. Se diferencian de los FAMES sintéticos convencionales en que se han desarrollado con un conocimiento claro de su mecanismo de acción y su diana terapéutica, y de los fármacos biológicos, en que son moléculas de pequeño tamaño y con la capacidad de bloquear de forma simultánea varias citoquinas proinflamatorias.

Se administran por vía oral, con un perfil de seguridad en adultos similar al de los fármacos biológicos, aunque con mayor riesgo de herpes zóster y de eventos trombóticos. Recientemente

se ha aprobado el uso de tofacitinib en artritis idiopática juvenil poliarticular y psoriásica en niños mayores de 2 años (10-20 kg: 3,2 mg cada 12 horas; 20-40 kg: 4 mg cada 12 horas; > 40 kg: 5 mg cada 12 horas). Existen varios ensayos clínicos en marcha con baricitinib y upadacitinib en AIJ con resultados prometedores. Baricitinib también se ha empleado con éxito en algunas enfermedades autoinflamatorias como el síndrome CANDLE y la DMJ.

Otro FAME sintético dirigido es el apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, utilizado en el tratamiento de artritis psoriásica en adultos, pero todavía sin indicación en Pediatría.

## Inmunosupresores clásicos

Este grupo de fármacos se caracteriza por tener una acción lenta, basada en la inhibición de la división celular o la citotoxicidad. Incluye a: azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida y anticalcineurínicos (Tabla III)<sup>(9,10)</sup>.

### Azatioprina

La azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas y, en consecuencia, la proliferación de linfocitos T y B. Se emplea fundamentalmente en el LES, sobre todo, cuando existe afectación renal y tras la inducción con ciclofosfamida, aunque también se emplea en vasculitis asociada a ANCA, miopatías inflamatorias o en la enfermedad de Behcet.

Se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa antes de iniciar el tratamiento, ajustando la dosis en consecuencia, para evitar la aparición de toxicidad.

### Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un profármaco del ácido micofenólico que inhibe la producción de monofosfato de guanosina, una purina requerida para la síntesis de ADN y ARN. De este modo, inhibe la proliferación de linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas.

Se emplea en el tratamiento del LES, miopatías inflamatorias, esclerodermia localizada y esclerosis sistémica, y en algunas vasculitis (asociada a ANCA, aislada del sistema nervioso central).

### Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante que forma puentes de unión entre 2 cadenas de ADN e impide su replicación, afectando especialmente a las células que más rápidamente proliferan.

Debido a su toxicidad potencial, en Reumatología se emplea para el tratamiento de las manifestaciones más graves y/o con riesgo vital que pueden aparecer en el LES (afectación renal y del sistema nervioso central), vasculitis asociada a ANCA o la esclerosis sistémica.

### Anticalcineurínicos

La ciclosporina A y el tacrólimus inhiben a la calcineurina, enzima responsable de la activación y la transcripción de IL-2, responsable de la estimulación del crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T.

Ambos se emplean en algunos casos de conectivopatías (LES, DMJ), uveítis y enfermedad de Behcet. La ciclosporina A se utiliza en el tratamiento del síndrome de activación macrofágica que aparece en la AIJ sistémica.

## Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

**Las terapias biológicas constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por emplear organismos vivos (células, bacterias, virus, levaduras) en su producción. Han supuesto un gran avance para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, al ser diseñadas de forma específica y selectiva para neutralizar la acción de mediadores y/o receptores celulares o solubles implicados en su patogenia y para las que, en muchos casos, no se disponía de alternativas terapéuticas realmente efectivas.**

Aunque a corto y medio plazo los efectos adversos son bien conocidos y aceptables, los efectos adversos a largo plazo todavía son desconocidos. Por otra parte, debido al proceso complejo de producción y a su empleo en enfermedades crónicas, los fármacos biológicos suponen un elevado gasto para los servicios públicos. Todo ello hace preciso que su prescripción esté debidamente justificada y sea necesario definir las indicaciones y los criterios de retirada

en caso de ausencia de respuesta o una respuesta insuficiente.

Los principales fármacos biológicos utilizados en Reumatología quedan recogidos en la tabla IV, divididos según su mecanismo de acción.

Con la expiración de la patente, han aparecido durante los últimos años fármacos biosimilares de algunas de las terapias biológicas. A pesar de que no son totalmente intercambiables con los fármacos originales, por poder presentar alguna variación en la molécula activa, en la práctica se utilizan para las mismas indicaciones.

La respuesta clínica se consigue habitualmente durante los 3-4 primeros meses de tratamiento, por lo que debe reconsiderarse la continuación del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido en ese tiempo.

Para discontinuar el tratamiento de fármacos biológicos, debe haberse logrado la remisión clínica o un estado de mínima actividad de la enfermedad de forma estable durante, al menos, 6 meses (normalmente 12-24 meses). Aunque no existe un procedimiento estándar para su retirada, lo habitual es prolongar el intervalo de administración o disminuir la dosis progresivamente a lo largo de 6-12 meses antes de su suspensión definitiva.

Los principales efectos adversos de este grupo de fármacos son:

- Reacciones locales (dolor, prurito, eritema) en aquellos que se administran por vía subcutánea (especialmente anakinra), e infusionales en aquellos que se administran por vía intravenosa (especialmente infliximab y rituximab).
- Incremento de la susceptibilidad para infecciones graves, incluyendo tuberculosis (especialmente los antagonistas del TNF tipo anticuerpo monoclonal), sepsis bacterianas e infecciones oportunistas, como herpes zóster (otras infecciones oportunistas son raras en niños).
- Reactivación del virus de la hepatitis B en portadores crónicos.
- Incremento del riesgo de neoplasias y procesos linfoproliferativos. Aunque datos actuales no confirman un aumento de la incidencia de neoplasias en relación con antagonistas del TNF, sí se han descrito casos de linfoma hepatoesplénico de células T en niños con enfermedad inflamatoria

Tabla IV. Principales fármacos biológicos utilizados en Reumatología

Mecanismo de acción	Fármaco	Dosis y vía de administración	Indicaciones
Antagonistas del TNF- $\alpha$	Infliximab	– 5-10 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y después cada 4-8 semanas vía IV	– AIJ poliarticular*, uveítis* – Enfermedades autoinflamatorias*
	Etanercept	– 0,4 mg/kg 2 veces a la semana o 0,8 mg/kg/semana vía SC	– AIJ poliarticular y oligoarticular extendida (> 2 años) – AIJ psoriásica y ArE (> 12 años)
	Adalimumab	– 4-12 años: 24 mg/m <sup>2</sup> /15 días vía SC – >12 años: 40 mg/15 días vía SC	– AIJ poliarticular (> 2 años) – ArE (> 6 años) – Uveítis (> 2 años)
	Golimumab	– 50 mg cada 4 semanas SC	– AIJ poliarticular > 40 kg
	Certolizumab pegol	– Dosis de carga (0, 2 y 4 semanas, SC): 50 mg (10-20 kg), 100 mg (20-40 kg), 200 mg (>40 kg) – Dosis de mantenimiento: 50 mg cada 4 semanas SC (10-20 kg), 50 mg SC (20-40 kg) cada 2 semanas, 100 mg SC cada 2 semanas (>40 kg)	– AIJ poliarticular*
Bloqueo de la coestimulación de linfocitos T	Abatacept	– 10 mg/kg (máximo 1 g) IV a las 0, 2 y 4 semanas y después cada 4 semanas – 50 mg (10-25 kg), 87,5 mg (25-50), 125 mg (>50kg) SC cada semana.	– AIJ poliarticular (> 6 años) – Uveítis*, LES*
Anti-IL6	Tocilizumab	– AIJ sistémica: • <30 kg: 12 mg/kg IV cada 2 semanas o 162 mg SC cada 2 semanas • 30 kg: 8 mg/kg IV cada 2 semanas o 162 mg SC cada semana – AIJ poliarticular: • <30 kg: 10 mg/kg IV cada 4 semanas o 162 mg SC cada 3 semanas • >30 kg: 8 mg/kg IV cada 4 semanas o 162 mg SC cada 2 semanas	– AIJ sistémica, poliarticular y oligoarticular extendida – Uveítis* – Esclerodermia*
Anti-IL1	Anakinra	– 1-2 mg/kg/día SC	AIJ sistémica, CAPS (> 8 meses)
	Canakinumab	– AIJ sistémica: 4 mg/kg cada 4 semanas SC – CAPS: cada 8 semanas SC: • Adultos, adolescentes y niños $\geq$ de 4 años de edad: 150 mg (> 40 kg), 2 mg/kg (15-40 kg), 4 mg/kg (7,5-15 kg); • Niños desde 2 a 4 años de edad: 4 mg/kg – FMF, DMK, TRAPS: 150 mg (> 40 kg) o 2 mg/kg (7,5-40 kg) cada 4 semanas SC	AIJ sistémica, CAPS, FMF, DMK, TRAPS (> 2 años)
Anti-IL17A	Secukinumab	– 75 mg (< 50 kg) o 150 mg (> 50 kg) SC cada semana (1 mes) y después cada 4 semanas	ArE*, APs*
Anti-IL12/23	Ustekinumab	– 0,75 mg/kg IV cada 12 semanas	Psoriasis, ArE*, APS*
Anti-CD20	Rituximab	– 500-750 mg/m <sup>2</sup> (máx. 1 g) IV a las 0 y 2 semanas o 375 mg/m <sup>2</sup> IV 4 dosis semanales	LES*, vasculitis*
Anti-BLyS	Belimumab	– 10 mg/kg IV cada 4 semanas – 200 mg SC cada semana*	LES

IL: interleuquina; CD: cluster of differentiation; IV: por vía intravenosa; SC: por vía subcutánea; AIJ: artritis idiopática juvenil; ArE: artritis relacionada con entesitis; CAPS: síndrome periódico asociado a criopirina; FMF: fiebre mediterránea familiar; DMK: déficit mevalonatoquinasa; TRAPS: síndrome periódico asociado al TNF- $\alpha$ ; LES: lupus eritematoso sistémico; \*Uso fuera de ficha técnica en Pediatría.

intestinal tratados con anticuerpos monoclonales dirigidos frente al TNF- $\alpha$  en combinación con otros inmunosupresores.

• Alteraciones neurológicas: se han descrito casos de enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, neuritis óptica, síndrome de Guillain Barré).

Aunque se desconoce si existe realmente una relación causal, se recomienda precaución cuando existen antecedentes de estas enfermedades desmielinizantes.

**Tabla V. Monitorización de tratamientos en Reumatología**

<b>Fármaco</b>	<b>Control basal</b>	<b>Controles periódicos</b>	<b>Otras recomendaciones</b>
AINE	– Hemograma, perfil hepático y renal antes o poco después de iniciar tratamientos largos	– Repetir 2 veces al año si uso diario crónico – Repetir una vez al año si uso habitual (3-4 veces/semana)	– Discontinuar en semana 24-32 de embarazo – Lactancia es posible
Metotrexato	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir un mes después del inicio cada 1-2 meses después de incrementos de dosis	– Evitar consumo de alcohol – Interrumpir 3 meses antes de concepción***
Leflunomida	– Serología VHB y VHC* – Mantoux/IGRA	– Repetir cada 3-4 meses si controles previos normales y dosis estable	– Evitar lactancia
Sulfasalazina	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir una vez al mes los 3 primeros meses y después cada 3-6 meses	– Compatible con embarazo – Lactancia es posible salvo RNPT e hiperbilirrubinemia
Hidroxicloroquina	– Hemograma, perfil hepático y renal – Examen oftalmológico	– Repetir analítica cada 3-6 meses – Examen oftalmológico a los 5 años y después cada año	– Compatible con embarazo y lactancia
Azatioprina	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir cada 1-2 semanas hasta ajuste dosis, después cada 12 semanas	– Azatioprina puede usarse durante embarazo ( $\leq 2$ mg/kg) y lactancia
Micofenolato	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir a las 2 semanas y después cada 6-8 semanas	– Interrumpir micofenolato 6 semanas antes de concepción y evitar lactancia
Ciclofosfamida	– Hemograma, perfil hepático y renal	– Repetir a las 2 semanas de administración IV – Repetir cada 4 semanas si administración VO – Análisis de orina cada 3-6 meses	– Ajustar dosis de siguientes pulsos IV según resultados de analítica – Si hematuria: urología, citología y/o cistoscopia – Evitar embarazo y lactancia
Ciclosporina A	– Hemograma, iones, perfil hepático y renal	– Repetir cada 4 semanas los 6 primeros meses, después cada 2-3 meses	– Control de las cifras de TA – Pueden usarse durante embarazo y lactancia****
Tacrólimus			
FAME biológico	– Hemograma, perfil hepático y renal – Serología VHB y VHC* – Mantoux/IGRA**	– Repetir analítica cada 3-6 meses	– Pueden determinarse anticuerpos neutralizantes frente a algunos fármacos en caso de pérdida de efectividad – Etanercept y certolizumab pueden usarse durante el embarazo. El resto de FAME biológicos deben discontinuarse antes de gestación. – Etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab son compatibles con lactancia. No existen datos para otros FAME biológicos

\*La serología de VHC no se realiza en niños si no hay contacto de riesgo conocido ni elevación de transaminasas;

\*\*No es necesario repetir mantoux/IGRA salvo que haya contacto con tuberculosis durante el seguimiento;

\*\*\* Para leflunomida, debe hacerse lavado previo con colestiramina; \*\*\*\*Se debe controlar TA materna. Puede aumentar el riesgo de infección por citomegalovirus IV: por vía intravenosa; VO: por vía oral; RNPT: prematuros; TA: tensión arterial.

- Alteraciones hematológicas: se han descrito citopenias, especialmente leucopenia, y de forma excepcional pancitopenia. La neutropenia es más frecuente con el uso de tocilizumab, aunque suele ser de carácter leve. En el caso de rituximab y debido a su mecanismo de acción,

se puede producir hipogammaglobulinemia.

- Inmunogenicidad: se ha descrito la inducción de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anticardiolipina) y de anticuerpos frente a los propios fármacos biológicos, especialmente antagonistas del

TNF. Estos últimos pueden determinar la aparición de reacciones infusionales y la pérdida de la eficacia terapéutica.

Para las terapias biológicas que se administran por vía subcutánea, se recomienda sacar la medicación de la nevera

media hora antes de su administración y variar el lugar de la inyección para evitar reacciones cutáneas. La primera dosis debe administrarse de forma supervisada en el hospital y debe instruirse en el manejo al paciente y/o sus padres. La administración de terapias biológicas por vía intravenosa debe realizarse en el hospital de día médico bajo supervisión del equipo de enfermería<sup>(11,12)</sup>.

## Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria debe colaborar en la actualización del calendario vacunal que se realiza al inicio del tratamiento con FAME o inmunosupresores, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica<sup>(13)</sup>. Además, puede participar en la monitorización de los tratamientos, con la realización de analíticas de sangre periódicas (Tabla V) y la detección precoz de los efectos adversos que acompañan con relativa frecuencia al uso de este grupo de fármacos<sup>(14)</sup>. En algunos casos, puede ser consultado acerca de la interacción de estas medicaciones con embarazo y lactancia, por lo que se aportan recomendaciones actuales en tabla V<sup>(15,16)</sup>.

## Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo según el autor.

- 1.\*\*\* Barrio Nogal L, Sala Icardo L, Sharruf AM, Peña Montelongo SI, Clemente Garulo D, López-Robledillo JC. Farmacopedia. Reumatología Pediátrica. Madrid: Anarr Nuevo Siglo; 2020.

2. Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr.* 2019; 71: 82-99.
3. Fernández Berrizbeitia O, Humayor Yáñez FJ. AINE y glucocorticoides. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Ergon ed. Majadahonda (Madrid); 2019. p. 259-66.
4. Malaviya AN, Sharma A, Agarwal D, Kapoor S, Garg S, Sawhney S. Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms. *Int J Rheum Dis.* 2010; 13: 288-93.
5. Barral Mena E, García Cardaba LM, Canet Tarres A, Enriquez Merayo E, Cruz Utrilla A, de Inocencio Arocena J. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Adverse effects and associated factors. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92: 124-31.
- 6.\*\*\* Calvo I, Anton 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.
7. Ayaz NA, Karadag SG, Cakmak F, Cakan M, Tanatar A, Sonmez HE. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2019; 39: 1615-9.
8. Granados Bautista IP, Losado Pinedo B. FAME no biológicos. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2019. p. 267-70.
9. Novoa Medina FJ, Angulo Moreno MT. Inmunomoduladores e inmunosupresores clásicos. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2019. p. 271-5.
10. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs.* 2021; 23: 331-47.
11. Enriquez Merayo E, Arocena JI. FAME biológicos. En: Juan Carlos López Robledillo, María Luz Gámir Gámir, editores. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2019. p. 277-83.
12. Mehta J, Beukelman T. Biologic Agents in the Treatment of Childhood-Onset Rheumatic Disease. *J Pediatr.* 2017; 189: 31-9.
13. Núñez E, Marisol Camacho M, Grupo de trabajo SERPE. "Prevención y tratamiento de infecciones en Reumatología Pediátrica". Vacunación en niños con enfermedades reumáticas (información para pediatras de Atención Primaria). 2018.
14. Higgins GC. Complications of Treatments for Pediatric Rheumatic Diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 827-54.
- 15.\*\*\* Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.
16. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13: 470-5.

## Bibliografía recomendada

– Barrio Nogal L, Sala Icardo L, Sharruf AM, Peña Montelongo SI, Clemente Garulo D, López-Robledillo JC. Farmacopedia. Reumatología pediátrica. Madrid: Anarr Nuevo Siglo; 2020.

Libro de consulta que recoge de forma resumida los tratamientos más comúnmente utilizados en Reumatología Pediátrica, haciendo referencia fundamentalmente a sus indicaciones (presentes o no en ficha técnica), posología, monitorización y efectos secundarios relevantes, facilitando así el manejo de las enfermedades reumáticas en la práctica clínica.

– Calvo I, Anton 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: 177e1-8.

Artículo en español que recoge de forma clara las recomendaciones para el uso de metotrexato en niños con artritis idiopática juvenil.

– Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.

Artículo en inglés que recoge las recomendaciones para embarazo y lactancia de los fármacos utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Caso clínico

Niña de 2 años y 6 meses que presenta, durante los 2 últimos meses, una alteración de la marcha que aparece, sobre todo, al levantarse por la mañana y después de la siesta. Los padres no han presenciado ningún traumatismo que lo justifique ni ha presentado fiebre ni otras manifestaciones clínicas. Sin antecedente previo de infecciones respiratorias digestivas o genitourinarias.

Segunda hija de padres sanos, embarazo y parto normales. Bronquiolitis a los 3 meses. Calendario de vacunas al día. Sin antecedentes familiares de psoriasis, espondiloartritis, enfermedad celiaca ni alteraciones tiroideas.

En la exploración física destaca una tumefacción de rodilla izquierda, con limitación a la flexión completa, sin aparente dolor. Sin otras articulaciones afectadas. Sin entesitis ni dactilitis. Columna y marcha normal. Exploración general sin alteraciones.

Se dispone de las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica de sangre: hemograma: leucocitos: 9.520 (N 2.690, L 5.710); Hb: 13,3 g/dl; VCM: 83 fl; HCM: 28,3 pg; plaquetas: 453.000. VSG: 28 mm; PCR: 0,9 mg/dl. Bioquímica: normal, incluyendo perfil hepático

y renal. Hormonas tiroideas: normales. Serología VHB y VHC negativos. Inmunología: anticuerpos antinucleares positivos 1/640, factor reumatoide negativo, anticuerpos antipeptido citrulinado negativo. Inmunoglobulinas y complemento normales. HLA B27 negativo.

- Analítica de orina: sin alteraciones.
- Radiografía de rodilla izquierda: sin lesiones óseas.
- Ecografía de rodilla izquierda: derrame articular con hipertrofia sinovial.
- Estudio del líquido sinovial: células en líquido sinovial: hematíes 400/mm<sup>3</sup>; leucocitos: 11.260 (polimorfonucleares 48%, mononucleares 52%). Bioquímica líquido sinovial: proteínas: 7,2 g/dl; glucosa: 59 mg/dl. No se observan microorganismos. Cultivo negativo.

Se diagnostica de una artritis idiopática juvenil oligoarticular, mejorando el cuadro articular tras la realización de una artrocentesis e infiltración de rodilla izquierda. Se solicita valoración por Oftalmología, detectándose una uveítis anterior en ambos ojos, que se mantiene en las siguientes revisiones a pesar del tratamiento tópico con corticoides.

## Algoritmo de uso de metotrexato en Reumatología Pediátrica

### Indicación de tratamiento con metotrexato:

- Actividad inflamatoria persistente o progresiva
- Fármaco ahorrador de esteroides
- Inhibidor de la formación de anticuerpos en las terapias biológicas

### Control previo al inicio del tratamiento:

- Analítica de sangre con: hemograma, perfil hepático y renal y serología VHB y VHC
- Mantoux/IGRA

### Actualización del calendario vacunal

### Elección de dosis y vía de administración:

- Iniciar a 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana
- Valorar vía de administración según enfermedad y preferencias del paciente

### Monitorización del tratamiento:

- Analítica de sangre con: hemograma, perfil hepático y renal a las 4 semanas
- Comprobar tolerancia, adherencia y respuesta terapéutica

### Modificaciones de tratamiento:

- Aumentar 2,5-5 mg cada 2-6 semanas hasta dosis máxima de 25 mg
- Cambiar a administración subcutánea si > 15 mg/semana, ineficacia o intolerancia digestiva para la administración oral

### Monitorización del tratamiento:

- Analítica de sangre con: hemograma, perfil hepático y renal cada 1-2 meses después de aumento de dosis
- Analítica de sangre cada 3-4 meses si dosis estable
- Comprobar: tolerancia, adherencia y respuesta terapéutica



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Fármacos más habituales en Reumatología Pediátrica

41. Respecto a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), señale la respuesta VERDADERA:
- Celecoxib es el único inhibidor selectivo de la COX-1 aprobado por la FDA para su uso en artritis idiopática juvenil.
  - La indometacina es el AINE mejor tolerado.
  - El naproxeno es el AINE con mayor toxicidad cardiovascular.
  - Todos los AINE, excepto el ácido acetilsalicílico, inhiben la COX de forma reversible.
  - Deben asociarse siempre con un inhibidor de la bomba de protones para prevenir la aparición de efectos adversos gastrointestinales.
42. Respecto a los corticoides, señale la respuesta VERDADERA:
- El efecto que ejercen a través de mecanismos genómicos aparece en segundos o minutos tras su administración.
  - Su acción mediante mecanismos no genómicos aparece cuando se administran a dosis bajas.
  - La hidrocortisona es el corticoide de mayor potencia antiinflamatoria.
  - Se deben evitar dosis  $>0,2$  mg/kg o  $>7,5$  mg diarios de forma continuada.
  - El uso de dosis sistémicas elevadas durante periodos prolongados sigue siendo el tratamiento de elección para el tratamiento de las enfermedades reumáticas.
43. ¿Cuál de las siguientes NO es una característica de los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales?
- Moléculas de pequeño tamaño.
  - Efecto terapéutico basado en el bloqueo selectivo de citoquinas proinflamatorias.
  - Inicio de acción lento.
  - Necesidad de controles analíticos periódicos.
  - Aparición de efectos adversos con relativa frecuencia.
44. ¿Cuál de las siguientes NO es un fármaco modificador de la enfermedad biológico?
- Adalimumab.
  - Anakinra.
  - Baricitinib.
  - Rituximab.
  - Secukinumab.
45. ¿CUÁL de los siguientes fármacos modificadores de la enfermedad pueden administrarse durante la lactancia?
- Metotrexato.
  - Leflunomida.
  - Hidroxicloroquina.
  - Micofenolato mofetilo.
  - Ciclofosfamida.
46. ¿Cuál sería el CORTICOIDE que emplearíamos para la realización de la infiltración intraarticular de la rodilla izquierda?
- Betametasona.
  - Dexametasona.
  - Acetonido o hexacetonido de triamcinolona.
  - Metilprednisolona.
  - Hidrocortisona.
47. ¿Cuál sería el TRATAMIENTO inicial de elección para el tratamiento de la uveítis anterior crónica?
- Adalimumab 20 mg cada 15 días por vía subcutánea.
  - Metotrexato a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>/semana por vía oral.
  - Metotrexato a dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana por vía subcutánea.
  - Infliximab 6 mg/kg por vía intravenosa.
  - Tocilizumab 10 mg/kg por vía intravenosa.
48. Durante uno de los controles analíticos durante el tratamiento de fondo de la uveítis, se detecta una elevación asintomática de transaminasas 3 veces por encima de los valores normales ¿Qué ACTITUD debería adoptarse para en este caso?
- Suspender el tratamiento definitivamente.
  - Realizar controles analíticos con mayor frecuencia hasta su normalización.
  - Suspender el tratamiento temporalmente.
  - Disminuir la dosis del tratamiento.
  - b, c y d son correctas.

### Caso clínico

# Otros temas relacionados publicados en Pediatría Integral



Temas de Formación Continuada:

## Evaluación y tratamiento de la osteoporosis en niños

J.C. López Robledillo

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

---

 El texto completo únicamente está disponible en: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)  
*Pediatr Integral 2017; XXI (3): 160 – 169*

---

Temas de Formación Continuada:

## Fiebre reumática y artritis reactiva post-estreptocócica

J. Antón López\*, J. Mosquera Angarita\*\*

\*Sección de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Profesor Asociado. Universitat de Barcelona.

\*\*Sección de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu

---

 El texto completo únicamente está disponible en: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)  
*Pediatr Integral 2017; XXI (3): 196 – 206*

---

Regreso a las Bases:

## Anamnesis y exploración física en Reumatología

J.C. López Robledillo

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús Madrid

---

 El texto completo únicamente está disponible en: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)  
*Pediatr Integral 2017; XXI (3): 219.e1 – 219.e16*

---



### Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



## Fisiopatología articular

A. Remesal Camba,  
R.M. Alcobendas Rueda

Reumatología pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid



### Resumen

Se define la articulación como el sitio de unión de dos o más estructuras óseas, cuyo principal objetivo es permitir movimiento y aportar estabilidad. Las articulaciones se dividen en sinoviales y no sinoviales, según su rango de movilidad articular y estructura interna. Las articulaciones sinoviales son las más importantes desde el punto de vista funcional, gracias a una serie de estructuras (cápsula articular, membrana sinovial, cartilago articular, líquido sinovial) que permiten un gran rango articular con una fricción muy baja. Sin embargo, la alteración de cualquiera de estas estructuras ocasiona un desequilibrio que repercute en la integridad y correcto funcionamiento de estas articulaciones, dando lugar a distintas patologías.

### Abstract

*The joint is defined as the union site of two or more bony structures, and its main objective is to allow movement and provide stability. Joints are divided into synovial and non-synovial, based on their range of joint motion and internal structure. Synovial joints are the most important from a functional point of view, due to various structures (joint capsule, synovial membrane, joint cartilage, synovial fluid) that allow a wide range of joints with very low friction. However, the alteration of any of these structures causes an imbalance that affects the integrity and correct functioning of these joints, giving rise to different pathologies*

**Palabras clave:** Articulación; Artritis; Membrana sinovial; Líquido sinovial; Cápsula articular.

**Key words:** Joint; Arthritis; Synovial membrane; Synovial fluid; Joint capsule.

### OBJETIVOS

- Conocer los diferentes tipos de articulaciones, así como su rango articular.
- Diferenciar las distintas estructuras de las articulaciones sinoviales.
- Conocer los distintos tipos de patología articular que pueden desarrollarse según la estructura afectada.

Se define la articulación como el sitio de unión de dos o más estructuras óseas, cuyo principal objetivo es permitir movimiento y aportar estabilidad.

Durante la embriogénesis, las articulaciones comienzan a desarrollarse cuando aparece el mesénquima condensado en la interzona articular durante

la 6ª semana, creándose la cavidad articular al desaparecer la capa central de la interzona, mediante un proceso conocido como cavitación por apoptosis. Sin embargo, este proceso no es exactamente igual en todas las localizaciones, mostrando pequeñas distinciones en la diferenciación según el tipo de articulación que vaya a desarrollarse<sup>(1,2)</sup>.

### Tipos de articulaciones (Tabla I)<sup>(3)</sup>

#### Articulaciones no sinoviales o sólidas

Son aquellas cuya movilidad se encuentra muy restringida. Se clasifican en los siguientes tipos.

#### Fibrosas o sinartrosis

Las sinartrosis son articulaciones que no permiten el movimiento. Los huesos se mantienen unidos por tejido conectivo fibroso con alto contenido en colágeno. Las articulaciones fibrosas incluyen:

Tabla I. Tipos de articulaciones

<b>No sinoviales</b>	Sinartrosis	Suturas	P. ej.: cráneo
		Gonfosis	P. ej.: hueso-diente
		Sindesmosis	P. ej.: ligamento amarillo
	Anfiartrosis	Sincondrosis	P. ej.: hueso en crecimiento
		Sínfisis	P. ej.: sínfisis pubis
	<b>Sinoviales</b>	Diartrosis	Artrodiás
Trocleares			P. ej.: codo
Trocoides			P. ej.: atlantoaxial
Condíleas			P. ej.: MCF
En silla de montar			P. ej.: pulgar
Enartrosis			P. ej.: cadera

MCF: metacarpofalángicas

- Suturas: presentes únicamente en el cráneo. Los huesos adyacentes tienen bordes dentados y están unidos por una fina capa de tejido conjuntivo denominado ligamento sutural.
- Gonfosis: situadas entre los dientes y el hueso adyacente, unidas por fibras de tejido colágeno.
- Sindesmosis: localizadas entre dos huesos adyacentes que están unidos por un ligamento, como el ligamento amarillo entre vértebras o la membrana interósea entre cúbito y radio o entre tibia y peroné.
- Articulaciones planas (artrodiás): permiten movimientos de deslizamiento de un hueso sobre otro; p. ej.: articulación acromioclavicular, subastragalina o metatarsiana.
- Articulaciones trocleares (en bisagra): permiten el desplazamiento en torno a un eje transversal a la articulación, permitiendo movimientos de flexión y extensión; p. ej.: articulación humerocubital o interfalángicas.
- Articulaciones trocoides (en pivote): permiten el movimiento de rotación en torno a un eje que atraviesa en sentido longitudinal la diáfisis del hueso; p. ej.: articulación atlantoaxial.
- Articulaciones condíleas (elipsoides), que permiten el movimiento en torno a dos ejes que se hallan en ángulo recto uno respecto del otro, regulan movimientos circulares, abducción y adducción, de flexión y de extensión; p. ej.: articulación radiocarpiana, metacarpofalángica y metatarsofalángica.
- Articulaciones en silla de montar: permite la flexión, extensión y otros movimientos, pero no la rotación; p. ej.: articulación carpometacarpiana del pulgar, por lo cual es oponible.
- Articulaciones esféricas (glenoideas o enartrosis), que permiten el movimiento en torno a múltiples ejes; regulan movimientos de flexión, extensión, abducción, adducción, circumducción y rotación; p. ej.: articulación de la cadera o el hombro.

### Cartilagos o anfiartrosis

Los huesos se mantienen unidos mediante cartilago articular. Las articulaciones cartilaginosas incluyen:

- Sincondrosis: situadas entre dos centros de osificación de un hueso en desarrollo, estando separados por una capa de cartilago, como por ejemplo: el cartilago de crecimiento entre la epífisis y la diáfisis de los huesos largos en crecimiento.
- Sínfisis: almohadilla fibrocartilaginosa que une dos huesos separados, como ocurre en la sínfisis del pubis o los discos intervertebrales.

### Articulaciones sinoviales o diartrosis

Son articulaciones capacitadas para permitir gran amplitud de movimiento con una fricción muy baja. Son las más comunes y las más importantes desde el punto de vista funcional e incluyen:

## Estructuras articulares de las articulaciones sinoviales

Como hemos comentado antes, las articulaciones sinoviales son articulaciones capacitadas para permitir gran amplitud de movimiento con una fricción muy baja. Por ello, están dotadas de unas estructuras características no presentes en los otros tipos de articulaciones (fibrosas o cartilaginosas).

### Cartilago articular

El cartilago articular es una estructura de 2 mm de espesor, que recubre las superficies articulares de las diartrosis. Macroscópicamente es blanco, brillante y firme. Su función principal es reducir la fricción, proporcionando una superficie articular lubricada, que permite que los huesos se deslicen y giren uno sobre otro sin desgastarse. Es una variedad de tejido conectivo, avascular, aneural y alinfático. Su nutrición se realiza a partir del líquido sinovial y durante el desarrollo y maduración del tejido, también por difusión desde el estrato óseo subyacente. Clásicamente, se divide en tres zonas: capa superficial, capa de transición media o radial y cartilago calcificado. En cada una de ellas varían: la estructura y composición, el volumen y la forma celular, el diámetro y la orientación de las fibras de colágeno, así como la concentración de proteoglicanos. La capa superficial del cartilago articular es más blanda y elástica para soportar y distribuir las cargas<sup>(4,5)</sup>.

Está constituido por células, denominadas condrocitos, y por una matriz extracelular (MEC), que sufre una remodelación continua y le confiere sus peculiares propiedades mecánicas.

Los condrocitos son células metabólicamente muy activas, capaces de responder a diversos estímulos (mediadores solubles, agentes farmacológicos, componentes de la matriz, cargas mecánicas y cambios de la presión hidrostática), especializadas en la producción y mantenimiento de la MEC. Su actividad no es constante a lo largo de la vida. Así, durante la fase de crecimiento, la densidad celular es alta y las células poseen máxima actividad metabólica, dividiéndose y sintetizando rápidamente grandes cantidades de MEC. Posteriormente, la mayoría de los condrocitos ya

no vuelven a dividirse y, aunque continúa el remodelamiento mediante la síntesis activa de MEC, son incapaces de reparar defectos tisulares importantes. Además, la ausencia de vascularización impide una respuesta adecuada en caso de inflamación, limitando también los procesos de reparación del cartílago articular.

Toda la masa del cartílago articular, a excepción de los condrocitos, constituye la MEC. Su composición varía entre personas, articulaciones y estratos del cartílago articular, incluso en una misma articulación. Entre el 60-80% del peso total de la MEC está formada por agua predominante en el fluido tisular. El resto es una red de macromoléculas estructurales, como el colágeno (especialmente el tipo II), los proteoglicanos y, en menor medida, los lípidos, fosfolípidos, glicoproteínas y otras proteínas, que dan forma y estabilidad al tejido. Esta alta proporción en agua, le confiere la viscoelasticidad al cartílago, permitiendo cambios en su forma mediante la salida de agua al exterior, volviendo a la normalidad tras cesar la carga. Además, tanto la carga como el movimiento articular, favorecen el metabolismo del cartílago articular, dado que estimulan la síntesis de las macromoléculas estructurales. Al contrario, la inmovilización articular prolongada o la falta de carga deterioran la superficie articular por pérdida de proteoglicanos. De esta manera, es la utilización adecuada de una articulación lo que permite mantener un equilibrio óptimo en la estructura, composición y función del cartílago.

Entre los factores implicados en la regulación de las relaciones entre los condrocitos y la MEC, se encuentran una serie de moléculas, sistémicas y/o locales, denominadas factores de crecimiento, incluyendo entre otros, aquellos de la familia del factor de crecimiento insulina-like, del factor de crecimiento de los fibroblastos, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o del factor inhibidor de la leucemia. En general (aunque no todos), ejercen un efecto anabólico sobre los condrocitos y pueden potenciarse entre ellos. A su vez, estos pueden ser antagonizados por otro grupo de sustancias llamadas interleucinas (IL), especialmente la IL1, IL6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha^{(4-6)}$ .

## Cápsula articular

La cápsula articular es una membrana fibrosa y elástica que actúa como punto de unión entre extremos óseos, envolviendo la articulación. Está compuesta por tejido conjuntivo fibroso escaso en fibroblastos, formado principalmente por colágeno tipo I y en menor porcentaje por glucosaminoglucanos y elastina. Su composición puede variar ligeramente según el tipo de articulación para otorgar mayor laxitud, como sucede en hombro y cadera. Asimismo, el espesor de la cápsula es también variable y depende de la fisiología articular, siendo mayor en los lugares donde se ejercen fuerzas de tracción.

Su función principal es contribuir a la protección y estabilidad de las articulaciones tipo diartrosis, permitiendo los movimientos que son seguros e impidiendo aquellos no fisiológicos. En general, se inserta sobre huesos, pero también puede hacerlo sobre ligamentos, como sucede en la cadera con el ligamento transversal del acetábulo. Posee gran cantidad de receptores nociceptivos y propioceptivos. Consta de dos capas:

1. Cápsula fibrosa externa: formada por tejido conectivo denso adherido al periostio. Algunas de sus fibras forman fascículos (ligamentos), cuya función es mantener los huesos unidos en la articulación.
2. Membrana sinovial: que se desarrolla a continuación.

## Membrana sinovial

**Es una capa de tejido que recubre las superficies articulares, las vainas y las bursas.**

Capa de tejido que tapiza el interior de las articulaciones diartrodiales, así como vainas y bursas. Las bolsas se interponen a menudo entre tendones y hueso, tendones y articulaciones, o piel y hueso, y reducen la fricción de una estructura al moverse sobre otra. Las vainas tendinosas rodean los tendones y también disminuyen la fricción. La función de la membrana sinovial es la elaboración del líquido sinovial, regular la presión y la temperatura local y participar en la defensa y la respuesta inmunitaria intraarticular.

**La inflamación de la membrana sinovial causa, según la localización, sinovitis, bursitis y tenosinovitis.**

La membrana sinovial está dividida en dos capas: una capa íntima superficial limitante o *lining*, de 1-2 capas celulares de grosor y una capa más profunda y menos definida de tejido conjuntivo vascularizado e innervado denominada *sublining*. El *lining* está formado fundamentalmente por dos tipos celulares denominados sinoviocitos de tipo A o macrófagos sinoviales y de tipo B o fibroblastos sinoviales, con funciones diferenciadas. Mientras que los macrófagos sinoviales son células fagocíticas encargadas de eliminar los desechos y las partículas intraarticulares, los fibroblastos sinoviales tienen funciones sintéticas relacionadas con la secreción de componentes esenciales del líquido sinovial y la homeostasis de la matriz extracelular, controlando el metabolismo del cartílago y manteniendo su integridad<sup>(7)</sup>. Numerosos estudios apoyan la hipótesis de que los fibroblastos sinoviales desempeñan una función relevante en la patogenia de las artritis crónicas. En ellas, se produce una hiperplasia de los fibroblastos que puede contribuir a procesos de reclutamiento, y activación de células inflamatorias, angiogénesis y destrucción del cartílago y hueso subcondral<sup>(8,9)</sup>.

En su interior, la membrana sinovial presenta pliegues sinoviales cuya función es aumentar la capacidad articular en caso de inflamación articular. Además, la membrana sinovial también se encarga de mantener la presión intraarticular negativa (-4 mmHg). En caso de derrame articular, esta presión aumenta provocando dolor por distensión de partes blandas y vasos sinoviales.

## Líquido sinovial

El líquido sinovial es claro o ligeramente amarillento, de alta viscosidad (similar a la clara de huevo) y es secretado en la cavidad articular por la membrana sinovial. Su función es lubricar y nutrir al cartílago avascular. Es un dializado del plasma que, en condiciones normales, no contiene factores de coagulación ni eritrocitos y posee un escaso contenido en proteínas de bajo peso molecular y otras células. Solo en condiciones de inflamación, aumenta

Tabla II. Clasificación del líquido sinovial

	<b>Mecánico</b>	<b>Inflamatorio</b>	<b>Infecioso</b>
Volumen (ml)	<3,5	>3,5	>3,5
Aspecto macroscópico	Claro Transparente Amarillo	Turbio Opaco Amarillento	Purulento Opaco Amarillo-verdoso
Celularidad (cel./mm <sup>3</sup> )	<2.000 <25%	2.000-50.000 >50%	>50.000 >75%
Neutrófilos			
Glucosa	Normal	Baja	Muy baja
Filancia	3-6	<3	<3

la permeabilidad de la cápsula articular permitiendo el paso de inmunoglobulina M y fibrinógeno, de mayor tamaño. Además, en el líquido articular podemos encontrar otras sustancias, como: ácido hialurónico y la lubricina, sintetizados por los sinoviocitos tipo B, responsables de la gran viscosidad del líquido sinovial y de disminuir la fricción, respectivamente. Tanto el cartílago articular como el líquido sinovial, permiten que el coeficiente de rozamiento de una articulación humana sea muy bajo, de 0,002 a 0,04.

El contenido de líquido intraarticular oscila generalmente entre 3-5 ml, aumentando en procesos inflamatorios. Asimismo, otras propiedades del líquido articular pueden también verse modificadas en presencia de inflamación articular, tales como: aspecto macroscópico, celularidad o filancia (Tabla II). La filancia se define como la capacidad de una mucosidad de extenderse hasta formar hilos. Esta se mide colocando una gota en un portaobjetos y levantándola lentamente. En condiciones normales, el líquido sinovial es capaz de formar una hebra de 3-6 cm de longitud, disminuyendo este recorrido en procesos inflamatorios.

En adultos, el análisis con microscopio de luz polarizada, puede ayudar en la identificación de cristales que orienten a determinada patología, como los cristales de urato monosódico en la gota;

los de oxalato de calcio en el daño renal; o los de Charcot-Leyden en eosinofilia asociada a vasculitis. Así mismo, la tinción con rojo Congo es utilizada para descartar la presencia de amiloidosis<sup>(10)</sup>.

### Otros

#### Ligamentos

Son elementos viscoelásticos, con innervación propioceptiva y ricos en colágeno tipo I, fibras de elastina y fibronectina. Los ligamentos conectan dos huesos a través de la articulación para preservarlos durante los movimientos o desplazamientos, protegiéndolos de luxaciones. Suelen localizarse extracapsularmente, aunque existen ligamentos intracapsulares. La deformación del ligamento y su punto de rotura ante una determinada tracción se modifican con el tiempo y con la repetición de la misma. Mientras que el entrenamiento protege de posibles daños al mismo, otros factores como la edad, determinadas hormonas o la inmovilización los favorecen.

#### Meniscos

Son almohadillas fibrocartilaginosas, principalmente compuestas por colágeno tipo I, de forma semicircular y sección triangular. Se encuentran ubicadas entre las superficies articulares y unidas a la cápsula fibrosa. Están presentes en distintas articulaciones (acromio-cla-

vicular, tèmoro-mandibular, rodilla). Su función es aumentar la superficie de contacto y la congruencia articular y contribuir a una mejor distribución de cargas mediante la transformación de fuerzas de compresión axial en longitudinales. Contribuyen a mantener la estabilidad de la articulación y dirigen el flujo de líquido sinovial hacia las zonas de mayor rozamiento.

### Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

### Bibliografía

1. Velasquillo C, Garcíadiego D, Ibarra C. Diferenciación del cartilago articular y osteoartritis. *Reumatol Clin.* 2007; 3: S2-5.
2. Tema 4: Fisiopatología articular. Disponible en <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-03-20-28%20Fisiopatolog%C3%ADa%20articular.pdf>. Consultado el día 28 de diciembre de 2021.
3. Ots Llorca F. Anatomía humana. tomo I. Aparato locomotor. tronco, cabeza y cuello (huesos, articulaciones y músculos). 4ª Edición. Editorial científico- médica. 1970.
4. Vega JA, García-Suárez O, Fernández D, del Valle ME. Bioquímica y biología del cartilago articular. *Rev Ortop Traumatol.* 2002; 5: 391-400.
5. Forriol F. El cartilago articular: aspectos mecánicos y su repercusión en la reparación tisular. *Rev Ortop Traumatol.* 2002; 5: 380-90.
6. Mow VC, Wang CC. Some bioengineering considerations for tissue engineering of articular cartilage. *Clin Orthop.* 1999; 367: 204-23.
7. Ea HK, Bazille C, Lioté F. Histología y fisiología de la membrana sinovial. EMC - Aparato Locomotor. 2008; 41: 1-6.
8. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010; 233: 233-55.
9. Izquierdo E, Pablos JL. Fibroblastos sinoviales. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2013; 14: 121-8.
10. Martínez-Castillo A, Núñez C, Cabiedes J. Análisis de líquido sinovial. *Reum Clin* 2010; 6 (6): 316-321.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatríaintegral.es](http://www.pediatríaintegral.es). Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



# El Rincón del Residente



caso clínico interactivo  
www.sepeap.org

Coordinadores: J.A. Soler Simón\*, L. García Espinosa\*\*,  
M. García Boyano\*\*, S. Criado Camargo\*\*,  
\*Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.  
\*\*Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

*El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)*

## Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

### Cervicalgia con sorpresa

R. Gracia-Rodríguez\*, S. Guerrero Expósito\*\*

\*Residente R4 de Medicina de familia y comunitaria. Centro de Salud de Bujalance. Córdoba. \*\*Adjunto de Pediatría. Centro de Salud Virgen del Valle en Écija, Sevilla



#### Resumen

Niña marroquí con cervicalgia de larga evolución, sin signos de infección y sin mejoría con tratamiento analgésico, desarrolla deformidad cervical. Se deriva en dos ocasiones a urgencias y de forma programada se realiza estudio con análisis clínicos y técnicas de imagen, objetivando aplastamiento vertebral a nivel de C7.

#### Abstract

A Moroccan girl presenting with neck pain, which does not respond to standard analgesics, develops a cervical deformity without fever or infectious signs. She was referred twice to the hospital emergency room and blood tests and imaging study are scheduled in due course. A C7 vertebral crush is identified in the latter.

#### Caso clínico

Paciente marroquí de 11 años que acude al Centro de Salud por cervicalgia de 10 días de evolución, de características mecánicas y sin mejoría tras la toma de analgesia. La paciente se encuentra afebril y no presenta signos infecciosos asociados.

**Antecedentes familiares:** padres de origen marroquí que realizan viajes frecuentes a su país.

**Antecedentes personales:** sin interés.

En la exploración física presenta: cervicalgia, test de Adams negativo con asimetría del pliegue graso y ausencia de dolor en apófisis espinosas.

Se solicita radiografía cervico-dorsal (Fig. 1) y se ajusta el tratamiento añadiendo benzodiazepinas.



Figura 1. Radiografía cervical sin hallazgos significativos.



**Figura 2.** Radiografía cervico-dorsal en la que se observa pérdida de altura de cuerpo vertebral de C7.

La paciente acude al Centro de Salud tres semanas más tarde por empeoramiento del dolor durante los últimos días, siendo más intenso por la noche, sin mejoría con analgesia ni benzodiacepinas.

En la exploración presenta: dolor a la palpación de la musculatura paravertebral, lateralizaciones cervicales dolorosas y contractura muscular intensa con postura antiálgica. Tras ingresar en hospital de referencia con analgesia endovenosa, presenta mejoría clínica, con diagnóstico de contractura muscular. Posteriormente, acude a revisión en consultas externas

de rehabilitación, donde se repite la radiografía cervical, objetivando aplastamiento de la vértebra C7 (Fig. 2).

1. **Tras conocer el resultado de la nueva radiografía cervical, ¿qué otra prueba complementaria realizaría?**
  - a. Gammagrafía ósea.
  - b. Resonancia magnética (RM).
  - c. Tomografía computarizada (TC).
  - d. Nueva radiografía.
  - e. No son necesarias más pruebas de imagen.
  
2. **¿Qué patología sospecharía tras los hallazgos de las pruebas complementarias?**
  - a. Histiocitosis.
  - b. Granuloma eosinófilo (vértebra plana de Calvé).
  - c. Enfermedad de Pott.
  - d. Lesión secundaria a traumatismo.
  - e. Osteoma osteoide.
  
3. **¿Cuál sería el tratamiento adecuado en este momento?**
  - a. Rifampicina/isoniazida (H+R) durante 6-9 meses y pirazinamida (Z) durante 2 meses; además, como cuarto fármaco hasta la llegada del antibiograma, valorar añadir etambutol (E) 2 meses o un aminoglucósido 4-6 semanas, si no se aísla la cepa.
  - b. Prednisolona.
  - c. Pauta de rifampicina/isoniazida/pirazinamida (H+R+Z) 4 meses y, posteriormente, 2 meses de (H+R) hasta que cedan los síntomas.
  - d. Pauta de rifampicina/isoniazida/pirazinamida (H+R+Z) 8 meses y, posteriormente, 2 meses de etambutol (E).
  - e. Cirugía.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatruiintegral.es](http://www.pediatruiintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Respuestas correctas

### Pregunta 1.

*Respuesta correcta:* b. Resonancia magnética (RM).

### Comentario

A pesar de que la gammagrafía es una prueba muy sensible para detectar alteraciones del metabolismo óseo que no podrían apreciarse de ninguna otra manera, esta prueba no está diseñada para estudiar partes blandas. La resonancia magnética es la prueba complementaria con mayor sensibilidad y especificidad para valorar la lesión medular y de los discos intervertebrales, con la ventaja de que no se somete al paciente a radiación, como es el caso de la TC<sup>(1)</sup>. Por consiguiente, se realiza una RM para poder valorar las partes blandas sin necesidad de irradiación (Fig. 3).

Tras el resultado de la resonancia magnética, ingresa para la realización de estudios complementarios. Se realiza una gammagrafía en la que no se objetivan alteraciones, y una analítica con hemograma y bioquímica normal, incluida PCR < 0,5 mg/dl, marcador que nos descarta patología inflamatoria aguda. Además, se realiza test de Mantoux, dando como resultado una induración de 5 mm.

### Pregunta 2.

*Respuesta correcta:* c. Enfermedad de Pott.

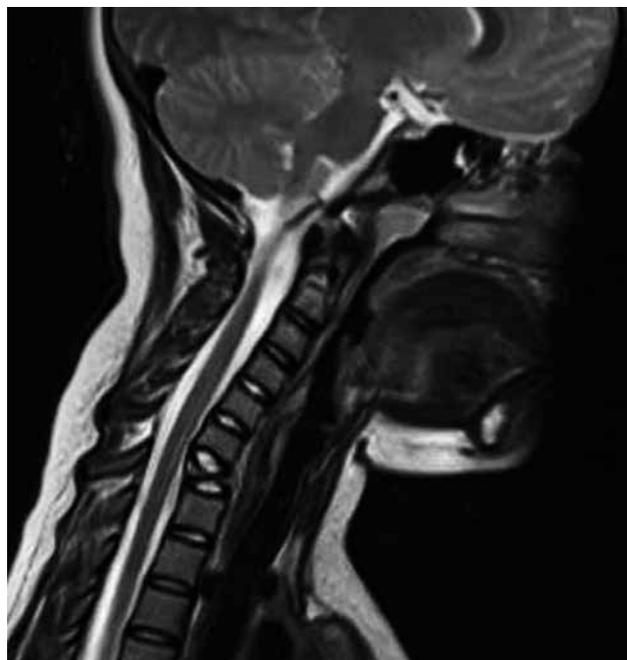
### Comentario

La histiocitosis que cursa con compromiso espinal puede producir: deformidades, dolor, rigidez y complicaciones neurológicas, lo que es inhabitual. Es frecuente la confusión con infección, ya que puede haber: fiebre de bajo grado, aumento de la VSG, leucocitosis leve y anemia normocítica normocrómica<sup>(2)</sup>. El granuloma eosinófilo es una lesión osteolítica, cuyos síntomas clínicos más frecuentes son dolor tóraco-lumbar y cifosis de segmento corto. Radiológicamente, se observa el aplanamiento de la parte anterior del cuerpo vertebral y su diagnóstico se establece por el estudio microscópico del tejido afecto y por la reacción negativa a la prueba de la tuberculosis<sup>(3)</sup>. En general, los traumatismos lumbo-sacros son más frecuentes que los cervicales en pacientes pediátricos y nuestra paciente no refería ningún trauma previo, ni haber hecho deportes con posibilidad de haberse dado un golpe en la zona<sup>(4)</sup>. El osteoma osteoide es un tumor óseo benigno de tipo osteoblástico. No se suele detectar en la radiografía, diagnosticándose mediante RM como lesiones hipointensas y ocasionalmente isointensas en secuencias T1, así como variación de hipo- a hiperintensas en secuencias T2<sup>(5)</sup>.

Sobre la base de las características de la lesión, asociadas a un Mantoux de 5 mm y al antecedente de viajes frecuentes a Marruecos, el diagnóstico más probable es la enfermedad de Pott.

En este caso, se realiza una biopsia vertebral a la paciente a nivel de C7, cuyo cultivo resultó positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

*Pregunta 3. Respuesta correcta:* a. Rifampicina/isoniazida (H+R) durante 6-9 meses y pirazinamida (Z) durante 2 meses, además como cuarto fármaco hasta la llegada del



**Figura 3.** Resonancia magnética vertebral en la que se observa pérdida de altura de cuerpo vertebral de C7, con protrusión en canal medular y rectificación de la curva fisiológica, lo que condiciona disminución de tamaño de los agujeros de conjunción adyacentes.

antibiograma, valorar añadir etambutol (E) 2 meses o un aminoglucósido 4-6 semanas, si no se aísla la cepa.

### Comentarios

Hasta la fecha, la quimioterapia, sin asociar corticoterapia, se considera un tratamiento suficiente para la tuberculosis espinal. El tratamiento de elección en la tuberculosis espinal pediátrica, desarrollado en las últimas guías, se basa en el tratamiento con rifampicina/isoniazida (H+R) durante 6-9 meses y pirazinamida (Z) durante 2 meses. Además, como cuarto fármaco recomiendan, hasta la llegada del antibiograma, valorar añadir etambutol (E) 2 meses o un aminoglucósido 4-6 semanas, si no se aísla la cepa. Destacar que, en casos con compresión medular, habría que valorar asociar un corticoide y aumentar el tiempo de tratamiento a 12 meses; y en casos por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a quimioterapia, el tratamiento se complementaría con el desbridamiento y la reconstrucción espinal<sup>(6)</sup>.

En el caso que presentamos en este artículo, se añaden corticoides al tratamiento de la paciente para el control del dolor e inflamación, a pesar de no estar indicado por protocolo.

### Discusión

La Organización Mundial de la Salud en su informe de 2020, establece que, a nivel mundial, alrededor de 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis en 2019, una cifra que ha ido disminuyendo muy lentamente en los últimos años. Aproximadamente, un 12% ocurren en niños menores de 15 años, sin diferencias de género. Geográficamente, la mayoría de las personas que desarrollaron tuberculosis en 2019 estaban en las regiones de la OMS del sudeste asiático (44%)

y África (25%)<sup>(7)</sup>. El defecto genético más estudiado hasta la fecha en pacientes con tuberculosis grave es la deficiencia completa de IL-12Rβ1, siendo la variante más comúnmente diagnosticada en niños marroquíes<sup>(8)</sup>.

La localización extrapulmonar más frecuente de la tuberculosis es la adenitis tuberculosa<sup>(9)</sup>. A pesar de que no es una presentación usual, la enfermedad de Pott o espondilodiscitis tuberculosa (EDT) constituye una grave afección que puede ocasionar una deformidad significativa y complicaciones neurológicas precoces. Pese a la disponibilidad de numerosas pruebas complementarias en la actualidad, el diagnóstico de la EDT sigue siendo difícil y requiere de un alto índice de sospecha clínica. La EDT puede ocurrir en el contexto de una tuberculosis diseminada o de una reactivación endógena de un foco tuberculoso vertebral latente<sup>(8)</sup>.

La EDT afecta al disco intervertebral y a las dos vértebras adyacentes. Se presenta como un dolor de espalda de larga duración y síntomas constitucionales, sin presentarse fiebre, a diferencia de la mayoría de tuberculosis extrapulmonares<sup>(10)</sup>.

El diagnóstico de las infecciones espinales se basa en tres factores principales: síntomas clínicos, imágenes y cultivo bacteriológico<sup>(10)</sup>. Esto se debe a que enfermedades como: neurosífilis, abscesos bacterianos, astrocitomas de bajo grado, histiocitosis, osteomas o metástasis, pueden afectar a localizaciones similares y presentar una clínica similar<sup>(2-4)</sup>. Por ello, el diagnóstico y el inicio del tratamiento temprano pueden garantizar mejores resultados y reducir las complicaciones neurológicas y la deformidad vertebral.

La dificultad para el diagnóstico temprano de la tuberculosis en el niño y la falta de protocolos de tratamiento pediátrico óptimo son el mayor desafío para el control de la tuberculosis infantil. La actualización de las guías terapéuticas, para mejorar el diagnóstico, tratamiento y reducir las posibles complicaciones, debería ser considerado el camino a seguir en el avance del conocimiento sobre la tuberculosis.

## Palabras clave

Dolor de cuello; Tuberculosis de la columna vertebral; Vértebras cervicales;  
*Neck Pain; Spinal Tuberculosis; Cervical vertebrae.*

## Bibliografía

1. Kaila R, Malhi AM, Mahmood B, Saifuddin A. The incidence of multiple level noncontiguous vertebral tuberculosis detected using whole spine MRI. *J Spinal Disord Tech.* 2007; 20: 78-81.
2. Rojas R, García C, Parra D, Solar A, Oyanedel R, Díaz F, et al. Compromiso óseo en histiocitosis de células de Langerhans en el niño: estudio radiológico simple. Presentación clínica y diagnóstico radiológico. *Rev. Chil. Radiol.* [Internet]. Consultado el 29 de diciembre de 2020. 2005; 11: 116-21.
3. Shisha T, Kiss S, Varga PP, Bucsi L, Pap K, Szoke G. Osteochondritis (Calvé's disease) of a vertebral body--a rare form of vertebra plana. *EurSpine J.* 2006; 15: 377-83. doi: 10.1007/s00586-005-1007-2.
4. Alexiades N, Parisi F, Anderson R. Pediatric Spine Trauma: A Brief Review. *Neurosurgery.* 2020; 87: E1-E9.
5. Iyer RS, Chapman T, Chew FS. Pediatric bone imaging: diagnostic imaging of osteoid osteoma. *Am J Roentgenol.* 2012; 198: 1039-52.
6. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñero Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *AnPediatr (Barc).* 2018; 88: 52. e1-e12.
7. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. El Azbaoui S, AlaouiMrani N, Sabri A, Jouhadi Z, Ailal F, Bousfiha AA, et al. Pott's disease in Moroccan children: clinical features and investigation of the interleukin-12/interferon-γ pathway. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19: 1455-62. doi: 10.5588/ijtld.15.0290.
9. Del Rosal Rabes T, Baquero Artigao F. Adenitis cervical. *Pediatr Intergal.* 2018; XXII: 307-15.
10. Rivas-García A, Sarria-Estrada S, Torrents-Odin C, Casas-Gomila L, Franquet E. Imaging findings of Pott's disease. *Eur Spine J.* 2013; 22: 567-78. doi: 10.1007/s00586-012-2333-9.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

# Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico



## Pinzamiento isquiofemoral

B. Flores Méndez\*, M. Marín Patón\*\*,  
V. Mimbbrero Gutiérrez\*, G. Fernández Moreno\*\*\*

\*MIR del Servicio de Pediatría y sus Áreas específicas.

\*\*FEA del Servicio de Pediatría y sus Áreas específicas.

\*\*\*FEA del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Hospital Universitario Virgen Macarena



### Resumen

La cojera se define como una marcha anómala secundaria a dolor, debilidad o deformidad. Es un motivo de consulta frecuente en Pediatría; aunque, en la mayoría de las ocasiones, se debe a causas benignas autolimitadas, existen otras circunstancias que exigen un estudio extenso. Exponemos el manejo de una entidad poco frecuente que puede ser causa de este signo a través de la presentación de un caso clínico.

### Abstract

*Limp is defined as an abnormal gait secondary to pain, weakness or deformity, representing a frequent reason for consultation in Pediatrics. In most cases, it is caused by self-limited benign causes, but there are other circumstances that require extensive study. We present an infrequent cause of limp through the presentation of a clinical case of a 10-year-old girl.*

### Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 10 años, española, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés y que practicaba kárate, que consultaba por dolor de inicio insidioso y curso progresivo en la cadera izquierda de dos meses de evolución. En la última semana, además, comenzó con impotencia funcional que impedía la marcha. Mejoraba en reposo, no interrumpía el descanso nocturno y no asociaba rigidez matutina. No refería: fiebre, alteraciones del tránsito intestinal, exantemas, síntomas constitucionales ni otra sintomatología. No realizó viajes al extranjero, no había presentado episodios previos infecciosos ni de artralgias y no presentaba antecedentes familiares de interés.

En cuanto al examen físico, índice de masa corporal (IMC) dentro de percentiles normales. Presentaba buen estado general y una actitud de rechazo del apoyo de miembro inferior izquierdo en bipedestación, así como negativa para la marcha. No mostraba signos inflamatorios articulares ni otras alteraciones cutáneas. A la palpación, dolor a nivel de L4, pero esto no limitaba la sedestación. El rango de movimiento pasivo de todas las articulaciones de miembros inferiores era completo, pero refería dolor en cuadrante superoexterno de glúteo izquierdo a la aducción y rotación interna pasiva de cadera izquierda. El abdomen era blando y depresible, no se palpaban masas ni visceromegalias. No se objetivaron hallazgos patológicos en el resto de la exploración.

1. Dentro del amplio diagnóstico diferencial de la cojera en paciente pediátrico, ¿cuál sería la primera sospecha diagnóstica?
  - a. Lesión de tejidos blandos.
  - b. Lesión de origen tumoral o lesión de origen inflamatorio.
  - c. Artritis séptica de la cadera.
  - d. Epifisiolisis de la cabeza femoral.
  - e. Sinovitis transitoria de cadera.
2. ¿Qué prueba complementaria de las siguientes, sería la indicada como prueba inicial en este caso?
  - a. Resonancia magnética nuclear.
  - b. Estudio de líquido cefalorraquídeo.
  - c. Gammagrafía ósea.
  - d. Radiografía de caderas bilateral.
  - e. Ecografía de caderas.
3. Si estuviera indicado realizar estudios analíticos, ¿qué determinaciones analíticas NO estarían indicadas en el estudio de un paciente con cojera?
  - a. Hemograma, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.
  - b. Serología de virus.
  - c. Hemocultivo.
  - d. Mantoux.
  - e. HLA-B27.

## Respuestas correctas

**Pregunta 1. Respuesta correcta:** a. Lesión de tejidos blandos.

### Comentario

- Opción correcta: tal y como ocurre con nuestra paciente, estos casos generalmente presentan dolor localizado, pero también puede referirse a la rodilla, muslo o glúteo<sup>(1)</sup>. El inicio puede ser agudo o insidioso, y el dolor es de características mecánicas (mejora con el reposo). Los síntomas sistémicos están ausentes<sup>(1)</sup>.
- Opción incorrecta: en estos casos, el dolor suele ser de inicio insidioso y curso crónico, pero es de características inflamatorias (empeora en reposo)<sup>(1)</sup>, lo que no ocurre en nuestro caso. Si la etiología es tumoral, puede despertar por las noches y estar asociado con síntomas sistémicos, y si es de origen inflamatorio puede asociar rigidez matutina<sup>(1)</sup>.
- Opción incorrecta: el dolor articular de origen infeccioso suele ser de inicio agudo y de gran intensidad, negándose los pacientes a soportar incluso su propio peso sobre la extremidad afectada<sup>(1)</sup>. Generalmente, estos cuadros se acompañan de fiebre, aunque no es un síntoma constante<sup>(2)</sup>.
- Opción incorrecta: este cuadro debe sospecharse en niños, frecuentemente obesos (nuestra paciente tiene un IMC normal), entre 8 y 14 años, que presentan cojera y dolor referido a muslo o rodilla. En la exploración física, es frecuente la actitud en rotación externa, limitación de la rotación interna y un movimiento de rotación externa siguiendo a la flexión pasiva de la cadera<sup>(2)</sup> (signo de Drehmann, del que no nos hablan en nuestro caso).
- Opción incorrecta: es la causa más común de cojera en niños de 4 a 10 años, pero es un cuadro autolimitado, con buena respuesta a analgésicos y duración menor a las dos semanas<sup>(2)</sup>.

**Pregunta 2. Respuesta correcta:** d. Radiografía de caderas bilateral.

### Comentario

- Opción incorrecta: es cierto que es la prueba de elección por ser la que mejor resolución presenta a la hora del estudio de la articulación de la cadera, además de evitar la radiación al paciente, pero no es la primera prueba que se ha de realizar, ya que presenta el inconveniente de precisar sedación en niños de corta edad o poca accesibilidad en los servicios de urgencias<sup>(1)</sup>.
- Opción incorrecta: en este contexto, el líquido corporal más interesante a estudiar sería el líquido sinovial, sobre todo para descartar artritis séptica o inflamatoria.
- Opción incorrecta: entra dentro de las pruebas de imagen del estudio de la cadera, como alternativa a la resonancia magnética cuando esta no se puede realizar, por lo tanto, tampoco sería la primera prueba a realizar<sup>(3)</sup>.
- Opción correcta: es la primera prueba de imagen indicada cuando sospechamos una patología ósea<sup>(3)</sup>.
- Opción incorrecta: es complementaria a la radiografía para el estudio del espacio articular y de partes blandas, pero no es la ideal para el estudio primario del hueso<sup>(3)</sup>.

De este modo, se solicitó radiografía anteroposterior y axial de caderas bilateral que resultaron normales. Como la paciente refería dolor a la palpación de apófisis de L4, también se solicitó radiografía de columna lumbosacra, donde no se objetivaron hallazgos patológicos. Ante la marcada impotencia funcional que presentaba, también se realizó ecografía de caderas que descartó derrame articular.

**Pregunta 3. Respuesta correcta:** e. HLA-B27.

### Comentario

- Opción incorrecta: la elevación de reactantes de fase aguda nos orientaría la etiología hacia un proceso inflamatorio, infeccioso o maligno<sup>(3)</sup>.
- Opción incorrecta: tiene su utilidad para descartar causas infecciosas cuando exista antecedente epidemiológico compatible.
- Opción incorrecta: estaría indicado si el paciente asocia fiebre y sospechamos un proceso infeccioso como origen del cuadro.
- Opción incorrecta: ante una cojera de larga evolución, se podría sospechar espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott), cuyo síntoma más común es el dolor localizado en columna torácica-lumbar, que puede acabar ocasionando una marcha anómala<sup>(2)</sup>.
- Opción correcta: el HLA-B27 tiene una utilidad limitada en el diagnóstico, porque se observa con frecuencia en individuos normales y puede estar ausente en algunos pacientes con artritis idiopática juvenil que afecte a la cadera<sup>(1)</sup>.

## Evolución

Tras administrar analgesia oral a la paciente y mantener misma intensidad de sintomatología, se decidió ingreso para el control del dolor con analgesia intravenosa, por lo que se extrajo analítica sanguínea con reactantes de fase aguda, que resultaron normales.

Finalmente, se realizó una resonancia magnética en la que se objetivó edema en el vientre muscular del cuadrado femoral izquierdo, a su paso por el espacio isquiofemoral (Fig. 1).

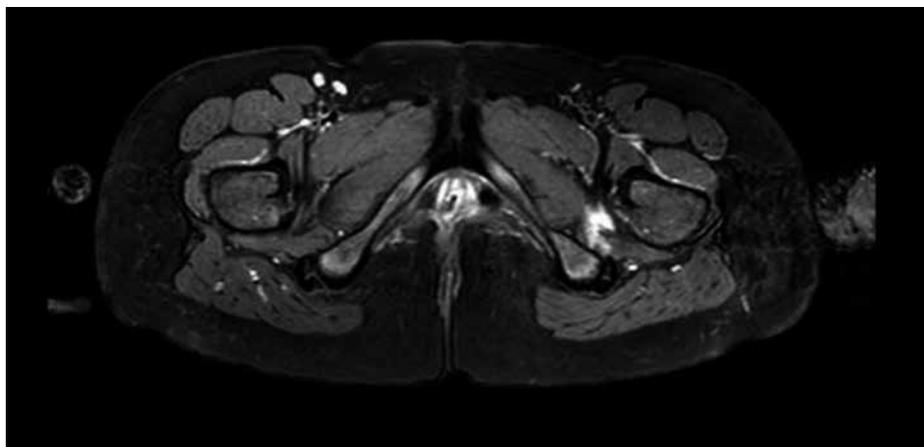
De este modo, se diagnosticó de pinzamiento isquiofemoral y se trató de manera conservadora con reposo, antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia, mejorando la clínica.

## Discusión

Una causa poco frecuente, aunque infradiagnosticada, de dolor de cadera es el síndrome de atrapamiento isquiofemoral, definido como el cuadro clínico que se produce por el estrechamiento del espacio entre la tuberosidad isquiática y el trocánter menor, lo que comprime y lesiona el músculo cuadrado femoral<sup>(4)</sup>.

Dicho estrechamiento se puede producir, tanto por causas congénitas como adquiridas<sup>(4)</sup>.

Aunque generalmente es más común en adultos, los síndromes de pinzamiento también se observan en la edad pediátrica, especialmente durante la adolescencia<sup>(5)</sup>. Es frecuente en mujeres, lo que podría estar relacionado con la disposición anatómica pélvica femenina<sup>(4)</sup>. La afectación es bilateral entre un 15% y un 30% de los casos<sup>(6)</sup>.



**Figura 1.** Edema en el vientre muscular del cuadrado femoral izquierdo a su paso por el espacio isquiofemoral, sugestivo de pinzamiento del espacio isquiofemoral.

Su presentación clínica se caracteriza por dolor de aparición progresiva<sup>(6)</sup>, localizado en región glútea, ingles y, a veces, irradiación a rodilla (por la cercanía del músculo cuadrado femoral con el nervio ciático), especialmente con los movimientos de extensión, aducción y rotación externa de la cadera<sup>(4)</sup>, movimientos que estrechan el espacio isquiofemoral. El dolor también se puede reproducir con la rotación interna de la cadera, movimiento con el que el músculo cuadrado femoral se estira<sup>(7)</sup>, o cuando el paciente camina con pasos largos<sup>(4)</sup>. Al sentarse, es típica la posición antiálgica de apoyo sobre el isquion sano<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico debe basarse en la clínica, la exploración y en las pruebas de imagen, aunque puede haber disociación clínico-radiológica. La radiografía simple en proyección anteroposterior suele ser normal, aunque puede demostrar el estrechamiento del espacio y cambios óseos crónicos. La ecografía es útil para exploraciones dinámicas y para guiar infiltraciones con fines diagnósticos y terapéuticos<sup>(6)</sup>. La resonancia magnética es la prueba de imagen de elección, mostrando el estrechamiento del espacio isquiofemoral y el edema y/o atrofia del vientre muscular del cuadrado femoral<sup>(4)</sup>. En las imágenes, pueden realizarse dos medidas importantes, la distancia entre el trocánter menor y la tuberosidad isquiática (espacio isquiofemoral) y la distancia entre la zona superolateral de los tendones isquiotibiales y la superficie posteromedial del tendón iliopsoas (espacio cuadrado femoral)<sup>(6)</sup>.

Recientemente, Gollwitzer et al., han propuesto un algoritmo de tratamiento<sup>(8)</sup>. Este comienza por el tratamiento conservador con fisioterapia y medicación antiinflamatoria. Si el paciente no responde, el siguiente escalón consiste en la inyección de corticosteroides guiada por ecografía. El último paso sería el tratamiento quirúrgico<sup>(8)</sup>. Otras opciones novedosas de tratamiento han sido descritas en estos últimos años<sup>(9)</sup>. La proloterapia consiste en inyectar en el músculo polidesoxirribonucleótido de sodio, una sustancia irritante. Con ello, se obtienen resultados, tanto de mejoría clínica como radiológica y una duración del efecto más prolongado que con la inyección de corticoides. La inyección de toxina botulínica consigue aumentar el espacio isquiofemoral y reducir la compresión muscular. La resección endoscópica parcial del trocánter

menor se considera una técnica mínimamente invasiva que permite ensanchar el espacio isquiofemoral sin liberar todas las inserciones del tendón del psoas ilíaco, reduciendo así el riesgo de debilidad en la flexión de la cadera<sup>(9)</sup>.

### Palabras clave

Cojera; Coxalgia; Pinzamiento isquiofemoral; Músculo cuadrado femoral; *Limp*; *Hip pain*; *Ischiofemoral impingement*; *Quadratus femoris muscle*.

### Bibliografía

1. Nigrovic PA. Approach to hip pain in childhood. En: UpToDate [Internet]. Rose, BD (Ed), UpToDate, Wallthman, MA, 2020. Acceso en diciembre de 2020. Disponible en: [https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/approach-to-hip-pain-in-childhood?search=cojera&source=search\\_result&selectedTitle=3~145&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/approach-to-hip-pain-in-childhood?search=cojera&source=search_result&selectedTitle=3~145&usage_type=default&display_rank=3).
2. González P, Alonso M. Evaluación del niño y adolescente con cojera. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 212-20.
3. Clark MC. Overview of the causes of limp in children. En: UpToDate [Internet]. Rose, BD (Ed), UpToDate, Wallthman, MA, 2020. Acceso en diciembre de 2020. Disponible en: [https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/overview-of-the-causes-of-limp-in-children?search=cojera&source=search\\_result&selectedTitle=2~145&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/overview-of-the-causes-of-limp-in-children?search=cojera&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=2).
4. Arévalo N, Santamaría N, Gredilla J, Grande M. Atrapamientos y choques extraarticulares de la cadera: revisión de la literatura. *Radiología*. 2018; 60: 105-18.
5. Aydingöz Ü, Maraş Özdemir Z, Güneş A, Bilge Ergen F. MRI of lower extremity impingement and friction syndromes in children. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22: 566-73.
6. Mancheño A, Cutillas R, Fernández-Bravo A, Fernández Nieto O, Fernández Páramo E. Pinzamiento isquiofemoral como causa de coxalgia. *Rehabilitación*. 2018; 52: 55-8.
7. Tosun O, Çay N, Bozkurt M, Arslan H. Ischiofemoral impingement in an 11-year-old girl. *Diagn Interv Radiol*. 2012; 18: 571-3.
8. Chahla J, Sherman B, Philippon MJ, Gerhardt M. Hip Injuries in Kicking Athletes. *Oper Tech Sports Med*. 2019; 27: 138-44.
9. Nakano N, Shoman H, Khanduja V. Treatment strategies for ischiofemoral impingement: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020; 28: 2772-87.



*Al Dr. Víctor García Nieto, prolífico médico humanista*

# ¿El fin del humanismo médico?

V. Martínez Suárez

Grupo de Investigación de la SEPEAP. Universidad de Oviedo



Este comentario debe comenzar con una afirmación trivial: definir lo que es el humanismo médico no es cosa hacedera ni de escasa monta. Pocas cuestiones han merecido más tentativas entre todas las que rodean al ejercicio de nuestra profesión, lo que prueba que ponerle límites puede ser asunto resbaladizo. Para hacerlo cabría apelar a miles de textos que a lo largo de los últimos siglos han abordado esta tarea relacionándolo con diversas formas de acompañar nuestras obligaciones puramente clínicas. Partimos, entonces, de que humanismo es un término polisémico: tiene muchas variantes y en medicina alcanza unos matices particulares.

Prescindiendo de cualquier intención historiográfica<sup>(1)</sup> y atendiendo únicamente a la idea de este trabajo, puede añadirse alguna consideración. El humanismo médico al que nos queremos ahora referir no será aquel que consiste en realizar una medicina “humana”, compasiva, humanitaria, aunque con ella es inevitable encontrar una clara relación. El médico humanista al que nos interesa acercarnos es el que completa y complementa su actividad profesional con el cultivo de las humanidades, entendidas estas como el conjunto de disciplinas relacionadas con la cultura humana: al margen de su quehacer asistencial lee, estudia y produce sobre la condición y el desempeño del ser humano, sobre el conjunto de realizaciones, ideas e imágenes de una sociedad determinada, haciéndolo desde una visión diferente de la aportada por las ciencias naturales. Se contraponen al colega fascinado por la razón científico-tecnológica, útil para tantas cosas, pero inadecuada por sí sola para abordar asuntos que exigen ese “espíritu de finura” que Pascal opuso al espíritu geométrico<sup>(2)</sup>; la palabra humanismo toma así el sentido de intelectualidad global y conciencia holística. Lo que emerge de su cometido sirve para crear una sinergia entre ciencias naturales y ciencias humanas<sup>(3)</sup>, dos esferas que durante muchos años se tuvieron como incompatibles<sup>(4)</sup>. Entendiendo la necesidad de aunar a ambas superándolas, el editor John Brockman acuña la expresión “tercera cultura” que hace referencia al supuesto divorcio entre intelectuales de letras por un lado y científicos por otro<sup>(5)</sup>, y que Charles P. Snow había diagnosticado en su célebre ensayo *Las dos culturas*<sup>(6,7)</sup>. Ante la imagen de esa nítida diferenciación, los médicos que sin dejar de consumir

ciencia cultivan las humanidades representarían una forma más sofisticada dentro de nuestra profesión, consagrando un amor desinteresado a un saber distinto y subsidiario de sus obligaciones más directas. Asumen la “contradicción complementaria” de dos formas de acercarse a la realidad; de dos métodos que utilizados como suma pueden ayudar a perfeccionar la comprensión de las cosas y de los fenómenos sociales.

Quizá en algunos casos se trate, según se suele decir, de la búsqueda de una compensación o evasión de las tensiones que generan el roce con la enfermedad y la muerte. Tal vez en otros de un instinto de saber con gran amplitud de visión, ingénito o derivado de preferencias asimiladas en su formación intelectual y desde una actitud ante la vida; y eso no cabe entenderlo como un esparcimiento, un lujo ni un refinamiento de estudiosos que tienen tiempo para gastarlo en satisfacciones espirituales. No se corresponde, tal como Laín remarcó en su última lección académica, con esas materias “exquisitas e inútiles” que los positivistas alemanes nombraron despectivamente como “disciplinas orquídeas” o “saberes ornamentales”<sup>(8)</sup>. Tendría que ver, sobre todo, con la voluntad de mantener un diálogo siempre abierto, sistemático y conforme a la razón, con los temas que van apareciendo ante cada uno. Representa, entonces, conducta más que estricto saber; sensibilidad y emplazamiento frente al mundo. Se puede ser humanista, dejó dicho Marañón según esta última consideración, con tal de que “los poros del alma sean permeables a aquellos sentimientos de comprensión y generosidad que caracterizan en todo tiempo a las figuras impulsoras de la civilización”<sup>(9)</sup>. En nuestra profesión, debemos recalcar, consistiría en que cada uno sea más cosas de lo que es, en cultivar disciplinas diferentes para mejorar en la propia; en que el médico extienda su discurso, en suma, fuera de lo que es su obligación profesional hacia otras vocaciones. En otras palabras, en atender conocimientos adicionales que pueden situarse en torno a nuestras responsabilidades inmediatas y con ello conferirles una visión peculiar del mundo; en ser un *dilettante*, en el sentido que se declaraba Pío Baroja de “curioso de la cultura”<sup>(10)</sup>. Precisamente desde esa visión, puede asegurarse que habrá médicos humanistas en tanto

exista la medicina y haya libros y bibliotecas; mientras aparezcan profesionales, según el apotegma marañoniano, “traperos del tiempo”, que componen su otra obra en paz, sin urgencia pero sin pausa, en tiempo de ocio, y lo hacen sobre lo que desean, sobre lo que admiran; seres humanos que organizando y aprovechando sus horas, rechazan ser esclavos condicionados por la clepsidra, el amo que decide las horas que fluyen en una sola dimensión. Ellos viven robando tiempo al tiempo para hacer otras cosas. Y los resultados de esta forma de ser médico han sido, en ocasiones, cosa bienaventurada y espléndida.

Profundizando más en la calificación del concepto, el historiador de la medicina y profesor universitario Diego Gracia, de forma doctrinal, un tanto dura y categórica, marca la diferencia entre un humanismo médico afin al credo positivista (el de los hechos) y otro teológico (el de los valores), versiones “si no incompatibles, sí claramente distintas e incluso opuestas”. Los partidarios del primero ven, según sus palabras, “con auténtico horror” a los partidarios del segundo, admitiendo “la condena de los disidentes al infierno del antihumanismo”<sup>(11)</sup>. Como si el modelo científico-natural (el método “duro” del saber) aplicado a las personas y al estudio de la cultura pudiese prescindir en sus interpretaciones de los fenómenos subjetivos, como son las manifestaciones de la inteligencia, de la voluntad libre y de la afectividad. Para el humanismo de los valores, siguiendo esa terminología absoluta y excluyente, si se procede con vocación racional y rigor en su ejercicio, a sus análisis y conclusiones no se le puede asignar una validez nula, siempre que se identifiquen y definan las causas de incertidumbre que los rodean. Pues es bien notable que no toda la realidad es asequible al experimento, concebido como intervención activa destinada a provocar los fenómenos que van a estudiarse. Hay una parte de la realidad (de lo que ocurre verdaderamente) que se escapa y siempre se escapará a su proceder.

Yendo un paso más allá en la explicación. El médico humanista, además de conocimientos científicos y práctica clínica rigurosa –imprescindible tarea *sine qua non* del ser médico– ha de ser intelectualmente ambicioso. Hacernos médicos más cultos, personas que mantengamos un esfuerzo para entender lo que en tanto que personas somos y de nosotros va quedando, esa será la acción del humanismo. La ciencia como exclusiva forma de conocimiento es otra cosa: nos hace fuertes pero no mejores. Por eso, el médico que carece de esa necesidad vital de la cultura –que no ubica al ser humano y su realización como valor y preocupación central– podrá ser muy diestro en su oficio, pero en lo demás “no pasará de ser un bárbaro ilustrado, ayuno de lo que da la comprensión humana y de lo que fija los valores del mundo moral”<sup>(12)</sup>. Porque siendo de la especialización de la medicina –saber estrecho y profundo– necesaria, en su ejercicio no se puede olvidar que el hombre –enfermo o en trance de serlo– constituye una unidad indisoluble vinculada a su múltiple circunstancia, a su tiempo y a su mundo. Frente a esta visión tradicional, indispensable, contemplación extendida y de relación (individualizada, integral, totalizadora), se sitúa y va creciendo otra tecnificada, restringida y penetrante de lo recóndito (microscópica, fragmentaria y aislada); y en este proceso, la realidad del hombre doliente corre el riesgo de disolverse en una subrealidad. Como efecto, hoy hemos

ganado en tecnología, pero a cambio se ha despersonalizado la asistencia, proliferando el esnobismo científico, las mentes tecnolátricas y los burócratas de la sanidad, que con cada día de su vida van haciéndose menos médicos. En frase lapidaria dejó constancia don Pedro Laín de su desazón por la abundancia en lo médico de la omnipresente superstición de modernidad: “temo que ni siquiera el ejemplo de los grandes creadores de la ciencia moderna sea eficaz frente a la arrolladora y miope beatería de la pura eficacia”<sup>(13)</sup>. Y ese enunciado describe nuestro arriesgado panorama.

Otra apostilla calificada frente al imperativo de desensibilizar y “endurecer” la medicina: “La crisis de la medicina –no como ciencia sino como conciencia– es, según Octavio Paz, un aspecto apenas de la crisis de las ciencias, que a su vez es la expresión de la crisis de nuestra civilización”. El pensador mexicano apelaba en su escrito sobre el gran cardiólogo y referente del humanismo médico Ignacio Chávez a “la necesidad de formar una élite cultural médica, lo que no quiere decir formar una casta privilegiada para su medro personal”, sino [...] “impulsar la formación de científicos, de intelectuales y de futuros realizadores, sin los cuales no hay posibilidades de desenvolvimiento”<sup>(14)</sup>.

Con todo eso, acaso el humanismo médico y la formación humanística del médico puedan representar una respuesta a esa tendencia deshumanizadora. Hoy resulta evidente la necesidad de incorporar decididamente como eje educativo de quienes puedan sucedernos una “razón ampliada” que incorpore perspectivas epistemológicas y antropológicas, que insista en la utilidad práctica de las humanidades y de sus metodologías<sup>(15)</sup>. En palabras de Diego Gracia: “la formación de los profesionales de la medicina no será adecuada ni estará completa si al estudio de la salud y la enfermedad en tanto que “hecho” no se añade un adecuado conocimiento del mundo de los “valores”. Esto hace necesario que en los programas universitarios estén representadas las humanidades médicas”<sup>(16)</sup>. Qué importante sería para la medicina del siglo XXI, pensamos nosotros, contar con más médicos ocupados en adquirir y transmitir ciencia y “arte”, permitiendo al paciente disfrutar del más riguroso científicismo, pero también de la generosa disposición anímica del humanista intelectualmente enriquecido (Fig. 1). En su diálogo *Cármides*, Platón pone en boca del protagonista esta explicación a Sócrates sobre lo que es el “buen médico”: “no se puede sanar un ojo sin sanar la cabeza, ni atender el cuerpo prescindiendo del alma, ni dar medicamentos sin los bellos discursos que les hagan eficaces”<sup>(17)</sup>. Hace dos milenios y medio, exponiendo una sutil discusión, el filósofo ateniense afirmaba con esos términos que la medicina es más que conocimiento técnico y curar enfermedades y órganos. Entendemos que las humanidades son importantes en la formación del médico, y lo son a la hora de hablar a los enfermos y para intentar comprender su dolor. Galeno, uno de los más grandes investigadores de la antigüedad, apremiaba varios siglos después a que “aquel que sea verdadero médico será sin duda también filósofo”, y que [...] “los médicos precisan de la filosofía para hacer un uso conveniente de su arte”. [...] “Si somos verdaderos admiradores de Hipócrates, dejé escrito, deberemos dedicarnos al estudio de la filosofía”<sup>(18)</sup>. A la filosofía, podemos deducir, según su acepción general, la de apatencia de saber sobre las cosas de la naturaleza, inclui-



Fig. 1. *El pensador* de Auguste Rodin, 1884: el hombre sentado sobre una roca pensando a golpe de maza, en tensión intelectual, esperando encontrar respuesta a sus interrogantes, solo y recogido en sus ideas.

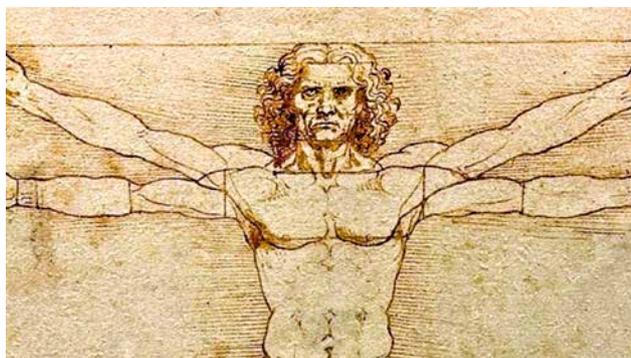
das sobremanera las humanas. Pueden esas palabras acercarse a otras escritas pocos o muchos años después, como las que desde el Renacimiento y en el siglo XVIII reclamaron un regeneracionismo fundado en las teorías originales y el razonamiento clínico de Hipócrates y de los antiguos griegos. Pensemos en Gaspar Casal, prototipo entre nosotros de médico naturalista, de elemento de esa tercera cultura a la que nos referíamos. Porque humanización de la asistencia es también aplicar en el ejercicio y cuidado de los pacientes los principios del humanismo médico, que, como Pedro Laín Entralgo dejó dicho<sup>(19)</sup>, es “la actitud y aptitud del profesional de armonizar la ciencia con las humanidades médicas”. Y en expresión plenamente conforme con la de los clásicos, afirma que “el médico bueno y buen médico, es aquel que se acerca al enfermo desde una perspectiva integral de lo científico y lo humano”, el que [...] “debe ser versado en la ciencia médica y tener conocimiento de las humanidades”. Precisando más, diferenció dos modalidades principales de asumir ese desafío. El humanista total y completo; “por extensión” o en integridad: que estudia, reflexiona, interpreta y comunica lo que sabe. Y el humanista investigador y erudito, “por intensión” o en profundidad, que se mueve en el ámbito de las fuentes primarias del conocimiento médico<sup>(20)</sup>. Tal como él mismo nos ha mostrado, ambas formas de proceder no son compartimentos estancos, aunque las obras que producen si pueden asignarse a uno u otro modelo de hacer.

Hay una cuestión última que queremos añadir a este apunte. La palabra dicha y el gesto son parte esencial del hacer médico humanista y de su puesta en escena; pero son la palabra escrita y la comprensión de nuestra razón de ser y de estar a lo largo del tiempo –“buceando con la inteligencia y la sensibilidad en lo más fundamental y radical de lo que ella es”<sup>(21)</sup>– las que le dan plenitud. Por eso son tan importantes

para completar esa tarea la escritura –hacerse escribiendo– y pensar la medicina desde su historia. Es verdad que sigue habiendo médicos que escriben, pero cada vez menos. Desde esa observación cabe preguntarse, ¿para qué escribe uno, sea lo que sea? En un modo superficial puede responderse que porque se siente el impulso y la necesidad de hacerlo; para divertir y divertirse, para enseñar algo o alguien, para recrear la realidad y las experiencias personales. Puede ser eso; pero, en ocasiones, se trataría de otra cosa más. De hermosísima manera lo dejó dicho María Zambrano: “salvar las palabras de su momentaneidad, de su ser transitorio, y conducir las en nuestra reconciliación hacia lo perdurable, es el oficio del que escribe”. [...] “Descubrir el secreto y comunicarlo, son los dos acicates que mueven al escritor”<sup>(22)</sup>. Escribir, añadimos nosotros, también para saber quiénes somos y para saber en quién nos estamos convirtiendo.

Y en un término cercano, normalmente previo, el entender y dar a conocer la historia son, junto al dominio de la técnica, la manera de responsabilizarse de la cultura médica, de ser médico en la más amplia extensión. Ya Cicerón destacó el valor modélico de los hechos del pasado, sumándose así a la opinión tradicional que consideraba *magistra vitae* a la historia, entendida como el “curso temporal y tradente de las acciones del género humano”, según la hermosa definición utilizada por el mismo Laín<sup>(23)</sup>, y de la que resulta la “neo-producción de posibilidades de la vida”. Porque si la ausencia de conciencia histórica de la medicina –el instalarse en el “presentismo”, en lo actual, adorando “los dioses del instante”, los fenómenos que nacen y mueren a la vez– es una disminución de la condición de médico, su comprensión “ofrece integridad del saber, dignidad moral, claridad intelectual, libertad de la mente y cierta opción de originalidad”<sup>(24)</sup>. El padre de la moderna historiografía médica apremia a sus colegas a conocer esos tres momentos que en ella identifica: lo “transeúnte” (lo que va pasando para no volver), lo “progresivo” (aquello de lo que, recordado o no, “algo queda”) y lo “invariante” (eso que “bajo la siempre cambiante forma del saber y el hacer en todo momento permanece”). Ya años antes Gregorio Marañón, maestro insuperable de maestros, se mostraba beligerante en esta demanda: “ningún médico debe dejar de tener su libro de historia de la Medicina entre los que lee con frecuencia, entre los libros de cabecera. ¡Cuántas cosas recién inventadas verá con claridad a la luz de las viejas, de las que parecían enterradas! ¡Qué eficaz preservativo y antídoto, si se siente amenazado del frecuente contagio de la pedantería!”<sup>(25)</sup>. Y casi diez años más tarde el insigne médico e intelectual madrileño –él mismo, historiador, interprete de la historia de España, además de testigo y cronista de las vicisitudes del tiempo que le tocó vivir– se reitera sobre el valor para los profesionales de recuperar y conocer nuestros antecedentes: “leer y releer la historia de la Medicina es indispensable al médico para no perder la cabeza, para no engreírse pensando que ha tenido la suerte de vivir en una época definitiva de la ciencia, para acoger con prudencia los nuevos avances, para no dejarse llevar de la última palabra de la moda, convirtiéndose en lo peor que le puede suceder a un médico, que es ser médico de *slogan*”<sup>(26)</sup>.

Como atributo de conexión entre ambas maneras de completarse, el ser un personaje ávido de lecturas y afecto de lo



**Fig. 2.** Fragmento del conocido como *Hombre de Vitrubio*, dibujo de Leonardo da Vinci realizado hacia 1480, que representa las proporciones de cuerpo humano según el canon clásico de belleza. Considerado un símbolo del arte renacentista, evoca el principio filosófico del griego Protágoras: *El hombre es la medida de todas las cosas*. Depositado en la Real Academia de Venecia.

que podría llamarse “pasión libraria”. Gracias al camino de los libros –fuente perenne de conocimientos, base de toda pedagogía, lugar para el diálogo mudo con los grandes muertos– podremos encontrar la oportunidad de reapropiarnos de ese elemento de nuestra vida espiritual donde se halla el eco de las propias ideas y sentimientos. Léase, recomendaba en uno de sus Ensayos de 1597 Francis Bacon, “no para contradecir o para impugnar ni para creer y dar por admitido, ni para encontrar tema de charla y conversación, sino para sopesar y considerar”. De la misma forma que [...] “la lectura completa al hombre”, estimaba el fundador de la filosofía moderna, [...] “la escritura le da exactitud”<sup>(27)</sup>. Propugnando la humanización de los futuros técnicos, el profesor Laín recomienda “un aprendizaje, lamentablemente descuidado, para el arte de leer con entendimiento y de escribir con corrección”<sup>(28)</sup>. La lectura como experiencia que estimula y abre posibilidades. Permite llegar a la “conciencia histórica” y alcanzarla desde una actitud vital contemplativa (ver con interés, sentir) y admirativa (reflexionar “detenidamente”, valorar), lo que trae a esta idea la frase de María Zambrano del “instante de perplejidad que antecede a la conciencia y la obliga a nacer”<sup>(29)</sup>. Comunicación bilateral que recrea y nos recrea; lo que pasa ante los ojos del lector es por él vuelto a crear, y las experiencias leídas cambian –poco o mucho– nuestra condición intelectual o nuestros sentimientos, pueden rectificarnos, mejorarnos, incluso perfeccionarnos; pueden corregir nuestras ideas equivocadas, nuestros hábitos mentales o nuestras preferencias. Al cabo, “en músicos callados contrapuntos”, los libros o enmiendan o secundan nuestros asuntos, según el clásico. Aportan al hombre, al sujeto humano, la base constante de una nueva y más alta dimensión vital (Fig. 2).

La historiología, entonces, se hace historiografía con la descripción y registro documental del pasado; es decir, con la conjetura y narración del pretérito. No se trata de hacer historicismo, es decir, quedarse en el mero dato histórico; sino en partir de la historia para desde ella pasar a la reflexión sistemática. Esa actitud intelectual es constructiva y sana, creativa y estimulante, ayuda a huir del dogma y del anquilosamiento. Con ello, el que se va convirtiendo paulatinamente en médico humanista se sumerge en una incitante y esforzada

tarea que le lleva a comunicar y actuar, que le sitúa en el tiempo y deja constancia de sus indagaciones e interpretaciones de forma peculiar. Haciendo previsión de futuro, en una conferencia magistral pronunciada hace cincuenta años, apelaba Laín a la “justificada pretensión” de evitar para ello una triple limitación: “el simple *dilettantismo* irresponsable”, se entiende que sin consecuencias; la “investigación meramente gremial”, de interés particular y momentáneo; y, por último, la concepción del cultivo de la historia como “*hobby* de los prácticos retirados”. Pone el objetivo de esa labor desafiante en convertir la historia “en un saber capaz, por una parte, de dar un fundamento serio e incitante a la formación de los médicos intelectualmente ambiciosos, e idóneo, por otra, para introducir rectamente a los alumnos universitarios en el estudio de la medicina”<sup>(30)</sup>.

Como síntesis de lo que hemos planteado, los rasgos que para nosotros acotan y fijan la noción de médico humanista serían: la vocación de cultura, aspirando a saber y entender “lo que fue”, a impregnarse de las tradiciones y usos de nuestros antepasados. Su realización en la misma como modo complementario y sumativo del ejercicio médico, dejando constancia de su actividad mediante la descripción y el registro documental. Sin descuidar sus más urgentes obligaciones profesionales, extendiendo un completo rigor metodológico al acercarse a otros problemas. Por último, el oponerse a que se despoje al ser humano de su carácter distintivo e individual, siendo consciente del peligro de despersonalizar al paciente desde el imperante absolutismo tecnológico. Estos serían los límites de ese humanismo al que nos referimos y de su modo de hacer, el que queremos realzar y que ejemplarizamos con esta publicación.

En nuestro país suele considerarse precisamente a Marañón como modelo de médico humanista, aunque es fácil reconocer que hubo muchos antes que él, algunos de enorme talla. Lo mismo puede decirse para algunos pediatras que aparte de sus obligaciones han cultivado con suma cualificación y éxito disciplinas como la literatura, la historia, el periodismo, las artes plásticas y otras ciencias humanas. Somos conscientes de que cualquier lista será inevitablemente incompleta y, con ello, probablemente arbitraria e injusta.

Por fortuna, hemos contado con un grupo de profesionales de la medicina que han sentido la vocación de investigar y dar a conocer la historia de nuestro oficio, construyendo desde sus publicaciones un testimonio permanente. Ellos han querido documentar y organizar las vidas de sus colegas siendo historiadores de su mundo próximo, adivinando en cada uno de esos hombres y mujeres que no existen qué quiso hacer con todo lo que hizo y nos dejó. Los que han llevado a cabo de forma rigurosa y durante más años ese “intento de dar reviviscencia”, de trabajar en un “entusiasta ensayo de resurrección”, según palabras de Ortega<sup>(31)</sup>, igualmente deben ser recordados. En sus obras –como en un generoso acto de gratitud hacia quienes nos precedieron y nos siguen enseñando– han quedado grabadas de forma indeleble las huellas dactilares de la medicina, con sus nombres, sus anécdotas y su “alma inmanente”, siempre en marcha. En la escritura de la vida de los otros, ellos han ido escribiendo también su vida; nos han dejado la mejor crónica de lo que fuimos y de quienes han hecho lo que somos.

## Bibliografía recomendada

1. El término humanismo fue usado por vez primera por el maestro y educador bávaro F.J. Niethammer en su obra *Der Streit des Philanthropismus und des Humanismus in der Theorie des Erziehungs-unterrichts unserer Zeit*, publicada en 1808, un alegato contra el filantropismo que tras la Ilustración buscaba desterrar de la educación el conocimiento de los clásicos.
2. Pascal B. *Espíritu de geometría y espíritu de finura. Escritos escogidos*. Biblioteca Universal. Barcelona. Océano Grupo Editorial, S.A.; 2016. p. 113-5.
3. La noción de ciencias humanas nace en el siglo XIX, según Michel Foucault, bajo un modelo de racionalidad científica (*Arqueología de las ciencias humanas*. Editorial Siglo XXI, México 1999). También se les llama ciencias del espíritu a partir de la propuesta de Wilhelm Dilthey, para el que su objeto de estudio es el medio histórico-cultural en el que el ser humano está inmerso (*Introducción a las ciencias del espíritu*. Alianza, Madrid 1980). Desde los trabajos del pensador alemán se aceptan las expresiones, en un tiempo muy extendidas en el campo de la epistemología, de ciencias duras (experimentales) y ciencias blandas (conjeturales o especulativas, no basadas en el método científico sino en análisis cualitativos de descripciones).
4. Brockman J et al. *El nuevo humanismo y las fronteras de la ciencia*. Madrid. Kairos Editorial. 2007.
5. Brockman J. *La Tercera Cultura*. Madrid. Metatemas. 1996.
6. Snow CP. *Las dos culturas y la revolución científica. Versión ampliada*. Madrid. Ediciones Alianza. 1977.
7. El naturalista Thomas H. Huxley (1825-1895) fue el primero en presagiar que la utopía cientificista estaba cercana e incitaba a que como saber inferior la literatura fuese desplazada del lugar preeminente de que disfrutaba en la educación, teniendo que ser la ciencia y no la "cultura" la que ocupase el lugar preponderante. La conferencia ciencia y cultura, que dictó Huxley el 1 de octubre de 1880 en la inauguración del Sir Josiah Mason's Science College, fue confrontada por la pronunciada por el poeta y ensayista Mathew Arnold (1822-1888) el 14 de junio de 1882, titulada *Literatura y ciencia*. Con gran eco en los ámbitos intelectuales de la época, esa polémica, nacida en el siglo XVIII con la Ilustración, se mantiene hasta hoy y fue analizada en su forma actual por Snow.
8. Laín Entralgo P. Última lección académica de Pedro Laín Entralgo. Vida, muerte y resurrección de la historia de la medicina; p. 6. Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes. Disponible en: <https://www.cervantesvirtual.com/obra/ultima-leccion-academica-de-pedro-lain-entralgo--vida-muerte-y-resurreccion-de-la-historia-de-la-medicina/>.
9. Marañón G. Enciclopedismo y humanismo, prólogo al libro "Historia de la Tuberculosis" de J. y A. Oriol Anguera. En: *Obras completas (Textos recopilados por Alfredo Juderías)*. Tomo I: Prólogos. Madrid. Ed. Espasa Calpe S.A.; 1968. p. 223.
10. Baroja P. *Divagaciones sobre la cultura*. Madrid, Editorial Caro Raggio; 2013. p. 13.
11. Gracia Guillén D. Contribución de las humanidades médicas a la formación del médico. *Humánitas. Humanidades médicas*. 2006. nº 1.
12. Chávez I. *Humanismo médico*. UNAM, Colegio Nacional. México. 1978.
13. Laín Entralgo P. El humanismo del hombre de ciencia. *Ars Medica. Revista de Humanidades*. 2003; 2: 172-180.
14. Paz O. Ignacio Chávez, fundador, en *Hombres de su siglo*. Barcelona. Editorial Seix Barral; 1990. p.169.
15. Ruíz Moral R. La incorporación de las humanidades y ciencias socio-conductuales en la educación médica: ¿cuál es el problema y qué se debe hacer? *Folia Humanística*. 2019; 11: 65-81.
16. Gracia Guillén D. Contribución de las humanidades médicas a la formación del médico. *Humánitas. Humanidades médicas*. 2006; 1: 9.
17. Platón. *Cármides, o de la sabiduría*. Obra completa en 9 volúmenes. Diálogos. Madrid. Editorial Gredos S.A. 1981; I: 214.
18. Galeno. *Tratados filosóficos y autobiográficos*. Biblioteca Clásica Gredos. Madrid. Editorial Gredos S.A.; 2002. p. 91-2.
19. Laín Entralgo P. *Hacia el verdadero humanismo médico*. *Revista de Occidente*. 1985; 47: 33-47.
20. Laín Entralgo P. El humanismo del hombre de ciencia. *Ars Medica. Revista de Humanidades*. 2003; 2: 172-180.
21. *Ibid.*
22. Zambrano M. *Hacia un saber sobre el alma*. Alianza Literaria. Madrid; 2000. p. 38.
23. Laín Entralgo P. *Historia de la medicina*. Salvat Editores S.A. Barcelona; 1982. p. XXVII.
24. *Ibid.* p. 680.
25. Marañón G. De la reseña crítica del libro *Historia de la obstetricia y de la ginecología en España*, de Manuel Usandizaga. Santander. 1944. Publicada en el *Boletín del Instituto de Patología Médica* en marzo de 1946.
26. Marañón G. De la reseña crítica de la *Historia de la medicina contemporánea*, de Mario Monteiro Pereira. Lisboa. 1953. Publicada en el *Boletín del Instituto de Patología Médica* en agosto de 1955.
27. Bacon F. De los estudios. En: *Ensayos*. Biblioteca de Política, Economía y Sociología, Barcelona. Ediciones Orbis S.A.; 1985. p. 165-6.
28. Laín Entralgo P. Técnica y humanismo en la formación del hombre actual. En *Ciencia, técnica y medicina*. Madrid. Alianza. 1986.
29. Zambrano M. *Persona y democracia*. Madrid. Alianza Editorial S.A.; 2019. p. 30.
30. Laín Entralgo P. *Mi oficio en el año dos mil*. *Revista de Occidente*. 1971; 103: 48-71.
31. Ortega y Gasset J. En torno a Galileo. De nuevo la idea de generación, en *Obras completas*. Madrid. Santillana Ediciones. 2006; VI: 409.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



## Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (9). Hiper calciuria idiopática con nanismo y alteración renal en el niño

V.M. García Nieto\*, M. Zafra Anta\*\*

\*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de *Canarias Pediátrica*

\*\*Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

### Prólogo

En un artículo reciente de esta serie, indicábamos que, al menos, los dos primeros casos iniciales que dieron nombre al término “Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi” eran tubulopatías complejas distintas de la cistinosis que es el paradigma de enfermedad habitual con el que se equipara dicho síndrome en la actualidad<sup>(1)</sup>. Esos dos casos iniciales, tanto el descrito por De Toni como el publicado por Debré, correspondían a enfermedades no descritas aún en los años treinta del pasado siglo. Algo similar ocurrió con otro trastorno tubular, la “Hiper calciuria idiopática con nanismo y alteración renal en el niño” descrito por Royer<sup>(2)</sup> (Fig. 1), Gentil<sup>(3)</sup> y sus respectivos colaboradores en 1962.

La asociación entre una excesiva excreción urinaria de calcio y la formación de cálculos renales fue descrita en población adulta por Flocks en 1940<sup>(4)</sup>. En 1953, Albright et al. utilizaron por primera vez el término “Hiper calciuria idiopática”<sup>(5)</sup>. Aunque inicialmente se creyó que esta entidad no existía en los niños, a finales de la década de los 50, Zetterström<sup>(6)</sup> y Rosenkranz<sup>(7)</sup> publicaron sendos casos pediátricos en los que coincidían la asociación de litiasis e hiper calciuria. Precisamente, en 1962, Valverde, urólogo que trabajaba en Córdoba, publicó los primeros casos pediátricos españoles de hiper calciuria idiopática, algunos de ellos con infección de vías urinarias asociada<sup>(8)</sup>.

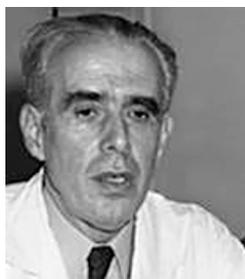
El objetivo de este artículo es repasar esa variante “grave” de hiper calciuria que, en realidad, se trataba de determinadas tubulopatías que eran desconocidas en los años sesenta del pasado siglo. Ésta es la historia.

### Hiper calciuria idiopática con nanismo

En 1962, dos grupos pediátricos radicados en París comunicaron seis casos de niños con nanismo, osteopenia o raquitismo

y alteración renal (proteinuria, poliuria, hiper calciuria)<sup>(2,3)</sup>. Los casos descritos eran clínica y bioquímicamente distintos de los calificados como hiper calciuria idiopática *stricto sensu*.

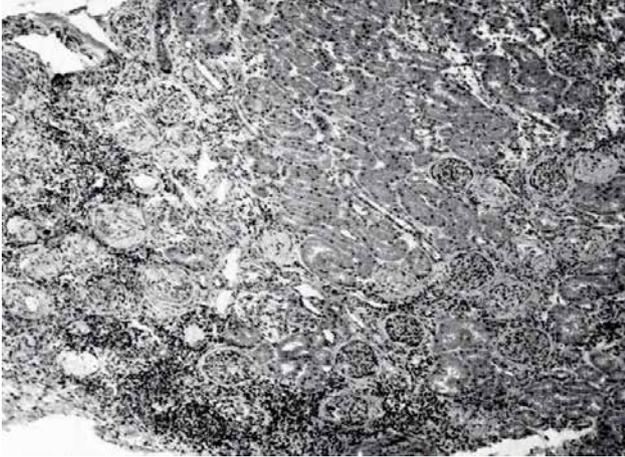
Pierre Royer indicó que la edad en la que se establecía el diagnóstico oscilaba entre los tres meses y los dieciocho años. El enanismo, armónico en todas las observaciones, era importante con una variación de 4 a 5 desviaciones estándar por debajo de la correspondiente a la edad. La maduración ósea, igualmente, estaba siempre retrasada en relación con la edad cronológica. La maduración dentaria era adecuada a la edad cronológica. Además, el examen radiológico del esqueleto puso de manifiesto, a menudo, una osteoporosis intensa con un descenso de la relación corticodiafisaria en los huesos largos y una reducción de la densidad del esqueleto. En otros casos, se apreciaron signos de raquitismo. Se observó que podía instaurarse una nefrocalcinosis en el curso evolutivo, aunque en uno de los casos se comprobó en el primer año de la vida. Podía acompañarse de litiasis renal.



**Figura 1.** Pierre Royer (1917-1995). Disponible en: <https://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/pierre-royer>.

La calciuria oscilaba entre 5,8 y 20 mg/kg/24 h. La hiper calciuria era estable o variable según un ritmo estacional: elevada en primavera y verano y más moderada en invierno. “La calciuria no descendía por efecto de la administración de bicarbonato sódico, contrariamente a lo que ocurre en la acidosis tubular crónica idiopática”<sup>(9,10)</sup> (el autor se refería a la acidosis tubular renal distal tipo 1). La inyección de calcitonina tampoco modificaba la calciuria. La prueba del cloruro amónico fue normal en todos los casos. La calcemia, las fosfatasas alcalinas y la citraturia eran normales. La fostatemia era normal o reducida, aunque el coeficiente de reabsorción tubular de fosfatos estaba descendido. En ocasiones, la calcemia se reducía y se acompañaba de tetania.

En todos los casos, existía poliuria, entre 600 y 2.500 ml por 24 h, con una “concentración osmolar máxima situada entre 170 y 778 mOsm/kg de agua”<sup>(9,10)</sup>. Este defecto de concentración era resistente a la pitresina. La proteinuria no



**Figura 2.** “Hipercalcemia idiopática. Zona segmentaria de nefritis intersticial con infiltración importante de células redondas; atrofia de los túbulos y lesiones más o menos importantes de esclerosis glomerular. Aparte de esta zona segmentaria, existen pequeños focos de nefritis intersticial esparcidos por el parénquima renal (Aumento x 100). Este niño de seis años presentaba un importante retraso estatura-ponderal y proteinuria de 1 a 2 g/24 h. Su calciuria era elevada, alrededor de 7,5 mg/kg/24 h<sup>(12)</sup>.”

constante (dos casos sobre cinco) se situaba entre 0,4 y 3 gramos por día. Se trataba, en general, de una proteinuria de tipo tubular con globulinuria predominante<sup>(9,10)</sup>. El aclaramiento de creatinina endógena era normal. No existía glucosuria ni hiperaminociduria, ni pérdida salina.

Dos de las biopsias renales realizadas por el grupo de Royer fueron normales. En tres casos existía una nefritis intersticial focal (Fig. 2).

En cuanto al tratamiento, la calciuria disminuía tras un régimen pobre en calcio o en cloruro sódico<sup>(11)</sup>. Asimismo, podía reducirse tras el uso de fitato sódico o de hidrocortisona. Inicialmente se ensayó, incluso, el tratamiento con vitamina D y con corticoides<sup>(12)</sup>.

**Los casos publicados por Royer et al. en 1962.** Intentar conocer qué enfermedad renal padecían los pacientes estudiados por Royer y sus colaboradores hace 60 años<sup>(2)</sup>, es difícil entreverlo en la actualidad, puesto que muchas pruebas morfológicas y determinaciones bioquímicas actuales fundamentales no existían en ese momento. Un somero examen de los casos resalta las notables diferencias que existían en las características clínicas y bioquímicas entre los pacientes analizados.

El paciente que iniciaba la casuística tenía retraso pondero-estatural, una importante poliuria resistente a la pitresina (2-2,5 l en 24 h) e hipercalcemia. Los padres eran consanguíneos, descendientes de primos hermanos. Al ser un varón podría tratarse de una diabetes insípida nefrogénica; otra opción sería un síndrome de Bartter de la forma clásica (no tenía nefrocalcinosis), aunque la biopsia renal fue normal y en las revisiones hechas por los autores posteriormente, se indicaba que los niveles plasmáticos de potasio de los pacientes eran normales<sup>(9,10)</sup>. Precisamente, los dos primeros casos de síndrome de Bartter se publicaron ese mismo año de 1962<sup>(13)</sup>.

El niño incluido como Observación II tenía: hipofosfemia (2 mg/dl), hipercalcemia (7,5 mg/kg/día) y proteinuria

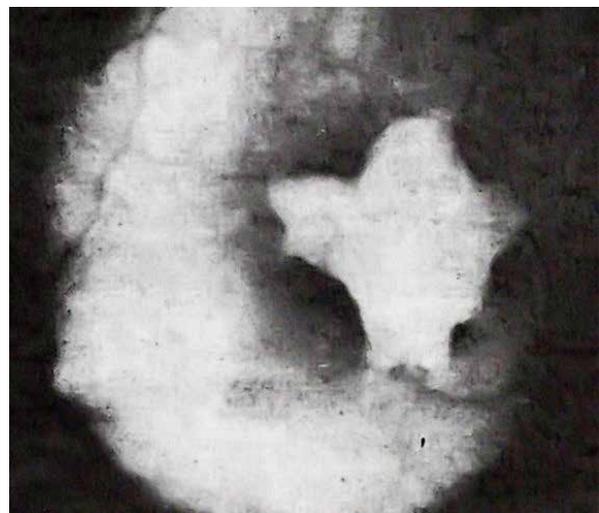
glomerular (albúmina; 1-2 g/día). El raquitismo hipofosfémico con hipercalcemia, causado por mutaciones en el gen *SLC34A3* que codifica el cotransportador sodio-fosfato<sup>(14)</sup>, no cursa con proteinuria. El caso III había sido diagnosticado de ataxia-telangiectasia y, también, tenía proteinuria glomerular (0,4-3 g/día) e hipercalcemia (6 mg/kg/día). La ataxia-telangiectasia descrita por Denise Louis-Bar en 1941<sup>(15)</sup> tampoco cursa con proteinuria. Podría suponerse que ambos pacientes tuvieran una pérdida de parénquima renal asociada a hiperfiltración glomerular y albuminuria, pero la urografía endovenosa fue normal.

El caso IV era una niña con retraso estatura-ponderal que había sido tratada en un centro “helio-marino” por aunar mal estado general y signos de raquitismo. Tenía una dismorfia facial con orejas displásicas, *Pterygium colli* y *cubitus valgus* que evocaba un síndrome de Turner. El cariotipo fue normal. Tenía hipercalcemia, pero la prueba de concentración fue normal (912-1.080 mOsm/kg) y no tenía proteinuria ni nefrocalcinosis. Podría, pues, tratarse de un síndrome de Noonan, aunque no había datos de cardiopatía ni conocemos que se haya descrito su asociación con hipercalcemia. El síndrome de Noonan fue publicado en 1963<sup>(16)</sup>, es decir, un año después de la asociación que nos ocupa.

### Artículos posteriores sobre “Hipercalcemia idiopática con nanismo y alteración renal”

Especialmente en las décadas de los años 60 y 70 del pasado siglo, se publicaron diversos casos de esa entidad<sup>(17-26)</sup>. Los niños incluidos en los artículos escritos por Fovet-Poingt y Toursel<sup>(23)</sup> y por Tieder y Stark<sup>(26)</sup>, con cierta probabilidad estaban afectados de “Raquitismo hipofosfémico con hipercalcemia”.

El caso publicado por Jeune et al., junto a la asociación de retraso estatura-ponderal, poliuria, hipercalcemia y nefrocalcinosis, contaba con la particularidad de tener anomalías



**Figura 3.** “Aspecto del fondo de ojo: despigmentación difusa de la retina, opacidad en estrella de la macula”<sup>(21)</sup>. Esta imagen es muy similar a la descrita en otros artículos sobre el tema: Meier W et al. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 257-9; Gil-Gibernau J et al. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1982; 19: 7-11.

oculares<sup>(21)</sup>. Además, el estudio del fondo de ojo reveló “una despigmentación difusa de la retina junto a una lesión pigmentaria en forma de estrella en la macula” (Fig. 3). Más tarde, a los 15 meses de edad, se observaron cataratas de aspecto no congénito que estaban ausentes en los primeros exámenes. El paciente tenía un defecto de acidificación incompleto en la prueba realizada con cloruro amónico (pH mínimo 5,4). La “hipomagnesemia familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis” es una tubulopatía que se manifiesta en forma de infecciones recurrentes del tracto urinario, nefrolitiasis, poliuria, polidipsia, amelogénesis imperfecta o retraso en el crecimiento<sup>(27)</sup>. El diagnóstico clínico se basa especialmente en la presencia de hipomagnesemia, hiper calciuria, nefrocalcinosis bilateral y defectos oculares severos; estos últimos aparecen en el tipo 2. Las anomalías oculares son, principalmente: miopía severa, coloboma macular y nistagmo y, en menor medida, estrabismo, coriorretinitis, despigmentación peripapilar, calcificación corneal e hipoplasia papilar. Algunos casos presentarán insuficiencia renal crónica en el momento del diagnóstico o a lo largo de la evolución<sup>(27)</sup>. El diagnóstico se confirma con la detección de mutaciones en ambos alelos de los genes *CLDN16* o *CLDN19* que codifican las proteínas intercelulares claudina 16 y 19, respectivamente. Se ha descrito un defecto de acidificación en esta entidad<sup>(28)</sup> y, en alguna familia, se ha advertido la presencia de cataratas<sup>(29)</sup>. A la vista de lo expuesto, es probable que el paciente descrito por Jeune et al. sea el primer caso conocido de esa tubulopatía.

El caso descrito por Sorel et al. fue estudiado a los cinco años de edad por retraso estatural (- 3DS), poliuria, polidipsia y proteinuria<sup>(22)</sup>. La calciuria era elevada (12,5-18,5 mg/kg/24 h). La fosfatemia estaba reducida en dos de tres determinaciones (4,2; 2,8 y 2,6 mg/dl). En la electroforesis de la proteinuria, se observó la presencia de una proteína alfa-2 indicativa de una proteinuria tubular. En los exámenes radiológicos, existía una desmineralización intensa y generalizada. En el estudio histológico, se apreciaron “algunos depósitos cálcicos medulares” (nefrocalcinosis). La enfermedad de Dent fue descrita por Charles Dent y M. Friedman en 1964<sup>(30)</sup>. Se trata de una tubulopatía proximal renal incompleta caracterizada por: proteinuria de bajo peso molecular, hiper calciuria, nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis, raquitismo u osteomalacia e insuficiencia renal crónica. En algunos pacientes, también, se aprecian otros defectos tubulares como: hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, glucosuria, hiperuricosuria o incremento en la eliminación urinaria de potasio. Aunque la proteinuria de bajo peso molecular se observa de manera no específica en muchos defectos tubulares, no es común que coincida con nefrolitiasis, en ausencia de infección u obstrucción por cálculos recurrentes. La enfermedad es de herencia recesiva ligada al cromosoma X; de tal modo que, es más severa en los varones que en las mujeres. El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de mutaciones en los genes *CLCN5* (Dent-1)<sup>(31)</sup> y *OCRL* (Dent-2)<sup>(32)</sup>, que codifican el intercambiador 2Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> CIC5 y la fosfatasa lipídica OCRL1, respectivamente. Con alta probabilidad, el paciente estudiado por Sorel et al. tenía una enfermedad de Dent<sup>(22)</sup>, al igual que uno de los pacientes descritos por Gentil et al. (Observación 2)<sup>(3)</sup>. El médico inglés Charles Dent nació en España, en concreto, en la ciudad de Burgos<sup>(33)</sup>.

## Epílogo

Pierre Royer (1917-1995) se especializó en Pediatría bajo la dirección de Robert Debré, con quien trabajó directamente durante veinte años. Fue un maestro de la Pediatría francesa e internacional en el sentido más amplio del término y, durante varias generaciones, un médico e investigador modelo, cualidades que supo combinar con perseverancia y lucidez. Su labor científica se centró en el metabolismo de los minerales y su regulación a nivel del esqueleto, las glándulas endocrinas y, sobre todo, el riñón. Contó con la colaboración de eminentes médicos como: Henri Lestradet, Renée Habib, Henri Mathieu y Michel Broyer<sup>(34)</sup>. Pierre Royer creó una de las primeras escuelas de Nefrología pediátrica en la que se formaron pediatras franceses y europeos, que luego desarrollaron sus propios grupos en sus países de origen. Muchos de los nefrólogos pediátricos españoles actuales son “descendientes científicos” de la escuela parisina, puesto que los dos primeros nefrólogos pediátricos españoles, Luis Callís y Juan Rodríguez Soriano se formaron en el *Hôpital des Enfants-Malades Necker* de París a principios de los años 60 del pasado siglo<sup>(35,36)</sup>.

Los autores que estudiaron a los pacientes pediátricos con hiper calciuria en la década de los 60, los subdividieron en dos subtipos, a saber, aquellos sin manifestaciones clínicas sustanciales (hiper calciuria idiopática) y aquellos con manifestaciones clínicas evidentes (hiper calciuria idiopática con nanismo y alteración renal en el niño). De este segundo subtipo, como ya se ha indicado, se publicaron bastantes casos por parte de pediatras y de los primeros nefrólogos pediátricos europeos en los años 60 y 70 del pasado siglo, aunque no conocemos ninguna notificación de casos similares por parte de pediatras americanos. ¿Era un trastorno exclusivamente europeo? Los autores que publicaron los últimos pacientes con esa asociación eran alemanes (1987)<sup>(37)</sup> y españoles (1990)<sup>(38)</sup>. Después, la enfermedad desapareció. La razón de ello es, seguramente, que los siguientes casos similares a los de los primeros pacientes descritos con ese cuadro fueron diagnosticados más tarde de unas tubulopatías bien definidas que han sido nombradas más arriba.

Uno de los autores de este artículo (VMGN) presentó en la IX Reunión Anual de Nefrología Pediátrica celebrada en Sevilla en 1982, un caso de “Hiper calciuria idiopática tipo Royer”<sup>(39)</sup> (Fig. 4). Una década después, mediante estudio genético se confirmó que, en realidad, la paciente estaba afectada de un síndrome de Bartter neonatal<sup>(40)</sup>.

**MANEJO RENAL DEL SODIO EN LA HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA TIPO ROYER.—V. GARCÍA NIETO, E. MELCHOR PÉREZ, I. SOUTO MARTÍNEZ y R. OLIVEROS PÉREZ. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil del Complejo Sanitario “Nuestra Señora de la Candelaria”. INSALUD. Santa Cruz de Tenerife.**

**Figura 4.** Frontal de una comunicación presentada por uno de los autores en un congreso celebrado a principios de los años 80 del pasado siglo<sup>(39)</sup>.

## Bibliografía

- García Nieto VM, Zafra Anta M. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (7). El síndrome de De Toni-Debré-Fanconi revisado. *Pediatr Integral*. 2022; 26: 59e1-59.e5.
- Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, Fréderich A, Rodríguez-Soriano J, Dartois AM, et al. L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. *Ann Pediatr (París)*. 1962; 38: 767-83.
- Gentil C, Habib R, Le Tan Vinh, Colin J, Gabilan JC, Courtécuisse V, et al. Nanisme avec rachitisme, hypercalciurie et protéinurie. (deux observations). *Ann Pediatr (París)*. 1962; 38: 164-72.
- Flocks RH. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *J Urol*. 1940; 44: 183.
- Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria (A preliminary report). *Proc R Soc Med*. 1953; 46: 1077-81.
- Zetterström R. Idiopathic hypercalcemia and hypercalciuria. *Bibl Paediatr*. 1958; 66: 478-87.
- Rosenkranz A. Ein eigenartiges syndrom tubulärer nierenstörungen mit urolithiasis beim säugling; über die biologische vielfalt der tubulären nierenaffektionen im kindesalter. *Helv Paediatr Acta*. 1958; 13: 455-70.
- Valverde A. A propos de lithiase urinaire infantile. *Acta Urol Belg*. 1962; 30: 568-72.
- Royer P. Tubulopatías hereditarias. *Hipercalciuria idiopática*. En: *Nefrología pediátrica* (ed. esp.). Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. Barcelona: Ediciones Toray; 1973. p. 46-8.
- Royer P. L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. *Acta Paediatr Scand*. 1967; 172: 186-91.
- Royer P, Balsan S. Effet d'un régime pauvre en chlorure de sodium dans le "syndrome d'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et troubles rénaux" de l'enfant. *Schweiz Med Wschr*. 1966; 96: 412-5.
- Royer P, Mathieu H, Habib R. *Hipercalciuria idiopática con nanismo y alteración renal*. En: *Problemas actuales de Nefrología Infantil*, ed. esp. Barcelona: Ediciones Toray; 1965. p. 156-76.
- Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC, Diller E. Hyperplasia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med*. 1962; 33: 811-28.
- Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet*. 2006; 78: 193-201.
- Louis-Bar D. Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux. *Confinia Neurologica*. 1941; 4: 32-42.
- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 63: 468-70.
- Fanconi A. Idiopathische hypercalciurie im kindesalter. *Helv Paediatr Acta*. 1963; 18: 306-22.
- Beilin LJ, Clayton BE. Idiopathic hypercalciuria in a child. *Arch Dis Child*. 1964; 39: 409-14.
- De Luca R, Guzzetta F. L'ipercalciuria idiopatica infantile. Osservazione in quattro fratelli. *Pediatria (Napoli)*. 1965; 73: 613-39.
- Nordio S, Bertolotti E, Gatti R. Due casi con alterazioni non comuni del ricambio calcio fosforico. "Disparatiroidismo" (Ipo-iperparatiroidismo?). Difetto di concentrazione delle urine secondario ad "ipercalciuria idiopatica". *Minerva Pediatr*. 1965; 17: 79-86.
- Jeune M, Gilly R, Hermier M, Frederich A, Collombel C, Raveau J. L'hypercalciurie idiopathique de l'enfant. A propos d'une observation. *Pediatr*. 1967; 22: 17-49.
- Sorel R, Dalous A, Fabre J, Rochiccioli P, Ghisolfi J, Fabre MT. Hypercalciurie idiopathique avec nanisme. A propos d'une observation avec lésions rénales glomérulaires particulières en microscopie électronique. *Arch Fr Pediatr*. 1970; 27: 161-76.
- Fovet-Poingt O, Tourset F. Une observation d'hypercalciurie idiopathique. *Pediatr*. 1972; 27: 295-302.
- Verger P, Guillard JM, Grenier A, Fontan D, Cixous P, Laigle JL. Hypercalciurie idiopathique chez un nourrisson. *Arch Fr Pediatr*. 1973; 30: 441-2.
- Lama G, Perrone L. Considerazioni sull'ipercalciuria idiopatica. Descrizione di un caso. *Pediatria (Napoli)*. 1974; 82: 583-96.
- Tieder M, Stark H. Forme familiale d'hypercalciurie idiopathique avec nanisme, atteinte osseuse et rénale chez l'enfant. *Helv Paediatr Acta*. 1979; 34: 359-67.
- Perdomo-Ramírez A, García Nieto VM, Claverie-Martín F. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Otras causas de hipomagnesemia. En: *Nefrología Pediátrica*. Exeni R, García-Nieto V, Medeiros M, Santos F, eds. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2021. p. 241-50.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A. Pathophysiology of the renal acidification defect present in the syndrome of familial hypomagnesaemia-hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*. 1994; 8: 431-5.
- Al-Haggag M, Bakr A, Tajima T, Fujieda K, Hammad A, Soliman O, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: unusual clinical associations and novel claudin16 mutation in an Egyptian family. *Clin Exp Nephrol*. 2009; 13: 288-94.
- Dent CE, Friedman M. Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child*. 1964; 39: 240-9.
- Fisher SE, van Bakel I, Lloyd SE, Pearce SH, Thakker RV, Craig IW. Cloning and characterization of CLCN5, the human kidney chloride channel gene implicated in Dent disease (an X-linked hereditary nephrolithiasis). *Genomics*. 1995; 29: 598-606.
- Hoopes RR Jr, Shrimpton AE, Knohl SJ, Hueber P, Hoppe B, Matyus J, et al. Dent Disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet*. 2005; 76: 260-7.
- De la Mata Franco G, García Nieto V. Charles Enrique Dent y Burgos. En: *Cuadernos de Historia de la Pediatría Española nº 17*. Madrid: Asociación Española de Pediatría. 2019; p. 22-33.
- Chesney RW. The development of pediatric nephrology. *Pediatr Res*. 2002; 52: 770-8.
- Rodríguez Soriano J. Nacimiento y desarrollo de la nefrología pediátrica. Una historia vivida. *Bol Pediatr*. 2002; 42: 313-6.
- García Nieto VM, Grünberg J, Luis Yanes MI. Discípulos y maestros. Lo que aprendimos de Juan Rodríguez Soriano. *Rev Esp Pediatr*. 2011; 67: 324-31.
- Kohout I, Bachmann H. Klinische varianten der "idiopathischen hypercalciurie" bei kindren. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1987; 135: 847-50.
- Baena Sáez J, Cañuelo Ortiz O, Cardenas Talaverón C, Garrido Palomo R, Paz Azcárate JL, Fernández Gutiérrez F, et al. Hipercalciuria renal idiopática asociada a nefrocalcinosis e hipocrecimiento. *Rev Esp Pediatr*. 1990; 46: 175-7.
- García Nieto V, Melchor Pérez E, Souto Martínez I, Oliveros Pérez R. Manejo renal del sodio en la hipercalciuria idiopática tipo Royer. *An Esp Pediatr*. 1983; 18: 330.
- García Nieto V, Müller D, van del Bliet W, Claverie-Martín F. Enfermedad de Bartter neonatal diagnosticada mediante la detección de una mutación en el gen NCNJ1 que codifica la síntesis del canal renal de potasio ROMK1. *Nefrología*. 2001; 21: 448-55.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es). Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

# Representación del niño en la pintura española



J. Fleta Zaragoza

Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria  
Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad de Zaragoza

## Mariano Alonso y sus escenas urbanas parisinas

Alonso inició su formación artística en la Academia de Bellas Artes de Zaragoza y la continuó en Madrid. Más adelante, se trasladó a Roma y se familiarizó con la técnica de la acuarela. Posteriormente, se instaló en París donde residía su hermano, el compositor Luis Alonso. A partir de 1910, se interesó por la pintura de tema social y en 1914, coincidiendo con el comienzo de la Primera Guerra Mundial, decidió volver a España para establecerse en Madrid definitivamente.

### Vid, obra y estilo

El pintor Mariano Alonso Pérez y Villagrosa nació en Zaragoza en 1857 y falleció en Madrid en 1930. Compañó sus estudios de Ingeniería, con los de Bellas Artes en la Academia de San Luis de Zaragoza y en la de San Carlos de Valencia, perfeccionándolos en Madrid, donde consta en el registro de copistas del Museo del Prado de 1875; en esta ciudad estudió escultura y grabado. En 1880, pinta en Zaragoza un cuadro de grandes dimensiones que relata la defensa del barrio del Arrabal llevada a cabo por Jorge Ibor Casamayor, “Tío Jorge”, contra las tropas francesas y que sería expuesto al público, posteriormente, en el Casino de la Diputación de Zaragoza.

Tras fracasar en su intento de obtener una pensión, en 1881 se desplaza a Roma por su propia iniciativa para proseguir su aprendizaje. En la ciudad eterna, entabla amistad con el pintor Ramón Alorda y ejecuta cuadros significativos como: *El paso del viático por entre una mascarada*, *Carnaval en Roma*, *Dama sentada con rueca*, *Campesino romano* y, sobre todo, *La oración de los locos*, que lo presenta en la Exposición de la Academia Española en Roma y en la Exposición de Múnich. Este último cuadro acabaría destruyéndolo, pues se sintió contrariado al no obtener ningún premio. Sus obras de este periodo, de un gusto un tanto estrafalario, conjugan la picaresca y un cierto caricaturismo. En la obra *El mayordomo* (1881), ya observamos la característica pintura de “casacones” que tanto furor tuvo en esta época.

En 1884, pinta tres *Manolas* para el político Francisco Romero Robledo, que se expusieron en el salón Bosch de Madrid, y la obra *Cantaores aragoneses* para el álbum en honor de la reina de España. En 1885, presenta varias acu-

relas en la Exposición Hernández de Madrid, en 1888 varios cuadros en la sala Parés de Barcelona y en 1889 las obras tituladas, *Una artista de circo* y *Una amazona vestida de blanco*, en el Círculo de Bellas Artes de Madrid. Se casa por entonces con Carlota Berdugo, con la cual tendrá dos hijos pintores, Mariano y Carlos, que seguirán fielmente la estética pictórica de su padre.

En 1889 se instala en París, donde frecuenta el estudio de Ernest Meissonier y entabla amistad con los pintores españoles José Llaneces y María Luisa de la Riva. Su participación en las exposiciones parisinas es constante; concurre a los salones de 1894 con el cuadro *La louée des servantes* y en el de 1895 con los cuadros *Les droits du seigneur*, ambientado en el París de Luis XV, *En Avant*, que es la proclama de la secta protestante “Ejército de salvación” que recorría Europa para evangelizarla y *Vins et liqueur*. En el salón de 1896, presenta el cuadro picaresco titulado *Pincée*.

Su temática se encamina, a partir de entonces, a retratar figuras galantes femeninas y escenas de género, amables y anecdóticas, de la época de Luis XV, que tienen lugar en arquitecturas del viejo París. Una considerable muestra de estos cuadros los expondría en 1901 en las galerías de la celebrada calle *Laffitte*. Realizó diferentes obras de tema social y ambientadas en la época de Luis XVI que tuvieron gran demanda a nivel internacional y le permitieron vivir de forma desahogada.

A partir de 1900, los pensamientos de Mariano Alonso se encaminan hacia el terreno del circo y del espectáculo; esta faceta del pintor tiene una larga y curiosa historia. Junto con sus hijos, los pintores Mariano y Carlos, idean un espectáculo acrobático consistente en un vehículo denominado “Autobólido” que, lanzado desde una rampa, debe efectuar una parábola mortal en el vacío. Los tres dedican su tiempo entonces en construir el vehículo en cuestión. El ingeniero Maurice Garanger, al apasionarse por tal brillante proyecto, brinda su apoyo técnico y económico para construir los raíles y la estructura del circuito acrobático.

Para pilotar tan arriesgada misión fue elegida una de las modelos de sus cuadros, la célebre Anaïs Mauricette Bétant más conocida como “Mauricia de Thiers”, que acabaría casándose con el crítico de arte Gustave Coquiot y que fue modelo de pintores como Suzanne Valadon y André Derain.

El espectáculo tuvo finalmente lugar en 1904 en el teatro des *Folies Bergère* de París, haciéndose eco la prensa española e internacional de la notoriedad del suceso. Ante el éxito alcanzado, el espectáculo viaja en 1905 a Nueva York, donde Mauricia actúa junto al *Barnum & Bailey Circus*, en el *Madison Square Garden*. Paralelamente, Beranger patenta en 1905, en Nueva York, una variante del proyecto creado por Alonso Pérez. Este pintor representó en varias ocasiones autobóhdidos en sus acuarelas.

Al sobrevenir la primera guerra mundial, el artista se trasladó a vivir a Madrid donde expone en 1915 en la Exposición Nacional de Bellas Artes el cuadro *Desilusión* y colabora con varias ilustraciones en la revista *Blanco y Negro*. Finalmente, fallece en la capital de España a los setenta y tres años de edad.

## Los niños en sus cuadros

La representación de niños en la obra de Alonso es relativamente frecuente, sobre todo como figuras que complementan las escenas de adultos o formando parte de paisajes urbanos. Su técnica predominante es la acuarela.

En la obra *Una tarde en el parque*, aparecen dos grupos de personas en una actitud dinámica. En la parte izquierda, un caballero y una dama están platicando sentados en un banco y de espaldas. Ambos con sombrero y vestidos de época. La dama tiene a su lado una caja redonda, posiblemente con ropa recién comprada. A la derecha, hay un grupo de personas: tres mujeres, un caballero y dos niños. Una de las mujeres aparenta ser la vendedora de chucherías y destaca por su indumentaria: cofia blanca con cinta roja, vestido rojo y delantal blanco; está mirando hacia los niños, como el resto del grupo.

Las dos damas están sentadas en ambas sillas y miran con atención y una leve sonrisa a los pequeños. Van ataviadas con sombreros y vestidos de amplios pliegues y con grandes escotes. Una de ellas lleva en su mano derecha un bolso azul con un lazo rosa. Detrás de las señoras hay un caballero, de pie, apoyado en el respaldo de una silla, con el casacón típico y meleno.

Los dos niños están de pie, llenos de gracejo, se miran el uno al otro y representan unos cuatro o cinco años. Sus



Figura 1. *Una tarde en el parque*.

figuras ocupan la parte central del cuadro y no cabe duda de que Mariano Alonso quiso que estos pequeños fueran lo más importante de su obra. El niño lleva un traje pantalón azul, con pliegues en la chaqueta y puntillas en el cuello de la camisa y en el pantalón, a modo de casacón, que le llega hasta las rodillas. La niña está sonriente, coge con sus manos el barquillero y lleva un vestido blanco largo, con un gran lazo a su cintura, de color azul.

La anatomía de los personajes está muy conseguida y los detalles de la cara y las proporciones de los pequeños son normales. Pincelada precisa. Los colores predominantes son los verdes, marrones, grises y rosas. El pintor ha sabido conjugar muy bien el grupo de personas con el ambiente de la naturaleza, así como mezclar los claroscuros de las sombras con las zonas soleadas del suelo. Al fondo se observa un palacio de la ciudad de París (Fig. 1).

En la composición *La boda* aparecen unos 20 personajes y, entre ellos, dos niños de ambos sexos. La imagen central muestra a una pareja de novios, presuntamente recién casados, que descienden por una escalinata de piedra, situada al pie de la puerta de una iglesia. La novia, toda de blanco, con un vestido de vuelo y un amplio velo que le cubre la cabeza y medio cuerpo; en su mano derecha lleva un ramo de flores. Con su mano izquierda coge al novio que lleva un casacón y un gran sombrero en su mano izquierda. Lleva también una larga meleno de color rubio y espada al cinto.

En el primer plano y a la derecha, hay una mujer sentada sobre las escaleras, que sostiene un cesto de flores. A la izquierda del cuadro, aparecen varias damas muy bien ataviadas, de fiesta, y una mujer con ropa más vulgar, quizás se ha añadido, como espectadora al evento del enlace matrimonial. Al fondo, un grupo de personas de ambos sexos que cubren la entrada de la iglesia, que, por su estructura, más bien, parece una verdadera catedral.

También, en primer plano, se visualiza a un niño de unos cuatro años que trata de recoger algunas flores con la rama de una palmera. Por su indumentaria no parece ser de la familia de los contrayentes, antes bien, puede ser el hijo de la mujer que se encuentra a la izquierda del cuadro. El niño lleva una casaca y un pantalón que le llega hasta la rodilla, calcetines y camisa blanca. No se aprecian los detalles de su cara, ya que mira hacia el suelo y está de espaldas al pintor. Recogiendo el vestido de novia aparece una niña de facciones orientales que parece llevar un turbante, aunque su posición, en un tercer plano, dificulta el análisis de su forma y anatomía. Excelente sentido de la perspectiva en esta composición circular. La luz se irradia desde la pareja de novios y los colores son variados: verdes, pasteles, rosas y marrones, preferentemente. Los celajes son de un azul claro y blanco (Fig. 2).

*La comitiva saliendo de la iglesia* es un tema un tanto recurrente en Alonso. En este caso aparece una pareja de recién casados que salen de la iglesia, seguidos de los invitados. Los novios llevan vestido de ceremonia, ella, vestido blanco con un gran velo y su ramo de flores; va de la mano con su pareja, que lleva sombrero y flores en la solapa de su chaqueta. Tras ellos, salen de la iglesia varias parejas con vestidos de ceremonia y sonrientes.

A la derecha del cuadro, varias personas observan con curiosidad el evento, y a la izquierda otro grupo de personas



Figura 2. La boda.



Figura 3. La comitiva saliendo de la iglesia.



Figura 4. Se montan los tenderetes.

espera la salida de la comitiva. Dentro de este grupo hay una niña que va de la mano de su madre; está de espaldas al pintor, por lo que no se aprecian bien los detalles de su cara. Parece tener unos seis o siete años de edad, lleva vestido blanco con puntillas y manga corta, con un lazo azul a la cintura y un sombrero en su mano derecha. Pelo corto, medias blancas y zapatos blancos.

El fondo está ocupado por la grandiosidad de la portada de la iglesia, con grandes columnas. Además se ha desplegado una amplia alfombra sobre las escaleras de acceso al templo, todo ello explica la importancia de la perspectiva en la obra. Los colores predominantes son verdes, rojos y blancos. La luz se irradia desde los trajes de la novia y de las damas que salen de la iglesia (Fig. 3).

Otra obra de contenido social de Alonso es *Se montan los tenderetes*. En este caso el artista nos muestra una calle del viejo París, con varias personas, entre ellas, una niña. En el primer plano, aparecen dos mujeres con vestidos de época no demasiado suntuosos. Están hablando y mirando hacia la acera de enfrente, posiblemente a una mujer que parece montar un escaparate, subida en una mesa. Las dos mujeres pueden ser las dueñas del carro con flores que tienen a sus espaldas.

En un segundo plano, y subidos a una escalera que hay en la entrada de una casa, se encuentran dos personas adultas y una niña. Esta es de unos cuatro o cinco años y mira hacia la calle; lleva vestido blanco y un gorro en la cabeza. Dado el pequeño tamaño de la imagen, no pueden verse las características de su cara. En el último plano, se vislumbra un grupo de personas de ambos sexos que platican al lado de unos puestos ambulantes. Marco perfecto para una escena de estas características, ubicado en el siglo XIX, con casas típicas, calles estrechas y empedradas, así como un perfecto manejo de la perspectiva y de la luz. La firma



**Figura 5.**  
*Fiesta de carnaval.*

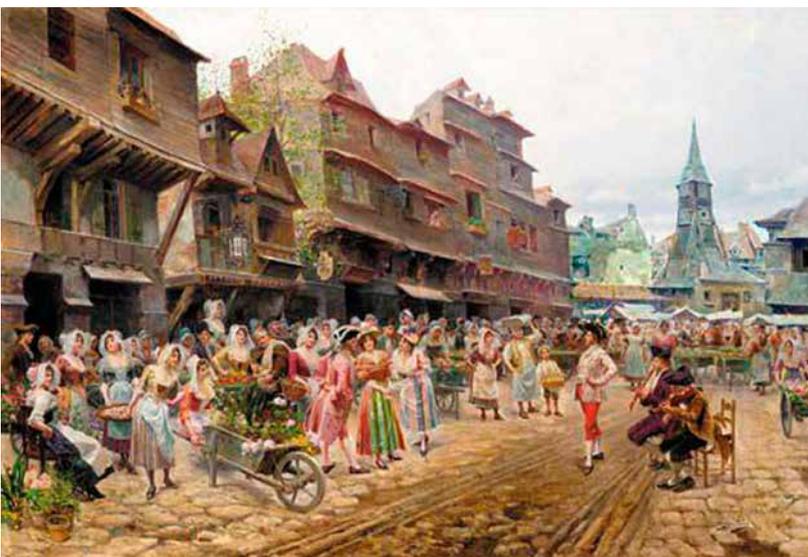
del autor se lee en el ángulo inferior derecho, como en otras de sus obras (Fig. 4).

Una escena costumbrista se muestra en *Fiesta de carnaval*. Aparece en la obra una multitud en lo que parece ser la celebración de este evento. Se trata del desfile de carrozas en una calle con puestos de venta de flores y chucherías. Hay adultos de ambos sexos disfrazados y vendedores de baratijas y flores. Entre ellos aparecen varios niños.

En la parte inferior izquierda hay un niño de unos diez años agachado y jugando en el suelo. Sus facciones son agradables, va vestido con traje de color marrón y es rubio; las características anatómicas de su cara y sus manos son normales. En la parte derecha del cuadro hay otro niño de menos edad, de pie; viste chaleco, camisa blanca, pantalón y botas. Está de espaldas al pintor y lleva en sus manos un juguete. La escena se enmarca en una calle de París, al lado de un imponente edificio, con balcones adornados para la celebración. Existe

una gran variedad de colores con tonos cálidos y fríos. Celajes azulados y blanqueados por el humo que emiten los petardos explotados al fondo de la imagen (Fig. 5).

Otra vez aparece una gran muchedumbre en la obra *Espectáculo en día de mercado*. Hay gran cantidad de personas, sobre todo, mujeres; están de pie, al lado de sus mercancías y mirando hacia dos músicos que están sentados a la derecha de la imagen. Al lado de estos, y de pie, hay un caballero que está cantando. Uno de los espectadores es un niño de unos cinco años que está junto a una mujer, lleva una cesta en sus manos y viste camisa blanca y pantalón marrón. Parece que también lleva un gorro en su cabeza, pero la lejanía de la imagen no nos permite analizar los detalles de esta figura. La escena está ubicada en una calle, posiblemente de París, amplia y empedrada, con edificios a la izquierda y una torre al fondo. Estructura diagonal, luz frontal, colores variados y algo difuminados, sobre todo en planos profundos (Fig. 6).



**Figura 6.** *Espectáculo en día de mercado.*

## Bibliografía

- García Loranca A, García Rama J. Pintores del siglo XIX Aragón-La Rioja- Guadalajara. Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Zaragoza, Aragón y Rioja. Zaragoza. 1992.
- García Guatas M, Lorente Lorente JP. Pintores pensionados por el Ayuntamiento de Zaragoza. Artigrama. 1987; 4: 235-58.
- González C, Martí M. Pintores españoles en Roma. Anales del Instituto de Investigaciones Estéticas. 1991; 62: 215-7.
- Alcolea F. Estudios sobre pintores. Mariano Alonso. Consultado en enero de 2021. Disponible en: <http://www.fernandoalcolea.es/Estudios-sobre-pintores/El-pintor-Mariano-Alonso-Perez-y-Villagrasa,-y-el-Autobolido/>.
- Mariano Alonso Pérez. Consultado en enero de 2021. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Mariano\\_Alonso\\_P%C3%A9rez](https://es.wikipedia.org/wiki/Mariano_Alonso_P%C3%A9rez).



## Crítica de libros

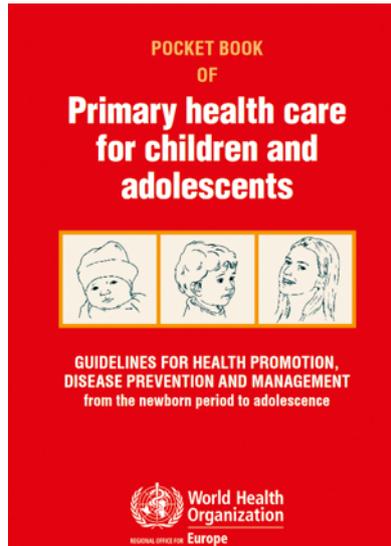
### Pocket Book of Primary Health Care for Children and Adolescents

#### World Health Organization

El pasado mes de marzo, tuvo lugar en Atenas el lanzamiento de un nuevo libro de consulta para mejorar la práctica de Pediatría Extrahospitalaria en Europa. El libro, titulado "Pocket Book of Primary Health Care for Children and Adolescents: Guidelines for Health promotion, disease prevention and management from the newborn period to adolescents" ha sido auspiciado y editado por la Organización Mundial de la Salud, y reúne guías clínicas y protocolos basados en la mejor evidencia científica dirigidos a la atención pediátrica en el primer nivel de atención sanitaria en Europa.

Está dirigido a pediatras, médicos de Atención Primaria, enfermería y todos aquellos implicados en la atención sanitaria extrahospitalaria al niño y al adolescente, con el objetivo de que dicha atención cumpla con los más altos estándares de calidad.

Este libro de consulta forma parte de las publicaciones de la *World Health Organization*. Ha sido publicado inicialmente en idioma inglés y su formato en papel en forma de libro de bolsillo permite utilizarlo como libro de manejo diario en la consulta. En la web de la WHO puede descargarse también *online*.



En su elaboración, han participado como autores y revisores multitud de expertos en Pediatría y organizaciones científicas de toda Europa, entre ellas la *European Confederation of Primary Care Paediatricians/ECPC* (de la que forman parte las dos sociedades de Pediatría Extrahospitalaria españolas), la *European Academy of Paediatrics/EAP*, la *European Paediatric Association EPA/UNEPSA*, UNICEF..., entre otras.

Sus contenidos, con una extensión de casi 900 páginas, se organizan en 9 bloques principales, entre los que se incluye el dedicado al programa de salud del niño sano, otro a medidas de prevención y promoción de la salud, el dedicado a la atención al neonato, un bloque en exclusiva dedicado a la salud del adolescente... Además, incluye anexos con numerosos algoritmos y tablas resumen sobre los principales motivos de

consulta en la atención al niño y adolescente.

Desde Pediatría Integral, queremos felicitar a los autores y revisores por esta gran iniciativa para homogeneizar desde la máxima calidad científica la atención pediátrica a lo largo de toda Europa.

**Teresa de la Calle Cabrera**

*Pediatra de Área. C.S. Tamames. Salamanca.  
Subdirectora de Pediatría Integral*

## Actualización bibliográfica

### Inmunización contra el virus sincitial respiratorio basada en la proteína F de prefusión durante el embarazo

*Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. N Engl J Med. 2022; 386: 1615-26. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106062?query=featured\\_pediatrias](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106062?query=featured_pediatrias)*

El virus sincitial respiratorio (RSV), una de las principales causas de enfermedad y muerte en lactantes en todo el mundo, podría prevenirse mediante la vacunación durante el embarazo. La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una vacuna bivalente basada en la proteína F de prefusión del RSV (RSVpreF) en mujeres embarazadas y sus recién nacidos, son inciertas.

En un ensayo de fase 2b, se asignaron aleatoriamente a mujeres embarazadas, de 24 a 36 semanas de gestación, para recibir 120 o 240 µg de vacuna RSVpreF (con o sin hidróxido de aluminio) o placebo. El ensayo incluyó criterios de valoración de seguridad y de inmunogenicidad que, en este análisis intermedio, incluyeron títulos del 50% de RSV A, B y anticuerpos neutralizantes A/B combinados en el suero materno, en el momento del parto y en la sangre del cordón umbilical, así como las tasas de transferencia transplacentaria de madre a recién nacido.

El análisis intermedio planificado incluyó a 406 mujeres y 403 lactantes; 327 mujeres (80,5%) recibieron la vacuna RSVpreF. La mayoría de las reacciones posteriores a la vacunación fueron de leves a moderadas; la incidencia de reacciones locales fue mayor

entre las mujeres que recibieron la vacuna RSVpreF que contenía hidróxido de aluminio que entre las que recibieron la vacuna RSVpreF sin hidróxido de aluminio. Las incidencias de eventos adversos en las mujeres y los lactantes fueron similares en los grupos de vacuna y placebo; el tipo y la frecuencia de estos eventos fueron consistentes con los antecedentes de incidencias entre mujeres embarazadas y lactantes. Las ratios medias geométricas de los títulos neutralizantes del 50% entre los lactantes que recibieron la vacuna y los que recibieron el placebo oscilaron entre 9,7 y 11,7 entre los que tenían anticuerpos neutralizantes contra el RSV A y entre 13,6 y 16,8 entre los que tenían anticuerpos neutralizantes contra el RSV B. Los índices de transferencia de anticuerpos neutralizantes transplacentarios oscilaron entre 1,41 y 2,10 y fueron más altos con las formulaciones sin aluminio que con las formulaciones de aluminio. En todo el rango de edades gestacionales evaluadas, los lactantes de mujeres que fueron inmunizadas tenían títulos similares en la sangre del cordón umbilical y tasas de transferencia transplacentaria similares.

La vacuna RSVpreF provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes con transferencia transplacentaria eficiente y sin problemas de seguridad evidentes.

**Javier López Ávila**

*Urgencias de Pediatría.  
Hospital Universitario de Salamanca*

## Al Dr. Prof. Joaquín Ybarra Huesa, impulsor de la Puericultura

**N**os ha dejado Joaquín y querría con estas palabras lograr que su memoria siga presente en nuestros corazones.

Nacido en Valencia, pasó su infancia en Boltaña (Huesca) en una familia de 11 hermanos. Vino de nuevo a Valencia donde estudió y se doctoró en Medicina. Ha compartido su vida con "Nani" y sus dos hijos (Javi y Patricia). Desde hacía 4 años disfrutaba de su ojito derecho: Sofía.

Muchos le debemos a Joaquín su empeño en lograr que la Puericultura no fuera la hermana pequeña de la Pediatría. Si no se conocen las bases de lo que es un niño sano es difícil curar sus enfermedades, como señalaba Ronald S. Illingworth. Indudablemente, en el momento actual, una adecuada formación MIR de Pediatría no debe olvidar la formación en los cuidados del niño (alimentación, higiene, educación sanitaria, sueño, vacunas...), como medidas preventivas de primer orden.

Tras realizar sus prácticas de Medicina en el Hospital Clínico Universitario, fue médico residente de Pediatría del Hospital Infantil y Escuela Departamental de Puericultura de Valencia, dependiente de la Sanidad Nacional. Después fue médico adjunto de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y profesor de la Escuela de Puericultura de Valencia, que formaba médicos, diplomados y personal de enfermería en Puericultura. En esa época, el director de la Escuela era José Selfa y fue compañero de Pilar Benedito y de Ángel Nogales, catedrático de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid. Fue número 1 en su oposición a Médico Puericultor del Estado. Desempeñó su actividad profesional pediátrica en las Consultas Externas del Hospital de La Malvarrosa (Valencia). También fue profesor asociado de Pediatría de la Universitat de Valencia. En los años 90 pude coincidir con él en el centro de Salud "Font de Sant Lluis" de Valencia, donde fue un pediatra muy querido por los padres y madres, así como por sus compañeros. Posteriormente desempeñó los cargos de Director General de Atención al Paciente de la Conselleria de Sanitat, donde se empeñó en humanizar la asistencia sanitaria



a todos los niveles. Además, fue Director de la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES).

En su etapa al frente de la EVES impulsó la creación de los Diplomas de Médico Puericultor, Diploma de Enfermero Puericultor y acercó la Puericultura a otros ámbitos con los cursos de Puericultura Básica dirigida a Maestros y padres. Asimismo, impulsó la creación de la Sociedad de Puericultura de la Comunidad Valenciana con el apoyo de Ricardo Lliso, entre otros, con lo que continuó la difusión del conocimiento de la Puericultura.

En 2009 publicó el libro "Mis abuelos me cuidan. Guía para los canguros del siglo XXI", adelantándose a la realidad social actual, en la que tanto papel social y educativo tienen los abuelos.

Si importantes eran estas acciones de divulgación del cuidado del niño sano y cuya constancia ha quedado en los Cursos, conferencias y libros, hay una parte humana que los que hemos podido compartir con él jamás podremos olvidar. De Joaquín aprendimos que a los padres hay que tratarlos con empatía, mirándoles a la cara y tratando de ayudarles. También nos enseñó que hay que escuchar al niño y crearle un ambiente que le permita estar a gusto con nosotros, los pediatras.

Joaquín fue una persona cariñosa, noble, honesta, sincera y trabajadora. Era culto, refinado y, sobre todo, constante. Era una persona comprometida que cumplía su palabra. Siempre dispuesto a ayudar, a escuchar, a conversar, aunque reservado para no hacer daño. En estos últimos años, a pesar de tener menos salud, no perdía su sonrisa y nos hacía fácil estar con él.

Querido Joaquín, nos gustaría poder mantener vivo tu legado de pediatra humano, ejemplar y baluarte de la Puericultura.

**Isidro Vitoria Miñana**

*Investigador emérito del Instituto de Investigación La Fe. Valencia.*

*Ex Jefe de la Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

## Anuncio en la web de la SEPEAP del ciclo formativo de rotavirus

El próximo 19 de mayo se inicia el ciclo formativo *online* "Rotavirus: una asignatura pendiente" desarrollado por el Grupo de Trabajo de Vacunas de la SEPEAP (VACAP) en colaboración con MSD profesionales. A lo largo de 3 *webinars*, haremos un repaso completo de este germen desde la inmunología hasta su prevención mediante

vacunas. El ciclo estará acreditado, con un cuestionario de cada sección. El registro se hará en la página de MSD profesionales con el *link* de acceso que se indica en la web de la SEPEAP.

Esperando sea del interés de todos los socios. ¡Os animamos a participar!

## Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

**Nuestra web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) ¡Te espera!**

## Pediatría Integral número anterior

Volumen XXVI - 2022 - Número 2

### “Psicopatología y Psiquiatría II”

1. Trastornos del comportamiento  
*A. Díez Suárez, C. Canga Espina*
2. Trastornos del comportamiento alimentario  
*P.M. Ruiz Lázaro*
3. Depresión mayor en niños y adolescentes  
*C. Soutullo Esperón, MD, PhD;  
C. Collins, B. Sci.*
4. Psicofarmacología  
*P.J. Rodríguez Hernández*
5. El niño y la niña con altas capacidades intelectuales  
*C. Artiles Hernández*

## Temas del próximo número

Volumen XXVI - 2022 - Número 4

### “Medicina de la Adolescencia (I)”

1. La adolescencia. Situación epidemiológica. Patología más frecuente. La transición  
*M.I. Hidalgo Vicario, L. Rodríguez Molinero*
2. El entorno y la influencia en la adolescencia (familia, amigos, escuela, universidad y medios de comunicación)  
*M. Pérez Pascual, M. Salmerón Ruiz*
3. Problemas escolares en la adolescencia  
*L. Abad Mas, P. Moreno Madrid, V. Peláez Marco, D. Huerta Pándura, A. Valls Monzó, R. Martínez Borondo, A. Ibáñez Orrico, P. Mengod Balbas*
4. El adolescente violento  
*P.J. Rodríguez Hernández*
5. Aspectos bioéticos en la atención al adolescente  
*I. Riaño Galán, I. del Río Pastoriza*

### Regreso a las Bases

Entrevista y examen físico del adolescente  
*I. Hidalgo Vicario*



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

# LOS MARTES DE PEDIATRÍA SOCIAL. PROGRAMA INTERDISCIPLINAR DE FORMACIÓN *ONLINE* SOBRE VIOLENCIA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA:

ECOLOGÍA SOCIAL, PREVENCIÓN Y REPARACIÓN

*"Una infancia infeliz no determina la vida"*



sepeap

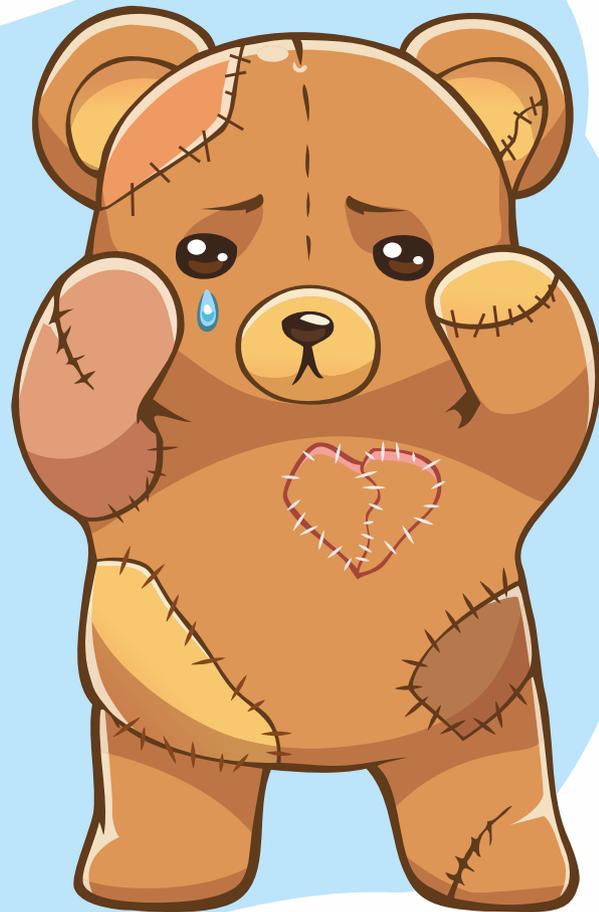
Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria

## Coordinador

- Jesús García Pérez

## Grupo de Trabajo de Pediatría Social

- Jesús García Pérez
- Esther Pérez Suárez
- Jorge Martínez Pérez
- Ana Isabel Jiménez



Auspicios



sepeap

Sociedad Española de  
Pediatría Extrahospitalaria  
y Atención Primaria



Sociedad Española  
de Pediatría Social



Instituto  
Madrileño  
de Pediatría



fapmi



Sociedad Española de Medicina  
de la Adolescencia

Precio de inscripción	Precio inscripción MIR
100 €	50 €

Inscripciones:

[www.martespediatriasocial.es](http://www.martespediatriasocial.es)

# 36

## Congreso Nacional

# SEPEAP

### SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA



# ALICANTE

## 20-22 OCTUBRE 2022

### ADDA ALICANTE



**sepeap**  
Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria



**SVP**  
Sociedad  
Valenciana  
de Pediatría



**FUNDACIÓN PRANDI**  
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

**GRUPO PACIFICO**  
The power of meeting

C/Marià Cubí, 4 - Pral. 08006 Barcelona  
C/Castelló 128, 7ª planta 28006 Madrid  
congresosepeap@pacifico-meetings.com  
www.sepeap.org