Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil

.....

Guia completa

© MInisterio de Salud y Protección Social – Colciencias

Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil
Guía No.

ISBN:
Bogotá, Colombia
Noviembre de 2014

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la clausula DÉCIMA-PROPIEDAD INTELECTUAL, dispuesta en el contrato de financiación de la convocatoria 563 de 2012. "Los derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan ó se pudieren obtener en el desarrollo de el presente contrato, pertenecerán a Colciencias y al Ministerio de Salud y de la Protección Social."

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ
Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

JOSÉ LUIS ORTIZ HOYOS
Jefe de la Oficina de Calidad

YANETH GINA TOVAR
Directora General

ALICIA RIOS HURTADO
Subdirector General (e)

LILIANA MARÍA ZAPATA BUSTAMANTE
Secretaria General

LUCY GABRIELA DELGADO MURCIA
Directora de Fomento a la Investigación

JAIME EDUARDO CASTELLANOS PARRA
Gestor del Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud.

HILDA GRACIELA PACHECO GAITÁN
Seguimiento técnico e interventoría

DAVID ARTURO RIBÓN OROZCO
Seguimiento técnico e interventoría

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAVIER HUMBERTO GUZMAN
Subdirección de Implantación y Diseminación

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ
Subdirectora de Participación y Deliberación

SANDRA LUCÍA BERNAL
Subdirección de Difusión y Comunicación

EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Leonardo Arregocés

Abel Ernesto Gonzalez

Indira Tatiana Caicedo Revelo

Oscar Ariel Barragan Rios

EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Laura Catalina Prieto

Angela Viviana Perez

Lorena Andrea Cañón

Diana Isabel Osorio

GRUPO DESARROLLADOR

INVESTIGADOR PRINCIPAL – LÍDER DE LA GUÍA

GERARDO QUINTANA-LÓPEZ.
Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DESARROLLADOR
CARLOS FERNANDO GRILLO-ARDILA. Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Auxiliar Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Líder del equipo Metodológico de la Guía de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.

ADRIANA SORAYA DÍAZ MALDONADO. Médico Cirujano, Pediatra, Especialista en Reumatología Pediátrica Universidad Nacional Autónoma de México, Docente Reumatología Pediátrica Fundación Hospital La Misericordia e Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt Bogotá, Universidad Nacional de Colombia, Universidad Militar, Fundación Universitaria Sanitas. Líder temático de la Guía de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.

JAIRO AMAYA GUIO. Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Especialista en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Metodológico de la Guía de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.

RUTH MARIA ERASO GARNICA. Médico Cirujano, Universidad Pontificia Bolivariana, Especialista en Pediatría y Puericultura, Especialista en Reumatología, Universidad de Antioquia, Profesor Asistente y Coordinadora Posgrado Reumatología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Pediatra Reumatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia. Asesora temática de la Guía. Medellín, Colombia.

EQUIPO DE DIRECCIÓN
DIRECTOR GENERAL

MAURICIO RODRIGUEZ GODOY. Odontólogo. Especialista en cirugía oral y estomatología. Magister en Epidemiología Clínica. Profesor Asociado. Departamento de Salud Oral. Facultad de Odontología. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

COORDINADOR ACADÉMICO
RODRIGO PARDO TURRIAGO. Médico Cirujano, Especialista en Neurología Clínica, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

COORDINADORA EQUIPO CUALITATIVO
ANA MARCELA TORRES AMAYA. Química Farmaceuta, Magíster en Epidemiología Clínica, Doctorado en Salud Publica (e), Gerente Editorial del Grupo Cochrane de Infecciones Transmisión Sexual. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN
ANDRÉS DUARTE OSORIO. Médico y Cirujano, Universidad Industrial de Santander, Especialista en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Magister en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana Médico especialista en Medicina Familiar, Hospital universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

GERENTE ADMINISTRATIVO
RICARDO LOSADA SAENZ. Ingeniero Industrial, Magíster en Suficiencia Investigadora y Magíster en Salud Pública. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DE EVALUACIONES ECONÓMICAS:
JORGE AUGUSTO DÍAZ ROJAS. Químico Farmacéutico, Especialista en Farmacología, Magíster en Ciencias Económicas, Magíster en Farmacología, Profesor

Asociado del Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Coordinador Evaluación Económica de la Guía. Bogotá, Colombia.

CESAR RICARDO HUERFANO HERRERA. Químico Farmacéutico, Magíster(c) Ciencias Farmacéuticas, Estudiante Maestría Epidemiología Clínica, Docente Auxiliar Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

FABIAN ANTONIO DAVILA RAMIREZ, Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología, Miembro Activo de la Unidad de Farmacoeconomía del Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Directo de Bioestadística Clínica Shaio. Bogotá, Colombia.

JOSE RICARDO URREGO NOVOA. Químico Farmacéutico, Especialista en Epidemiología, Especialista Farmacología, Magister en Administración, Profesor Ocasional, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

CESAR AUGUSTO SERNA MEJIA. Biólogo matemático, Magister en ciencias estadísticas. Docente y catedrático Universidad Jorge Tadeo Lozano. Bogotá, Colombia

JAIRO ALEXANDER MORENO CALDERON. Ingeniero industrial. Contratista Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

MARIA DE LOS ANGELES BERMUDEZ RAMIREZ. Bacteriologo y laboratorista clínico, Especialista en administración y gerencia en gestión de la calidad. Grupo de investigación GITIACE. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá Colombia.

EQUIPO DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DE COMUNICACIONES

VIVIAN MARCELA MOLANO SOTO. Comunicadora Social-Periodista, Magíster en Estudios Políticos. Asesora en comunicación. Bogotá, Colombia.

LEONARDO ANDRÉS ANCHIQUE LEAL. Ingeniero de Sistemas, consultor y Analista WEB con énfasis en Marketing Digital, Community Manager y Social Media, webmaster de la página web de la Alianza CINETS. Bogotá, Colombia.

COORDINACIÓN GUÍA DE PACIENTES:

LINA PAOLA BONILLA MAHECHA. Fonoaudióloga, Magíster en Comunicación y Medios (c). Investigadora Asociada Instituto de Investigaciónes Clinicas Universidad Nacional de Colombia Bogotá, Colombia.

PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO:

CLARA NORA ELENA MALAGON GUTIERREZ. Médico Cirujano y Pediatra Universidad Militar Nueva Granada, Especialista en Reumatología Pediátrica Universidad de Cincinnati. Directora de posgrado Reumatología Pediátrica Universidad El Bosque. Miembro del comite de Reumatología Pediátrica de la Liga Panamericana Contra El Reumatismo PANLAR. Bogotá, Colombia

SALLY PATRICIA PINO HERNANDEZ. Médico Cirujano y Pediatra, Universidad El Bosque. Reumatologa Pediatra , Children's Hospital of Pittsburgh, Universidad de Pittsburgh. USA. Miembro Internacional American College of Rheumatology. Reumatóloga Pediatra Fundación Hospital Universitario Infantil de San José y CIREI-Centro Integral de Reumatologia. Bogotá, Colombia.

PILAR GUARNIZO ZUCCARDI. Médico Cirujano, Pediatra Universidad del Rosario. Especialista en Reumatología Universidad de Antioquia. Pediatra Reumatóloga Clínica Riesgo y Fractura CAYRE. Docente Reumatología Pediátrica Fundación Cardio Infantil de Bogotá, Universidad El Bosque, Universidad del Rosario, Fundación Universitaria San Martín. Bogotá, Colombia.

MYRIAM LORENA MARTÍN MARÍN. Médico Cirujano y Pediatra de la Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Reumatología Universidad de Antioquia. Pediatra Reumatóloga Hospital Central de la Policía y Centro integral de reumatología e inmunología (CIREI). Bogotá, Colombia.

MARÍA DEL PILAR GÓMEZ MORA. Médico Cirujano Universidad Autónoma Metropolitana de México. Pediatra Universidad Nacional Autónoma de México y Reumatóloga Pediatra del Hospital Infantil de México. Clínica de Artritis Temprana y Fundación Clínica Infantil Club Noel. Profesora de Posgrado en Pediatría de la Universidad Libre de Cali. Cali, Colombia.

MARLIO CHARRY BARRIOS. Médico Cirujano, Especialista en Medicina y Reumatología, Maestría en Epidemiología Clínica (c), Médico Especialista en el Hospital Universitario de Neiva. Neiva, Colombia.

DANIEL GERARDO FERNÁNDEZ ÁVILA. Médico cirujano, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia - UPTC. Especialista en Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada. Especialista en Gerencia de la Salud Pública, Universidad del Rosario. Especialista en Docencia Universitaria, Universidad Militar Nueva Granada.

Magister en Ciencias (c) - Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana. Reumatólogo Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

ANDRES FELIPE GALINDO ANGEL. Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Magister en Epidemiología Clínica (c), Universidad Nacional de Colombia. Profesor Ocasional Pediatría Universidad del Rosario. Pediatra Unidad Cuidados Intensivos Hospital Universitario San Ignacio. Pediatra Clínica Infantil Colsubsidio. Bogotá, Colombia.

ENRIQUE CALVO PÁRAMO. Médico Cirujano. Especialista en Radiología, Profesor Asociado Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

OCTAVIO SILVA CAYCEDO. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

CAMILO ANDRES VARGAS RINCON. Médico Cirujano Universidad de Caldas, Especialista en Pediatría de la Universidad del Valle, Residente de Especialización en Reumatología Pediátrica Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

DANIEL JARAMILLO ARROYAVE. Médico Cirujano, Universidad Tecnológica de Pereira, Especialista en Medicina Interna, Universidad de Caldas, Especialista en Reumatología, Universidad Nacional de Colombia, Reumatólogo, Reumatología S.A. Medellín, Antioquia.

IRMA YOLANDA CASTIBLANCO URREGO. Fisioterapeuta Universidad Manuela Beltrán, RHB Método Pilates, Rhythmic Movement Training. Bogotá, Colombia.

ADRIANA MILENA CASTAÑO GALINDO. Estudiante del Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Representante de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil . Miembro de la Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático, Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático (FUNDARE), Bogotá, Colombia.

AGRADECIMIENTOS:

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO. Oficina de Calidad. Bogotá, Colombia.
ABEL ERNESTO GONZÁLEZ VÉLEZ. Oficina de Calidad. Bogotá, Colombia.
LILIANA ISABEL BAUDE. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Bogotá, Colombia.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
ANDREA MEDINA HEREDIA. Líder del grupo de Enfermedades Crónicas no Transmisibles Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.
DANIK VALERO. Subdirección de Banco de Tejidos. Bogotá, Colombia.

DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN (COLCIENCIAS)
DAVID ARTURO RIBON OROZCO. Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Bogotá, Colombia.

INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD (IETS)
IVÁN DARÍO FLÓREZ. Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.
LAURA CATALINA PRIETO. Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.

OTROS PROFESIONALES
ANDREA ESPERANZA RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ. Médico Cirujano, Especialista en Estadística Aplicada, Magíster en Epidemiología Clínica, Docente Auxiliar de Postgrado-Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

NESTOR JAIME JIMENEZ SERNA. Médico Cirujano, Hospital Militar Central, Estudiante Especialización Epidemiología Clínica Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia.

DIANA PAOLA GUTIERREZ DIAZ. Especialista en gerencia hospitalaria, Magister en educación. Jefe de hospitalización medicina interna. Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá Colombia.

MARTHA LUCIA VILLOTA VILLARREAL. Psicóloga Clínica, Documentalista de la Guía. Bogotá, Colombia.

PARES REVISORES:
SOCIEDADES CIENTÍFICAS QUE LIDERARON EL DESARROLLO DE LA GUÍA:
Asociación Colombiana de Reumatología
Asociación colombiana de Medicina Interna
Médicos Generales Colombianos
Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Sociedad Colombiana de Medicina Familiar
Asociación colombiana de medicina física y rehabilitación
Asociación Colombiana de Fisioterapia -ASCOFI
Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo

Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación –AFIDRO
Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral - ACEMI
Fundación Colombiana de apoyo al reumático - FUNDARE
Sociedad Colombiana de Pediatría
Instituto Nacional de Salud
Federación Médica Colombiana
Academia Nacional De Medicina
Ministerio de salud y Protección Social
Secretaria Distrital de Salud
Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME
Asociación Colombiana del Dolor
Universidad Nacional de Colombia
Universidad de los Andes
Universidad del Rosario
Pontificia Universidad Javeriana
Universidad de la Sabana
Universidad de Antioquia
Universidad del Bosque
Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

TABLA DE CONTENIDO

Guía de Práctica Clínica 1

para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil 1

CAPITULO 1. SECCIÓN PRELIMINAR 21

ANTECEDENTES 21

JUSTIFICACIÓN 22

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA (GDG): 24

EXPERTOS TEMÁTICOS Y ASESORES METODOLÓGICOS 24

USUARIOS DE LA GUÍA 24

PACIENTES 24

DERECHOS DE AUTOR 25

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 25

FINANCIACIÓN DE LA GUIA DE PRÁCTICA CLINICA 26

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL 26

ALCANCE 26

OBJETIVOS 27

POBLACIÓN 27

GRUPOS QUE SE CONSIDERAN 27

GRUPOS QUE NO SE TOMAN EN CONSIDERACIÓN 27

ÁMBITO ASISTENCIAL 28

ASPECTOS CLÍNICOS CENTRALES 29

ASPECTOS CLÍNICOS ABORDADOS POR LA GUÍA 29

ASPECTOS CLÍNICOS NO ABORDADOS POR LA GUÍA 29

SOPORTE PARA AUDITORIA EN LA GUÍA 29

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA 29

PREGUNTAS DESARROLLADAS 30

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACION 30

NIVEL DE EVIDENCIA 30

GRADOS DE RECOMENDACIÓN 31

RESUMEN DE RECOMENDACIONES. 31

Pregunta 1. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de artritis idiopática juvenil?. 31
Pregunta 2. ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de artritis idiopática juvenil?. 32
Pregunta 3. ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico de artritis idiopática juvenil?. 33
Pregunta 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con artritis idiopática juvenil?. 34
Pregunta 5. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el manejo del dolor en los pacientes con artritis idiopática juvenil?. 39
Pregunta 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con artritis idiopática juvenil?. 40
Pregunta 7. ¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión?. 43
REFERENCIAS 49
Capitulo 2. METODOLOGIA 52
COMPOSICIÓN DEL GRUPO 52
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 53
DEFINICIÓN DE LOS ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 54
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y ECONÓMICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 55
IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE LOS DESENLACES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 57
DESARRROLLO O ADAPTACIÓN DE UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA 58
BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 59
REVISIÓN DE TÍTULOS Y SELECCIÓN DE GUÍAS ELEGIBLES PARA EVALUACIÓN DE CALIDAD. 59
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA Y DE LA IMPLEMENTABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES 60
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA ELEGIBLES. 60
EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTABILIDAD DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA ELEGIBLES. 61

DECISIÓN DE ADAPTACIÓN O DESARROLLO *DE NOVO.* **61**
PROCESO DE DESARROLLO DE NOVO **63**
FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES **66**
INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES Y DE LOS GRUPOS INTERESADOS **68**
DEFINICIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA (EE): METODOLOGÍA PARA LA PRIORIZACIÓN LA EVALUACION ECONÓMICA **71**
El grupo de evaluación económica (EE) en conjunto con los expertos clínicos y metodólogos de cada guía, seleccionaron y priorizaron la pregunta susceptibles de evaluación con base en los siguientes aspectos[2]: **71**
METODOLOGÍA PARA LA PRIORIZACIÓN LA EVALUACION ECONÓMICA 72
SELECCIÓN PRELIMINAR DE LA PREGUNTA PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA **72**
PRIORIZACIÓN PRELIMINAR DE LA PREGUNTA PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA. **72**
ASIGNACIÓN PRELIMINAR DE PRIORIDAD **73**
METODOLOGÍA PARA LA ENMARCACIÓN LA EVALUACION ECONÓMICA 73
DECISIÓN SOBRE EL DESARROLLO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA 73
RESULTADOS. 75
EJECUCIÓN DEL DESARROLLO DE LA EVALUACION ECONÓMICA. 75
REFERENCIAS 75
CAPITULO 3. PREGUNTAS, EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES **77**
¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil? **77**
INTRODUCCION CLINICA **77**
EVIDENCIA CLINICA **77**
Examen Físico Comparado con Ultrasonido para el diagnóstico de sinovitis 77
Examen músculo esquelético de tamizaje para niños en edad escolar con signos y síntomas sugestivos de artropatía crónica (pGALS). 78
Herramienta para identificar los niños y adolescentes que requieren remisión a un mayor nivel de complejidad por presentar signos y síntomas sugestivos de artropatía crónica. 79
Remisión temprana a Reumatología Pediátrica. 81
DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN. 83
REFERENCIAS 85

¿CUÁL ES LA VALIDEZ DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL? 86
INTRODUCCION CLINICA 86
EVIDENCIA CLINICA 86
Desempeño de los criterios ILAR 2001 86
Valor pronóstico de los Criterios ILAR 2001. 88
Criterios ILAR 2001 versus criterios Vancouver para la clasificación de los pacientes con Artritis psoriática. 89
Criterios ILAR 1997 comparados con los criterios EULAR para la clasificación de los pacientes con artritis idiopática juvenil. 90
Criterios ILAR 1997 comparados con los criterios ACR, ESSG y Vancouver para la clasificación de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. 92
DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN 93
REFERENCIAS 93
¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS QUE PERMITEN CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL? 95
INTRODUCCION CLINICA 95
EVIDENCIA CLINICA 95
Marcadores Biológicos de Inflamación 95
Ferritina sérica. 96
Anticuerpos Antinucleares 97
Factor Reumatoide (IgM) 98
Anticuerpos anti péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP). 99
De la Evidencia a la Recomendación: marcadores biológicos de inflamación, ferritina serica, ANAS, factor reumatoide y anti-citrulinas. 100
Radiografía convencional. 101
Ultrasonido. 105
Resonancia Magnética. 109
DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES: IMÁGENES DIGNÓSTICAS 112
Biomarcadores serológicos y en líquido sinovial. 114
Antígeno mayor de Histocompatibilidad, HLA (clase I y Clase II). 116
Haplotipos HLA clase II (DRB1, DQA1, DQB1, DPA1 y DPB1): 117
Haplotipos HLA clase I (A, B y C). 118

DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES: BIOMARCADORES **119**
REFERENCIAS **119**
¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL? 122
INTRODUCCION CLINICA **122**
EVIDENCIA CLINICA **123**
Medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs). **123**
Metotrexate. **123**
Sulfasalazina **125**
Azatioprina **126**
Leflunomida **127**
Hidroxicloroquina **128**
Penicilamina **129**
Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) **129**
Terapia combinada con 2 o más FARMEs como primera línea. **130**
DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN: FARMES **132**
Glucocorticoides. **136**
Glucocorticoides Intraarticulares **136**
Glucocorticoides orales. **138**
Metilprednisolona **139**
DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES : GLUCOCORTICOIDES **139**
Terapia Física **142**
Hidroterapia **142**
Terapia psicológica. **143**
Efecto de la terapia psicológica comparada con otras terapias inmediatamente posterior a la intervención (3 a 6 horas): **143**
Efecto de la terapia psicológica comparada con otras terapias a largo plazo (3 a 12 meses): **144**
Ejercicio. **144**
DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES: TERAPIA FÍSICA, PSICOLOGÍCA Y EJERCICIO **146**
REFERENCIAS **148**
¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL? 151
INTRODUCCION CLINICA **151**

EVIDENCIA CLINICA **151**
Ibuprofeno. **152**
Naproxeno. **153**
Meloxicam. **154**
Celecoxib. **155**
Sulindac. **156**
Seguridad en el uso de anti-inflamatorios no esteroideos incluyendo aspirina y paracetamol en pacientes que reciben metotrexate como tratamiento para Artritis inflamatoria. **157**
Terapia combinada. **158**
DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN. **160**
REFERENCIAS **162**
¿CUÁLES SON LAS ALTERNATIVAS MÁS EFECTIVAS Y SEGURAS PARA EL MANEJO DE LA FALLA TERAPÉUTICA EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL? 164
INTRODUCCION CLINICA **164**
EVIDENCIA CLINICA **165**
Abatacept **165**
Adalimumab **166**
Anakinra para Artritis Idiopática Juvenil poliarticular **168**
Anakinra para Artritis Idiopática Juvenil Sistémica. **169**
Canakinumab **171**
Etanercept **172**
Infliximab **174**
Rituximab **175**
Tocilizumab **177**
Trasplante de Células Madre **178**
DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN. **179**
REFERENCIAS **182**
¿CUÁL ES EL MANEJO MÁS EFECTIVO Y SEGURO EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN REMISIÓN? 184
INTRODUCCION CLINICA **184**
EVIDENCIA CLINICA **184**
Retiro de FARMEs. **184**

Retiro de la terapia biológica. 185
DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN. 186
REFERENCIAS 187

CAPITULO 4. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA GUÍA 189

Pregunta 1 189

ENMARCACIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA 189

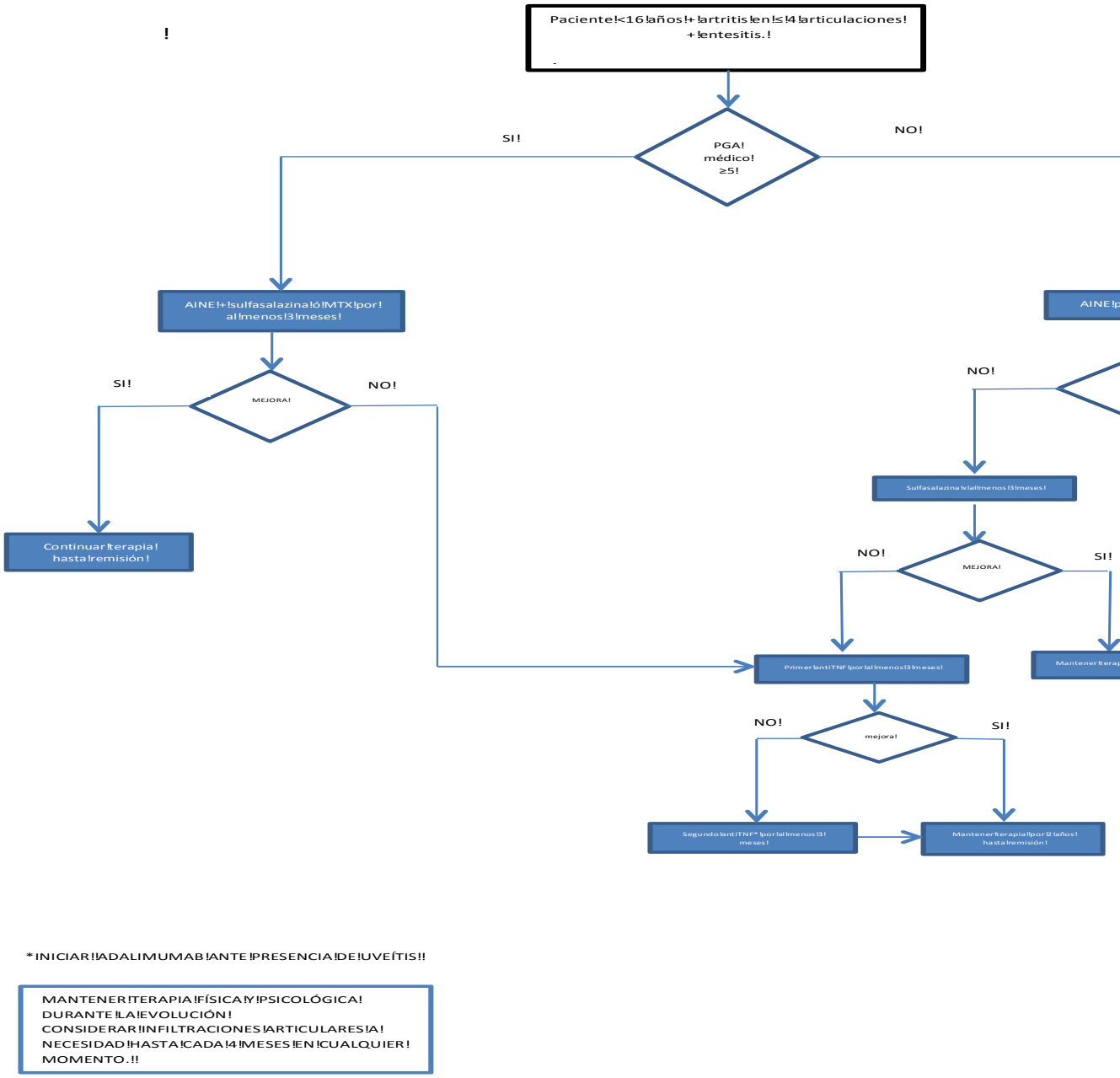
ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE NOVO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS 191

DESARROLLO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS 195

ANÁLISIS Y RESULTADOS 201

CAPITULO 5. ELEMENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA 206

CAPÍTULO 6 ANEXOS CLÍNICOS DEL DOCUMENTO 243



*INICIAR!ADALIMUMAB!ANTE!PRESENCIA!DE!UVEÍTIS!!

MANTENER!TERAPIA!FÍSICA!Y!PSICOLÓGICA!DURANTE!LA!EVOLUCIÓN!CONSIDERAR!INFILTRACIONES!ARTICULARES!A!NECESIDAD!HASTA!CADA!4!MESES!EN!CUALQUIER!MOMENTO.!!

.....246

.....248

ANEXO 6.2 Criterios de Clasificación de Artritis Idiopática Juvenil[1]. 249

ANEXO 6.3 Herramienta de evaluación rápida del sistema músculo-esquelético en población pediátrica: pGALS (evaluación pediátrica de Marcha, Brazos, Piernas y Columna) -.....251

ANEXO 6.4 Cuestionario para remisión a Reumatología Pediátrica.....257

ACR pediátrico (ACRp).....258
JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). 260
CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).....262
ANEXO 6.6 TERAPIA BIOLÓGICA 270
Recomendación de Terapia biológica y Cirugía: 270
La terapia biológica debe suspenderse previo a toda cirugía electiva y solo puede ser reiniciada en ausencia de infección y después de la recuperación posquirúrgica....270
ANEXO 4.7 VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL 270

CAPÍTULO 7 ANEXOS METODOLÓGICOS DEL DOCUMENTO 273
ANEXO No. 7.2 PREGUNTAS DE LA GUÍA Y GRADUACIÓN DE DESENLACES 274
7.2.1 PREGUNTAS GENERALES Y ESPECÍFICAS CON ESTRUCTURA PICO 274
7.2.2 GRADUACIÓN DE DESENLACES METODOLOGÍA GRADE.....280
ANEXO No. 7.3 BÚSQUEDA SISTEMÁTICA Y CALIFICACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....284
7.3.1 Búsqueda sistemática de las GPC existentes: 284
7.3.2 Revisión de títulos, alcances y objetivos y proceso de selección de las Guías elegibles para evaluación de calidad: 290
7.3.3 Evaluación de la calidad e Implementabilidad de las GPC elegibles: 291
7.3.4 Evaluación de la calidad de las GPC 291
7.3.5 Matriz final de decisiones: Posibilidad de Implementación de la GPC.....293
ANEXO No. 7.4 CONSTRUCCIÓN DEL CONJUNTO DE EVIDENCIA: DESARROLLO DE NOVO 295
ANEXO NO. 7.5 FLUJOGRAMA DE PROCESO DE INCLUSIÓN DE ARTÍCULOS......423
ANEXO NO. 7.6 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS: PUNTAJE AMSTARD DE REVISIONES SISTEMÁTICAS.....429
ANEXO NO. 7.7 TABLAS DE EVIDENCIA 430
¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil?.....430
ANEXO NO. 7.8 RESULTADO DE LA INVESTIGACIÓN CUALITATIVA.....510

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

CAPITULO 1. SECCIÓN PRELIMINAR

ANTECEDENTES

El Ministerio de la Protección Social ha encargado a la Universidad Nacional de Colombia como parte de la alianza Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud -CINETS, el desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) para la *detección temprana, diagnóstico y tratamiento* de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

Con ella se pretende desarrollar de manera sistemática los procesos necesarios para el abordaje de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil cumpliendo con estándares mínimos de calidad. Esta guía de práctica clínica está basada en la mejor y más actual evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según el nivel de evidencia y grado de recomendación, suplementada con una evaluación económica y participación de un grupo de pacientes.

El objetivo de esta Guía es brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, de una forma clara, concisa y fácil de seguir para la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de los paciente con Artritis Idiopática Juvenil en Colombia. Esta Guía de Práctica Clínica será la referencia para la aplicación de procesos asistenciales en centros integrales y habilitados para la atención de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica crónica más frecuente en la edad pediátrica y reúne un conjunto de enfermedades que tienen en común la inflamación articular. Sin embargo, dentro de su espectro clínico también se puede encontrar el compromiso de otros órganos y sistemas además del articular, como ocurre por ejemplo en el caso de la iridociclitis, las linfadenopatías, la serositis y los trastornos del crecimiento y el desarrollo secundarios a ella[1,2,3].

La AIJ tiene distribución mundial y afecta a todas las razas. Su prevalencia es variable y oscila entre 86 a 94 casos por millón de niños, con una incidencia estimada desde 1 a 22 por cada 100.000 niños[1,4,5]. Desafortunadamente, la información sobre la frecuencia de esta patología en nuestro medio es cuando menos, escasa.

El diagnóstico de la AIJ es clínico y no se cuenta con alguna prueba diagnóstica que establezca con certeza la presencia de la condición. Sin embargo, se ha documentado la utilidad de algunos laboratorios al momento de abordar el diagnóstico de la entidad y a la hora de establecer la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de formas severas y persistentes de la AIJ [1,6]. Recientemente, el uso de la ultrasonografía y la resonancia magnética nuclear han ganado mayor aceptación al documentarse su desempeño para el diagnóstico y la evaluación del daño articular asociado a la AIJ [7,8].

En lo que respecta al abordaje terapéutico, este ha venido cambiando con el tiempo enfocándose cada vez más en la detección temprana, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de la condición, lo que se ha reflejado en una mejor funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con AIJ [9,10]. Con respecto al manejo farmacológico de la entidad, actualmente se cuenta con los anti-inflamatorios no esteroideos[11,12], los glucocorticoides, los FARMEs[10] y los medicamentos biológicos como parte del arsenal terapéutico disponible[13-21]. Los costos derivados de la enfermedad son variables dependiendo del sistema de salud analizado, pero en general son altos. Afortunadamente, la detección temprana, el diagnóstico adecuado y

el tratamiento oportuno de la condición, también han demostrado impactar de forma positiva sobre los costos[7,22,23,24].

En el campo terapéutico el gran debate lo protagonizan las nuevas moléculas (terapia biológica y pequeñas moléculas) pues si bien son intervenciones efectivas, sus altos costos implican una cuidadosa evaluación para definir el papel que deben cumplir en Colombia teniendo en cuenta la presencia de otras alternativas también efectivas y los recursos disponibles en salud. En nuestro continente existe controversia de cuando iniciar, continuar o retirar las terapias biológicas. En la guía chilena[26] se resalta la importancia de usar estas alternativas cuando se ha intentado controlar la condición con la ayuda de dos FARMEs, en tanto que en países como Argentina y México aceptan su formulación posterior a la falla terapéutica a uno sólo de ellos. En la población pediátrica existe una gran dificultad con respecto a la disponibilidad de presentaciones líquidas, fácilmente dosificables y que mejoren la adherencia y cumplimiento, lo que ocasiona mayores desenlaces negativos en esta población[5,10-12,15,19,21-24].

Actualmente, en nuestro país, no existen una guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil. En relación con las guías de práctica clínica internacionales existen pocas opciones, donde se destaca el producto de la Secretaría de Salud de México quienes presentan un conjunto de recomendaciones[25]y una guía Chilena[26] la cual además tiene una revisión de la literatura. Adicionalmente, la Sociedad Alemana de Reumatología Pediátrica ha elaborado varias publicaciones en la última década acerca del uso de biológicos en estos pacientes y en 2010[27] publicó una guía de manejo lograda para la AIJ.

Finalmente, es importante mencionar que en nuestro medio existen gran diversidad de criterios, no solo a la hora de evaluar a los pacientes, sino principalmente, en el momento de establecer esquemas terapéuticos; espacio que es propicio para el desarrollo e implementación de la presente guía de práctica clínica la cual incluye la Guía de Práctica Clínica, la Guía para pacientes, la evaluación económica de la

tecnología en salud seleccionada, los indicadores de seguimiento y las recomendaciones para implementación de la guía de práctica clínica.

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA (GDG):

EXPERTOS TEMÁTICOS Y ASESORES METODOLÓGICOS

El equipo desarrollador estuvo compuesto por profesionales de primera línea con experiencia y reconocimiento en el tema objeto de la Guía. Se contó con la participación de expertos en reumatología pediátrica y reumatología, medicina interna, pediatría, radiología, rehabilitación, medicina general, enfermería, terapia física, química farmacéutica, comunicaciones, salud pública y diseño de políticas. Así mismo, también hicieron parte de este proceso expertos pertenecientes a otras áreas del conocimiento como epidemiología clínica, economía de la salud, estadística, investigación cualitativa y en búsquedas de la literatura médica, quienes contribuyeron con la identificación, evaluación y síntesis de la evidencia que sirvió de sustrato para la formulación de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica.

USUARIOS DE LA GUÍA

El equipo de desarrollo contó con la participación de los usuarios, es decir trabajadores del área de la salud tales como expertos en reumatología pediátrica y reumatología, medicina interna, pediatría, radiología, rehabilitación, medicina general, enfermería, terapia física, expertos en salud primaria y otros profesionales de la salud interesados en el manejo de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

PACIENTES

De igual manera el grupo desarrollador de la guía (GDG) contó con la participación de cuidadores de pacientes con experiencia en el manejo de la Artritis Idiopática Juvenil y con la participación de pacientes pertenecientes a grupos organizados.

DERECHOS DE AUTOR

De acuerdo con el Artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de guías de práctica clínica en el País), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el Artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia que incorporan consideraciones económicas y de Implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (SGSSS), y que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de Salud y la Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país, mediante contrato otorgado a la Universidad Nacional de Colombia.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaran no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de interés. La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Ministerio de Salud y Protección Social y de COLCIENCIAS; los derechos de autor son propiedad de ellos.

FINANCIACIÓN DE LA GUIA DE PRÁCTICA CLINICA

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y por COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 499-2012 de 2012 suscrito con la Universidad Nacional de Colombia, institución seleccionada entre quienes se presentaron a la Convocatoria 563 de 2012 para la elaboración de guía de práctica clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

Las entidades financiadoras brindaron acompañamiento durante la elaboración del presente documento garantizando con ello la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al contexto del SGSSS. El trabajo científico de investigación así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de Guías de la Universidad Nacional de Colombia. La entidad financiadora no influyó en el contenido de la guía.

Todos los miembros del Grupo Desarrollador, así como las personas que participaron tanto en la colaboración experta y en la revisión externa, realizaron la declaración de conflictos de interés.

ALCANCE

Esta guía de práctica clínica está dirigida a los profesionales de la salud que atienden directamente a los pacientes con artritis idiopática juvenil, pero también indirectamente a quienes toman decisiones en salud tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, a los pagadores del gasto en salud y a quienes generan políticas en salud. La guía de práctica clínica pretende lograr la detección temprana, el diagnóstico oportuno y el tratamiento escalonado y racional de la Artritis Idiopática Juvenil.

OBJETIVOS

Esta Guía de Práctica Cínica se desarrolló con los siguientes objetivos:

a. Brindar a los formadores de recurso humano y a los profesionales de la salud que atienden pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, la más reciente evidencia respecto a la efectividad y seguridad de las intervenciones para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes
b. Mejorar la calidad de vida, el desempeño social y la salud de la población pediátrica (niños, niñas y adolescentes) con Artritis Idiopática Juvenil.

c. Disminuir la variabilidad clínica injustificada en el tratamiento de los pacientes con esta patología contribuyendo al uso racional y pertinente de recursos destinados al cuidado de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

d. Direccionar el manejo de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en las diferentes etapas de la enfermedad y los diferentes niveles de atención.

e. Propiciar la investigación en el campo clínico y económico en Artritis Idiopática Juvenil al determinar las brechas del conocimiento.

POBLACIÓN

GRUPOS QUE SE CONSIDERAN

Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil independiente del tiempo de evolución y estado clínico de la enfermedad.

GRUPOS QUE NO SE TOMAN EN CONSIDERACIÓN

- Pacientes con Artritis por enfermedad intestinal inflamatoria
- Pacientes con enfermedades reumáticas sobrepuestas

- Pacientes con otras enfermedades que sean causal de Artritis
- Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de evolución tórpida o recalcitrante
- Pacientes con complicaciones extra articulares de la Artritis Idiopática Juvenil
- Pacientes con efectos secundarios y/o adversos del tratamiento
- Pacientes en gestación o lactancia

ÁMBITO ASISTENCIAL

La presente Guía pretende apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en los diferentes niveles de atención en salud: Reumatólogos pediatras, Reumatólogos, Internistas, Pediatras, Fisiatras, Médicos familiares, Médicos generales, Enfermeras y Fisioterapeutas. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, ameritan recomendaciones también específicas que exceden el alcance de la presente guía.

Esta guía de práctica clínica genera recomendaciones para todos los niveles de atención que brindan asistencia a los pacientes con AIJ. Esta guía de práctica clínica suministra a los profesionales de la salud la información necesaria para realizar una detección temprana y un diagnóstico oportuno de la enfermedad, brindando pautas para el manejo escalonado y racional de la AIJ con indicaciones claras para la remisión temprana a Reumatología Pediátrica. También genera recomendaciones para la remisión a otras especialidades y para la intervención de otros profesionales de la salud.

La guía está dirigida a la población colombiana menor de 16 años, sin importar el régimen de aseguramiento al que pertenezca el paciente o si se encuentra asegurado o no.

ASPECTOS CLÍNICOS CENTRALES

ASPECTOS CLÍNICOS ABORDADOS POR LA GUÍA

Esta guía de práctica clínica hace referencia a la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. Esta guía de práctica clínica abordará los siguientes aspectos clínicos:

- Detección temprana
- Diagnóstico
- Tratamiento

ASPECTOS CLÍNICOS NO ABORDADOS POR LA GUÍA

No se abordarán los aspectos de provisión o como afecta la UPC (Unidad de pago por capitación).

SOPORTE PARA AUDITORIA EN LA GUÍA

La guía de práctica clínica incorpora criterios de revisión e indicadores de evaluación.

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta Guía deben actualizarse en los próximos tres (3) años o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen las recomendaciones aquí anotadas. Se espera que este proceso se lleve a cabo mediante la construcción de un panel de expertos que realice los cambios requeridos.

PREGUNTAS DESARROLLADAS

PREGUNTA 1: ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil?

PREGUNTA 2: ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil?

PREGUNTA 3: ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil?

PREGUNTA 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

PREGUNTA 5: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el manejo del dolor en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

PREGUNTA 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

PREGUNTA 7:¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en remisión?

PREGUNTA 8: ¿Cuál es la costo-efectividad de la terapia física en tierra comparada con la terapia física combinada con hidroterapia en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACION

En la presente Guía, los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron graduadas de acuerdo al sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

NIVEL DE EVIDENCIA

Calidad Global de la evidencia GRADE

Calificación	Juicio	Características
A	**Alta**	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la

	⊕⊕⊕⊕	confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	**Moderada** ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	**Baja** ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	**Muy Baja** ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Fuerza de la recomendación GRADE

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. **SE RECOMIENDA HACERLO**
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. **SE SUGIERE HACERLO**
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. **SE SUGIERE NO HACERLO**
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. **SE RECOMIENDA NO HACERLO**
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del Grupo Desarrollador de la Guía.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES.

Pregunta 1. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de artritis idiopática juvenil?.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	1	Se recomienda que los clínicos estén alerta ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local) en pacientes menores de 16 años, en quienes la sinovitis no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, infección, patología oncológica) y cuya

		duración sea mayor a 6 semanas. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	2	Se recomienda que los profesionales de la salud incorporen el instrumento pGALS como parte del examen físico en pacientes menores de 16 años de edad que presentan signos y síntomas sugestivos de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local). **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	3	Se recomienda a los profesionales en salud aplicar el instrumento de tamizaje de artropatía en aquellos pacientes menores de 16 años de edad, que cursan con signos o síntomas de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local) en una o mas articulaciones, que persista por al menos 6 semanas y que no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, infección, patología oncológica) para identificar la población con sospecha diagnóstica de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	4	Se recomienda que los pacientes menores de 16 años de edad que como resultado de la aplicación del instrumento de tamizaje de artropatía obtengan un puntaje igual o mayor a 5 sean remitidos a reumatología pediátrica con el ánimo de descartar o confirmar el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	5	Se recomienda que los pacientes menores de 16 años con signos y síntomas sugestivos de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local) en una o mas articulaciones, en quienes la sinovitis no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, infección, patología oncológica) y cuya duración sea mayor a 6 semanas sean remitidos a reumatología pediátrica. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

Pregunta 2. ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de artritis idiopática juvenil?.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	6	Se recomienda el uso de los criterios ILAR 2001 para la clasificación de los pacientes menores de 16 años que presente edema, limitación en el movimiento o dolor a la palpación articular, persistente por más de 6 semanas y que no pueda ser explicado mejor por otro diagnóstico (trauma, infección, patología oncológica).

		Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○

Pregunta 3. ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico de artritis idiopática juvenil?.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	7	Se recomienda el uso de los marcadores biológicos VSG (> 20 mm/h) o PCR (positiva) para apoyar el diagnóstico de artritis activa en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe usar PCR cuantitativa de alta precisión en las instituciones en donde esta tecnología se encuentre disponible.
Fuerte a Favor	8	Se recomienda el uso de la ferritina sérica para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil tipo sistémica. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	9	No se sugiere el uso de los anticuerpos antinucleares (ANAs) para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Los Anticuerpos antinucleares se deben realizar para establecer la clasificación y el riesgo de uveítis en los pacientes con artritis idiopática juvenil.
Débil en Contra	10	No se sugiere el uso de Factor Reumatoide (IgM) para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe realizar la medición del Factor Reumatoide (IgM) para establecer la clasificación y el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil.
Débil en Contra	11	No se sugiere el uso de los anticuerpos anti-citrulina para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	12	Se recomienda el uso de la radiografía convencional en el seguimiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil, para evaluar el daño estructural articular y monitorizar la progresión radiográfica de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	No se debe realizar radiografía convencional para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. Sin embargo, la radiografía permite descartar diagnósticos diferenciales
Débil a Favor	13	Se sugiere el uso de la ecografía en escala de grises para apoyar el diagnóstico de sinovitis en articulaciones de difícil acceso al examen físico. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	14	No se sugiere el uso de la RMN para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil dada su baja capacidad discriminatoria.

		Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○
Débil a Favor	15	Se sugiere el uso de la RMN para estimar el volumen y espesor sinovial, para establecer el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	16	No se sugiere el uso de la RMN para evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	La RMN en artritis idiopática juvenil estará limitada solo para ser usada por los profesionales en Reumatología Pediátrica.
Débil a Favor	17	Se sugiere utilizar la proporción de TCD4:CD8 y los niveles de CCL5 en líquido sinovial para establecer el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	18	Se sugiere el uso del HLA clase I y II para establecer el riesgo de progresión en los pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular y poliarticular Factor Reumatoide negativo. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe realizar la determinación del HLA-B27 en las instituciones en donde esta tecnología se encuentre disponible, para establecer el subtipo y el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil.

Pregunta 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con artritis idiopática juvenil?.

Recomendación	No.	Resumen
Punto de Buena Práctica	☑	Antes de iniciar el tratamiento con esteroides o con medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs), se deben realizar las siguientes pruebas de laboratorio en los pacientes con artritis idiopática juvenil: • Hemograma completo • Pruebas de funcion renal y hepática • Serología para: VIH, Hepatitis B (antígeno de superficie, anticore total, Ac contra el antígeno de superficie) y para Hepatitis C • IgG e IgM para: Toxoplasma, Citomegalovirus y Epstein Barr. • Prueba de tuberculina. • Radiografía de tórax • Prueba de embarazo (en pacientes sexualmente activas) Antes de iniciar y durante el tratamiento con esteroides o con medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs), los pacientes con artritis idiopática juvenil deben:

		• Ser desparasitados (al inicio de la terapia y posteriormente cada 12 meses cubriendo Strongyloides stercoralis) • Tener un esquema de vacunación completo acorde para la edad • Recibir consejeria en planificación familiar En los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil que reciben tratamiento inmunosupresor no se deben administrar vacunas de virus vivos atenuados.
Fuerte a Favor	19	Se recomienda el uso de Metotrexate oral a dosis semanal de 10 a 20 mg/m^2 de superficie corporal en pacientes con artritis idiopática juvenil con respuesta inadecuada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides sistémicos o locales. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	• El Metotrexate debe ser administrado por vía subcutánea, en pacientes con artritis idiopática juvenil que no responden a la terapia oral o cuando la dosis supere los 15 mg por semana. • La dosis de Metotrexate no debe exceder los 25mg semanales independiente de su vía de administración. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Metotrexate por via oral, este debe ser administrado preferiblemente en monodosis semanal. La administración de este medicamento debe realizar en ayunas o después de 3 horas de la última comida del día. • En los pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Metotrexate, se deben suplementar con ácido fólico a dosis de 1 mg día para disminuir la frecuencia de efectos adversos derivados de la medicación. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Metotrexate, se debe realizar hemograma y transaminasas al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o se evidencia agranulocitosis, anemia o trombocitopenia, en el

		hemograma, el Metotrexate debe ser suspendido.
Fuerte a Favor	20	Se recomienda el uso de Sulfasalazina oral a dosis de 50 mg/kg/día en pacientes con artritis idiopática juvenil activa de curso oligoarticular o poliarticular con respuesta inadecuada a la administración de antiinflamatorios no esteroideos o de glucocorticoides intraarticulares. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de Buena Práctica	☑	• La sulfasalazina se debe iniciar a dosis de 20 a 30 mg/kg/día con ascenso progresivo hasta alcanzar la dosis de 50 mg/kg/día, sin exceder los 2 gr/día. • En los pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Sulfasalazina, se debe realizar hemograma, transaminasas, creatinina y uroanálisis a la semana de inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o agranulocitosis, anemia, neutropenia o leucopenia en el hemograma o bien, alteración en la función renal o hematuria, la Sulfasalazina se debe suspender.
Fuerte en Contra	21	No se recomienda el uso de Azatioprina en pacientes con artritis idiopática juvenil con respuesta inadecuada a los glucocorticoides o a los medicamentos antirreumáticos . **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	22	Se recomienda el uso de Leflunomida como alternativa al Metotrexate en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa cuando no sea factible la administración de Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	• La dosis de Leflunomida se debe ajustar según el peso. En pacientes menores de 20 kg se debe administrar una dosis de carga de 100 mg y continuar a dosis de mantenimiento de 10 mg/día; en pacientes con peso de 20 a 40 kg, se debe administrar una dosis de carga de 100 mg/día por 2 días y continuar a dosis de 10 mg/día. Finalmente, en pacientes con más de 40 kg de peso, se debe administrar una dosis de carga de 100 mg/día por 3 días y continuar a dosis de 20 mg/día. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Leflunomida, se debe realizar hemograma y transaminasas al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de

		referencia para las transaminasas o agranulocitosis, anemia o trombocitopenia en el hemograma, la Leflunomida se debe suspender.
Débil en Contra	23	No se sugiere el uso de Hidroxicloroquina en pacientes con artritis idiopática juvenil clínicamente activa con pobre respuesta al tratamiento con antiinflamatorios. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte en Contra	24	No se recomienda el uso de Penicilamina en pacientes con artritis idiopática juvenil con pobre respuesta al tratamiento con antiinflamatorios. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte en Contra	25	No se recomienda el uso de la Inmunoglobulina Intravenosa para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica refractaria al tratamiento con corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	26	No se sugiere el uso de terapia combinado con dos o mas FARMEs para el tratamiento inicial de los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**.
Débil en Contra	27	No se sugiere el uso de terapia combinada de un FARMEs más un Biológico para el tratamiento inicial de los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (duración de la enfermedad menor a un año). **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	28	Se recomienda el uso intraarticular de Hexacetonide de Triamcinolona a dosis de 1mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular activa con respuesta inadecuada a antiinflamatorios no esteroideos. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	El Hexacetonido de Triamcinolona se puede utilizar como coadyuvante al tratamiento con FARMEs, en los pacientes con artritis idiopática juvenil de curso diferente al oligoarticular.
Fuerte a Favor	29	Se recomienda el uso de prednisolona oral a dosis de 1 a 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con inadecuada respuesta a antiinflamatorios no esteroideos. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	• La prednisolona se debe administrar una vez al día (a menos que haya indicación médica de dosis fraccionada), y preferiblemente en horas de la mañana. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben

		glucocorticoides sistémicos: ○ Se deben suplementar con Calcio y Vitamina D a dosis de 50 a 100 mg/kg/día. ○ Se debe realizar densitometría ósea al sexto mes y luego una vez al año durante el tiempo que reciben los glucocorticoides sistémicos.
Fuerte a Favor	30	Se recomienda el uso de pulsos endovenosos de metilprednisolona a dosis de 20 a 30 mg por kilogramo de peso (dosis máxima de 1 gramo), en niños con artritis idiopática juvenil sistémica severa. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	31	Se sugiere usar terapia de pulsos con metilprednisolona endovenosa a dosis de 20 a 30 mg por kilogramo de peso (dosis máxima de 1 g) en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular con inadecuada respuesta a la terapia tradicional para optimizar la respuesta clínica. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	• Antes de la administración de metilprednisolona en pulsos se debe registrar: la temperatura, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial. • Durante la administración de metilprednisolona en pulsos, se debe: ○ Vigilar la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial cada 15 minutos en la primera hora de infusión. ○ Vigilar la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial cada 30 minutos a partir de la primera hora y hasta el término de la infusión. • Los pulsos endovenosos con metilprednisolona se deben administrar en infusión continua y durante un periodo no inferior a dos horas. • Los efectos colaterales a tener presente con el uso de la metilprednisolona son: arritmia cardiaca, psicosis aguda, convulsiones, hiperglicemia, anafilaxia, hipo o hipertensión, taquicardia, visión borrosa, escalofrío o sabor metálico en boca.
Fuerte en Contra	32	No se recomienda el uso de fisioterapia combinada con hidroterapia en niños con artritis idiopática juvenil tipo oligoarticular o poliarticular activa, para disminuir el dolor o la actividad de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	• Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil sean valorados por Medicina física y Rehabilitación pediátrica.

		• Todos los pacientes con artritis idiopática juvenil deben tener un programa de rehabilitación individualizado y recibir pautas de autocuidado y ahorro articular según el grado de actividad de su enfermedad; realizado por personal conocedor de la patología y encaminado a preservar la función, minimizar el daño y prevenir las complicaciones articulares secundarias a la enfermedad. • Los pacientes con artritis idiopática juvenil deben ser valorados por oftalmologia pediátrica dado el alto riesgo de uveitis asociada.
Fuerte a Favor	33	Se recomienda el uso de terapia psicológica de tipo comportamental y cognitiva en pacientes con artritis idiopática juvenil para disminuir el dolor y la discapacidad. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	34	Se recomienda el ejercicio recreativo en paciente con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Los pacientes con artritis idiopática juvenil activa deben ser aconsejados en contra de realizar deportes de alto impacto

Pregunta 5. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el manejo del dolor en los pacientes con artritis idiopática juvenil?.

Recomendación	No.	Resumen
Punto de Buena Práctica	☑	En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben antiinflamatorios no esteroideos: • Se debe realizar hemograma, creatinina y uroanálisis al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o agranulocitosis, anemia o trombocitopenia en el hemograma o bien, un incremento en los valores de creatinina para la edad o la presencia de hematuria, los antiinflamatorios no esteroideos se debe suspender. • Se debe evitar la administración de anti-inflamatorios no esteroideos en pacientes que se encuentre en estado de deshidratación por el riesgo de causar necrosis tubular aguda. • Se debe evitar la formulación rutinaria y prolongada de inhibidores de bomba de protones para disminuir el riesgo de salmonelosis.
Fuerte a Favor	35	Se recomienda el uso de Ibuprofeno a dosis de 30 a 40 mg/kg/día (máximo 3,2 gr/día) dividida en 3 dosis para el

		manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	36	Se recomienda el uso de Naproxeno a dosis de 10 mg/kg/día (máximo 1 gr/día) 2 veces al día para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	37	Se recomienda el uso de Meloxicam una vez al día a dosis de 0.125 mg/kg (máximo 15 mg/día) para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	38	No se sugiere el uso de Celecoxib para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	39	Se sugiere el uso de Sulindac a dosis de 2 a 6 mg/kg/día con un máximo de 400 mg/día, dividido en dos dosis para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte en Contra	40	No se recomienda el uso de aspirina para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	41	No se sugiere administrar anti-inflamatorios no esteroideos en pacientes con artritis idiopática juvenil, durante el día que reciben el Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte en Contra	42	No se recomienda el uso de terapia combinada para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

Pregunta 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con artritis idiopática juvenil?.

Recomendación	No.	Resumen
Punto de Buena Práctica	☑	• La decisión de inicio de medicamentos biológicos para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, así como su formulación, control y ajustes es responsabilidad exclusiva del Reumatólogo Pediatra. • Los biológicos deben ser suspendidos en pacientes con artritis idiopática juvenil que requieren una intervención quirúrgica programada. • Los biológicos deben ser suspendidos en pacientes con artritis idiopática juvenil que cursen con infección activa.
Fuerte a Favor	43	Se recomienda el uso de Abatacept intravenoso a dosis de

		10 mg/kg (máximo 1 gramo) una vez al mes en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa que presenten intolerancia o inadecuada respuesta a un biológico modificador de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	44	Se recomienda el uso de Adalimumab subcutáneo a dosis de 24 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 14 días (dosis máxima de 40 mg), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa con intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte en Contra	45	No se recomienda el uso de Anakinra en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa que presentan respuesta inadecuada al uso del Metotrexate o glucocorticoides. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	46	Se recomienda adicionar Anakinra subcutánea a dosis de 2 mg/kg/día (dosis máxima de 100 mg/día) para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides orales, Metotrexate o Etanercept. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Débil a Favor	47	Se sugiere adicionar Canakinumab subcutáneo a dosis de 4 mg/kg mensual en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con manifestaciones sistémicas con falla terapéutica al tratamiento con FARMEs. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Débil a Favor	48	Se sugiere adicionar Canakinumab subcutáneo a dosis de 4 mg/kg mensual en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con falla terapéutica al tratamiento con FARMEs y que presenten eventos adversos relacionados con la administración de glucocorticoides orales con el ánimo de suspender o disminuir su administración. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	49	Se recomienda el uso de Etanercept subcutáneo a dosis de 0,8 mg/kg a 1 mg/kg (dosis máxima de 50 mg) una vez a la semana, para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil activa que presenten intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte en Contra	50	No se recomienda el uso de Infliximab en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaron intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate

		Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○
Fuerte a Favor	51	Se recomienda el uso de Rituximab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 4 semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 1 gramo endovenoso cada 15 días por dos dosis (dosis máxima de 2 gramos al mes), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa que han presentado respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides, anti-inflamatorios no esteroideos, FARMEs y a un FARME biológico. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	• Previo a la adminsitración de Rituximab, los pacientes con artritis idiopática juvenil deben ser medicados con analgésico/antipirético, antihistamínico y corticoide endovenoso. • Posterior a la administración de Rituximab, se debe: **a.** Monitorizar los niveles de CD19/CD20 cada 3 meses y hasta la que se alcancen los valores normales para la edad. **b.** Monitorizar los niveles séricos de IgG, IgM, e IgA cada tres meses por dos años o hasta que se alcancen los valores normales para la edad. c. En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Rituximab, se indica la terapia de reemplazo con gammaglobulina en caso de: • Disminución progresiva en los niveles de IgG. • Niveles de IgG menores a dos tercios de lo esperado para la edad. • Presencia de niveles de IgG menores a lo esperado para la edad asociados a sinusitis o el aumento en la frecuencia de infecciones o en presencia de infección grave.
Fuerte a Favor	52	Se recomienda el uso de Tocilizumab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de 12mg/Kg cada dos semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 8mg/Kg cada dos semanas (dosis máxima de 800 mg), en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa con falla terapéutica a FARMEs. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de Buena Práctica	☑	En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Tocilizumab, se debe realizar hemograma, perfil lipídico y transaminasas al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia

		para las transaminasas o bien neutropenia o trombocitopenia en el hemograma o dislipidemia, el Tocilizumab se debe suspender..
Fuerte en Contra	53	No se recomienda el Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas en niños con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**

Pregunta 7. ¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión?.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	54	Se sugiere suspender la administración de Metotrexate como monoterapia en pacientes con artritis idiopática juvenil, posterior a 12 meses de haber alcanzado la remisión clínica. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Fuerte a Favor	55	Se recomienda continuar con el tratamiento por al menos dos años después de alcanzar la remisión clínica en pacientes con artritis idiopática juvenil que por respuesta inadecuada a la terapia convencional requirieron tratamiento de segunda línea con FARMEs biológicos. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**

PRIORIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA GPC PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

RECOMENDACIONES CLAVE PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

1. Se recomienda el uso de Metotrexate oral a dosis semanal de 10 a 20 mg/m2 de superficie corporal en pacientes con artritis idiopática juvenil con respuesta inadecuada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides sistémicos o locales.

2. Se recomienda el uso de Leflunomida como alternativa al Metotrexate en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa cuando no sea factible la administración de Metotrexate.

3. Se recomienda el uso intraarticular de Hexacetonide de Triamcinolona a dosis de 1mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular activa con respuesta inadecuada a antiinflamatorios no esteroideos.

4. Se recomienda el uso de Abatacept Intravenosos a dosis de 10 mg/kg (máximo 1 gramo) una vez al mes en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa que presenten intolerancia o inadecuada respuesta a un biológico modificador de la enfermedad.

5. Se recomienda el uso de Adalimumab subcutáneo a dosis de 24 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 14 días (dosis máxima de 40 mg), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa con intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate.

6. Se recomienda adicionar Anakinra subcutánea a dosis de 2 mg/kg/día (dosis máxima de 100 mg/día) para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides orales, Metotrexate o Etanercept.

7. Se sugiere adicionar Canakinumab subcutáneo a dosis de 4 mg/kg mensual en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con manifestaciones sistémicas con falla terapéutica al tratamiento con FARMEs.

8. Se recomienda el uso de Etanercept subcutáneo a dosis de 0,8 mg/kg a 1 mg/kg (dosis máxima de 50 mg) una vez a la semana, para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil activa que presenten intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate.

9. Se recomienda el uso de Rituximab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de

375 mg/m2 de superficie corporal semanal por 4 semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 1 gramo endovenoso cada 15 días por dos dosis (dosis máxima de 2 gramos al mes), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa sistémica, poliarticular u oligoarticular que han presentaron respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides, anti-inflamatorios no esteroideos, FARMEs y a un FARME biológico

10. Se recomienda el uso de Tocilizumab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de 12mg/Kg cada dos semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 8mg/Kg cada dos semanas (dosis máxima de 800 mg), en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa con falla terapéutica

Para lograr que esta GPC sea efectiva, el GDG realizó con la ayuda del equipo de implementación un documento con los planes y las estrategias específicas para la diseminación e implementación de la guía el cual puede ser consultado en el anexo del presente documento. También se construyeron materiales adicionales tales como: un documento resumen (guía corta), herramientas educativas (guía de pacientes) y de soporte clínico (anexos clínicos y flujogramas). Dicho material adicional puede ser consultado en la página web del ente gestor (Ministerio de salud y Protección Social, Colombia).

GLOSARIO

AIJ: Artritis idiopática juvenil. Enfermedad reumática crónica mas frecuente en la infancia. Antes denominada artritis reumatoide juvenil en Norte América y artritis crónica juvenil en Europa.

AIJ sistémica grave: artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, que se presenta con complicaciones que potencialmente amenazan la vida del paciente y requieren una intervención terapéutica inmediata (ej: síndrome de activación macrofágica, pericarditis con signos de taponamiento).

Anticuerpos antinucleares: (ANA, por sus siglas en inglés antibodies antinuclear). Auto-anticuerpos dirigidos contra varios antígenos nucleares, incluyendo ADN, ARN.

Artropatía: término aplicado a una enfermedad que afecta las articulaciones y puede ser inflamatorio, metabólica, neurogénica entre otras.

Anticuerpos anticitrulina: (anti-CCP). Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados. Son auto-anticuerpos dirigidos contra proteínas propias, en las cuales existe una modificación de la arginina a citrulina, por la acción de la enzima peptidil arginina desaminidasa. Se pueden encontrar positivos en pacientes con AIJ poliarticular FR positivo.

CCL5: citoquina quimiotáctica o quimiocina, también conocida como RANTES. Tiene actividad sobre linfocitos T, eosinófilos y basófilos, participando en el reclutamiento leucocitario a sitios inflamatorios.

CD4: (del inglés *cluster of differentiation*). Es una molécula marcadora de la superficie celular, perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, restringida a los LT que interactúan con moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, además de monocitos, macrófagos y algunos timocitos. Es un correceptor de señalización y adhesión celular.

CD8: Es una molécula marcadora de la superficie celular, restringida a los LT que interactúan con moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad y algunos timocitos. Es un correceptor de señalización y adhesión celular.

CD19/CD20: Es una molécula marcadora de la superficie celular, perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, restringida a los linfocitos B. Participa en la activación de los linfocitos B.

Entesitis: dolor o inflamación en el sitio de inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia al hueso.

Epítope: es la porción específica de un antígeno macromolecular, al cual se une un anticuerpo. En caso de antígenos proteícos reconocidos por los linfocitos T, un epítope

es la porción que se une a la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad, para ser reconocido por el receptor del linfocito T.

Factor reumatoide: (FR). Auto-anticuerpos de tipo IgM, dirigidos contra la porción Fc de la inmunoglobulina G. Se encuentran positivos en pacientes pediátricos con AIJ subtipo poliarticular FR positivo y hacen parte de los criterios de clasificación.

Falla terapéutica: Falta de respuesta clínica y paraclínica de la enfermedad, a un fármaco determinado. Se define como la falla para alcanzar una mejoría mayor o igual al 30% en tres de los seis parámetros del conjunto de variables determinadas por el Colegio Americano de Reumatología, con mejoría mayor o igual al 30% en no más de una variable.

FARME: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad o FARMEs. Tambien conocido como FARME (*Disease Modifying Antirheumatic Drug*). Comprende el grupo de medicamentos que tienen la capacidad de modificar el curso de la enfermedad. Se consideran actualmente como FARME-biológico (ej: anti-TNF, rituximab) o no biológico (ej: metotrexate, leflunomida).

Ferritina: es la principal proteína almacenadora de hierro, distribuida principalmente en hígado, bazo, mucosa intestinal y médula ósea. Hace parte de los reactantes de fase aguda. Los niveles de ferritina sérica muy elevados, se relacionan con la presencia de enfermedades inflamatorias sistémicas como la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico y el síndrome de activación macrofágica.

HLA: moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad expresados en la superficie de las células humanas. Estas moléculas participan en el reconocimiento de las células propias e interactúan con células y moléculas del sistema inmune.

ILAR: Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (por sus siglas en inglés: *International League of Associations for Rheumatology*).

PCR: Proteína C Reactiva. Es una proteína plasmática, considerada un reactante de fase aguda, que se incrementa durante los procesos inflamatorios o después de una lesión tisular. Su procesamiento se puede realizar a través de nefelometría láser, una prueba definida como cuantitativa de alta precisión (o alta sensibilidad).

pGALS: (por sus siglas en inglés: *pediatric GAIT, ARMS, LEGS AND SPINE*). Es una herramienta de evaluación rápida del sistema músculo esquelético en población pediátrica. Incluye la evaluación de marcha, brazos, piernas y columna

Remisión: es la ausencia de síntomas y signos de enfermedad activa articular o sistémica. Se considera una remisión en tratamiento o farmacológica, cuando el paciente completa 6 meses de inactividad de la enfermedad, estando bajo tratamiento específico para esta y remisión clínica (en ausencia de tratamiento), que se establece

al completar 12 meses de enfermedad inactiva, sin recibir fármacos específicos para la enfermedad.

Recaída: aparición de síntomas o signos de actividad de la enfermedad (ej: artritis, serositis, fiebre, entesitis), luego de estar en ausencia de esta. Puede aparecer al estar recibiendo o no tratamiento específico para la enfermedad.

RMN: resonancia magnética nuclear. Técnica de imaginología.

Sinovitis: Inflamación de la membrana sinovial, que puede ser aguda o crónica. Suele ser dolorosa, en particular con los movimientos y se acompaña de líquido articular.

Uveítis: inflamación de la úvea, lámina intermedia del ojo ubicada entre la esclerótica y la retina. Es una estructura muy vascularizada y está conformada por el iris, cuerpo ciliar y coroides. Se puede presentar en pacientes con AIJ, especialmente niñas, menores a 6 años de edad con anticuerpos antinucleares positivos.

Valoración global de la enfermedad: evaluación subjetiva, realizada por el paciente, cuidadores o personal de salud, con respecto al estado global de la enfermedad. Se consideran parámetros clínicos y paraclínicos de actividad de la enfermedad, habilidad funcional, desempeño social y escolar.

VAS: (del inglés *visual analogue scale*). Escala visual análoga. Instrumento utilizado para medir de forma objetiva la presencia de un síntoma (ej: dolor) o el estado global de una enfermedad, generalmente desarrolladas y validadas por grupos de expertos. Puede ser aplicada a paciente, cuidadores o personal de salud.

VSG: velocidad de sedimentación globular. Es una prueba diagnóstica de laboratorio, que mide la velocidad con la que se sedimentan los glóbulos rojos, de una muestra de plasma, en un determinado tiempo. En los procesos inflamatorios existe un aumento de la VSG.

REFERENCIAS

1. Weiss JE, I.N. Juvenile Idiopatic Arthritis. Rheum Dis Clin Am. Vol. 33. 2007. 441-470.
2. Ravelli, A, and Martini A., Juvenile idiopathic arthritis. Lancet, 2007. 369(9563): p. 767-78.
3. Soriano, ER, et al., Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. Rheumatology, 2008. 47(7): p. 1097-1099.
4. Cardiel, MH. and Rojas-Serrano J., Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. Clin Exp Rheumatol, 2002. 20(5): p. 617-24.
5. Silman AJ, H.M., ed. Epidemiology of the rheumatic diseases. 2nd ed. 2001, Oxford University Press: Oxford.
6. Caballero-Uribe, CV ed. Retos para el diagnóstico y tratamiento de la Artritis reumatoide en America Latina. 2006, Ediciones Uninorte.
7. Feldmann M, B.F., Maini RN, Rheumatoid arthritis. . Cell, 1996. 85: p. 307-10.
8. Maini, R., et al., Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor ? monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. The Lancet, 1999. 354(9194): p. 1932-1939.
9. Lipsky, PEP, et al., Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med, 2000. 343(22): p. 1594-602.
10. Ravindran, V., Rachapalli S, and Choy EH., Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Rheumatology, 2009. 48(7): p. 807-811.
11. Wittkowski, H, et al., Effects of intra-articular corticosteroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 2007. 66(8): p. 1020-1025

12. Stockl, KM, et al., Outcomes of a rheumatoid arthritis disease therapy management program focusing on medication adherence. J Manag Care Pharm, 2010. 16(8): p. 593-604.
13. Baillet, A, et al., A dynamic exercise programme to improve patients' disability in rheumatoid arthritis: a prospective randomized controlled trial. Rheumatology, 2009. 48(4): p. 410-415.
14. Korpela, M, et al., Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: Five-year experience from the FIN-RACo study. Arthritis & Rheumatism, 2004. 50(7): p. 2072-2081.
15. Giles, JT, et al., Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: Impact of appendicular fat and lean tissue mass. Arthritis Care & Research, 2008. 59(10): p. 1407-1415.
16. Nyhäll-Wåhlin, BM. et al., High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. Rheumatology, 2009. 48(4): p. 416-420.
17. Macedo, AM, et al., Functional and work outcomes improve in patients with rheumatoid arthritis who receive targeted, comprehensive occupational therapy. Arthritis Care & Research, 2009. 61(11): p. 1522-1530.
18. Rantalaiho, V., et al., Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. Arthritis Research & Therapy, 2010. 12(3): p. R122.
19. Nell, VPK, et al., Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology, 2004. 43(7): p. 906-914.
20. Lloyd, S, et al., The effectiveness of anti-TNF therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology, 2010. 49(12): p. 2313-2321

21. Visvanathan, S, et al., Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. Arthritis Research & Therapy, 2010. 12(6): p. R211
22. Graudal, N. and Jürgens G., Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. Arthritis & Rheumatism, 2010. 62(10): p. 2852-2863.
23. Aaltonen, KJ, et al., Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. PLoS ONE, 2012. 7(1): p. e30275.
24. Smolen, JS, et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010. 69(6): p. 964-975.
25. Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil México; Secretaría de Salud, 2010.
26. Ministerio de Salud Chile. Guía clínica Artritis Idiopática Juvenil / Artritis Reumatoide Juvenil. Santiago: minsal, 2010.
27. Dueckers G. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis.Clin Immunol. 2012;142:176-93

Capitulo 2. METODOLOGIA

COMPOSICIÓN DEL GRUPO

El grupo contó con la participación de expertos temáticos en reumatología pediátrica, reumatología, medicina interna, pediatría, radiología, rehabilitación, medicina general, enfermería, terapia física, química farmacéutica, comunicaciones, salud pública y diseño de políticas. Así mismo, también hicieron parte de este proceso expertos pertenecientes a otras áreas del conocimiento como epidemiología clínica, economía de la salud, estadística, investigación cualitativa y en búsquedas de la literatura médica, quienes contribuyeron con la identificación, evaluación y síntesis de la evidencia que sirvió de sustrato para la formulación de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica. El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) también recibió apoyo por parte de los representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social) y del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) quienes brindaron acompañamiento a lo largo de este proceso.

Al momento de la socialización de los alcances y objetivos, selección de las preguntas, priorización de los desenlaces y durante la generación de las recomendaciones, el grupo contó con la participación de los representantes de los pacientes y cuidadores quienes brindaron su perspectiva. No se vincularon pacientes al interior del GDG dado que habitualmente los pacientes que padecen la condición de interés o bien las agremiaciones que los reúnen, tienen algún tipo de contacto con la industria farmacéutica. Hecho que el grupo desarrollador consideró un conflicto de interés insalvable para su participación al interior de GDG.

Finalmente, mediante la conformación de una base de datos de instituciones, organizaciones y grupos de interés, se identificaron otros actores interesados quienes fueron invitados a participar en los momentos de decisión para recibir su retroalimentación. Se contó con la participación de las siguientes instituciones:

- Ministerio de Salud y Protección Social
- Instituto Nacional de Salud
- Secretaría Distrital de Salud
- Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral -ACEMI
- Federación Médica Colombiana
- Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
- Asociación Colombiana de Reumatología
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- Asociación colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Sociedad Colombiana de Pediatría
- Sociedad Colombiana de Medicina Familiar
- Médicos Generales Colombianos
- Asociación Colombiana de Fisioterapia -ASCOFI
- Asociación Colombiana del Dolor
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo
- Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación –AFIDRO
- Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático
- Academia Nacional de Medicina

El Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual apoyó al GDG en la búsqueda sistemática de la literatura, en la consecución de los artículos de estudios primarios y en la organización de las reuniones de consenso y de socialización.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Al momento de presentar la postulación a la Convocatoria 563 de 2012 por medio de la cual se seleccionó al GDG, se dejó por escrito y de antemano constancia de los potenciales conflictos de interés de los participantes (miembros del GDG) para su desarrollo. Este documento fue elaborado y firmado por parte de cada uno de los

participantes y fue entregado al momento de iniciar el proceso de concurso de méritos, con el ánimo que las acciones de sus miembros fuera un proceso transparente.

Una vez se presentaron los resultados de la Convocatoria, se dio inicio al proceso de manera formal y el líder de la guía y su equipo, suscribieron el documento de Declaración de Conflicto de Interés para analizar la existencia de cualquier tipo interés de índole: económico personal, económico no personal, no económico personal o económico personal de un familiar. Posteriormente se realizó una reunión de consenso por parte del GDG en donde se estudió por parte de todos los miembros y de forma independiente, la declaración de todos los integrantes el equipo.

Finalmente, se decidió la participación por consenso, de todas las personas en esta condición. No se documento duda para la inclusión de algún candidato y en caso de haber existido esta hubiese sido resuelta mediante la consulta con un número plural de miembros del GDG. Los documentos de declaración de conflictos de interés fueron publicados en página web de la Alianza CINETS.

DEFINICIÓN DE LOS ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Con el ánimo de servir de apoyo a los profesionales de la salud adscritos a los diferentes niveles de atención y enfocados en brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia, los alcances y objetivos de la guía de práctica clínica fueron definidos mediante consenso entre el ente gestor y el GDG.

En primera instancia el GDG, mediante una revisión de literatura redactó un documento que contenía los temas y subtemas, los objetivos, los antecedentes y la justificación para generar esta guía de práctica clínica (GPC), considerando la heterogeneidad en la práctica médica, la disponibilidad de nueva evidencia, la existencia de nuevas opciones terapéuticas, la existencia de problemas de calidad en la práctica y los costos derivados de la atención en salud de la patología objeto de la

guía. También se definieron los tópicos abordados y no abordados, la población objeto y blanco de la guía y los aspectos clínicos centrales de la guía.

En reunión sostenida con representantes de cada una de las áreas del Ministerio y del IETS, se presentó el documento y se discutió su contenido definiendo a través de consenso no formal los alcances y objetivos, los tópicos abordados y no abordados, la población objeto y blanco al igual que los aspectos clínicos centrales de la guía en cumplimiento con los lineamiento de la Guía Metodológica[2]. Una vez estructurado el nuevo documento que incorporaba las recomendaciones y las modificaciones sugueridas por el ente gestor, el documento fue publicado en la página web de la Alianza CINETS durante 30 días, con el ánimo de recibir comentarios y sugerencias por parte de los actores interesados.

Los comentarios y sugerencias recibidas, fueron analizadas e incorporadas por el GDG, siguiendo una metodología sistemática y rigurosa[2]; para tal fin, el GDG contó con el apoyo de expertos en investigación cualitativa y en comunicación y medios. De esta forma, se realizaron las modificaciones pertinentes y se consolidó el documento que definió finalmente los alcances y objetivos de la Guía.

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y ECONÓMICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Una vez definidos los alcances y los objetivos de la guía de práctica clínica, el GDG revisó los algoritmos de manejo sugeridos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR)[1] y por parte de otras entidades de reconocida experiencia en el tema, cuya publicación fuera reciente y que implementaran los preceptos de la medicina basada en la evidencia (Guías de Práctica Clínica). La revisión de los procesos que conforman la atención clínica de los pacientes con artritis idiopática juvenil también sirvió como herramienta para identificar los problemas existentes en la prestación de los servicios por parte de los profesionales de la salud.

De esta forma se identificó la existencia de una variabilidad injustificada y la carencia de un manejo escalonado y racional de la entidad, lo que sirvió de sustrato para la formulación de las preguntas preliminares (genéricas) para ser incluidas en la guía de práctica clínica. Es necesario anotar que la priorización y selección de las preguntas también se centró en aquellas que tuvieran la mayor evidencia disponible, fueran factibles de desarrollar e implicaran la mayor morbilidad, mortalidad y el mayor impacto sobre la calidad de vida de la población objeto de la guía. Con base en esto y fundamentados en la experiencia clínica, el GDG formuló las preguntas clínicas y económicas.

Ulteriormente, las preguntas genéricas fueron convertidas a preguntas específicas mediante su estructuración en formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces) acorde a lo sugerido por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral del Ministerio de Salud y Protección Social[2] sin dejar de tener en cuenta la categoría a la cuál correspondía la pregunta y los tipos de estudios de preferencia a elegir como fuente de evidencia para dar solución a las preguntas planteadas. El componente "Tiempo" no fue considerado para el desarrollo de las preguntas PICO dado que la guía incluirá a todos los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil independiente de la temporalidad de la enfermedad.

Como parte final del proceso que dio origen a la selección de las preguntas, el grupo de Evaluaciones Económicas en conjunto con los expertos clínicos de la guía realizaron un ejercicio de apreciación y priorización que conllevó a definir las preguntas económicas susceptibles de ser abordadas por la guía de práctica clínica. La selección y priorización de las preguntas preliminares tuvo en cuenta[2]:

- *La relevancia de la evaluación económica*
- *La necesidad de evaluación económica* (Diferencias apreciables en los costos y en la efectividad entre las alternativas consideradas, evidencia de alta calidad sobre la efectividad de las alternativas consideradas, y si alguna de las alternativas no se encuentra incluida en el POS)

El listado final de las preguntas que contemplan el consumo de recursos "R" se definió por medio de un proceso de consenso no formal al interior del GDG y se terminó de ajustar posterior a la búsqueda y evaluación de las guía de práctica clínica existentes. Finalmente, se procedió a la formulación estructurada de las potenciales preguntas de evaluación económica según los criterios PICO + R.

El documento preliminar que contenia el listado de preguntas clínicas y económicas fue presentado y consertado con el ente gestor a través de consenso no formal, consolidando de esta forma el listado de preguntas a ser incluidas en la guía de práctica clínica. Posteriormente al momento de la socialización, las preguntas generales y específicas fueron presentadas a los asistentes con el ánimo de obtener comentarios y sugerencias, así como para incluir la perspectiva de los participantes. Las preguntas también estuvieron disponibles por un lapso de 30 días en la página web de la Alianza CINETS. Al finalizar este proceso, se generó un listado de preguntas clínicas y económicas clasificadas de acuerdo con los diferentes pasos de manejo para el problema clínico, configurando la estructura general para el contenido de la guía.

Los comentarios y sugerencias recibidas, fueron analizadas e incorporadas por el GDG y el ente gestor siguiendo una metodología sistemática y rigurosa[2]; para tal fin, el GDG contó con el apoyo de expertos en investigación cualitativa y en comunicación y medios. De esta forma, se incorporaron las modificaciones pertinentes y se consolidó el documento que definió las preguntas clínicas y económicas de la guía de práctica clínica.

IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE LOS DESENLACES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Para identificar los desenlaces más relevantes a incluir al interior de la guía de práctica clínica, el grupo desarrollador de la guía efectuó una búsqueda en la literatura para identificar el conjunto de desenlaces críticos para los pacientes, los clínicos y

aquellos sustitutos para cada una de las actividades, procedimientos e intervenciones de detección temprana, diagnóstico y tratamiento. Una vez identificados, se elaboró un listado de los desenlaces susceptibles de evaluación para cada una de las preguntas teniendo especial atención en considerar no solamente los desenlaces favorables sino también aquellos que reflejan los riesgos y efectos adversos de las intervenciones, los costos y demás consideraciones económicas propias del tema en estudio[3,4].

Cada desenlace fue clasificado como crítico, importante no crítico y no importante para los pacientes con base a una escala de 9 unidades sugerida por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral del Ministerio de Salud y Protección Social[2] y propuesta por el grupo GRADE[3,4]. Para facilitar la evaluación de este aspecto se creó una plantilla de calificación la cual fue distribuida por medios electrónicos a todos los miembros del GDG y demás expertos temáticos para su calificación de forma independiente. El listado de los desenlaces también estuvo disponible por 30 días en la página del la Alianza CINETS con el objetivo de captar y conocer la perspectiva de los pacientes y demás actores interesados en la guía. Los diferentes desenlaces fueron clasificados en concordancia a la escala que se presenta a continuación:

Tabla 1 Jerarquía de los desenlaces de acuerdo con la importancia para los pacientes[3,4]

NO IMPORTANTE			IMPORTANTE NO CRÍTICO			CRÍTICO		
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**

Al final se examinaron los puntajes mediante el cálculo de su media para posteriormente en consenso no formal se proceder a clasificarlos e identificar aquellos críticos e importantes no críticos para tenerlos en cuenta durante el análisis y la toma de decisiones[3,4].

DESARRROLLO O ADAPTACIÓN DE UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA

Una vez formuladas las preguntas clínicas, el GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica orientada a identificar las guías nacionales e internacionales disponibles, con el ánimo de definir la necesidad de desarrollar de *novo* o bien la pertinencia de adaptar alguna de las guía de práctica clínica existentes. Para ello y siguiendo los lineamientos propuestos por el manual del Ministerio de Salud y Protección Social[2], se implementó la siguiente metodología:

BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

El Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual realizó una búsqueda sistemática de la literatura, orientada a identificar las guías de práctica clínica nacionales e internacionales disponibles. Durante el escrutinio de la evidencia, se emplearon técnicas altamente sensibles[9], buscando identificar el cuerpo de la evidencia (guías de práctica clínica) referente a la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. La búsqueda se realizó en once bases de datos electrónicas pertenecientes a entidades desarrolladoras de Guías, repositorios electrónicos de guías de práctica clínica y motores de búsqueda no especializados. La descripción detallada de las estrategias de búsqueda implementadas al interior de cada base de datos, se presenta en las tablas de resumen en los anexos del presente documento.

REVISIÓN DE TÍTULOS Y SELECCIÓN DE GUÍAS ELEGIBLES PARA EVALUACIÓN DE CALIDAD.

El conjunto de guías de práctica clínica recuperadas mediante la estrategia de búsqueda, fue evaluado por parte de dos miembros del GDG con el ánimo de excluir aquellas guías claramente no relevantes. Para tal fin, se consideraron como criterios de selección de los alcances y objetivos, y la fecha de publicación y/o última actualización. Se conservaron aquellas guías de práctica clínica que hubiesen sido publicadas y/o actualizadas durante los tres últimos años y cuyos alcances y objetivos fueran similares a los propuestos para cada una de las guías.

El resultado preliminar de este proceso, fue validado de apariencia por parte de cada equipo y los resultados se presentan consolidados en los anexos del presente documento .

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA Y DE LA IMPLEMENTABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA ELEGIBLES.

Una vez detectadas las guías elegibles, se realizó la evaluación de su calidad a través de la aplicación del Instrumento AGREE II[5]. Cada guía fue revisada de manera independiente por dos expertos previamente entrenados en el uso de la herramienta quienes puntuaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios del instrumento. La calificación final se obtuvo mediante un proceso de estandarización de los puntajes de ambos evaluadores, de acuerdo a lo estipulado por la Colaboración AGREE (www.agreetrust.org)[5]. Una vez estandarizados los puntajes de los 6 dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía, el cual también fue estandarizado.

Siguiendo las recomendaciones de otros GDG internacionales, también se inspeccionó para cada guía el nivel de discrepancia al interior de cada dominio con el fin de identificar aquellos que necesitaban ser revisados y que sirvieron de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. Se presentó al grupo desarrollador de la guía y al panel de expertos temáticos y metodólogos, las guías seleccionadas al igual que aquellas excluidas hasta este punto del proceso. Se conservaron aquellas guías que fueran recomendadas por parte de ambos evaluadores y que tuviesen un puntaje AGREE II[5] superior al 60% en el dominio de rigor metodológico. Las guías excluidas fueron revisadas de nuevo por parte de los expertos temáticos para determinar si era necesario recuperar alguna de ellas, en virtud de otros méritos (excelente formato o la presencia de preguntas clínicas no consideradas en guías de mayor calidad). No existió discrepancia en la

selección de las guías y en caso de haber existido, este hubiese sido resuelto por consenso no formal.

EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTABILIDAD DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA ELEGIBLES.

Para evaluar la aplicabilidad de las recomendaciones emitidas en las Guías elegibles, se aplicó el instrumento de Evaluación de implementabilidad de Guías (GLIA)[6]. Para tal fin, se procedió a identificar y a evaluar una de las recomendaciones clave pertenecientes al tópico de tratamiento para cada una de las guías elegibles, siempre y cuando esta contara una aceptable validez interna[5]. Por consiguiente sólo fueron analizadas la recomendación emanadas de aquellas guías cuyo puntaje hubiese sido al menos de un 60% durante la evaluación ponderada para el dominio de rigor metodológico de instrumento AGREE II[5].

La información obtenida a través de la aplicación de este instrumento (GLIA)[6] sirvió de sustrato al momento de tomar la decisión por parte del grupo de expertos temáticos y metodólogos de optar por el proceso de adaptación o bien, proceder al desarrollo *de novo*.

DECISIÓN DE ADAPTACIÓN O DESARROLLO *DE NOVO.*

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de la guía con el fin de determinar si era factible el proceso de adaptación o por el contrario era necesario el desarrollo *de novo*. Para ello, el GDG consolidó las actividades realizadas, creando una matriz de decisión la cual contempló los siguientes aspectos:

- *Actualidad:* Disponibilidad de las fechas y estrategias de búsqueda a partir de las cuales se emitieron las recomendaciones al interior de cada guía de práctica clínica elegible.
- *Calidad:* Evaluación estandarizada del dominio metodológico establecido por el instrumento AGREE II[5].

- *Consistencia de los alcances y objetivos:* Evaluación de consistencia y similitud de los alcances y objetivos establecidos por la guía de práctica clínica elegible y aquellos estipulados por el GDG.
- *Contenido de la Guía:* Resumen de las preguntas incluidas en la guía de práctica clínica elegible y que potencialmente podrían ser adaptadas para la guía de práctica clínica propuesta.
- *Aplicabilidad:* Recomendación final acerca de la implementabilidad de la guía de práctica clínica elegible, obtenida mediante la aplicación del instrumento GLIA[6].

Al revisar la evaluación de calidad para las guías de Artritis Idiopática Juvenil, se documentó que ninguna de las cuatro guías sometidas a evaluación, obtuvo un puntaje AGREE II[5] superior al 60% en el dominio de rigor metodológico; por ende y en concordancia con lo expuesto las guías excluidas fueron revisadas de nuevo por parte de los expertos temáticos para determinar si era necesario recuperar alguna de ellas en virtud algún otro mérito. Mediante consenso no formal, el panel de expertos temáticos solicitó la revisión de la guía del Colegio Americano de Reumatología y del Instituto Mexicano del Seguro Social[7], motivo por el cual se construyó la matriz de decisiones para ambas guías pese a que ninguna de las dos obtuvo un puntaje AGREE II[5] superior al 60% en el dominio de rigor metodológico.

Tabla 2 Resumen de Decisiones

Grupo Desarrollador	Concordancia con los alcance y objetivos de la guia de práctica clínica	Responde preguntas relevantes de la guia de práctica clínica	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Implementa	Decisión del GDG
GUÍA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL							
American College of Rheumatology	PARCIAL	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	SI	**DESARROLLO DE NOVO**

Grupo Desarrollador	Concordancia con los alcance y objetivos de la guia de práctica clínica	Responde preguntas relevantes de la guia de práctica clínica	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Implementa	Decisión del GDG
Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica	PARCIAL	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	SI	NO	SI	

Como principal resultado de esta etapa del proceso, el GDG (en mutuo acuerdo con el grupo de expertos temáticos y metodólogos de este componente) determinó desarrollar de *novo* esta guía de práctica clínica en virtud de la concordancia parcial con los alcances y objetivos, la limitada afinidad con las preguntas relevantes para la guía, la inadecuada calidad y la pobre evidencia de las guía de práctica clínica encontradas.

PROCESO DE DESARROLLO DE NOVO

Con el objeto de proporcionar evidencia confiable que soportara la toma de decisiones en salud, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para cada una de las preguntas de la guía de práctica clínica, siguiendo los lineamiento propuestos por la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social[2].

Inicialmente se llevó a cabo la búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE y LILACS. En esta fase, se contó con el apoyo del Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual y de la documentalista de la guía para la obtención de todos los términos de búsqueda relacionados con cada una de las preguntas de la guía de práctica clínica. Se utilizaron filtros sensibles[8] para identificar revisiones sistemáticas sin restricción de lenguaje o de rango de fecha de búsqueda.

Posteriormente y con el ánimo de identificar los estudios relevantes para resolver las preguntas formuladas, se realizó la lectura de títulos, resúmenes y de artículos en texto completo (en caso de haber sido necesario) por parte de dos evaluadores de forma independiente siendo uno de ellos un experto metodológico y el otro un experto temático quienes aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión (características de la población diana y tipo de estudio). En caso de discrepancia con respecto a la inclusión potencial en uno de los artículos identificados, los evaluadores resolvieron el desacuerdo mediante consenso.

Al término de este proceso para cada una de las preguntas y sus respectivas búsquedas sistemáticas, se construyó un flujograma informando las referencias potenciales identificadas, el número de referencias excluidas, el motivo por el cual fueron excluidas, las referencias revisadas en texto completo y finalmente, los artículos que fueron seleccionados para evaluación y síntesis de la evidencia. Los diferentes flujogramas para cada uno de las preguntas pueden ser consultados en el anexo del presente documento.

La calidad de las revisiones sistemáticas obtenidas fue evaluada con el instrumento AMSTAR[9], el cuál fue reportado y considerado como de buena calidad si este fue superior a 7 de 11 puntos. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia con ayuda del programa GRADEpro Versión 3.6 y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE (Alta, Moderada, Baja y Muy baja)[3,4].

Para alcanzar la transparencia y simplicidad, el sistema GRADE califica la calidad de evidencia en uno de cuatro niveles: Alto ⊕⊕⊕⊕, Moderado ⊕⊕⊕○, Bajo ⊕⊕○○ y Muy bajo ⊕○○○[3]. La evidencia basada en ensayos clínicos controlados comienza en calidad de la evidencia alta, pero nuestra confianza en la evidencia puede disminuir por muchas razones incluyendo[3,4]:

- Limitaciones del estudio (riesgo de sesgos)
- Inconsistencia en los resultados
- Aplicabilidad de la evidencia
- La precisión de los resultados
- El sesgo de publicación.

Pese a que los estudios observacionales (por ejemplo, estudios de cohorte o estudios de casos y controles) comienza en el rango de "Baja calidad" de la evidencia, esta se puede incrementar si la magnitud del efecto de la intervención es sustancial, si existe una clara relación dosis respuesta o si todos los sesgos plausibles podrian haber disminuido la magnitud del efecto de la intervención[3,4].

Por otra parte, la metodología GRADE ofrece dos grados de recomendación: "Fuerte" y "Débil"[3]. Cuando los efectos deseables de una intervención claramente sobrepasan los efectos indeseables o claramente no, el panel de la guía emitió una recomendación "Fuerte"[3,4]. Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención fueron menos claros ya sea a causa de: la calidad de la evidencia, de la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, de la incertidumbre acerca de que tanto la intervención representa un amplio consumo de recursos o bien, a causa de que la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables se encuentran muy cercanamente balanceados, el panel de la guía emitió una recomendación "Débil[3,4]".

Para aquellas preguntas en las que no se contó con revisiones sistemáticas, se realizó una búsqueda de estudios primarios partiendo de ensayos clínicos controlados, seguidos por estudios de cohorte, casos y controles y estudios descriptivos. Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE y LILACS sin restricción de lenguaje o de rango de fecha de búsqueda. Una vez surtidos el procedimiento previamente descrito para la selección de la literatura, los artículos recuperados también fueron evaluados por medio de las herramientas GRADE[3,4] en concordancia con el diseño del estudio, realizando los perfiles de evidencia y estableciendo la calidad de la evidencia a través de esta misma aproximación. Se construyeron tablas de evidencia para presentar de forma resumida las características de calidad de los estudios

incluidos [3,4] y estas pueden ser consultadas en el anexo del presente documento.

Todas las búsquedas fueron diseñadas por parte de los miembros del GDG en colaboración con el grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual utilizando palabras en lenguaje natural, términos MESH, conectores y filtros[9]. Las diferentes búsqueda utilizadas pueden ser consultadas en el anexo del presente documento.

FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Posterior a la elaboración de los respectivos perfiles de evidencia para cada uno de los estudios considerados como relevantes y que daban respuesta a las preguntas planteadas en la guía, se procedió a construir la síntesis de la evidencia con el ánimo de generar el insumo necesario para la elaboración de las recomendaciones.

La síntesis de la evidencia y sus perfiles fueron presentados en el consenso de expertos con el fin de generar las recomendaciones de la guía de práctica clínica[2]. El grupo de trabajo que participó en el consenso, también contó con el concurso de profesionales adscritos a diferentes áreas del conocimiento tales como epidemiólogos clínicos, estadísticos, expertos en investigación cualitativa, representante de pacientes, economistas y expertos en comunicaciones.

Para elaborar y generar la fortaleza y dirección de las recomendaciones, se utilizó la metodología GRADE[3,4] que considera la calidad de la evidencia, el balance riesgo-beneficio, los costos y las preferencias de los pacientes; aspectos que fueron discutidos por los participantes al interior de mesas de trabajo y presentados en plenaria para la construcción de las recomendaciones finales. También se formularon puntos de buena práctica clínica para las situaciones en las que no sería razonable evaluar alguna alternativa diferente a dicha práctica.
La metodología GRADE ofrece dos grados de recomendación: “Fuerte” y “Débil”[3]. Cuando los efectos deseables de una intervención claramente sobrepasan los efectos indeseables o claramente no, el panel de la guía emitió una recomendación “Fuerte”[3,4].

Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención fueron menos claros ya sea a causa de: la calidad de la evidencia, de la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, de la incertidumbre acerca de que tanto la intervención representa un amplio consumo de recursos o bien, a causa de que la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables se encuentran muy cercanamente balanceados, el panel de la guía emitió una recomendación "Débil[3,4]".

Así mismo, para aquellas recomendaciones en las cuales no se llegó a consenso por parte del panel de trabajo, se procedió a realizar una votación usando la escala propuesta por la metodología GRADE[3,4] así:

Fuerza de la recomendación	**Fuerte a favor**	**Débil a favor**	**Sin Fuerza o Incierta**	**Débil en contra**	**Fuerte en contra**
Opinión personal del balance entre efectos deseables e indeseables de una intervención	Los efectos deseables claramente superan a los efectos indeseables	Los efectos deseables PROABLEMENTE superan a los efectos indeseables	Efectos claramente balanceados o balance incierto	Las consecuencias indeseables PROBABLEMENTE superan a los efectos deseables	Los efectos indeseables claramente superan los efectos indeseables
Recomendación	Recomendamos implementar la intervención	Sugerimos implementar la intervención	No hay recomendación específica	Recomendamos no implementar la intervención	Recomendamos no implementar la intervención

Finalmente se verificó que el panel estuviera de acuerdo con la recomendación sugerida y que esta incorporara su perspectiva. Todo el proceso de generación de las recomendaciones se registró en un formato propuesto para tal fin y la discusión se grabó en audio y video.

INCLUSIÓN DE COMENTARIOS PARES EVALUADORES EXTERNOS

Esta GPC también fue revisada de forma independiente por dos pares expertos en metodología, contenido temático y evaluaciones económicas. Los pares expertos fueron invitados a revisar y comentar sobre la amplitud y la exactitud de la interpretación de la evidencia y de las evaluaciones económicas que soportaron las recomendaciones de esta guía. El GDG evaluó cada comentario realizado por los pares expertos y justificó cualquier desacuerdo con los comentarios de los revisores. El GDG agradece la participación de los pares expertos.

INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES Y DE LOS GRUPOS INTERESADOS

Se realizó mediante la vinculación permanente de un representante de pacientes durante la toma de decisiones y en las mesas de discusión[2]. Adicionalmente, se contó con la participación directa de otros pacientes en cuatro momentos particulares:

1. Fase previa a la extracción de las recomendaciones: se vinculó a los pacientes en dos de los pasos específicos:

    a. Formulación de la preguntas clínicas: El objetivo fue explorar los valores de los pacientes en cada una de las fases del proceso de atención para generar preguntas clínicas nuevas que se consideraran relevantes o para ajustar las preguntas previamente formuladas a dichos valores.

    b. Identificación de desenlaces: se exploraron los desenlaces que eran importantes para los pacientes como resultado de las intervenciones llevadas a cabo a lo largo del proceso de atención.

2. Identificación de los valores y preferencias de los pacientes con artritis idiopática juvenil fueron identificados mediante dos metodologías:

- Revisión sistemática tipo overview de la literatura: se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en las siguientes bases de datos: Pubmed, The Cochrane Library, LILACs, Johanna Briggs y literatura gris. Se seleccionaron revisiones sistemáticas que describieran preferencias, percepciones y valores de los pacientes con respecto a la enfermedad y a su manejo. Posteriormente se crearon matrices como resultado de una meta-síntesis que permitió integrar la información y presentarla de forma sintetizada por aspecto clínico.

- Estudio cualitativo tipo fenomenológico con el apoyo de la Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático Fundare Colombia. Se realizaron entrevistas semi-estructuradas presenciales y virtuales con cuidadores y pacientes con Artritis Idiopática Juvenil buscando recolectar información, la cual fue codificada para determinar los valores y preferencias de los pacientes en el contexto colombiano.

La información de las dos metodologías fue triangulada y condensada en forma narrativa con respecto a los aspectos clínicos de manejo de la enfermedad en concordancia con el alcance de la guía de práctica clínica. Los resultados finales se presentan en el anexo respectivo.

3. Fase de formulación de las recomendaciones: Los valores y preferencias de los pacientes fueron incluidos en el proceso de generación de las recomendaciones de acuerdo con la metodología GRADE[3,4].

En cuanto a los grupos de interés, estos fueron vinculados en los diferentes momentos del desarrollo de la Guía. Para ello se creó una estrategia comunicativa orientada a abrir espacios de interacción y participación en los cuales se generaron reflexiones que permitieron legitimar el proceso de desarrollo y aprobación de las GPC. De igual manera, se hizo un proceso de identificación de grupos de interés, se procedió a invitarlos a los procesos de discusión en los diferentes momentos del proceso

(Alcance y objetivos, formulación de preguntas y desenlaces, elaboración de recomendaciones). Para ello se plantearon dos tipos de mecanismos de participación:

- Mecanismos Directos: en los que los interesados tuvieron la posibilidad de interactuar de manera directa con los tomadores de decisiones.

- Mecanismos Indirectos: en los que se usó la figura de representación y los interesados participaron a través de agremiaciones que a su interior elegían un representante quien postulaba los intereses del grupo.

Adicionalmente se diseñaron los siguientes espacios de socialización:

1. Reunión de Socialización: Mecanismo de participación directo y presencial. A estas reuniones se invitó de manera directa a todos los grupos interesados del sistema de salud, y a la comunidad en general, donde se presentaron al público los alcances y objetivos de las guías, las preguntas y desenlaces y las recomendaciones elaboradas.

2. Espacio abierto de participación pagina web: Mecanismo indirecto y no presencial. En la página web del proyecto de guías (www.ALIANZACINETS.org), se asignó un espacio de comentarios para el público en general. Los comentarios recibidos en los diferentes espacios fueron recolectados y consolidados usando la herramienta propuesta por la Guía Metodológica del Ministerio de la Protección Social[2]; posteriormente, el GDG analizó los diferentes puntos de vista y se decidió la pertinencia de su incorporación. Los resultados del proceso de análisis fueron publicados en el sitio web con el fin de que los participantes pudieran hacer seguimiento a sus comentarios.

DEFINICIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA (EE): METODOLOGÍA PARA LA PRIORIZACIÓN LA EVALUACION ECONÓMICA

El grupo de evaluación económica (EE) en conjunto con los expertos clínicos y metodólogos de cada guía, seleccionaron y priorizaron la pregunta susceptibles de evaluación con base en los siguientes aspectos[2]:

- Relevancia de la evaluación (acorde a la pregunta clínica)
- Necesidad de la evaluación:
    - ¿Existen diferencias apreciables en los costos y en la efectividad entre las alternativas a estudiar?
    - ¿Es la alternativa más efectiva también la más costosa?
    - ¿Existe evidencia de alta calidad sobre la efectividad de las alternativas consideradas?
    - ¿Alguna de las alternativas no está incluida en el POS?

Se listaron las preguntas preliminares, se sometieron a discusión y se reformularon aquellas en las que se consideró necesario. Para las preguntas preseleccionadas se revisó la efectividad de las alternativas a comparar con base en la evidencia recuperada (Revisiones Sistemáticas con o sin Meta-análisis y Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados).

Posteriormente, utilizando la herramienta 20 de la Guía Metodológica[2] se realizó un ejercicio de priorización de preguntas, catalogándolas como con:

- Prioridad Alta
- Prioridad Media
- Prioridad Baja

Se procedió entonces a formular las preguntas susceptibles de evaluación económica utilizando el formato PICO + R.

METODOLOGÍA PARA LA PRIORIZACIÓN LA EVALUACION ECONÓMICA

Una vez se tuvo acceso al listado preliminar de recomendaciones clínicas, se seleccionaron las preguntas candidatas a ser evaluadas y se analizaron en diversas reuniones que contaron con la participación de los expertos temáticos y metodólogos, lo que dio origen al listado de evaluaciones económicas priorizadas[2].

SELECCIÓN PRELIMINAR DE LA PREGUNTA PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

A lo largo de distintas reuniones de trabajo y en las cuales se contó con la participación del grupo de expertos temáticos de la guía, se revisó el listado general de preguntas clínicas con el fin de identificar y seleccionar la pregunta susceptible de evaluación económica, teniendo en cuenta la relevancia y necesidad de la evaluación[2].

PRIORIZACIÓN PRELIMINAR DE LA PREGUNTA PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA.

La Guía Metodológica[2] establece como criterio fundamental para el ejercicio de priorización, la existencia de evidencia de calidad sobre la efectividad de las alternativas a comparar en la evaluación. Si una de las alternativas ya sea por razones clínicas, aceptación internacional o por calidad de la evidencia, es la alternativa a escoger independiente de los aspectos económicos, no se consideró apropiado realizar la evaluación[2]. Por el contrario si no existieron suficientes razones clínicas o no se cuenta con la aceptación internacional o bien, la evidencia era de baja o muy baja calidad, se consideró que tampoco era pertinente realizar la evaluación económica[2]. Cabe anotar que durante el ejercicio también se tuvo en cuenta la presencia de variabilidad en la práctica clínica.

ASIGNACIÓN PRELIMINAR DE PRIORIDAD.

Posteriormente, se aplicó la Herramienta 20 de la Guía Metodológica[2] con el ánimo de asignar de forma preliminar algún grado de prioridad para cada una de las preguntas, clasificándolas como:

- Prioridad ALTA

Efectividad y eficacia con significancia clínica, con evidencia de alta calidad

- Prioridad MODERADA

Efectividad y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia de alta o moderada

- Prioridad BAJA

Ausencia de efectividad y eficacia con evidencia de alta calidad

METODOLOGÍA PARA LA ENMARCACIÓN LA EVALUACION ECONÓMICA

La enmarcación de la EE comenzó con la definición de la pregunta que fue seleccionada a partir del ejercicio de priorización del cual fueron objeto las preguntas clínicas[2]. El equipo de EE analizó y discutió la pregunta con los expertos temáticos, metodólogos y con el interventor del proyecto, con el fin de garantizar que la preguntas estuviera claramente descrita, expresada y acotada de conformidad con la Guía Metodológica[2].

El paso siguiente consistió en definir el tipo de evaluación, la población objetivo de la EE, la perspectiva, el horizonte temporal, las alternativas clínicas a comparar, los desenlaces relevantes en salud y la identificación de costos, prestando especial atención a las particularidades propias de cada evaluación, conservando el equilibrio entre la sencillez del estudio y la fiabilidad de los resultados[2]

DECISIÓN SOBRE EL DESARROLLO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Como paso previo a las búsquedas y en concordancia con el objetivo del estudio, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión a partir de los distintos

componentes identificados por medio de la estrategia PICO+R (Participante, Intervención, Comparación, Desenlace, Tiempo ó Recursos).

Posteriormente, se realizó la construcción de la estrategia de búsqueda para la revisión económica, la cual fue validada de apariencia por parte de los expertos temáticos y metodólogos de la guía y que se construyó con el uso de palabras claves en lenguaje natural o en términos MeSH ya fueran solos o combinados, sin olvidar la existencia de variaciones lingüísticas o gramaticales, para cada una de las distintas bases de datos en donde se realizó la pesquisa de la información[9]. Es pertinente mencionar que la base Econlit no utiliza palabras similares a los términos MeSH, por lo cual se procedió a construir una estrategia de búsqueda diferente en comparación con las demás bases de datos en ciencias de la salud.

Durante la búsqueda no se utilizaron límites como la fecha o el idioma. Dos asistentes de investigación de forma independiente seleccionaron los estudios relevantes acorde con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. La calificación de la calidad de los estudios se realizó utilizando la *Herramienta 19* de la Guía Metodológica[2]. En caso de discrepancia esta se resolvió mediante consenso o a través de la consulta a con un tercer investigador.

La pesquisa se realizó en las siguientes bases de datos: Econlit, MEDLINE a través de la interfaz de PUBMED, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) que agrupa tres bases de datos - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) y Health Technology Assessment (HTA) database.

Se consideró la realizaron de novo en los siguientes casos[2]:

a. La revisión de literatura no encontró estudios económicos sobre la pregunta elegida para evaluar
b. Los estudios económicos disponibles fueron de mala calidad, sin validez interna

c. Los estudios no contaron con validez externa por no ser realizados en Colombia
d. Las alternativas consideradas no pudieron ser generalizables para la guía de práctica clínica

RESULTADOS.

Acorde con las recomendaciones clínicas en su estado actual y que fueron objeto de priorización y enmarcación, se realizaron las respectivas revisiones de EE existentes en la literatura científica y se definió su desarrollo de novo. Se definió la realización de las EE de novo puesto que, si bien en algunos casos existen EE sobre el tema realizadas en otros países, tal y como lo indica la Guía Metodológica[2], los estudios recuperados no contaron con una adecuada validez externa que los hiciera extrapolables al SGSSS, debido a las diferencias en los sistema de salud, al horizonte temporal, la metodología de costeo o las diferencias en los precios relativos.

EJECUCIÓN DEL DESARROLLO DE LA EVALUACION ECONÓMICA.

Se llevó a cabo la siguiente evaluación económica:

¿Cuál es la costo-efectividad de la terapia física en tierra comparada con la terapia física combinada con hidroterapia en los pacientes con artritis idiopática Juvenil?

REFERENCIAS

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y 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. 2011 Apr;63(4): 465-82.

2. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
4. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. Allergy. 2009 May;64(5):669-77.
5. Consorcio AGREE. Instrumento AGREE II: instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Disponible en: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Práctica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf
6. Shiffman RN1, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, O'Connell R. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak. 2005 Jul 27;5:23.
7. Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil México; Secretaria de Salud, 2010. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
8. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
9. National Collaborating Centre for Methods and Tools (2011). AMSTAR: assessing methodological quality of systematic reviews. Hamilton, ON: McMaster University. Disponible en: http://www.nccmt.ca/registry/view/eng/97.html.

CAPITULO 3. PREGUNTAS, EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil?

INTRODUCCION CLINICA

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática crónica mas frecuente en la infancia[1]. Antes denominada artritis reumatoide juvenil en Norte América y artritis crónica juvenil en Europa, no es una entidad nosológica única sino que corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones clínicas (articulares y sistémicas) y con variedad también en su curso natural, tratamiento y pronóstico[2]. Dado que la Artritis Idiopática Juvenil es un término que engloba un subgrupo de entidades, las manifestaciones clínicas son variadas dependiendo del subtipo en cuestión, generando en la mayoría de los casos compromiso a nivel articular y/o sistémico.

EVIDENCIA CLINICA

Examen Físico Comparado con Ultrasonido para el diagnóstico de sinovitis

Un estudio de cohorte prospectiva[3] evaluó la concordancia diagnóstica del examen físico frente a la ecografía articular, para el diagnóstico de artritis inflamatoria activa de la rodilla o el tobillo, en participantes de 1 a 17 años con Artritis Idiopática Juvenil de curso oligoarticular o poliarticular. Para tal fin, se definió como artritis inflamatoria activa a la presencia de edema o de derrame articular o de limitación al movimiento por dolor o a la presencia de sensibilidad durante la palpación articular; por otra parte, la prueba índice fue la presencia de hallazgos ecográficos de artritis inflamatoria activa definida como la presencia de hiperemia leve o moderada, engrosamiento sinovial o la presencia de líquido intraarticular.

El examen físico fue realizado por parte de un reumatólogo pediatra y la ecografía (en escala de grises o con el uso de doppler color) fue revisada por un radiólogo pediatra y un radiólogo especialista en examen musculo esquelético, quienes desconocían los resultados del examen físico. El estudio incluyo 19 participantes (38 rodillas y 38 tobillos) y con base en sus hallazgos se pudo establecer que la concordancia entre el examen físico y el ultrasonido articular fue moderada (Índice Kappa= 0,5 lo que equivale a decir un 50% de acuerdo máximo no esperado por azar). Cuando se definió como Artritis inflamatoria activa a presencia de un solo de los criterios clínicos la sensibilidad y especificidad del examen físico para detectar Artritis activa fue del 64% y del 86% respectivamente, con un LR+ de 5,4 y LR- de 0,4 (siendo el patrón de oro los hallazgos ecográficos). Cuando la definición de la Artritis clínicamente activa se limitó a incluir solo las articulaciones que presentaban dos de los criterios la especificidad alcanzó un 100%, con una sensibilidad del 46%.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Examen músculo esquelético de tamizaje para niños en edad escolar con signos y síntomas sugestivos de artropatía crónica (pGALS).

Un estudio validó una herramienta conocida como GALS[4] y que se utiliza para el examen músculo esquelético (marcha, columna y extremidades) en población adulta, con el ánimo de evaluar su utilidad en población pediátrica. Para tal fin, el estudio fue conducido en dos fases:

La primera de ellas consistió en aplicar el instrumento a 50 niños de 4 a 16 años de edad de los cuales el 75% tenían Artritis idiopática juvenil y el 25% restante tenían diagnóstico de enfermedad articular no inflamatoria (5 hipermotilidad articular benigna y 3 dolor articular inespecífico de rodilla). Con base en los resultados de esta primera fase, un grupo de 36 expertos (25 reumatólogos pediatras, un

ortopedista pediatra, seis fisioterapeutas, un terapeuta ocupacional y tres enfermeras especializadas) evaluaron el rendimiento del instrumento y ajustaron la herramienta (pGALS) acorde a las características de la población pediátrica.

Posteriormente, el instrumento fue aplicado a 65 niños de 5 a 17 años por parte de un especialista en entrenamiento de ultimo año en reumatología previamente entrenado en el uso de pGALS quien a su vez desconocía el diagnóstico, no tuvo acceso a la historia clínica y a quien solo se le permitió realizar tres preguntas (¿tiene dolor en las articulaciones, los músculos, el cuello o la espalda?, ¿Tiene alguna dificultad para vestirse sin ayuda? y ¿tiene algún dificultad para subir y bajar escaleras sin ayuda?) complementarias al examen músculo esquelético.

El patrón de oro fue el examen físico por parte de un experto reumatólogo pediatra (ese mismo día) quien permaneció enmascarado a los resultados y a la historia clínica del profesional en entrenamiento. Con base en este estudio se pudo establecer que el examen músculo esquelético acorde al instrumento pGALS posee una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil del 97 y 98 % respectivamente, con un LR+ de 48.5 y un LR- de 0.01. El tiempo promedio utilizado para realizar el examen físico con esta herramienta fue de 2 minutos (rango 1,5-3 minutos). Por otra parte, el 98% de los participantes y el 91% de los cuidadores expresaron su satisfacción con las características y el tiempo dedicado al examen físico.

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Herramienta para identificar los niños y adolescentes que requieren remisión a un mayor nivel de complejidad por presentar signos y síntomas sugestivos de artropatía crónica.

Un estudio[5] evaluó la exactitud diagnóstica de un cuestionario dirigido a identificar los niños de 1 a 16 años de edad que presentaban fiebre prolongada con o sin exantema de origen desconocido, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía o síntomas relacionados con el sistema músculo-esquelético: como dolor, discapacidad o rigidez matutina y que consultaron a un servicio de atención primaria. El objetivo del instrumento fue identificar aquellos pacientes que requerían remisión a reumatología pediátrica por presentar signos y síntomas sugestivos de artropatía crónica.

El cuestionario fue desarrollado por un equipo multidisciplinario de 4 reumatólogos pediatras, 4 pediatras generales y 1 terapeuta físico, fue construido mediante la incorporación de 12 preguntas (Ver Anexo Clínico) y fue administrado a los padres y cuidadores de 48 pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, 39 pacientes con dolor musculo esquelético difuso y 42 niños sanos tomados como grupo control. El patrón de oro fue el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil al examen físico realizado por un experto reumatólogo pediatra y definida como la presencia de edema articular y/o mediante la observación de dos de los siguientes signos: disminución de rango de movimiento y dolor o sensación de calor local. La exactitud diagnóstica fue estimada a través del cálculo de las características operativas del instrumento, entre ellas la curva receptor operador (ROC, por sus siglas en inglés).

Cuando se utilizó como punto de corte 5 o más puntos en el cuestionario, el instrumento obtuvo una sensibilidad del 89,6% y una especificidad del 92,6%, con un LR+ de 12,1 y LR- de 0,11 al momento de discriminar a los participantes con Artritis Idiopática Juvenil de aquellos que presentaban algún otro tipo de artropatía o que no cursaban con alguna afección articular. El área bajo la curva estimada para este punto de corte fue de 0.98 y dado que el área bajo la curva representa la probabilidad de correctamente ordenar a los pacientes como uno con o como uno sin la condición de interés basados en los resultados de la prueba, este resultado es equivalente a decir que un puntaje $\geq$ 5 en la aplicación del instrumento se puede discriminar correctamente como verdadero positivo (paciente con Artritis Idiopática Juvenil) o verdadero negativo (paciente sin Artritis Idiopática Juvenil) al 98% de los pacientes.

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Remisión temprana a Reumatología Pediátrica.

Un estudio observacional de cohorte retrospectiva[6] incluyó 152 participantes de 1 a 18 años de edad con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil (51% oligoarticular) que asistieron por un periodo de 3 años a un hospital de referencia en Inglaterra, con el objetivo de describir la ruta de atención, el intervalo de tiempo y el tratamiento recibido desde el inicio de los síntomas hasta la primera valoración por parte de un reumatólogo pediatra.

Este estudio documentó, que el periodo promedio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la atención por reumatología pediátrica fue de 20 semanas (rango 0-416) con una variación estadísticamente significativa entre los subtipos de Artritis Idiopática Juvenil (6 semanas para sistémica, 20 para oligoarticular, 60 para oligoarticular extendida y 32 para poliarticular p =0.0097) siendo en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular extendida y poliarticular, aquellos que en promedio requirieron un intervalo de tiempo mayor (promedio de 60 semanas, rango de 12 a 320 y 32 semanas, rango de 4 a 364 respectivamente) para la atención por reumatología pediátrica.

Así mismo, los signos y síntomas por los cuales los pacientes consultaron con mayor frecuencia fueron: el edema articular (70%), la presencia de dolor (64%) o de rigidez articular (33%), la claudicación (26%) y fiebre (5%). En su gran mayoría, los participantes cursaron con dos o más síntomas de forma concurrente siendo la

combinación más común la de dolor y edema articular con un 49% de los casos. Por otra parte, las articulaciones comprometidas con mayor frecuencia fueron en su orden la rodilla (60%), el pie y el tobillo (21%), las manos y/o los dedos (15%), la muñeca (7%), la cadera (3%), el codo (1%) y el cuello (1%).

Antes de la evaluación por parte de reumatología pediátrica, muchos participantes habían sido remitidos a diversas especialidades médicas o quirúrgicas (promedio 3, rango 0 – 5) siendo las más frecuentes pediatría (56%) y ortopedia (24%); a su vez, muchos pacientes fueron derivados más de una vez entre diferentes especialidades o entre diferentes niveles de atención. También se encontró que el 12% de los participantes habían sido sometidos a procedimientos diagnósticos como artroscopia o biopsia sinovial. Tan sólo el 14% había recibido analgesia o antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Ninguno de los participantes habían sido valorados por oftalmología o fisioterapia y en el 98% de los casos, no se había hecho diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil.

Al momento del diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil por parte del grupo de reumatología pediátrica, se evidenció que el 89% de los niños tenían enfermedad articular activa con limitación en el rango de movimiento asociada a limitación funcional y dolor referido como intenso, lo que se vio reflejado en una alta proporción de pacientes medicados (74% requirieron la prescripción de AINEs, el 45% de esteroides intra-articulares, el 32% de metotrexate y el 33% de glucocorticoides sistémicos). El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de FARMEs fue de 32 semanas (rango 2-212).

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN.

Luego de la revisión de la evidencia disponible y que hace referencia a la detección de los signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece la identificación temprana a través del examen físico, de los signos y síntomas sugestivos de sinovitis en población pediátrica. Con la aplicación del pGALS y la herramienta de tamizaje para artropatía, el GDG considera que es factible detectar tempranamente la población infantil con sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil. El GDG también consideró beneficioso el uso de estas herramientas con el ánimo de permitir la remisión oportuna a un mayor nivel de complejidad de los pacientes en los que es factible el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue muy baja a favor de la detección de los signos y síntomas sugestivos de sinovitis y del uso de herramientas para la detección de pacientes con patologías articulares inflamatorias crónicas. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la precisión de los resultados.

Finalmente, los pacientes manifestaron que el dolor constituye el síntoma más relevante y que impacta de forma negativa sobre la calidad de vida de quienes presentan la condición. Los pacientes también resaltaron la importancia de la detección oportuna de la entidad, con el ánimo de reducir las secuelas de la enfermedad y expresaron que frecuentemente también experimentan síntomas asociados tales como fatiga, depresión, cambios en el estado de ánimo y baja autoestima. Frente a esto, el GDG en consenso con el grupo de expertos reconoció el papel del dolor y consideró la importancia de brindar herramientas al clínico, para la detección temprana de la Artritis Idiopática Juvenil con la esperanza de disminuir el impacto negativo de la enfermedad.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	1	Se recomienda que los clínicos estén alerta ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local) en pacientes menores de 16 años, en quienes la sinovitis no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, infección, patología oncológica) y cuya duración sea mayor a 6 semanas. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	2	Se recomienda que los profesionales de la salud incorporen el instrumento pGALS como parte del examen físico en pacientes menores de 16 años de edad que presentan signos y síntomas sugestivos de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local). **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	3	Se recomienda a los profesionales en salud aplicar el instrumento de tamizaje de artropatía en aquellos pacientes menores de 16 años de edad, que cursan con signos o síntomas de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local) en una o mas articulaciones, que persista por al menos 6 semanas y que no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, infección, patología oncológica) para identificar la población con sospecha diagnóstica de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	4	Se recomienda que los pacientes menores de 16 años de edad que como resultado de la aplicación del instrumento de tamizaje de artropatía obtengan un puntaje igual o mayor a 5 sean remitidos a reumatología pediátrica con el ánimo de descartar o confirmar el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	5	Se recomienda que los pacientes menores de 16 años con signos y síntomas sugestivos de sinovitis (edema articular, limitación en el rango del movimiento, dolor articular o sensación de calor local) en una o mas articulaciones, en quienes la sinovitis no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, infección, patología oncológica) y cuya duración sea mayor a 6 semanas sean remitidos a reumatología pediátrica. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

REFERENCIAS

1. Gare BA. Juvenile arthritis - who gets, where and when?. A review of current data on incidence and prevalence. Clin Exp Rheumatol 1999; 17:367-74
2. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33:441-70.
3. Janow GL, Panghaal V, Trinh A, Badger D, Levin TL, Ilowite NT. Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. J Rheumatol. 2011 Dec;38(12):2671-4. PubMed PMID: 21921099.
4. Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, Myers A. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. Arthritis and rheumatism. 2006 Oct 15;55(5):709-16. PubMed PMID: 17013854
5. Len CA, Terreri MT, Puccini RF, Wechsler R, Silva EK, Oliveira LM, et al. Development of a tool for early referral of children and adolescents with signs and symptoms suggestive of chronic arthropathy to pediatric rheumatology centers. Arthritis and rheumatism. 2006 Jun 15;55(3):373-7. PubMed PMID: 16739205.
6. Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism. 2007 Aug 15;57(6):921-7. PubMed PMID: 17665486.

¿CUÁL ES LA VALIDEZ DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL?

INTRODUCCION CLINICA

Dada la heterogeneidad de las enfermedades que conforman el grupo de la Artritis Idiopática Juvenil, se han propuesto previamente diferentes criterios clasificatorios de la enfermedad, tanto por parte del Colegio Americano de Reumatología – ACR[1], como por parte de la Liga Europea contra el Reumatismo – EULAR[2]. Con el objetivo de unificar los criterios divergentes, el Comité de Reumatología Pediátrica de la Liga Internacional Contra el Reumatismo (ILAR) se reunió en Santiago de Chile en 1994, con el ánimo de proponer el término Artritis Idiopática Juvenil y con la intensión de formular los nuevos criterios de clasificación[3]. Criterios con gran aceptación por parte de la comunidad médica internacional y que posteriormente fueron revisados y actualizados en 1997 y en 2001 (Edmonton, Canadá) constituyendo los actuales criterios de ILAR[4] (Ver Anexo Clínico).

EVIDENCIA CLINICA

Desempeño de los criterios ILAR 2001.

Un estudio observacional[5] evaluó el desempeño de los criterios revisados por la International League of Associations for Rheumatology (ILAR 2001) para la categorización de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

Para ello, se ensambló una cohorte retrospectiva conformada por 85 pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil que recibían tratamiento en un hospital de referencia en la ciudad de Roma, Italia. El seguimiento fue a 10 años y se incluyeron mujeres (51%) y hombres (49%) con un rango de edad de 2 a 14 años. De los pacientes incluidos, 47 (55.3%) fueron categorizados como Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular, 24 (28.2%) como Artritis Idiopática Juvenil Sistémica, 10 (11.8%) como Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y 2 (2.4%) como Artritis Idiopática

Juvenil Indiferenciada. Solo se presentó un caso (1.2%) categorizado como Artritis Idiopática Juvenil Psoriática y otro como Artritis Idiopática Juvenil tipo Entensitis.

En el grupo de pacientes catalogados como Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular, la edad promedio al inicio de la sintomatología fue a los 7 años (± 3), el 55.3% presentó afección de una a cuatro articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad y el 72% presentó compromiso mono-articular siendo la rodilla la articulación afectada con mayor frecuencia (61%). Tan solo el 8% de los pacientes debutaron con Artritis simétrica y la mitad de los pacientes presentaron anticuerpos antinucleares positivos. De los 35 pacientes que completaron el seguimiento a 10 años en cinco de ellos la enfermedad evolucionó a su forma extendida, exhibiendo el compromiso de cuatro o más articulaciones.

De los pacientes que tuvieron diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil sistémica, la edad promedio al inicio de la enfermedad fue de 8 años (± 3) y los signos y síntomas que con mayor frecuencia se reportaron fueron la fiebre en el 100% de los casos, el exantema (87%) y la presencia de hepato-esplenomegalia o de adenopatías con el 37 y el 33% respectivamente. Más de la mitad de los pacientes manifestaron signos de respuesta inflamatoria sistémica siendo la leucocitosis con neutrofilia el hallazgo preponderante en el 62%, seguido por el incremento en los valores de proteína C reactiva en el 70%. De los 21 casos que completaron seguimiento a 10 años, quince de ellos (71%) presentaron remisión que duró al menos 2 años, el 14% presentó Artritis persistente sin manifestaciones sistémicas por más de 6 meses en tanto que el 9% progresó a poliartritis.

Los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular se caracterizaron por tener una edad promedio al momento del diagnóstico de 7 años (± 3). Las articulaciones comprometidas con mayor frecuencia fueron las rodillas, los codos y las manos siendo el compromiso típicamente simétrico (60%), acompañando de factor reumatoide negativo al momento de la evaluación clínica (70%). El estudio no reportó datos del seguimiento para este tipo de pacientes.

Dos pacientes fueron catalogados como Artritis Idiopática Juvenil indiferenciada, siendo uno de ellos un niño de 2 años que tuvo compromiso oligoarticular, factor reumatoide positivo y anticuerpos antinucleares negativos. El segundo de ellos fue un infante de 7 años que exhibió compromiso monoarticular, en presencia de historia familiar de psoriasis y espondiloartropatía. El paciente con Artritis Idiopática Juvenil tipo entensitis fue diagnosticado a los 14 años, presentó HLA-b27 positivo, desarrolló uveítis anterior, poliartritis y tendinitis del tendón de Aquiles. No se dispone de información con respecto para el seguimiento al igual que para el paciente con Artritis Idiopática Juvenil psoriática.

Los autores concluyen que el 97.6% de los pacientes reclutados fueron estrictamente clasificados acorde a los criterios ILAR 2001, documentando un bajo número de pacientes con Artritis quienes no pueden ser asignados a una categoría al satisfacer los criterios requeridos. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo de selección, desgaste y de detección. La calidad de la evidencia también puede estar limitada por la presencia de confusión e imprecisión al interior de los resultados.

Valor pronóstico de los Criterios ILAR 2001.

Un estudio observacional tipo cohorte retrospectiva[6] con 101 participantes, evaluó la utilidad de los criterios ILAR 2001 para establecer el pronóstico de los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil que recibieron atención intrahospitalaria o ambulatoria en cualquiera de los centros médicos de cuidado primario pertenecientes a Reino Unido. El patrón de oro utilizado fue la evaluación del caso por parte de un reumatólogo y los desenlaces de interés fueron la prescripción de dos anti-inflamatorios no esteroideos, la formulación de medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs) o el uso de glucocorticoides orales o intraarticulares para el tratamiento de la entidad. El seguimiento fue mayor a 6 meses.

Cuando el desenlace de interés fue la prescripción de dos anti-inflamatorios no esteroideos durante el seguimiento, los criterios ILAR 2001 obtuvieron una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% al momento de pronosticar su prescripción. En lo que respecta a la formulación de un FARMEs los criterios lograron una sensibilidad del 40% con una especificidad del 100% y cuando se trató del uso de glucocorticoides orales la sensibilidad alcanzada fue del 16% con una especificidad del 100%. La sensibilidad fue sustancialmente menor pero la especificidad se mantuvo, cuando el desenlace evaluado fue la prescripción de glucocorticoides intra-articulares (sensibilidad 8%; especificidad 100%).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo de selección y de detección. La calidad de la evidencia también puede estar limitada por la presencia de confusión e imprecisión al interior de los resultados.

Criterios ILAR 2001 versus criterios Vancouver para la clasificación de los pacientes con Artritis psoriática.

Un estudio observacional tipo serie de casos[7] realizado en un centro de alta complejidad en la ciudad de Boston, identificó 139 pacientes con diagnóstico de Artritis psoriática con base en los criterios Vancouver con el ánimo de establecer el porcentaje de pacientes excluidos y asignados a cualquier otra categoría acorde a la nueva clasificación ILAR 2001. De los 139 participantes identificados que cumplían con la clasificación de Vancouver, 80 de ellos (58%) fueron excluidos bajo la nueva clasificación ILAR 2001 siendo las causas más frecuentes de exclusión la ausencia del exantema característico, la carencia de historia familiar en primer grado de psoriasis o el hecho de cumplir criterios para ser reclasificados como Artritis Idiopática Juvenil tipo Entensitis (32 pacientes). De los restantes 48 participantes, 23 casos fueron clasificados como Artritis Idiopática Juvenil tipo Oligoarticular, 7 como Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular con factor reumatoide negativo y 18 como Artritis Idiopática Juvenil indiferenciada.

Los autores concluyen que pese a los aparentes cambios menores en los criterios clasificatorios, los nuevos criterios propuestos por la ILAR excluyen cerca del 60% de los pacientes identificados por los criterios Vancouver al tiempo que las características clínicas de los pacientes retenidos y excluidos sugieren que estas restricciones pueden no reflejar diferencias clínicas sustanciales en términos de las características fenotípicas de la enfermedad. Sin embargo, estas conclusiones deben ser interpretadas con cautela teniendo en cuanta las modificaciones posteriores realizadas a los criterios ILAR 1997 y que pueden generar cambios sobre estas conclusiones. Además, en virtud del diseño seleccionado y las limitaciones metodológicas propias del estudio, la validez de la información puede ser limitada.

Criterios ILAR 1997 comparados con los criterios EULAR para la clasificación de los pacientes con artritis idiopática juvenil.

Un estudio observacional[8] comparó la validez de constructo de los criterios ILAR 1997 frente a los criterios EULAR (European League Against Rheumatism) para la categorización de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

Para ello, se ensambló una cohorte prospectiva conformada por 322 casos incidentes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil, pertenecientes a cinco países escandinavos (Suecia, Noruega, Finlandia, Islandia y Dinamarca). Los criterios de inclusión fueron uno o más de los siguientes: Artritis (edema articular acompañado de al menos dos de los siguientes criterios: limitación en el movimiento o calor o dolor) mayor a 6 semanas o la presencia de dolor inflamatorio en la espalda y entensitis o satisfacer los criterios EULAR para enfermedad sistémica o posiblemente sistémica. Los casos fueron identificados durante un periodo de 18 meses y el seguimiento fue de 6 a 12 meses.

De los 322 participantes incluidos 203 (63%) fueron niñas y 119 fueron niños (37%) con una edad promedio de 6 años al inicio de sintomatología. De esta cohorte, 321 pacientes fueron categorizados acorde a los criterios ILAR en tanto que 290 de ellos

fueron clasificados acorde a los criterios EULAR posterior a 6 meses de seguimiento. Solamente un niño pudo ser clasificado acorde a los criterios EULAR. De los participantes clasificados bajo los criterios ILAR, ciento sesenta fueron catalogados como Artritis oligoarticular en contraposición a 184 catalogados como oligoarticular por los criterios EULAR. Doce niños fueron clasificados como Artritis tipo entensitis y siete fueron considerados como espondilitis anquilosante Juvenil acorde a los criterios ILAR y EULAR respectivamente.

El 10% de la cohorte (31 niños) tuvieron una duración de la enfermedad menor a 3 meses al momento del diagnóstico y pudieron ser solamente clasificados por los criterios ILAR; la mayoría de estos pacientes fueron clasificados como oligoartritis (81%). Setenta y ocho participantes fueron catalogados por los criterios ILAR como poliartritis de los cuales en 43 casos, no fue posible determinar la presencia o no de factor reumatoide. De los 321 niños clasificados con acorde a los criterios ILAR, 253 cumplieron criterios para una sola categoría, en tanto que 20 cumplieron criterios para dos categoría y 48 no se ajustaron a ninguna de las categorías. Ningún paciente cumplió criterios para más de dos categorías.

Los autores concluyen que ambas clasificaciones difieren con respecto a su validez de constructo y a la definición de variables involucradas, lo que hace poco factible una comparación directa. Sin embargo, el uso de los criterios ILAR incrementaría el número de casos diagnosticados con Artritis Idiopática Juvenil alrededor de un 10% en comparación de los criterios EULAR considerando el menor periodo de tiempo requerido para realizar el diagnóstico. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo de selección, desgaste y de detección. La calidad de la evidencia también puede estar limitada por la presencia de confusión e imprecisión al interior de los resultados.

Criterios ILAR 1997 comparados con los criterios ACR, ESSG y Vancouver para la clasificación de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

Un estudio observacional tipo serie de casos[9] realizado en un centro de alta complejidad en la ciudad de Hamburgo (Alemania), identificó 97 pacientes con diagnóstico de Artritis Juvenil clasificados acorde a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) o del Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatía (ESSG) o de los criterios Vancouver, con el ánimo de establecer el porcentaje de pacientes excluidos y asignados a cualquier otra categoría acorde a la clasificación ILAR 1997.

De los casos identificados, ochenta y uno habían sido catalogados acorde a los criterios ACR (67 tipo oligoarticular, 6 poliarticular con factor reumatoide negativo y 8 sistémica); once tenían el diagnóstico de espondiloartritis Juvenil (ESSG) y cinco el diagnóstico de Artritis psoriática Juvenil (Vancouver). Cuando se reclasificaron con base en los criterios ILAR 1997, el 57% de los participantes fueron catalogados como oligoartritis, 11% como Artritis asociada a entensitis, 9% como Artritis sistémica y como poliartritis con factor reumatoide negativo o como Artritis psoriática (con el 4% para cada tipo). El 13% de los pacientes fueron catalogados como Artritis indiferenciada y solo el 2% no pudieron ser clasificados por los criterios ILAR.

Cuatro pacientes cumplieron de forma simultánea criterios para ser clasificados a dos categorías ILAR, satisfaciendo dos de ellos criterios para Artritis psoriática Juvenil y oligoartritis; el tercero para poliartritis y Artritis psoriática Juvenil en tanto que el cuarto caso cumplió criterios para espondiloartritis y poliartritis. Los autores concluyen que los criterios ILAR 1997 solo permiten catalogar al 85% de los pacientes identificados con base en las clasificaciones previamente existentes, dejando un 15% como indiferenciada o no clasificable. Sin embargo, estas conclusiones deben ser interpretadas con cautela teniendo en cuenta las modificaciones posteriores realizadas a los criterios ILAR 1997 y que pueden generar cambios sobre estas conclusiones. Además, en virtud del diseño seleccionado y las limitaciones metodológicas propias del estudio, la validez de la información puede ser limitada.

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN .

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto a los criterios empleados para la clasificación de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece el uso de los criterios de ILAR 2001. Con la aplicación de los criterios ILAR 2001 es factible clasificar a la gran mayoría de los pacientes que presentan Artritis Idiopática Juvenil, instaurando un curso de acción específico acorde al sub-tipo.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo de selección y de detección. También estuvo limitada por la presencia de confusión e imprecisión al interior de los resultados.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	6	Se recomienda el uso de los criterios ILAR 2001 para la clasificación de los pacientes menores de 16 años que presente edema, limitación en el movimiento o dolor a la palpación articular, persistente por más de 6 semanas y que no pueda ser explicado mejor por otro diagnóstico (trauma, infección, patología oncológica). **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

REFERENCIAS

1. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Current proposed revision of JRA criteria. Arthritis Rheum 1977;20:159-9
2. European League Against Rheumatism EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature and classification of arthritis in children. Basel (Switzerland), National Zeitung AG, 1977

3. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopahatic arthritides of childhood. J Rheumatol 1995;22:1566-8
4. Petty RE, Southwood TR, Braum J, Behttay E, Glass DM, Manners P, et al. Revision of the proposed classification for juvenile idiopathic arthritis. Durban, 1997. J Rheumatol 1998;25:1991
5. Stabile, L. Avallone, A. Compagnone et al. Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology: an Italian experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2006; 10: 229-234
6. Sl Thomas, CJ Edwards, L Smeeth et al. How Accurate Are Diagnoses for Rheumatoid Arthritis and Juvenile Idiopathic Arthritis in the General Practice Research Database?. Arthritis Care & Research. 2008; Vol. 59 (9): 1314–1321.
7. Ml Stoll, P Lio, RP Sundel et al. Comparison Of Vancouver And International League Of Associations For Rheumatology Classification Criteria For Juvenile Psoriatic Arthritis. Arthritis Care & Research 2008; Vol. 59 (1): 51–58.
8. L Berntson, A Fasth, B Andersson et al. Construct Validity of ILAR and EULAR Criteria in Juvenile Idiopathic Arthritis A Population Based Incidence Study from the Nordic Countries. J Rheumatol 2001; 28: 2737-43.
9. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol 2000; 27(4):1069-72.

¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS QUE PERMITEN CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL?

INTRODUCCION CLINICA

El diagnóstico de la Artritis Idiopática Juvenil se realiza con base en criterios clínicos, establecidos por grupos de colaboración internacional en reumatología pediátrica (ILAR 2001). La realización de pruebas que abarcan desde imágenes diagnósticas hasta la determinación de marcadores genéticos, ha evolucionado con el paso del tiempo permitiéndole al clínico contar con más y mejores herramientas a la hora de confirmar y clasificar el subtipo de Artritis Idiopática Juvenil o cuando se pretende evaluar la actividad de la enfermedad o establecer el pronóstico de la condición[1,2,3].

EVIDENCIA CLINICA

Marcadores Biológicos de Inflamación.

Un estudio de cohorte prospectiva[4] evaluó el papel que desempeñan los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular VSG, proteína C reactiva PCR) en la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de acuerdo a los criterios ILAR. El patrón de oro utilizado fue la evaluación clínica por parte de dos pediatras mediante el uso de una escala visual análoga (PhGA). El PhGA es una escala que evalúa la actividad de la enfermedad en donde 0 representa enfermedad no activa y 100 actividad máxima. Se definió como enfermedad activa un puntaje PhGA > 0 y enfermedad inactiva cuando PhGA igual a 0. La exactitud diagnóstica fue estimada mediante la sensibilidad-especificidad, LR+ y LR- para cada prueba.

El estudio incluyó el seguimiento durante un año de 32 participantes de 1,8–20 años de edad (media 11,6 años) con Artritis Idiopática Juvenil tipo oligoarticular o poliarticular de acuerdo a los criterios ILAR. La población incluida tenia una duración de la enfermedad de 4 años en promedio y recibían tratamiento con antiinflamatorios

no esteroideos, glucocorticoides o metotrexate. Los autores documentaron que los niveles de VSG > 30mm/h tiene una Sensibilidad para detectar actividad de la enfermedad del 57% con una Especificidad del 94% (LR+ de 2,7 y LR- de 0,54). También se documentó una asociación estadísticamente significativa entre el PhGA y los niveles de VSG (F=4.29, p=0.10). Adicionalmente se documentó que los niveles de PCR ≥ 2mg/dl tiene una baja capacidad para detectar los pacientes que cursan con Artritis activa (Sensibilidad 28,5%, Especificidad 79%, LR+ de 4,7 y LR- de 0,76). No encontró asociación entre el PhGA y los niveles de PCR (F=6.37, p=0.038).

La evidencia muestra que las pruebas de laboratorio no son suficientemente sensibles para detectar actividad de la enfermedad, pero cabe destacar que los niveles de la VSG > 30 mm/h o de la PCR > 2mg/dl tienen más probabilidades de indicar una enfermedad activa, la VSG podría identificar mejor la enfermedad activa comparado con la PCR por tener una más alta sensibilidad.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Ferritina sérica.

Un estudio de cohorte prospectiva[5] tuvo como objetivo determinar el papel de la ferritina sérica en el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil sistémica. El estudio incluyó 15 participantes (73,3% masculino), con edades entre 2 y 15 años (promedio 8,7 +/- 4,2), que cumplían los criterios de Durban para Artritis Idiopática Juvenil de tipo sistémica, con un promedio de duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 4,1 meses +/- 5,3 (1-21 meses).

Se determinó el nivel sérico de ferritina, clasificándolo como anormal según la edad y género así: para niños y niñas de 1-5 años > 24 ng/ml, de 5-10 años >55 ng/ml; para niños de 10-16 años > 70 ng/ml y > 40 ng/ml para niñas de la misma edad. El estudio

documentó gran variabilidad en los niveles de ferritina con valores de 59 a 27.000 ng/ml (promedio 3.991 +/- 7.181). Catorce pacientes (93,4%) tuvieron niveles de ferritina por encima de lo establecido para la edad y de estos 11 (78,5%) tuvieron valores cinco veces o más por encima del normal.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Anticuerpos Antinucleares

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[6] puntaje AMSTAR 6/11 evaluó la exactitud diagnóstica de los anticuerpos antinucleares (ANAs) para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil en población menor de 18 años. La revisión sistemática recuperó 8 estudios de casos y controles que evaluaron el desempeño de la prueba en 1.382 participantes siendo el patrón de oro los criterios ACR e ILAR y en donde se usó como punto de corte la presencia de títulos positivos en un rango de 1:20 a 1:320 diluciones por IFI.

Los estudios recuperados exhibieron heterogeneidad sustancial lo que no permitió calcular un estimador puntual de exactitud diagnóstica para la prueba. Sin embargo, con base en esta revisión sistemática se pudo establecer que el uso de los anticuerpos antinucleares poseen un rango de sensibilidad del 1 al 62% y con un rango de especificidad del 73 al 100% para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil (LR+ rango de 0 a 4,2 y LR- rango de 0,45 a 1). Cuando el análisis de las características operativas de la prueba se presentó por subgrupo acorde al tipo de Artritis Idiopática Juvenil, el uso de los anticuerpos antinucleares se asoció con una sensibilidad del 0 al 77% para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil tipo oligoarticular, del 3 al 67% para diagnóstico del tipo poliarticular y del 0 al 37% para el subtipo sistémico. Para los tres subgrupos, la especificidad de la prueba fue similar, obteniendo un rango del 73 al 100%.

Los resultados obtenidos a partir de esta revisión sistemática demuestran que el uso de los anticuerpos antinucleares, poseen una limitada exactitud diagnóstica al momento de establecer el diagnóstico Artritis Idiopática Juvenil. Limitaciones que persisten, incluso al análisis de subgrupos acorde al subtipo de Artritis Idiopática Juvenil.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, precisión e inconsistencia de los resultados.

Factor Reumatoide (IgM)

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[6] puntaje AMSTAR 6/11 evaluó la exactitud diagnóstica del Factor Reumatoide IgM para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil en población menor de 18 años. La revisión sistemática recuperó 15 estudios de casos y controles que evaluaron el desempeño de la prueba en 1.647 participantes siendo el patrón de oro los criterios ACR y EULAR en donde se usó como punto de corte la presencia de títulos positivos mayores a dos desviaciones estándar con respecto al control.

Los estudios recuperados exhibieron heterogeneidad sustancial lo que no permitió calcular de un estimador puntual de exactitud diagnóstica para la prueba. Sin embargo, con base en esta revisión sistemática se pudo establecer que el uso del Factor Reumatoide IgM presenta una sensibilidad en el rango de 0 al 35% y una especificidad en el rango del 94 al 100% para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil (LR+ 5,83 y LR- 0,69). Cuando el análisis de las características operativas de la prueba se presentó por subgrupo acorde al tipo de Artritis Idiopática Juvenil, el uso del factor reumatoide IgM se asoció con una sensibilidad del 3 al 32% para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular, del 0 al 55% para diagnóstico del tipo poliarticular y del 0 al 44% para el subtipo sistémico. Para los tres subgrupos,

la especificidad de la prueba fue similar, obteniendo un rango del 93 al 100%.

Los resultados obtenidos a partir de esta revisión sistemática demuestran que el uso del factor reumatoide, poseen una limitada exactitud diagnóstica al momento de establecer el diagnóstico Artritis Idiopática Juvenil. Limitaciones que persisten incluso al análisis de subgrupos acorde al subtipo de Artritis Idiopática Juvenil.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, precisión e inconsistencia de los resultados.

Anticuerpos anti péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP).

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[6] puntaje AMSTAR 6/11 evaluó la exactitud diagnóstica de los Anticuerpos Anticritrulina para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil en población menor de 18 años. La revisión sistemática recuperó 7 estudios de casos y controles que evaluaron el desempeño de la prueba en 1.643 participantes siendo el patrón de oro los criterios ACR e ILAR. Se incluyeron estudios que implementaran cualquier punto de corte para la prueba índice y que utilizaran cualquiera de las tecnologías disponibles para su medición.

Los estudios recuperados exhibieron heterogeneidad sustancial lo que no permitió calcular de un estimador puntual de exactitud diagnóstica para la prueba. Sin embargo, con base en esta revisión sistemática se pudo establecer que la medición de los anticuerpos anticitrulina representa una sensibilidad en el rango de 2 al 42% y una especificidad en el rango del 93 al 100% para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil (LR+ 0,29 a 420 y LR- 1,05 a 0,58). Cuando el análisis de las características operativas de la prueba se presentó por subgrupo acorde al tipo de Artritis Idiopática Juvenil, el uso de los anticuerpos anticitrulina se asoció con una sensibilidad del 2 al 43% para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil de curso oligoarticular, del 0 al 55% para diagnóstico del tipo poliarticular y del 0 al 44% para el subtipo sistémico. Para los tres subgrupos, la especificidad de la prueba fue similar, obteniendo un rango

del 96 al 100%.

Los resultados obtenidos a partir de esta revisión sistemática demuestran que el uso de los anticuerpos anticitrulina, poseen una limitada exactitud diagnóstica al momento de establecer el diagnóstico Artritis Idiopática Juvenil. Limitaciones que persisten, incluso al análisis de subgrupos acorde al subtipo de Artritis Idiopática Juvenil.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, precisión e inconsistencia de los resultados.

De la Evidencia a la Recomendación: marcadores biológicos de inflamación, ferritina serica, ANAS, factor reumatoide y anti-citrulinas.
Luego de revisar la evidencia disponible, el GDG encontró información que le permitió determinar que la relación riesgo/beneficio favorecía la toma de marcadores biológicos de inflamación como la velocidad de sedimentación glodular y la proteína C reactiva en el paciente con sinovitis crónica activa. Con respecto a la ferritina sérica, el GDG consideró que el balance riesgo/beneficio, también apoyaba su uso como marcador de inflamación en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de inicio sistémico.

Cuando se analizó el papel de los anticuerpos antinucleares y del factor reumatoide (IgM), la evidencia recuperada falló en demostrar su utilidad al momento de establecer el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil. Sin embargo, el GDG en consenso con el grupo de expertos consideró que la realización de estas dos pruebas tienen espacio al momento de establecer el subtipo y el pronóstico de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. El GDG no consideró como útil a la fecha, el uso de los anticuerpos anticitrulinas en población pediátrica.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue muy baja a favor de la toma de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y ferritina y muy baja en contra de la toma anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina cuando se pretende apoyar el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la precisión de los resultados.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	7	Se recomienda el uso de los marcadores biológicos VSG (> 20 mm/h) o PCR (positiva) para apoyar el diagnóstico de artritis activa en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe usar PCR cuantitativa de alta precisión en las instituciones en donde esta tecnología se encuentre disponible.
Fuerte a Favor	8	Se recomienda el uso de la ferritina sérica para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil tipo sistémica. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	9	No se sugiere el uso de los anticuerpos antinucleares (ANAs) para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Los Anticuerpos antinucleares se deben realizar para establecer la clasificación y el riesgo de uveítis en los pacientes con artritis idiopática juvenil.
Débil en Contra	10	No se sugiere el uso de Factor Reumatoide (IgM) para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe realizar la medición del Factor Reumatoide (IgM) para establecer la clasificación y el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil.
Débil en Contra	11	No se sugiere el uso de los anticuerpos anti-citrulina para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

Radiografía convencional.

Se recuperó una revisión sistemática de la literatura[7] puntaje AMSTAR 4/11 en donde se evaluó la utilidad de la radiografía convencional de las articulaciones periféricas

para establecer el pronostico de los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil.

Los estudios identificados a través de esta revisión sistemática fueron heterogéneos en términos de la población incluida y los desenlaces evaluados haciendo imposible sintetizar la evidencia mediante un estimador puntual. Esta revisión incluyó 5 estudios con 389 participantes con Artritis Idiopática Juvenil. El primer estudio evaluó la utilidad de la radiografía como predictor de progresión en la enfermedad y del desarrollo de discapacidad física en noventa y cuatro participantes con Artritis Idiopática Juvenil con duración promedio de 1 año de la enfermedad y con seguimiento a 4,5 años.

Se obtuvieron radiografías bilaterales de las muñecas al inicio del estudio, al año, y durante el último control de seguimiento. El daño radiológico fue evaluado con la puntuación Poznanski (obtenido con la medida de la amplitud de la articulación radiometacarpina (RM) y la máxima longitud del segundo hueso metacarpiano (M)), y la discapacidad física con la escala CHAQ.

Este estudio demostró que la radiografía convencional utilizando la puntuación Poznanski predijo consistentemente el daño en las articulaciones a largo plazo y la discapacidad física, en todos los subtipos de Artritis Idiopática Juvenil. Se encontraron muy altos coeficientes de correlación intraclase (CCI), para la reproducibilidad inter e intraobservador (0,97 y 0,99, respectivamente). La puntuación Poznanski inicial fue de -1.2 DS ± 1.3, -1.7DS $\pm$ 1.8 al año, y de -1.9 DS $\pm$ 2.2 al término del seguimiento ($P < 0.0001$) evidenciando que la progresión radiológica durante el primer año (media DS, -0.5 ± 1.1) fue mayor que la observada entre el primer año y el seguimiento final (media DS, -0.2 ± 1.3).

Los autores concluyen que los cambios iniciales en la puntuación Poznanski pueden ser usados como predictores de daño articular (OR: 14,32, IC 95%:4.51 – 45.52,

p<0.0001, S: 92% E: 66%) y de discapacidad física a largo plazo (OR: 8.42; IC 95%. 1.70–41.65, p= 0.002, S: 91% E:46%). Sin embargo, la puntuación Poznanski evalúa sólo la muñeca y no se puede utilizar posterior al cierre radiológico del cartílago de crecimiento del segundo metacarpiano. Por otra parte, no evalúa la disminución del espacio articular o la presencia de erosiones en cada articulación por separado.

Otro estudio incluido documentó la utilidad de la radiografía convencional para evaluar la progresión de la enfermedad en un grupo de 66 pacientes de 2,5 a 17,5 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular o poliarticular luego de 6 meses de tratamiento con Sulfasalazina (SSZ). Este estudio utiliza la escala de puntuación de van Rossum/Dijkstra, validada para Artritis Idiopática Juvenil poliarticular, la cual evalúa la presencia o ausencia de inflamación, osteopenia, disminución del espacio articular, anormalidades de crecimiento, quistes subcondrales, erosiones y mala alineación en diecinueve diferentes grupos articulares entre ellas rodillas, tobillos y pies.

Estos signos se combinan en tres subescalas que son evaluadas por separado: 1. inflamación (edema y osteopenia), 2. daño articular (disminución del espacio articular, quistes subcondrales y erosiones) y 3. anomalías de crecimiento (alteraciones del crecimiento y mala alineación). Este estudio muestra que luego de 6 meses de tratamiento con SSZ, el 58% de las articulaciones se mantuvo sin cambios, 23% permaneció anormal pero estable, 14% mostró un aumento de los 3 signos, y 5% mostró una disminución en los 3 signos. La concordancia del cambio radiológico, medido con la puntuación global van Rossum/Dijkstra, y la severidad clínica de la articulación fue buena (coeficiente kappa: k: 0,74). Sin embargo, la concordancia fue menor cuando se evalúa solo la subescala de inflamación (k: 0,40 a 0,66) y la subescala de anomalías del crecimiento (k: 0,61).

El tercer estudio recuperado utilizó dos escalas de puntuación (Sharp y simplificada de Larsen) para evaluar la disminución del espacio articular y la presencia de

erosiones óseas en manos y muñecas en 25 participantes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica, oligoarticular extendida o poliarticular de 1,7 a 12,1 años de edad y con una duración promedio de 1,3 años de enfermedad. Este estudio documentó una muy alta correlación entre las puntuaciones de Sharp y Larsen [coeficiente de correlación de Spearman (r_s), 0.96], una alta correlación entre la puntuación de Poznanski y las puntuaciones de Sharp y Larsen (r_s, -0,72 y - 0,70 respectivamente). Moderada a alta correlación entre las puntuaciones de Sharp o la simplificada de Larsen y los hallazgos clínicos como número de articulaciones con Artritis activa o con restricción de movimiento, y la puntuación CHAQ (r_s, 0,57 a 0,80 y 0,61 a 0,70).

Las tasas de progresión de las puntuaciones de Sharp y simplificada de Larsen, sobre todo en relación con el componente de estrechamiento del espacio articular, fueron mayores durante el primer año de seguimiento (datos no reportados en la publicación), lo que sugiere que las puntuaciones que evalúan pérdida de cartílago pueden ser mas sensibles que las que evalúan cambios destructivos tempranos en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. Cuando se utilizaron estas puntuaciones solo en las articulaciones de la muñeca se evidenció mayor daño, lo que sugiere que la muñeca puede ser el mejor sitio para evaluar la progresión radiográfica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

Dos estudios recuperados en esta misma revisión sistemática utilizaron una adaptación validada para Artritis Idiopática Juvenil poliarticular del índice de Sharp/van der Heijde con el ánimo de evaluar la magnitud del daño estructural articular y su relación con el curso clínico de la enfermedad. Para la construcción de la puntuación se tomaron radiografías en proyección antero posterior de las muñecas y de las manos para evaluar la presencia de erosiones en 42 áreas óseas (rango de puntuación de 0–160) y de decremento en el espacio articular en 30 articulaciones (rango de puntuación de 0–120). La población incluida fueron 177 niños de 0,3 a 15,7 años (media 3,7) con Artritis Idiopática Juvenil sistémica, oligoarticular y poliarticular según criterios ILAR. El análisis se realizó con base en la validez de constructo que

examina si el imaginario en cuestión (puntuación de Sharp/van der Heijde) es útil en realidad para medir lo que se quiere medir (presencia de erosiones y disminución del espacio articular) utilizando para ello como parámetro de referencia, otros instrumentos de medición ya validados para los niños con Artritis Idiopática Juvenil (número de articulaciones con limitación del movimiento, clase funcional Steinbrocker, índice de daño articular JADI –A y la puntuación Poznanski).

Los resultados muestran que los cambios radiológicos (puntuación del índice Sharp/van der Heijde) durante el primer y al quinto año de seguimiento, se correlacionaron moderadamente con los indicadores clínicos de daño articular de la enfermedad (r_s: 0.4 a 0.6) y se relacionan poco con las medidas clínicas de actividad de la enfermedad ($r_{s:}$ 0.13 a 0.38). Adicionalmente, los autores reportan que el índice radiológico de Sharp/van der Heijde muestra una buena concordancia con los hallazgos ecográficos (r_s, 0,70), una alta correlación con la resonancia magnética (r_s, 0.82). Si la duración de la enfermedad es <5 años, el desempeño de la radiografía convencional es menor a la ecográfica (Sensibilidad, 77.8% vs 85.7%). Esta puntuación se ha adaptado para niños más pequeños (edad ósea menor a 5 años para los varones y 6 años para las mujeres), en quienes la osificación incompleta del carpo dificulta la evaluación de algunas áreas de la muñeca. La puntuación para los niños pequeños se correlacionó fuertemente con la puntuación OMERACT de la resonancia magnética para erosiones y con la restricción clínica de movimiento articular (r_s, 0,82 y 0,77, respectivamente).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Ultrasonido.

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[8] (puntaje Amstar 6/11) evaluó el papel de la ecografía en escala de grises o con power doppler para el diagnóstico y el

pronóstico de niños con Artritis Idiopática Juvenil. Los estudios recuperados a través de esta revisión sistemática fueron heterogéneos en términos de la articulación incluida y los desenlaces evaluados haciendo imposible sintetizar la evidencia mediante un estimador puntual de exactitud diagnóstica. El tamaño de muestra estuvo en el rango de 10 a 53 pacientes (media 32), la oligoartritis fue el subtipo mas incluido en los estudios (90%), la rodilla fue la articulación mas frecuentemente examinada (65%) mientras que las de la muñeca y mano fueron las menos estudiadas (15%). La definición de sinovitis ecográfica fue documentada en 13 de los estudios recuperados; 18 estudios incluyeron el examen clínico como comparación, seis estudios incluyeron marcadores de laboratorio; la resonancia se utilizó como comparación en 4 estudios y la radiografía en 6 estudios. Tres estudios informaron la fiabilidad de la ecografía en la detección de sinovitis y 8 evaluaron la ecografía como herramienta para el seguimiento de la artritis en los niños.

Los sistemas de puntuación evidenciaron gran variabilidad al interior de los estudios recuperados, unos eran reportados como escala dicotómica y otros ordinal o continua. Cinco estudios reportaron el grado de sinovitis en la escala de grises con una puntuación semi-cuantitativa (0 puntos: ausente, 1: leve, 2: moderada y 3: severa), Siete estudios, que evaluaron la articulación de la rodilla, incluyeron el grosor sinovial como marcador de sinovitis.

La utilidad de la ecografía en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil se evaluó con los siguientes conceptos:

- Validez y precisión: Si los datos miden lo que tenemos la intención de medir.
- Validez de criterio: Si la mediciones pronostican un fenómeno observable directamente.
- Validez de constructo: Si una medida es coherente con otras medidas del mismo fenómeno; busca acuerdo entre un concepto teórico y un instrumento o procedimiento de medición específico.
- Propósito evaluativo de una prueba: Si una medida es capaz de evaluar los

cambios en un momento dado o a lo largo del tiempo.

- Propósito discriminante de una prueba: Si una medida tiene la capacidad de correlacionarse o variar de forma inversa con una medida aceptada del constructo opuesto.
- Propósito predictivo de una prueba: si una medida puede predecir correctamente algo que uno piensa que en teoría debería ser capaz de predecir.
- Respuesta: Si los resultados de la medición cambian cuando la condición cambia (sensibilidad al cambio). Capacidad de respuesta interna, es la capacidad de una prueba para cambiar con un plazo determinado; respuesta externa, es el grado en que un cambio en la medida se relaciona con un cambio en la medida de referencia de un estado clínico o de salud.

La correlación de la ecografía con otros parámetros de medición se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman (r_s) cuya Interpretación y fuerza de la correlación fue definida como: si $r_s = 1$, la correlación es perfecta, si $r_s \geq 0{,}9$ y < 1 es excelente, si $r_s \geq 0{,}8$ y $< 0{,}9$ es buena, si $r_s \geq 0{,}5$ y $< 0{,}8$ es regular y si $r_s < 0{,}5$ es mala.

Validez de la ecografía en el diagnóstico de sinovitis:

Validez de constructo: Fue el aspecto de la ecografía reportado con mayor frecuencia. Doce estudios incluyeron el examen clínico y 6 estudios los marcadores de laboratorio como comparadores. En general, la ecografía mostró una correlación de regular a mala con el examen clínico para la detección de sinovitis (rango de r_s 0,45 a 0,66), una correlación mala con la radiografía convencional (rs: 0,4) y una correlación regular con los niveles de IL2 (r_s: 0,6). La ecografía mostró una mayor capacidad para la detección de sinovitis (Sensibilidad, 53%, Especificidad 99%, LR+ 57,3 y LR- 0,47) en comparación con el examen clínico. Cuando se evaluó únicamente la articulación de la rodilla, la sensibilidad de la ecografía fue del 73% y la especificidad del 91% (LR+ 8,4 y LR- 0,3). Sin embargo, cuando la Ecografía se tomó como el patrón de oro contra el cual se comparó el examen clínico, la capacidad de la exploración clínica en algunas

articulaciones (por ejemplo: el tobillo, la muñeca y la parte media del pie) fue superior a la ecografía (Sensibilidad de 50 a 100% y especificidad de 90 a 100%, LR+: 5 y LR-: 0,56).

Esta revisión sistemática recuperó 4 estudios que compararon la ecografía con la RM los cuales documentan (datos no reportados) que la ecografía es tan sensible como la resonancia magnética en la detección de sinovitis y cuando se adicionó gadolinio como medio de contraste a la resonancia magnética esta fue superior a la ecografía (datos no reportados en la revisión sistemática).

Propósito discriminante de la ecografía:

Esta revisión sistemática incluyó 9 estudios que evaluaron la capacidad de la ecografía para detectar cambios en el tiempo relacionados con la respuesta clínica al tratamiento. La información reportada por 6 de los nueve estudios sobre los cambios ecográficos después de la terapia corresponde a estudios descriptivos tipo longitudinal y cohorte prospectivo pero evidencian en general, que los participantes presentaron una mejoría tanto en los hallazgos clínicos como en los ecográficos posterior a la terapia. Un estudio documentó que la diferencia en la puntuación clínica de la actividad de la enfermedad de la rodilla mostró una buena correlación con la diferencia en los hallazgos ecográficos: hipertrofia sinovial y la señal Doppler (r_s: 0,8, P<0,05) luego de una semana de tratamiento con glucocorticoides sistémicos e intraarticulares en pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular. El otro estudio documentó una disminución significativa del espesor sinovial de la articulación del tobillo en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, que fueron evaluados al inicio y 4 semanas después de inyección de glucocorticoides (la hipertrofia sinovial se normalizó en el 55% de los pacientes y disminuyó en el 32%, p<0,001). El tercer estudio evaluó la concordancia del ultrasonido doppler de rodilla con el examen físico y halló una fuerte correlación (r=0,65) al inicio del tratamiento pero mala (r=0,36) posterior a 6 meses de tratamiento con naproxeno.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, precisión y consistencia de los resultados.

Resonancia Magnética.

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[9] puntaje Amstar 6/11 que recuperó 28 estudios de cohorte prospectiva, dirigidos a evaluar el papel de la resonancia magnética nuclear (RMN) para el diagnóstico de compromiso sinovial o articular periférico en niños con Artritis Idiopática Juvenil.

Los estudios recuperados a través de esta revisión sistemática fueron heterogéneos en términos de la articulación incluida y los desenlaces evaluados haciendo imposible sintetizar la evidencia mediante un estimador puntual. La correlación de la RMN con otros parámetros de medición se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman (r_s) cuya Interpretación y fuerza de la correlación fue definida como: si r_s= 1, la correlación es perfecta, si $r_s \geq 0{,}9$ y < 1 es excelente, si $r_s \geq 0{,}8$ y < 0,9 es buena, si $r_s \geq 0{,}5$ y < 0,8 es regular y si $r_s < 0{,}5$ es mala. La concordancia de la prueba se midió con el índice de concordancia kappa cuya Interpretación y fuerza de la concordancia fue definida como: < 0.20 Pobre; 0.21 – 0.40 Débil; 0.41 – 0.60 Moderada ; 0.61 – 0.80 Buena; 0.81 – 1.00 Muy buena.

Precisión de la RMN para el diagnóstico de anomalías sinoviales (Detección temprana de la enfermedad):

Doce estudios compararon la concordancia diagnóstica de la RMN, con los hallazgos clínicos y de laboratorio a través del tiempo en participantes con Artritis Idiopática Juvenil. El primero de ellos, documentó una pobre concordancia diagnóstica de la RMN (índice de kappa (κ)= 0,23) al comienzo de la sintomatología (0-3 meses), pero evidenció un incremento cuando se realizó posterior a 3 meses desde el inicio de los síntomas (κ= 0,50). Por su parte, la evaluación clínica mostró una concordancia pobre con la RMN para el diagnóstico de Artritis inflamatoria activa con duración menor a 4 años (κ= 0,38 , p = 0,045). Con respecto a las pruebas de laboratorio (no discriminadas

en la publicación), sólo la velocidad de sedimentación globular (VSG) se correlacionó significativamente con los hallazgos a la RMN (coeficiente de correlación de Spearman (r_s), = 0,44 , p = 0,014).

En 8 estudios, el uso de gadolino como material de contraste ayudó a diferenciar el derrame articular del engrosamiento de la membrana sinovial (sinovitis) pero su uso no se correlacionó con los parámetros clínicos o el subtipo de Artritis Idiopática Juvenil. Un estudio que evaluó el uso de la RMN con contraste para el estudio de la articulación de la rodilla y reportó una buena correlación entre la tasa de realce de la membrana sinovial y la inflamación articular (r = 0,63 , p = 0,03) sin que esto se viera reflejado en una buena correlación con el índice CHAQ–DI (Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index)(r_s = 0,3 , p = 0,92).

Cinco estudios evalúan si los cambios en el espesor y en el volumen sinovial detectados en la RMN se relacionan con la progresión de la severidad clínica. Cuando evaluaron pacientes con rodillas clínicamente asintomáticas, se documentó que 4 de 10 participantes que presentaban un espesor sinovial mayor a 2 mm en la RMN, desarrollaron en un promedio de 3 meses (rango 3-6 meses) artritis en nuevas articulaciones. Cuando se evaluó el volumen sinovial mediante RMN para establecer la actividad de la enfermedad, se documentó que la correlación con el recuento total de articulaciones activas (r = 0,95 , p < 0,001), con el puntaje de edema articular de la mano (r_s = 0,94 , p = 0,001) y con la evaluación global por parte del médico (r = 0,85, p <0,001) fue alta a las 6 semanas, pero baja a los 3 meses (r_s -0,58 a 0,18). Los autores documentan que el volumen sinovial evaluado mediante el uso de la RM posee una mayor sensibilidad (97%) comparado con el espesor sinovial (77%) para detectar sinovitis clínica (p < 0,05), lo que sugiere que el hallazgo de un espesor sinovial ≥ 3 mm o un volumen sinovial ≥ 3 ml a la RMN son altamente indicativos de sinovitis activa de la rodilla.

La RMN fue usada como predictor en tres estudios. El primero de ellos, falló en demostrar una asociación entre la captación del medio de contraste en la superficie

articular y el desarrollo posterior de artritis clínica cuando se ajustó por la presencia de variables como la edad, el grado de severidad, la duración de la enfermedad y el tipo de tratamiento. Otro estudio mostró que participantes con persistencia en la actividad de la enfermedad presentaron puntuaciones más altas en la RMN (3.9) comparado con aquellos que tuvieron la enfermedad inactiva (2,1). Finalmente, el último estudio evaluó las rodillas asintomáticas de los participantes con Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular y encontró que el 40% de los paciente que presentaron puntuaciones mas altas desarrollaron artritis inflamatoria en otra articulación durante el seguimiento a 11 meses.

Precisión de la RMN para el diagnóstico de degeneración del cartílago:
Ocho estudios documentaron resultados contradictorios con respecto a la capacidad de la RMN para evaluar la degeneración del cartílago articular sin que fuera posible llegar a una conclusión al término de la revisión sistemática identificada.

Dos estudios compararon el uso de la RMN frente a la artroscopia en articulaciones periféricas para el diagnóstico de degeneración del cartílago. Tomando como patrón de oro la artroscopia, un estudio reportó que la RMN tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 50% (LR+ 1,9 y LR- 0,1) para detectar degeneración del cartílago. Uno de los estudios recuperados documentó que la RMN posee una pobre capacidad al momento de discriminar entre los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil y los sujetos sanos del grupo control, con un área bajo la curva de 0,60 (IC 95 %, 0,47-0,73, p = 0,07).

Asociación entre evidencia en la RMN de degeneración del cartílago articular y la respuesta clínica al tratamiento:
Tres estudios documentaron los cambios en el cartílago articular como respuesta al tratamiento. Para ello, un estudio evaluó a 21 participantes con Artritis Idiopática Juvenil antes y después de la administración intra-articular de glucocorticoides y documentó la ausencia de cambios en el cartílago articular en 14 (66,7%) de los participantes posterior a 13 meses de seguimiento. El segundo estudio que uso

inyección intraarticular de glucocorticoides para tratar Artritis Idiopática Juvenil de rodilla o de la cadera, reportó tan solo el 10% de pacientes presentaron completa resolución de las lesiones del cartílago posterior al tratamiento. Finalmente el tercer articulo recuperado, solo incluyó pacientes con Artritis Idiopática Juvenil que fueron manejados con tratamiento médico y documentó una disminución en el número de lesiones del cartílago articular en el 11% de los participantes luego de 3 a 6 meses de seguimiento.

Asociación entre evidencia en la RMN de anomalías sinoviales y respuesta clínica al tratamiento:

Cuatro estudios evaluaron los cambios sinoviales en la RMN como efecto del tratamiento en participantes con Artritis Idiopática Juvenil a los 3 y 6 meses de seguimiento. Se documentó una pobre concordancia entre los hallazgos clínicos y los hallazgos a la RNM ($\kappa = 0,23$) durante los tres primeros meses de seguimiento, pero un buen acuerdo ($\kappa = 0,5$) durante el segundo intervalo de observación. Cuando se comparó el volumen sinovial en los participantes con enfermedad poliarticular activa antes de iniciar el tratamiento y posterior a seis meses de intervención, se encontró que el volumen sinovial disminuyó en seis (60%) de 10 niños en la región metacarpiana del carpo radial.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, precisión y en la consistencia de los resultados.

DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES: IMÁGENES DIGNÓSTICAS

Posterior a la revisión de la evidencia disponible que evaluó la utilidad de la radiografia convencional, la ecografía y de la resonancia magnética nuclear, el GDG determinó que relación riesgo/beneficio no favorece la realización de estas ayudas para apoyar el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil. Sin embargo, el GDG encontró beneficio en el uso de la radiografía convencional cuando se quiere evaluar la progresión de la enfermedad o el daño estructural; de la ecografía cuando se busca

evaluar el compromiso en articulaciones de difícil acceso (por ejemplo cadera) y de la RMN, cuando se pretende establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Durante esta estapa de la presentación, los pacientes manifestaron su preocupación por el diagnóstico tardío y resaltaron la necesidad de contar con más y mejores ayudas diagnósticas. Frente a esto, el GDG coincidió en las preocupaciones expresadas por los pacientes y realizó un llamado al desarrollo de mayor investigación en este campo.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	12	Se recomienda el uso de la radiografía convencional en el seguimiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil, para evaluar el daño estructural articular y monitorizar la progresión radiográfica de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	No se debe realizar radiografía convencional para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil. Sin embargo, la radiografía permite descartar diagnósticos diferenciales
Débil a Favor	13	Se sugiere el uso de la ecografía en escala de grises para apoyar el diagnóstico de sinovitis en articulaciones de difícil acceso al examen físico. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	14	No se sugiere el uso de la RMN para establecer el diagnóstico de artritis idiopática juvenil dada su baja capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	15	Se sugiere el uso de la RMN para estimar el volumen y espesor sinovial, para establecer el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	16	No se sugiere el uso de la RMN para evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	La RMN en artritis idiopática juvenil estará limitada solo para ser usada por los profesionales en Reumatología Pediátrica.

Biomarcadores serológicos y en líquido sinovial.

Se identificó un estudio de cohorte prospectivo[10] cuyo objetivo fue el de identificar la presencia de Biomarcadores en el primer aspirado de líquido sinovial (LS) en niños con Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular con el ánimo de predecir cuales podrían ser utilizados para identificar la población con mayor riesgo de evolucionar a un fenotipo más grave.

El estudio incluyó muestras de 38 niños (26 mujeres y 12 varones), con una edad promedio de 8,8 años (rango 1,3 a 13 años), con Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular de acuerdo a los criterios ILAR y un duración de la enfermedad mediana de 7 meses (rango 2-16 meses) y de 6 niños sanos que fueron los controles. Los 38 niños con Artritis Idiopática Juvenil, con indicación clínica para inyección intraarticular de Hexacetonide, fueron sometidos a su primera aspiración de líquido sinovial de la rodilla. Ninguno de los niños habían recibido Metotrexate, esteroides o cualquier otro FARMEs.

Las muestras de líquido sinovial se obtuvieron en el momento de la artrocentesis y simultáneamente se recogieron las muestras de sangre periférica. Los participantes fueron asignados a dos grupos uno cuya enfermedad permaneció como leve (Artritis Idiopática Juvenil persistente) y otro grupo cuya enfermedad progreso a un tipo más severo (Artritis Idiopática Juvenil extendida) 1 año después del diagnóstico.

Los autores del estudio inicialmente describieron la composición de las células mononucleares en el líquido sinovial y lo compararon con las de sangre periférica. Luego, buscaron las diferencias en las poblaciones de células mononucleares en el líquido sinovial de niños con Artritis Idiopática Juvenil persistente en comparación con aquellos con Artritis Idiopática Juvenil extendida un año después del diagnóstico. Para delinear las poblaciones de células mononucleares de sangre y de aspirado de LS, se utilizó citometría de flujo, las proporciones de linfocitos en la articulación se modelaron sobre la quimiotaxis de los linfocitos a CCL5, mediante un ensayo de

migración Transwell, los niveles de CCL5 en el LS se cuantificaron mediante ELISA, los perfiles de ARN de las células mononucleares de LS se compararon entre los grupos utilizando el protocolo de hibridación Affymetrix GeneChip y el análisis de agrupamiento jerárquico.

Diferencias en la composición de las células mononucleares en líquido sinovial y sangre periférica en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. Las diferencias más importantes documentadas en el estudio fueron: reducción significativa en la proporción de células B en el LS (media ± SE,1.8 ± 1,3% versus 14,5 ± 4,8% en sangre), aumento en la proporción de células T-CD8 en el LS [(media ± DE, 50 ± 10% versus 34 ± 8% en sangre) con la consecuente inversión de la típica proporción CD4:T-CD8 observada en la sangre de estos niños] y aumento en la proporción de células NK CD16- en el LS (media ± DE, 68 ± 11% versus 29 ± 11% en sangre).

Correlación de la inversión temprana de la proporción CD4:CD8 en las células T sinoviales al inicio con la probabilidad de progresión de la enfermedad. La proporción CD4:CD8 en LS fue significativamente menor en los pacientes que evolucionaron a un fenotipo más severo comparado con el grupo de Artritis Idiopática Juvenil persistente (0,57 vs 0,90, diferencia 0,33, IC 95%: 0,04 - 0,62; p=0.009).

Dado que la proporción CD4:CD8 es una medida de laboratorio sencilla que se puede realizar de forma rutinaria, los autores la proponen como una prueba predictiva de la probabilidad de extensión de la Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular. Tomando como punto de corte una relación CD4:T-CD8 de 0,67 y como patrón de oro un modelo de regresión logística se obtiene una curva ROC de 0,79. Así, un paciente con una relación CD4: CD8 <0,67 tiene 2,5 veces más probabilidades (OR: 2.5, IC 95%: 1.16 a 5.4) de experimentar progresión de su enfermedad a un fenotipo más grave.

Los Niveles de CCL5 (un ligando de CCR5) sinovial fue más alto en los niños cuya enfermedad progresó a un fenotipo más grave (media 350 Vs 90 pg/ml en Artritis

Idiopática Juvenil persistente) y se relaciona inversamente con la proporción CD4:T-CD8 (altos niveles de CCL5 y proporción CD4:CD8 baja se relacionan con alta probabilidad de progresión de Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular).

Perfiles de expresión génica en niños con Artritis Idiopática Juvenil extendida. El estudio reveló que 344 genes eran más de 1,5 veces diferencialmente expresados entre los dos grupos ($P < 0,05$); mientras los genes asociados con inflamación y diferenciación de macrófagos (IFI27, MARCO, C1QC, C1QB) estaban aumentados (rango 1,5 a 4 veces) en pacientes con enfermedad extendida, los genes asociados con la regulación inmune (ADIPOQ, TPSAB1, RORC, CCR3) estaban aumentados (rango 1,6 a 6 veces) en pacientes con enfermedad persistente.

Los autores concluyen que el análisis de las proporciones de linfocitos, la proporción CD4:T-CD8, los niveles de CCL5 y la expresión diferencial de genes en líquido sinovial pueden ser usados como potenciales Biomarcadores para predecir la probabilidad de progresión de una Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular a un tipo de enfermedad más grave.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Antígeno mayor de Histocompatibilidad, HLA (clase I y Clase II).

Se encontró un estudio de casos y controles[11] cuyo objetivo fue explorar la asociación de los haplotipos HLA clase I (A, B y C) y HLA clase II (DRB1, DQA1, DQB1, DPA1 y DPB1) con el riesgo de padecer cualquiera de los subtipos más comunes de Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular o poliarticular Factor Reumatoide negativo. La población estuvo conformada por 820 casos y 273 controles siendo los casos clasificados de acuerdo al tipo de enfermedad y a la edad de inicio de la entidad (antes o después de los 6 años de edad). Los pacientes con Artritis oligoarticular se

subdividieron a su vez como persistente (<4 articulaciones afectadas) o extendida (> 4 articulaciones afectadas).

Haplotipos HLA clase II (DRB1, DQA1, DQB1, DPA1 y DPB1):

Haplotipos que aumentan el riesgo de Artritis Idiopática Juvenil.

El estudio documentó que la presencia de los haplotipos HLA-DRB1*0801; DQA1*0400 y DQB1*0402 aumentan el riesgo de padecer Artritis Idiopática Juvenil tanto oligoarticular como poliarticular FR (-) antes de los 6 años en 7 veces (OR; 7,14; IC 95%:3,82 a 13,36) y 5 veces después de los 6 años (OR, 4,8 IC 95%:2,10 a 7,92).

La presencia de los haplotipos HLA-DRB1*1103/1104; DQA1*0500 y DQB1*030 aumentan el riesgo de padecer Artritis Idiopática Juvenil tanto oligoarticular como poliarticular FR (-) antes de los 6 años 6 veces (OR; 5,99 IC 95%: 3,19 a 11.24) y en 4 veces después de los 6 años (OR 3.55, IC 95%: 1.82 a 6.95).

La presencia de los haplotipos HLA-DRB1*1301; DQA1*0103; DQB1*0603 incrementaron 2,3 veces mas la posibilidad de padecer enfermedad oligoarticular persistente (OR; 2,3; IC 95%: 1,50 a 3,52).

Haplotipos que disminuyen el riesgo de Artritis Idiopática Juvenil

La presencia del DRB1*1501; DQA1*0102; DQB1*0602 se asocia con disminución de riesgo de Artritis Idiopática Juvenil independientemente del subtipo o la edad de inicio de la enfermedad (OR, 0,28 IC 95%:0,19 a 0,42, para antes de 6 años y OR; 0,61 IC 95%:0,43 a 0,87 para después de seis años).

La presencia de dos haplotipos DRB1*0401; DQA1*0300;DQB1*0301 y DRB1*0701; DQA1*0201;DQB1*0201 disminuyen la probabilidad de Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular persistente de inicio antes de los 6 años (OR; 0,21; IC 95%:0,08 a 0,54 y OR; 0,20; IC 95%:0,09 a 0,42, respectivamente).

Con el fin de explicar un posible desequilibrio de ligamiento en la región HLA, los autores emplearon una estratificación de los alelos asociados con la enfermedad mediante el método de haplotipo condicional (CHM) y documentaron que el efecto del complejo HLA-DRB1/DQB1 fue exclusivamente atribuible al alelo DRB1 y que es similar en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular y en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular de inicio temprano. La edad media de aparición de la enfermedad en los individuos con los alelos DRB1 presentes fue de 2,9 años, en comparación con 7,3 años en los que no tienen estos alelos.

Haplotipos HLA clase I (A, B y C).

Este estudio no documentó asociaciones significativas para cualquiera de los haplotipos HLA clase I en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular. En los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil oligoarticular extendida, se encontró una asociación significativa de predisposición a la enfermedad con el haplotipo HLA-A*0201 (OR 1.96, IC 95%: 1,44 a 2,67) y también encontró que la protección en el subgrupo con enfermedad oligoarticular extendida fue mediada por el haplotipo HLA-A*0101 (OR 0.46, IC 95%:0,27-0,77).

La asociación con haplotipos de HLA clase I fue diferente en los pacientes con enfermedad oligoarticular persistente, entre los cuales la predisposición a la enfermedad se asoció con la presencia del haplotipo HLA-C*0202 (OR 2.05, IC 95%: 1,14 a 3,69).

Con base en estas observaciones los autores sugieren que el efecto de los epítopes compartidos HLA clase II sobre la Artritis Idiopática Juvenil se limitan al locus DRB1 exclusivamente y no a los DQA1 o DQB1 y que el efecto del HLA clase I se debe a los alelos HLA-A*0201 y HLA-C*0202.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos,

inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES: BIOMARCADORES

Luego de la revisión de la evidencia disponible, el GDG no encontró información que apoyara el uso de los niveles de CCL5, la proporción de T CD4:CD8 o la medición de complejos de histocompatibilidad para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil. Sin embargo el GDG en consenso con el grupo de expertos, encontró que la relación riesgo/beneficio, favorecía el uso de estos marcadores al momento de establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Idiopática Juveníl. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la precisión de los resultados.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	17	Se sugiere utilizar la proporción de TCD4:CD8 y los niveles de CCL5 en líquido sinovial para establecer el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	18	Se sugiere el uso del HLA clase I y II para establecer el riesgo de progresión en los pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular y poliarticular Factor Reumatoide negativo. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe realizar la determinación del HLA-B27 en las instituciones en donde esta tecnología se encuentre disponible, para establecer el subtipo y el pronóstico de los pacientes con artritis idiopática juvenil.

REFERENCIAS

1. Gowdie PJ, Tse Shirley ML. Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Clin N Am. 2012;59:301-327.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile

Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390-392.

3. Restrepo R, Lee EY. Epidemiology, Pathogenesis, and Imaging of Arthritis in Children. Orthop Clin N Am. 2012;43:213-225.
4. Spârchez M, Fodor D, Miu N. The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. Medical Ultrasonography. 2010;12(2):97 - 103.
5. Ramirez LA, Prada MC, Alarcon P, Diaz A, Erazo R. Utilidad de la ferritina sérica en el diagnóstico de pacientes con Artritis reumatoide Juvenil de tipo sistémico. Rev Col Reumatol. 2004;11(1):40 - 5
6. Wong KO BK, Homik J, Ellsworth JE, Karkhaneh M, Ha C, Dryden DM. Antinuclear Antibody, Rheumatoid Factor, and Cyclic-Citrullinated Peptide Tests for Evaluating Musculoskeletal Complaints in Children. Comparative Effectiveness Review No. 50. AHRQ Publication No. 12-EHC015-EF. Effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. Agency for Healthcare Research and Quality. 2012 January 30 2014.
7. Breton S, Jousse-Joulin S, Finel E, Marhadour T, Colin D, de Parscau L, et al. Imaging approaches for evaluating peripheral joint abnormalities in juvenile idiopathic arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2012 Apr;41(5):698-711. PubMed PMID: 22035628.
8. Collado P, Jousse-Joulin S, Alcalde M, Naredo E, D'Agostino MA. Is ultrasound a validated imaging tool for the diagnosis and management of synovitis in juvenile idiopathic arthritis? A systematic literature review. Arthritis care & research. 2012 Jul;64(7):1011-9. PubMed PMID: 22337596.
9. Miller E, Uleryk E, Doria AS. Evidence-based outcomes of studies addressing diagnostic accuracy of MRI of juvenile idiopathic arthritis. AJR Am J Roentgenol. 2009 May;192(5):1209-18. PubMed PMID: 19380543.
10. Hunter PJ, Nistala K, Jina N, Eddaoudi A, Thomson W, Hubank M, et al. Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression.

Arthritis and rheumatism. 2010 Mar;62(3):896-907. PubMed PMID: 20127724. Pubmed Central PMCID: 2860766.

11. Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. Arthritis and rheumatism. 2010 Jun;62(6):1781-91. PubMed PMID: 20191588. Pubmed Central PMCID: 2917207.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL?

INTRODUCCION CLINICA

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune con diferentes fenotipos clínicos que puede llevar a un estado de discapacidad severa e incluso a la muerte sin tratamiento apropiado. Dada su frecuente severidad y en consideración que aflige a población vulnerable (niños y adolescentes), se hace necesario concocer las intervenciones terapéuticas más efectivas y seguras, que permitan alcanzar la remisión de la enfermedad o en su defecto, bajos niveles de actividad[1].

En la actualidad, el clínico cuenta con intervenciones terapéuticas de índole farmacológico y no farmacológico dentro de las cuales se destacan el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) ya sean sintéticos o biológicos, la hidroterapia, la terapia física, la psicoterapia de apoyo y los programas ejercicio estructurado entre otros.

En lo que respecta a los FARMEs, estos se pueden clasificar en dos grupos: aquellos derivados de síntesis química de moléculas y al cuál pertenecen metotrexate, hidroxicloroquina, leflunomida, azatioprina, penicilamina, sulfasalazina y los esteroides; y aquellos cuyo origen procede en tecnologías de formación de anticuerpos o proteínas de fusión y dentro de los cuales se encuentran incluidos los anti-TNF (del inglés factor de necrosis tumoral) alfa, antagonistas de CD 20, IL-6, IL-1, IL-17 y aquellos involucrados en la vía de Coestimulación de linfocitos (CTLA4)[1,2].

Recomendación	No.	Resumen
Punto de Buena Práctica	☑	Antes de iniciar el tratamiento con esteroides o con medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs), se deben realizar las siguientes pruebas de laboratorio en los pacientes con artritis idiopática juvenil: • Hemograma completo • Pruebas de funcion renal y hepática

		• Serología para: VIH, Hepatitis B (antígeno de superficie, anticore total, Ac contra el antígeno de superficie) y para Hepatitis C • IgG e IgM para: Toxoplasma, Citomegalovirus y Epstein Barr. • Prueba de tuberculina. • Radiografía de tórax • Prueba de embarazo (en pacientes sexualmente activas) Antes de iniciar y durante el tratamiento con esteroides o con medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs), los pacientes con artritis idiopática juvenil deben: • Ser desparasitados (al inicio de la terapia y posteriormente cada 12 meses cubriendo Strongyloides stercoralis) • Tener un esquema de vacunación completo acorde para la edad • Recibir consejeria en planificación familiar En los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil que reciben tratamiento inmunosupresor no se deben administrar vacunas de virus vivos atenuados.

EVIDENCIA CLINICA

Medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Metotrexate.

Una revisión sistemática de la literatura[2] con puntaje AMSTAR 9/11 incluyó dos ensayos clínicos controlados que evaluaron la efectividad y la seguridad del uso del metotrexate oral en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil tipo poliarticular activa. El primero de ellos evaluó la efectividad de esta intervención en pacientes con enfermedad activa en tres o más articulaciones y cuya actividad no fue controlada previamente con el uso antiinflamatorios no esteroideos o agentes de segunda línea (no especificados). La duración del seguimiento fue a 6 meses e incluyeron pacientes de 2.5 a 17.8 años de edad. Los pacientes fueron asignados a uno de tres posibles

brazos: metotrexate 5 mg/m^2 de superficie corporal o metotrexate 10 mg/m^2 de superficie corporal o placebo. Se incluyeron 127 pacientes. Sólo los datos de los grupos 2 y 3 se utilizaron en esta revisión (el primer grupo fue catalogado como dosis sub-terapéuticas por los autores).

El segundo estudió fue un ensayo clínico controlado de diseño cruzado que incluyó 88 pacientes y que evaluó la efectividad y la seguridad del metotrexate oral en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil tipo oligoarticular extendida o sistémica. La duración del estudio fue de 12 meses y los pacientes fueron asignados a recibir metotrexate 15 mg/m^2 semanal (con aumento a 20 mg/m^2 semana posterior a 2 meses en caso de no mejoría) o placebo. Se permitió concomitantemente el uso de prednisolona oral, de inyecciones intraarticulares de glucocorticoides o la administración de antiinflamatorios no esteroideos.

Los desenlaces evaluados fueron la capacidad funcional al término de la terapia, la amplitud de los movimientos articulares, el bienestar general evaluado por el médico o los padres, la presencia de dolor articular, y la frecuencia eventos adversos. Cuando se comparó la administración del metotrexate con placebo, se documentó una mayor amplitud del movimiento articular (Diferencia Estandarizada de medias -1,51 IC 95%: -2.97 a -0.06), un menor número de articulaciones con presencia de inflamación (-1,71 IC 95%: - 2.0 a -1.41) y un menor número de articulaciones con dolor durante el movimiento fue -3,90 (IC 95%: -4.66 a -3.14). Cuando se evaluó la actividad de la enfermedad por parte del médico, los pacientes que recibieron metotrexate tuvieron una menor actividad de la enfermedad OR 2,66 (IC 95%: 1,54 a 4,58), pero esta diferencia no se documentó durante la evaluación global por parte de los padres OR 1,69 (IC 95%: 0,87 a 3,27). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de abandono de la terapia entre los grupos OR 1,68 (IC 95%: 0,63 a 4,44).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión, consistencia

y sesgo de publicación.

Sulfasalazina

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 9/11[3], incluyó un ensayo clínico controlado con 69 pacientes, dirigido a evaluar la efectividad y seguridad de la sulfasalazina (SSZ) para el tratamiento de los pacientes de 2 a 18 años con Artritis Idiopática Juvenil activa tipo oligoarticular o poliarticular con respuesta inadecuada al manejo con antiinflamatorios no esteroideos o con glucocorticoides intraarticulares durante 3 meses de tratamiento. Los pacientes fueron asignados a recibir antiinflamatorios no esteroideos + SSZ 50 mg/kg/día en dos dosis hasta un máximo de 2 g/día o bien, antiinflamatorios no esteroideos + placebo. El seguimiento fue durante 24 semanas y no se permitió el uso concomitante de corticoides o de otros FARMEs.

La efectividad se evaluó en términos de mejoría clínica definida como la disminución de dos o más grados en la puntuación de severidad del edema articular, la presencia de puntaje 0 en más del 50% de las articulaciones afectadas al inicio del estudio o el desarrollo de actividad de la enfermedad en menos del 10% de articulaciones no comprometidas al inicio del estudio, con la condición que el número de articulaciones deterioradas tenían que ser menos del 50% de las articulaciones que mejoraron. La seguridad se informó como la presencia de cualquier evento adverso relacionado con la administración del medicamento.

Este estudio documentó una mejoría estadísticamente significativa posterior a 24 semanas de tratamiento con SSZ en términos del número de articulaciones activas (-5,54 vs -0,78, p = 0,005), el puntaje obtenido en la evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del médico (-1,95 vs -0,99, p = 0,0002), en el puntaje obtenido en la evaluación de la enfermedad por parte de los padres (-0.98 vs -0,44, p = 0,01) y en el disminución promedio de la VSG (-0,74 vs -0,04, p <0,001). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de articulaciones con mejoría radiológica de la enfermedad (0,71 vs 0,53, p= NS).

La mayoría de los eventos adversos reportados se presentaron en el grupo de SSZ (50 vs 26, OR: 1,69 IC 95%: 0.73 a 5.17); de acuerdo a su localización, en su mayoría (69%) fueron de origen gastrointestinal, 9 de origen dermatológico, 9 neurológicos, 2 anormalidades hematológicas, 4 anormalidades de laboratorio, 2 casos de elevación de enzimas hepáticas y 1 evento adverso serio (no especificados).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el diseño e imprecisión en los resultados.

Azatioprina

Una revisión sistemática de la literatura[3] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado con 32 pacientes dirigido a evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con azatioprina (AZT) en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil activa y progresiva de curso poliarticular o pauciarticular con inadecuada respuesta a la administración de glucocorticoides o medicamentos antirreumáticos de acción lenta (no especificados) posterior a 6 meses de tratamiento.

Los pacientes fueron asignados a recibir AZT 2.5 mg/kg al día en compañía de prednisolona y antiinflamatorios no esteroideos. La dosis de prednisolona fue de 0,2 mg/kg y se realizó el desmonte progresivo de la medicación hasta lograr su retiro al término del estudio. La dosis de los antiinflamatorios no esteroideos permaneció constante a lo largo del seguimiento.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de articulaciones activas (-7 vs. -1; p = 0.45), el número de articulaciones con motilidad reducida (-1 vs -2, p=0,51), la evaluación global del estado de salud por el médico (-5 vs. -2; p = 0.12), en la frecuencia de dolor con el movimiento (-2 vs -1, p=0,10) ni en la proporción de individuos que lograron una disminución de al menos un 50% en los niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG) (28% vs. 18,2%; p = 0.36).

De los 17 pacientes aleatorizados al grupo de AZT, 3 (18%) abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos, 3 (18%) presentaron infecciones, 2 (12%) tuvieron eventos renales o urológicos adversos y 2 (12%) presentaron leucopenia reversible. No se presentaron abandonos en el grupo placebo.

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en imprecisión, inconsistencia y sesgos de publicación.

Leflunomida

Una revisión sistemática de la literatura[3] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado en donde se evaluó la efectividad y la seguridad del metotrexate y la leflunomida para el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil activa tipo poliarticular. Se incluyeron únicamente pacientes que no hubiesen recibido ninguna de las dos medicaciones previamente mencionadas.

La dosis de leflunomida se ajustó de acuerdo al peso (<20 kg: 100 mg de carga x 1 día y luego 10 mg cada dos días; de 20 a 40 kg: 100 mg de carga x 2 días, luego 10 mg al día y si pesaba > 40 kg, 100 mg de carga x 3 días, luego 20 mg al día) en tanto que la dosis de metotrexate oral fue de 0.5 mg/kg/semanal máximo 25 mg. Los pacientes además recibieron a discreción del investigador acido fólico, acido folínico, antiinflamatorios no esteroideos, prednisona y corticoides intraarticulares (máximo dos dosis).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en términos del recuento de articulaciones activas (-8,1 frente a -8,9, p = no significativo), mejoría en la puntuación CHAQ (-0,44 vs -0,39 p = no significativa), la evaluación global por parte del médico (-31,5 vs -32,1, p = no significativo) ni en los niveles promedio para los reactantes de fase aguda VSG (-6,5 vs 7,2; p = no significativo) y PCR (-3,9 mg/L Vs -11.4 mg/L). Una mayor proporción de pacientes asignados al grupo de metotrexate lograron alcanzar mejoría clínica evaluada mediante ACR Ped

30 OR 0.29 (IC 95%: 0.09 a 0.89), pero esta diferencia no continuó siendo significancia cuando se evaluó el ACR Ped 50 o 70. Se reportó un caso de salmonelosis como evento adverso serio en el grupo de leflunomida y no se reportaron eventos adversos serios en el grupo de metotrexate.

La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la precisión de los resultados y sesgo de publicación.

Hidroxicloroquina

Una revisión sistemática de la literatura[3] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado realizado en 18 centros pediátricos de Estados Unidos y la Unión Soviética que evaluó la efectividad y seguridad de la hidroxicloroquina en pacientes de 18 meses a 17 años de edad, con Artritis Idiopática Juvenil tipo poliarticular, pauciarticular o sistémica severa, clínicamente activa y pobremente controlada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. 162 pacientes fueron incluidos y aleatorizados a uno de los tres brazos del ensayo, recibiendo penicilamina o hidroxicloroquina 3 mg/kg/día (con incremento a 10 mg/kg/día posterior a dos meses) o bien, placebo. Se permitió el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofén y codeína a lo largo del estudio.

Cuando se comparó la hidroxicloroquina con el placebo posterior a 12 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos del número de articulaciones activas (-6,7 vs -5,4), el puntaje obtenido mediante la evaluación global del médico (RR: 1.36 (IC 95%: 0.94 a 1.95), el número de articulaciones con rango de movilidad limitado (- 1.9 vs -3.4) ni en la disminución promedio de l<a velocidad de sedimentación globular (10mm/h para cada uno). Se reportó diferencia estadística (RR 1.59 IC 95%: 1.13 a 2.23) en los eventos adversos relacionados con la hidroxicloroquina, 27 comparado con 12 en el grupo placebo, siendo los más frecuentes, alteraciones urológicas, y alteraciones hematológicas tipo leucopenia y anemia.

La calidad de la evidencia fue baja por imprecisión en los resultados y sesgo de publicación .

Penicilamina

Una revisión sistemática de la literatura[3] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado realizado en 18 centros pediátricos de Estados Unidos y la Unión Soviética que evaluó la efectividad y seguridad de la penicilamina en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil tipo poliarticular o pauciarticular severa, clínicamente activa y pobremente controlada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. 105 pacientes fueron incluidos y aleatorizados a uno de los tres brazos del ensayo: penicilamina 5 mg/kg/día con aumento en dos meses a 10 mg/kg/día o hidroxicloroquina o bien placebo. Se permitió el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofén y codeína a lo largo del estudio.

Cuando se comparó la penicilamina con el placebo posterior a 12 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos del número de articulaciones activas (-3,7 vs -5,4), en el puntaje obtenido mediante la evaluación global del médico (RR: 1.12 (IC 95%: 0.61 a 2.07), ni en la disminución promedio de la velocidad de sedimentación globular (9.4 mm/h vs 10mm/h para cada uno). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de efectos adversos entre los grupos (RR 1.34 IC 95%: 0.93 a 1.93) siendo los mas frecuentes, alteraciones renales/urológicas y alteraciones hematológicas tipo leucopenia y anemia.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos, la imprecisión y el sesgo de publicación.

Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV)

Una revisión sistemática de la literatura[3] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad

de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil activa de componente sistémico que no respondieron al tratamiento con glucocorticoides (31 pacientes). La intervención consistió en la administración de Inmunoglobulina intravenosa a dosis de 1,5 gr/kg o placebo cada 2 semanas durante 2 meses y luego mensualmente por 4 meses.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de la enfermedad valorada mediante el uso de la evaluación global del médico (50% vs 27%, $p>0.3$) ni en el número de articulaciones con enfermedad activa (-2 vs -1). Con respecto a frecuencia de eventos adversos, estos ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de la inmunoglobulina intravenosa (10 versus 7) siendo uno de ellos un síndrome de activación de macrófagos y otro la elevación de las enzimas hepáticas.

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en imprecisión, inconsistencia y sesgos de publicación.

Terapia combinada con 2 o más FARMEs como primera línea.
Un ensayo clínico controlado abierto[4] con 40 participantes, evaluó la efectividad y seguridad del tratamiento combinado con FARMEs frente a la monoterapia con Metotrexate para el tratamiento de los pacientes de 4 a 15 años de edad con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil tipo poliarticular temprana (duración de la enfermedad 1.9 ± 0.2 meses). La terapia combinada consistió en la administración simultánea de los FARMEs metotrexate, sulfasalazina e hidroxicloroquina a dosis de 15 mg/m^2/sem hasta 25 mg, 40 mg/kg día hasta un máximo de 2 g y de 5 mg/kg/día hasta 300 mg, respectivamente. El seguimiento fue durante 54 semanas y no se permitió el uso concomitante de corticoides o de otros FARMEs.

La efectividad se evaluó en términos de mejoría clínica definida de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología pediátrica (ACR Pedi 75) y también con base en la frecuencia de enfermedad inactiva definida como ausencia de: signos

clínicos de sinovitis, uveítis, fiebre, erupción cutánea y de serositis junto con la presencia de: una VSG inferior a 20 mm/h, no requerimiento de esteroides orales por al menos 6 semanas posteriores a la última dosis de glucocorticoide intraarticular. La seguridad se informó como la presencia de cualquier evento adverso relacionado con la administración del medicamento.

Este estudio no documentó diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de mejoría clínica medida por ACR Pedi 75 (65%; IC 95%:44% a 86% para terapia combinada versus 50%; IC 95%:22% a 63% comparado con monoterapia con metotrexate), RR:1.3 (IC 95%:0.75 a 2.23), o en términos de la proporción de participantes que lograron inactividad de la enfermedad (40%; IC 95%:22% a 63% para terapia combinada versus 25%; IC 95%:6% a 44% monoterapia con metotrexate), RR 1.6 (IC 95%: 0.63 a 4.05).

Los eventos adversos reportados fueron similares en los dos grupos, siendo los más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio y el desarrollo de gastroenteritis que se presentaron en el 85% (18 pacientes en el grupo FARMEs y 17 en el Grupo de metotrexate), la presencia de náuseas (85%), la elevación de las enzimas hepáticas (36%) y cambios en parámetros hematológicos en el 25%. De estos, tres eventos que requirieron hospitalización fueron reportados como severos.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el diseño y en la precisión de los resultados.

Otro ECC multicéntrico doble ciego controlado con placebo[5] evaluó la seguridad y la efectividad del tratamiento combinado con un FARMEs más un biológico iniciado de forma precoz en el curso de la Artritis Idiopática Juvenil tipo poliarticular. El ECC incluyo 85 niños de 2 a 17 años (media 10,5) con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular con duración de la enfermedad menor a 12 meses. Los participantes fueron asignados a recibir metotrexate a dosis de 0,5 mg/kg por semana (hasta 40 mg

máx.), etanercept 0,8 mg/kg por semana (hasta 50 mg máx.), prednisolona 0,5 mg / kg al día (hasta 60 mg máx.) disminuida progresivamente hasta su desmonte a la semana 17 (grupo 1) o bien a metotrexate (a la misma dosis) junto con un placebo de etanercept y de prednisolona (grupo 2).

Como desenlace primario se evaluó la frecuencia de enfermedad clínicamente inactiva defina como (1) articulaciones sin sinovitis activa, (2) ausencia de fiebre, erupción cutánea, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía atribuible a la Artritis Idiopática Juvenil, (3) ausencia de uveítis activa, (4) VSG en el rango normal y (5) un puntaje de 0 en la evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad luego de 6 meses de tratamiento. Como desenlace secundario se reportó la presencia de mejoría clínica de acuerdo a los criterios ACR Pedi 70 posterior a 4 meses de seguimiento.

Este estudio falló en demostrar que los pacientes asignados a recibir terapia combinada, experimentaran una mayor frecuencia de enfermedad inactiva a los 6 meses (Desenlace primario; 40% para terapia combinada con biológico versus 23% para monoterapia con metotrexate), RR 1.74 (IC 95%: 0.90 a 3.35), cuando se compararon con el grupo asignado a recibir monoterapia, Sin embargo, una mayor proporción de participantes que recibieron terapia combinada experimentaron mejoría clínica ACR Pedi 70 (Desenlace secundario; 74% para terapia combinada con biológico versus 44% para el grupo de monoterapia con metotrexate), RR 1.67 (IC 95%: 1.1 a 2.38), en comparación con el brazo que recibió monoterapia.

En cuanto a eventos adversos serios, el estudio informó una neumonía y un evento psicótico que se resolvieron durante el estudio. La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos y la aplicabilidad de los resultados.

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN: FARMES

Luego de la revisión de la evidencia disponible para el tratamiento farmacológico de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece el uso de metotrexate, leflunomida y Sulfasalazina. Adicionalmente, el GDG consideró que el riesgo supera al beneficio cuando se trata del uso de opciones terapéuticas tales como azatioprina, hidroxicloroquina, penicilamina e inmunoglobulina. Con respecto a la terapia agresiva para el manejo temprano de la Artritis Idiopática Juvenil poliarticular, el GDG en consenso con el grupo de expertos consideró que la relación riesgo beneficio no favorecia el uso de la terapia combinada.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue moderada a favor del uso de metotrexate y leflunomida; baja a favor del uso de sulfasalazina; baja en contra del uso de hidroxicloroquina y penicilamina y finalmente, muy baja en contra del uso de azatioprina e inmunoglobulina. Para el uso de la terapia agresiva, la calidad de la evidencia fue moderada y baja en contra del uso de terapia combinada con FARMEs biológico y FARMEs no biológicos, respectivamente. Las principales limitaciones se presentaron en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Finalmente, los pacientes manifestaron su preferencia por tomar el menor número de medicamentos a la menor dosis posible, con el objeto de reducir la probabilidad de eventos adversos derivados de la terapia, sin que esto afectase la efectividad del tratamiento. Adicionalmente, manifestaron la necesidad de tener claridad en cuanto a las interacciones con alimentos. Frente a esto, el GDG consideró los diferentes esquemas terapéuticos de los FARMEs y en consenso con los expertos clínicos, se evaluaron, discutieron y categorizaron las diferentes opciones terapéuticas. También se definieron puntos de buena práctica en las situaciones en las que no sería razonable evaluar alguna alternativa distinta a dicha práctica.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	19	Se recomienda el uso de Metotrexate oral a dosis semanal de 10 a 20 mg/m^2 de superficie corporal en pacientes con artritis idiopática juvenil con respuesta inadecuada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides sistémicos o locales. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	• El Metotrexate debe ser administrado por vía subcutánea, en pacientes con artritis idiopática juvenil que no responden a la terapia oral o cuando la dosis supere los 15 mg por semana. • La dosis de Metotrexate no debe exceder los 25mg semanales independiente de su vía de administración. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Metotrexate por via oral, este debe ser administrado preferiblemente en monodosis semanal. La administración de este medicamento debe realizar en ayunas o después de 3 horas de la última comida del día. • En los pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Metotrexate, se deben suplementar con ácido fólico a dosis de 1 mg día para disminuir la frecuencia de efectos adversos derivados de la medicación. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Metotrexate, se debe realizar hemograma y transaminasas al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o se evidencia agranulocitosis, anemia o trombocitopenia, en el hemograma, el Metotrexate debe ser suspendido.
Fuerte a Favor	20	Se recomienda el uso de Sulfasalazina oral a dosis de 50 mg/kg/día en pacientes con artritis idiopática juvenil activa de curso oligoarticular o poliarticular con respuesta inadecuada a la administración de antiinflamatorios no esteroideos o de glucocorticoides intraarticulares. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de Buena Práctica	☑	• La sulfasalazina se debe iniciar a dosis de 20 a 30 mg/kg/día con ascenso progresivo hasta alcanzar la dosis de 50 mg/kg/día, sin exceder los 2 gr/día.

		• En los pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Sulfasalazina, se debe realizar hemograma, transaminasas, creatinina y uroanálisis a la semana de inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o agranulocitosis, anemia, neutropenia o leucopenia en el hemograma o bien, alteración en la función renal o hematuria, la Sulfasalazina se debe suspender.
Fuerte en Contra	21	No se recomienda el uso de Azatioprina en pacientes con artritis idiopática juvenil con respuesta inadecuada a los glucocorticoides o a los medicamentos antirreumáticos . **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	22	Se recomienda el uso de Leflunomida como alternativa al Metotrexate en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa cuando no sea factible la administración de Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	• La dosis de Leflunomida se debe ajustar según el peso. En pacientes menores de 20 kg se debe administrar una dosis de carga de 100 mg y continuar a dosis de mantenimiento de 10 mg/día; en pacientes con peso de 20 a 40 kg, se debe administrar una dosis de carga de 100 mg/día por 2 días y continuar a dosis de 10 mg/día. Finalmente, en pacientes con más de 40 kg de peso, se debe administrar una dosis de carga de 100 mg/día por 3 días y continuar a dosis de 20 mg/día. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Leflunomida, se debe realizar hemograma y transaminasas al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o agranulocitosis, anemia o trombocitopenia en el hemograma, la Leflunomida se debe suspender.
Débil en Contra	23	No se sugiere el uso de Hidroxicloroquina en pacientes con artritis idiopática juvenil clínicamente activa con pobre respuesta al tratamiento con antiinflamatorios. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte en Contra	24	No se recomienda el uso de Penicilamina en pacientes con artritis idiopática juvenil con pobre respuesta al tratamiento con antiinflamatorios.

		Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○
Fuerte en Contra	25	No se recomienda el uso de la Inmunoglobulina Intravenosa para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica refractaria al tratamiento con corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	26	No se sugiere el uso de terapia combinado con dos o mas FARMEs para el tratamiento inicial de los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**.
Débil en Contra	27	No se sugiere el uso de terapia combinada de un FARMEs más un Biológico para el tratamiento inicial de los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (duración de la enfermedad menor a un año). **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**

Glucocorticoides.

Glucocorticoides Intraarticulares

Un ensayo clínico controlado[6] con 37 pacientes (86 articulaciones), evaluó la efectividad y la seguridad de la inyección intraarticular con hexacetonido de triamcinolona comparada con la administración de acetonido de triamcinolona para el tratamiento de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil activa simétrica tipo oligoarticular o poliarticular con respuesta inadecuada al manejo con antiinflamatorios no esteroideos.

Los pacientes incluidos (43 articulaciones: 34 rodillas, 8 tobillos y una muñeca) fueron asignados a recibir como intervención hexacetonido de triamcinolona a dosis de 1 mg/kg hasta un máximo de 40 mg en una de las articulación afectadas, en tanto que su homónima contra lateral también comprometida sirvió de control y recibió acetonido de triamcinolona a dosis de 2 mg/kg hasta un máximo de 80 mg. Durante el estudio, se permitió el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides y metotrexate.

La efectividad y la seguridad se registró al 6, 12 y 24 mes de tratamiento y durante cada observación se documentó la presencia de edema, de calor a la palpación, de limitación en el rango de movimiento o bien la existencia de dolor a la movilización pasiva. Para cada componente evaluado se le asignó un puntaje de 0 a 3, siendo 0 normal, 1 compromiso leve, 2 moderado y 3 afección severa. El puntaje total de cada articulación se obtuvo al sumar cada uno de los componentes evaluados.

La efectividad se definió en términos de:

- Respuesta al tratamiento: definida como la ausencia de sinovitis o disminución mayor al 60% en el puntaje de inflamación para cada articulación.
- Recaída: definida como la reaparición de la compromiso articular posterior a un periodo de respuesta.
- Remisión: definida como la ausencia de sinovitis después de dos años de suspensión de la medicación.

La seguridad se consideró como la presencia de cualquier evento adverso relacionado con la administración del medicamento.

Al término de este estudio se documentó que los pacientes que recibieron hexacetonido de triamcinolona tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar respuesta clínica favorable (OR: 5.53, IC 95%: 2.08 a 13.53) en comparación con aquellos asignados a recibir acetonido de triamcinolona. Cabe anotar, que dicha respuesta se mantuvo como estadísticamente significativa a lo largo de cada uno de los periodos de evaluación durante el tratamiento (a los 6 meses 89,7% vs 61,5% [p=0.008], a los 12 meses 84,6 vs 48,7% [p= 0.001] y a los 24 meses 76.9 vs. 38,5%, respectivamente).

Los pacientes asignados a recibir hexacetonido de triamcinolona también presentaron una menor probabilidad de recaída (OR: 0.16, IC 95%: 0.05 a 0.46) y una mayor probabilidad de alcanzar remisión (OR: 4.43, IC 95%: 1.7 a 11.54) en comparación con los pacientes que recibieron acetonido de triamcinolona. Dos pacientes, uno en cada

grupo (2.3%) desarrollo atrofia cutánea como efecto adverso posterior al tratamiento. La calidad de la evidencia fue moderada por imprecisión en los resultados.

Glucocorticoides orales.

Un estudio retrospectivo[7] dirigido a evaluar la efectividad y seguridad de la terapia con altas dosis interdiarias de prednisona, incluyó 20 niños (11 mujeres y 9 hombres) de 1.2 a 18,6 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa e inadecuada respuesta, después de más o menos 4,5 meses de tratamiento, a dosis altas de antiinflamatorios no estroideos o aspirina. El promedio de duración de la enfermedad antes de iniciar la terapia con glucocorticoides fue de 8,4 ± 10,8 meses. Los pacientes incluidos en el estudio recibieron inicialmente un promedio de 3.8 ± 1.4 mg/kg (rango 1.4 - 5.8 mg/kg) interdiario de prednisona para el control de la enfermedad, una vez se obtuvo respuesta la dosis se fue disminuyendo progresivamente hasta un promedio de 1.3 + 0.9 mg/kg a los 12 meses; se permitió el uso concomitante de metotrexate (0,6 mg/kg/sem) y antiinflamatorios no esteroideos.

La efectividad se evaluó en términos mejoría clínica definida como la ausencia de características de actividad sistémicas (fiebre, exantema, serositis o coagulopatía) y disminución > 35% en los niveles de eritrosedimentación. La seguridad se informó como la presencia de cualquier evento adverso relacionado con la administración del medicamento.

Este estudio documentó luego de un seguimiento a 12 meses que 18/20 pacientes estaban sin evidencia de actividad sistémica y 2/20 presentaban exantema y fiebre. El recuento de articulaciones activas mejoró, 9 pacientes estaban con 0 articulaciones activas y el recuento en los restantes 11 pacientes disminuyó a un promedio de 6,2 ± 8 (rango 1 – 29) articulaciones con artritis activa. El nivel de eritrosedimentación disminuyó de una media de 82,1 mm/h a 18.8 mm/h (disminución del 77.1%, $p < 0.0001$). Se reportaron eventos adversos en 2 pacientes: catarata y facies cushinoide. La calidad de la evidencia fue baja por riesgo de sesgo e imprecisión en los resultados.

Metilprednisolona

Un estudio de corte transversal[8] dirigido a evaluar la efectividad y seguridad de la terapia de pulsos con metilprednisolona para el tratamiento de 120 niños (Femenino 63.3%) de 4 meses a 12 años, con Artritis Idiopática Juvenil tipo poliarticular (88.3%) o sistémica (11.8%) severa o con inadecuada respuesta a la terapia tradicional, durante un año. Los pacientes recibieron tres o cuatro ciclos de infusión de metilprednisolona 3mg/kg, hasta un máximo de 1 gramo en un periodo de tres días (En promedio cada niño recibió unos 500 ciclos). El seguimiento fue a un año y se permitió el uso concomitante de bajas dosis de prednisolona, metotrexate e ibuprofeno.

La efectividad se evaluó en términos mejoría clínica definida como la disminución del promedio de articulaciones con edema o dolor, de la duración de la rigidez matutina, de los niveles de PCR y también se evaluó la remisión de la enfermedad. La seguridad se consideró como la presencia de cualquier evento adverso relacionado con la administración del medicamento.

Este estudio documentó una mejoría estadísticamente significativa luego de la terapia de pulso con metilprednisolona en el numero de articulaciones con edema (Media: 4.2, $p < 0.001$), en el número de articulaciones con dolor (media de 4.2, $p<0.001$), en la duración de la rigidez matutina (media 19.7, $p < 0.001$) y en los niveles de PCR (media: 0.9, $p<0.001$. En el 34,2% de los participantes se logró remisión de la enfermedad en un tiempo promedio de 3.3 ± 0.7 meses.

Se reportaron eventos adversos en 30 pacientes, siendo en orden de frecuencia: taquicardia (n = 16, 13.3%), hipertensión (n = 10, 8.3%), cefalea (n = 2, 1.7%), y enrojecimiento (n = 2, 1.7%). La Calidad de la evidencia fue baja por riesgo de sesgos e imprecisión en los resultados.

DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES : GLUCOCORTICOIDES

Luego de la revisión de la evidencia disponible para el tratamiento farmacológico de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, el GDG encontró información que permitió establecer que la relación riesgo/beneficio favorecia el uso del hexacetonido de triamcinolona intraarticular, la prednisolona oral y metilprednisolona intravenosa.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue moderada a favor para hexacetonido de triamcinolona intraarticular y muy baja a favor de la prednisolona y de la metilprednisolona. Las principales limitaciones en la calidad de la evidencia, se presentaron en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Durante la discusión y análisis del cuerpo de la evidencia, los pacientes manifestaron su temor frente al consumo de glucocorticoides y los posibles cambios físicos asociados al igual que los efectos adversos derivados de la medicación. El GDG compartió la preocupación expresada por los pacientes y frente a esto el GDG en consenso con los expertos clínicos, evaluaron, discutieron y categorizaron las diferentes opciones terapéuticas. También se definieron puntos de buena práctica en las situaciones en las que no sería razonable evaluar alguna alternativa distinta a dicha práctica.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	28	Se recomienda el uso intraarticular de Hexacetonide de Triamcinolona a dosis de 1mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular activa con respuesta inadecuada a antiinflamatorios no esteroideos. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	El Hexacetonido de Triamcinolona se puede utilizar como coadyuvante al tratamiento con FARMEs, en los pacientes con artritis idiopática juvenil de curso diferente al oligoarticular.
Fuerte a Favor	29	Se recomienda el uso de prednisolona oral a dosis de 1 a 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con inadecuada respuesta a antiinflamatorios no esteroideos.

		Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○
Punto de Buena Práctica	☑	• La prednisolona se debe administrar una vez al día (a menos que haya indicación médica de dosis fraccionada), y preferiblemente en horas de la mañana. • En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben glucocorticoides sistémicos: ○ Se deben suplementar con Calcio y Vitamina D a dosis de 50 a 100 mg/kg/día. ○ Se debe realizar densitometría ósea al sexto mes y luego una vez al año durante el tiempo que reciben los glucocorticoides sistémicos.
Fuerte a Favor	30	Se recomienda el uso de pulsos endovenosos de metilprednisolona a dosis de 20 a 30 mg por kilogramo de peso (dosis máxima de 1 gramo), en niños con artritis idiopática juvenil sistémica severa. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	31	Se sugiere usar terapia de pulsos con metilprednisolona endovenosa a dosis de 20 a 30 mg por kilogramo de peso (dosis máxima de 1 g) en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular con inadecuada respuesta a la terapia tradicional para optimizar la respuesta clínica. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	• Antes de la administración de metilprednisolona en pulsos se debe registrar: la temperatura, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial. • Durante la administración de metilprednisolona en pulsos, se debe: ○ Vigilar la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial cada 15 minutos en la primera hora de infusión. ○ Vigilar la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial cada 30 minutos a partir de la primera hora y hasta el término de la infusión. • Los pulsos endovenosos con metilprednisolona se deben administrar en infusión continua y durante un periodo no inferior a dos horas. • Los efectos colaterales a tener presente con el uso de la metilprednisolona son: arritmia cardiaca, psicosis aguda, convulsiones, hiperglicemia, anafilaxia, hipo o hipertensión, taquicardia, visión borrosa, escalofrío o sabor metálico en boca.

Terapia Física

Hidroterapia

Un ensayo clínico controlado multicéntrico[9] evaluó la seguridad y la efectividad de la hidroterapia combinada con terapia física en tierra para el tratamiento de 72 niños con Artritis Idiopática Juvenil tipo oligoarticular o poliarticular activa, sin evidencia sistémica de enfermedad durante las dos últimas semanas. Los pacientes recibieron FARMEs o antiinflamatorios no esteroideos a dosis estables durante los últimos tres meses y los esquemas terapéuticos no fueron modificados a lo largo del estudio.

Los participantes asignados al grupo control recibieron 16 sesiones de una hora consistentes en terapia física en tierra por 2 semanas, seguidos de terapia física en tierra una vez por semana o cada quince días durante 2 meses en forma ambulatoria. La natación no fue excluida de las actividades habituales del paciente durante el estudio. Los pacientes en el grupo de la intervención recibieron ocho sesiones de una hora de hidroterapia y ocho sesiones de una hora de terapia física en tierra durante 2 semanas. Seguido de hidroterapia solamente, una vez por semana o cada quince días durante 2 meses en forma ambulatoria. La actividad de la enfermedad fue evaluada con los criterios ACR Pedi 30 y la magnitud del dolor articular con escala visual análoga de 0 a 100 mm.

Durante este estudio se documentó que los pacientes que recibieron terapia física en tierra acompañada de hidroterapia no presentaron una menor actividad de la enfermedad a los 2 meses con OR 0.57 (IC 95%: 0.22 a 1.45) ni a los 6 meses con OR 0.37 (IC 95%: 0.12 a 1.17) cuando se compararon con los pacientes que recibieron terapia física en tierra. Los pacientes asignados al brazo de terapia combinada, tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas en términos de una menor frecuencia en el deterioro de la enfermedad, OR 2.35 (IC 95%: 0.78 a 7.03), o en la satisfacción con el tratamiento (88% versus 90%) cuando se compararon con el grupo de niños que recibieron solamente terapia física en tierra. Los grupos tampoco mostraron diferencias en la magnitud del dolor referido (escala visual análoga,

diferencia de medias 7.2; IC 95%: – 32 a 17.6), la satisfacción con la terapia recibida o en la percepción de bienestar psicológico (p>0.05 para ambos desenlaces).

La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en diseño e imprecisión de los resultados.

Terapia psicológica.

Una revisión sistemática de la literatura[10] con puntaje AMSTAR 9/11 evaluó la efectividad y la seguridad de la terapia psicológica en niños y adolescentes con dolor crónico o recurrente, comparado contratamiento activo, lista de espera o cuidado medico usual.

Los estudios incluyeron pacientes menores de 18 años con dolor abdominal crónico, fibromialgia, anemia de células falciformes o Artritis Idiopática Juvenil. La intervención (Terapia psicológica) tuvo una duración promedio de 3,5 horas y se dividió en dos grupos: (1) de tipo comportamental, que incluía técnicas de relajación, con o sin realimentación, de contenido autógeno o hipnoterapia; y (2) de tipo cognitivo y conductual, que incluía técnicas de afrontamiento cognitivo, de enseñanza de habilidades, y de actividades a realizar con ayuda de los padres. Como control se incluyeron diferentes terapias que fueron clasificadas como activas (por ejemplo: educación) o de lista de espera o tratamiento médico usual. Los desenlaces evaluados fueron severidad del dolor, estado de ánimo y la limitación funcional (discapacidad). El efectividad de la intervención se evaluó durante las primeras 3 a 6 horas posterior a la intervención y luego de tres meses pero antes de un año.

Efecto de la terapia psicológica comparada con otras terapias inmediatamente posterior a la intervención (3 a 6 horas):

La terapia psicológica comportamental-cognitiva se asoció con una reducción estadísticamente significativa sobre el dolor referido (12 estudios, 709 pacientes,

escala visual análoga. DME -0.55 IC 95%: -0,84 a -0,26; z = 3.70, P <0.05) y la discapacidad (9 estudios, 588 participantes. DME - 0,29 IC 95%: -0,49 a -0,10; z = 2.99, P <0.05) durante las primeras 3 a 6 horas posteriores a la intervención. No se encontraron diferencias sobre el estado de ánimo (6 estudios, 435 pacientes. DME -0.14 IC 95%: -0,42 a 0,15; z = 0.92, P> 0,05).

Efecto de la terapia psicológica comparada con otras terapias a largo plazo (3 a 12 meses):

La terapia psicológica comportamental-cognitiva no se asoció con una reducción en el dolor (5 estudios, 357 participantes. DME -0.17 IC 95%: -0.60 a 0.26. z = 0.77, P > 0.05), la capacidad funcional (3 estudios, 292 pacientes. DME -0.19 IC 95%: -0.51 a 0.13. z = 1.14; P > 0.05) ni sobre le estado de ánimo (3 estudios, 292 participantes. DME -0.09 IC 95%: -0.32 a 0.14. z = 0.74, P > 0.05).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el diseño y la consistencia de los resultados.

Ejercicio.

Una revisión sistemática de la literatura[11] con puntaje AMSTAR 9/11 incluyó tres ensayos clínicos controlados (ECC) que evaluaron el efecto de un programa de ejercicio sobre la capacidad funcional, la calidad de vida y la capacidad aeróbica en niños con Artritis Idiopática Juvenil de cualquier tipo.

El primer ECC incluyó 78 pacientes (43 niñas y 35 niños) de 4 a 19 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil tipo oligoarticular o poliarticular activa que fueron aleatorizados a recibir un grupo (control) 16 sesiones de una hora de fisioterapia en tierra las dos primeras semanas y luego una vez por semana durante 2 meses y otro grupo (intervención) recibió ocho sesiones de una hora de hidroterapia y ocho sesiones de una hora de fisioterapia en tierra durante 2 semana seguido de sólo hidroterapia una vez por semana durante 2 meses. La eficacia se midió de acuerdo a la mejoría en la capacidad funcional (CHAQ), en la calidad de la vida (CHQ), en la fuerza muscular y en la satisfacción del paciente. Estos parámetros se midieron al

inicio del estudio, a los dos y seis meses de seguimiento.

El segundo ECC incluyó 80 pacientes (43 niñas y 35 niños) de 4 a 19 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil tipo oligoarticular poliarticular o sistémica que fueron aleatorizados a recibir un programa de entrenamiento aeróbico de alta intensidad (grupo experimental) o un programa de entrenamiento de baja intensidad (grupo control) tres veces a la semana durante 12 semanas. La eficacia se midió como la mejoría en la captación submáxima de oxígeno, en el consumo máximo de oxígeno y en la capacidad funcional (CHAQ). Estos parámetros se midieron al inicio del estudio y al finalizar el programa de entrenamiento.

El tercer ECC incluyó 54 pacientes (38 niñas y 16 niños, de 5 a 13 años) con Artritis Idiopática Juvenil tipo oligoarticular o poliarticular que fueron aleatorizados a recibir un programa de 20 sesiones de hidroterapia una hora a la semana (intervención) o sólo atención médica usual (control). La eficacia se reportó como la mejoría en la capacidad funcional (CHAQ y JAFAS), en la calidad de vida (CHQ) y en el bienestar físico. Estos parámetros se midieron al comienzo, a los tres meses y al finalizar el programa de entrenamiento.

La capacidad funcional y la calidad de vida fueron agrupados para el meta-análisis debido a que los estudios incluidos utilizaron las mismas medidas de resultado. No se documentó un cambio estadísticamente significativo en la capacidad funcional (CHAQ) entre los pacientes que recibieron un programa de ejercicio y el grupo control (DM -0,07, IC 95%: -0,22 a 0,08). Todas las medidas que evaluaron la calidad de vida física (CHQ-PhS) o psicosocial (CHQ-PsS) indicaron que no hubo un cambio estadísticamente significativo entre los grupos que recibieron un programa de ejercicio y el grupo control (CHQ-PhS: DM -3,96, IC 95%: -8,91 a 1,00, P = 0.09; CHQ-PsS: DM 2,57, IC 95%: -0,69 a 5,82; P = 0.13). Tampoco se evidenció un cambio significativo en la calidad de vida en general entre los dos grupos (JAQQ: DME 0,33, IC 95%: -0,20 a 0,87, p=0.19; QoL: DME 0,17, IC 95%: -0,30 a 0,64, p= 0,47). Ninguno de

los estudios informó eventos adversos entre los grupos.

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el diseño de los estudios incluidos.

DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES: TERAPIA FÍSICA, PSICOLOGÍCA Y EJERCICIO

Luego de la revisión de la evidencia disponible para el manejo no farmacológico de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, el GDG encontró información que permitió determinar que la relación riesgo/beneficio favorecia por igual el uso de la terapia física en tierra combinada con hidroterapia y de la terapia física en tierra, para el manejo de dolor de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

Cuando se preguntó al representante de los pacientes con respecto a su perspectiva, este expresó su preferencia por la hidroterapia argumentando posibles ventajas tales como menor dolor y una mayor satisfacción con el cuidado recibido. Preferencia que no fue compartida por parte de los expertos temáticos. Cuando se revisó la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue moderada por algunas limitaciones en diseño e imprecisión de los resultados y que ambas intervenciones mostraron ser equivalentes en términos de la actividad de la enfermedad a los 2 y 6 meses, la frecuencia en el deterioro de la enfermedad, la magnitud del dolor referido y en cuanto a la satisfacción con el tratamiento.

Con el ánimo de llegar a consenso y de generar una recomendación, el grupo económico de la guía presentó el resultado de la evaluación económica en donde se encontró que en promedio se debe tener una disponibilidad a pagar incremental de $ 2.268.601 COP para remplazar una terapia física en tierra por una terapia combinada; sin que esta inversión represente, según la evidencia, un incremento significativo en la efectividad del tratamiento.

De esta forma y a la luz de este nuevo componente, el GDG en consenso con el grupo de expertos temáticos optaron por no recomendar el uso de hidroterapia en compañía con la terapia física en tierra para el manejo del dolor en los pacientes con artritis idiopática juvenil. El representante de los pacientes se mostró a gusto con esta recomendación.

Con respecto al uso de programas estructurados de ejercicio, el GDG en conjunto con el grupo de expertos temáticos consideraron que pese a la evidencia presentada, la relación riesgo/beneficio favorecería la prescripción del ejercicio recreativo en los paciente con Artritis Idiopática Juvenil, limitando la actividad física para los deportes de alto impacto. El GDG también consideró que los componentes que hacen parte de un programa de ejercicio estructurado al igual que la finalidad que este persigue, difieren notoriamente de lo que se pretende lograr con la práctica del ejercicio recreativo y en especial cuando se trata de población pediátrica. Los pacientes se mostraron conformes con la no restricción de la actividad física con fines recreativos.

Finalmente, el GDG encontró información que permitió determinar que la relación riesgo/beneficio favorecia el uso de la psicoterapia de apoyo en los pacientes con diagnóstico de artritis idopática juvenil. Por su parte, los pacientes consideran que el apoyo psicológico y el pertenecer a grupos de apoyo podría mejorar la adherencia al tratamiento. La calidad de la evidencia fue moderada para esta intervención.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte en Contra	32	No se recomienda el uso de fisioterapia combinada con hidroterapia en niños con artritis idiopática juvenil tipo oligoarticular o poliarticular activa, para disminuir el dolor o la actividad de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	• Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil sean valorados por Medicina física y Rehabilitación pediátrica. • Todos los pacientes con artritis idiopática juvenil deben tener un programa de rehabilitación individualizado y recibir pautas de autocuidado y ahorro articular según

		el grado de actividad de su enfermedad; realizado por personal conocedor de la patología y encaminado a preservar la función, minimizar el daño y prevenir las complicaciones articulares secundarias a la enfermedad. • Los pacientes con artritis idiopática juvenil deben ser valorados por oftalmologia pediátrica dado el alto riesgo de uveitis asociada.
Fuerte a Favor	33	Se recomienda el uso de terapia psicológica de tipo comportamental y cognitiva en pacientes con artritis idiopática juvenil para disminuir el dolor y la discapacidad. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	34	Se recomienda el ejercicio recreativo en paciente con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Los pacientes con artritis idiopática juvenil activa deben ser aconsejados en contra de realizar deportes de alto impacto

REFERENCIAS

1. Gowdie PJ, Tse Shirley ML. Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Clin N Am. 2012;59:301-327

2. Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2001 (4):Cd003129. PubMed PMID: 11687174. Epub 2001/11/01. eng.

3. Kemper AR CR, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (FARMEs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011.

4. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile

idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. Annals of the rheumatic diseases. 2011 Sep;70(9):1605-12. PubMed PMID: 21623000.

5. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism. 2012 Jun;64(6):2012-21. PubMed PMID: 22183975. Pubmed Central PMCID: 3319524.

6. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. Rheumatology. 2004 Oct;43(10):1288-91. PubMed PMID: 15252213.

7. Kimura Y FE, Devries-Vandervlugt B, Li S, Imundo L,. HIgh Doses, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile reumathoid artrhitis. J Rheumatol. 2000;27(8):2018-24.

8. Aghighi Y, Attarod L, Javanmard M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology. 2008 Nov;27(11):1371-5. PubMed PMID: 18604580.

9. Epps H GL, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. Health Technol Assess. 2005;9(39).

10. Eccleston C PT, Williams ACDC, Lewandowski A, Morley S, Fisher E, Law E. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 (12).

11. Takken T VBM, Engelbert RH, van der Net JJ, Kuis W, Helders PPJM. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008 (2):27.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL?

INTRODUCCION CLINICA

El control de la inflamación no es el único objetivo del tratamiento en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. No es posible tener una buena respuesta clínica sin controlar el verdadero motivo de consulta de la mayoría de los pacientes: el dolor[1]. El no control de este importante síntoma, puede hacer que los resultados obtenidos en otros aspectos tales como inflamación y funcionalidad sean considerados banales desde una perspectiva del paciente.[1,2] En virtud de lo expuesto, se hace necesario conocer las opciones terapéuticas más efectivas y seguras con el fin de limitar su severidad y facilitar la adherencia al tratamiento instaurado.

Recomendación	No.	Resumen
Punto de Buena Práctica	☑	En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben antiinflamatorios no esteroideos: • Se debe realizar hemograma, creatinina y uroanálisis al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o agranulocitosis, anemia o trombocitopenia en el hemograma o bien, un incremento en los valores de creatinina para la edad o la presencia de hematuria, los antiinflamatorios no esteroideos se debe suspender. • Se debe evitar la administración de anti-inflamatorios no esteroideos en pacientes que se encuentre en estado de deshidratación por el riesgo de causar necrosis tubular aguda. • Se debe evitar la formulación rutinaria y prolongada de inhibidores de bomba de protones para disminuir el riesgo de salmonelosis.

EVIDENCIA CLINICA

Ibuprofeno.

Un ensayo clínico controlado con 92 pacientes[3], evaluó la efectividad y seguridad del ibuprofeno en suspensión comparado con aspirina para el manejo del dolor en pacientes de 2 a 15 años con Artritis Idiopática Juvenil activa tipo sistémica, pauciarticular o poliarticular. Los pacientes fueron asignados a ibuprofeno en suspensión a dosis de 30 a 40 mg/kg/día o aspirina a dosis de 60 a 80 mg/kg/día; el seguimiento fue durante 12 semanas y no se permitió el uso concomitante de otros analgésicos, corticoides o de FARMEs.

La efectividad se evaluó en términos de mejoría clínica, el número de articulaciones activas, comprometidas con edema o con dolor a la movilización posterior al tratamiento. La seguridad se reportó como la frecuencia de eventos adversos relacionados con la administración del medicamento que obligara al clínico a descontinuar o a reducir la dosis de la medicación de forma definitiva o temporal.

Este estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la evaluación global del paciente ya sea cuando ésta se realizó por parte del clínico RR, 1.00 (IC 95%: 0.44 a 2.27), del propio paciente, RR 0.65 (IC 95%: 0.13 a 3.20), o por parte de un familiar, RR 0.80 (IC 95%: 0.31 a 2.02). Tampoco se encontraron diferencias en términos del número de articulaciones activas (-2,2 vs -1,3, $p > 0,05$), el número de articulaciones comprometidas con edema (-1,8 vs -1,3, $p > 0,05$) o el número de articulaciones con dolor a la movilización (-2,0 vs -2,4, $p > 0,05$) entre los grupos.

Los pacientes que recibieron ibuprofeno en suspensión presentaron una menor frecuencia de efectos adversos RR 0.29 (IC 95%: 0.10 a 0.84) que obligaran a la suspensión o a la disminución de la medicación de forma temporal o definitiva cuando se comparó con los participantes asignados al grupo de aspirina. Cinco pacientes asignados al brazo de aspirina presentaron incremento en los valores de las enzimas hepáticas en contraposición a ninguno al interior del brazo de ibuprofeno.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, imprecisión y sesgo de publicación.

Naproxeno.

Un ensayo clínico controlado con 80 pacientes,[4] evaluó la efectividad y seguridad del uso de naproxeno comparado con aspirina para el manejo del dolor en pacientes de 3 a 16 años con Artritis Idiopática Juvenil activa tipo pauciarticular o poliarticular. Los pacientes fueron asignados a naproxeno dos veces al día a dosis de 10 mg/kg/día o aspirina tres veces al día a dosis de 75 mg/kg/día; el seguimiento fue durante 24 semanas y no se permitió el uso concomitante de otros analgésicos (excepto codeína o acetaminofén), corticoides o de FARMEs.

La evaluación de la efectividad incluyó el reporte de los síntomas referidos por parte del paciente, la evaluación clínica por parte de un experto reumatólogo pediatra, la medición del rango de movimiento y capacidad funcional por parte de un terapeuta y la realización de exámenes de laboratorio. Los efectos adversos fueron registrados ante el reporte espontáneo de los mismos por parte de los participantes o bien, ante las respuestas referidas a preguntas generales realizadas por el clínico.

No encontraron diferencias estadísticamente significativa entre los grupos con respecto a la frecuencia de mejoría clínica, RR 1.16 (IC 95%: 0.89 a 1.53), la evaluación global del paciente por parte del clínico (-2,0 vs -2,0 $p > 0,05$), la capacidad funcional (0,0 vs 0,0 $p > 0,05$), el número de articulaciones con dolor al movimiento (0,0 vs -0,5 $p > 0,05$) o con presencia de edema (-1,0 vs -1,0 $p > 0,05$).

Los pacientes que recibieron naproxeno tuvieron una menor probabilidad de presentar efectos adversos a la terapia RR 0.23 (IC 95%: 0.09 a 0.56) que obligaran a la suspensión de la medicación en comparación con el grupo asignado a recibir aspirina. La frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas fue igual entre los

grupos, RR 2.40 (IC 95%: 0.37 a 15.54). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos e imprecisión.

Meloxicam.

Un ensayo clínico controlado con 225 pacientes[5], evaluó la efectividad y seguridad del uso de meloxicam comparado con naproxeno para el manejo del dolor en pacientes de 2 a 16 años con Artritis Idiopática Juvenil activa tipo pauciarticular o poliarticular. Los pacientes fueron asignados a uno de tres brazos: recibir meloxicam una vez al día a dosis de 0.125 mg/kg/día, meloxicam a dosis diaria de 0.25 mg/kg/día o bien, naproxeno dos veces al día a dosis de 10 mg/kg/día; el seguimiento fue durante 12 meses y no se permitió el uso concomitante de otros analgésicos, glucocorticoides sistémico o intra-articulares, FARMEs o biológicos.

La evaluación de la efectividad incluyó mejoría con base en ACR Pedi 30 y 50, la evaluación clínica por parte de un experto reumatólogo pediatra, el número de articulaciones activas o con dolor a la movilización posterior al tratamiento y el cuestionario de evaluación de salud infantil (C-HAQ). Los efectos adversos fueron registrados ante el reporte espontáneo de los mismos por parte de los participantes o bien, ante las respuestas referidas a preguntas generales realizadas por el clínico.

Cuando ambos brazos del meloxicam se combinaron y fueron comparados con el naproxeno, no encontraron diferencias estadísticamente significativa entre los grupos con respecto a la frecuencia de mejoría clínica con base en el ACR Pedi 30, RR 0.92 (IC 95%: 0.57 a 1.49), o el ACR Pedi 50, RR 0.96 (IC 95%: 0.64 a 1.42). Cuando se compararon los resultados del brazo de meloxicam que recibió una menor dosis (0.125 mg/kg/día) con el grupo de naproxeno, tampoco se hallaron diferencias significativas en el número de articulaciones activas (2,9 vs 2,5 $p > 0,05$) o con dolor a la movilización (2,8 vs 2,3 $p > 0,05$), en la evaluación clínica por parte de un experto (15,4 vs 14,4 $p > 0,05$) o en el puntaje obtenido mediante la aplicación del cuestionario de evaluación de salud infantil (C-HAQ) (0,3 vs 0,3 $p > 0,05$).

Los pacientes que recibieron meloxicam no exhibieron una mayor o menor probabilidad de presentar efectos adversos a la terapia, RR 1.88 (IC 95%: 0.81 a 4.33) que obligaran a la suspensión de la medicación en comparación con el grupo asignado a recibir naproxeno.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos e imprecisión.

Celecoxib.

Un ensayo clínico controlado de no inferioridad con 242 pacientes[6], evaluó la efectividad y la seguridad del uso del celecoxib comparado con naproxeno para el manejo del dolor en pacientes de 2 a 16 años con Artritis Idiopática Juvenil activa tipo pauciarticular o poliarticular. Los pacientes fueron asignados a uno de tres brazos: recibir celecoxib dos veces al día a dosis de 3mg/kg, celecoxib dos veces al día a dosis de 6mg/kg o bien, naproxeno dos veces al día a dosis de 7.5mg/kg; el seguimiento fue durante 12 semanas y se permitió el uso concomitante de glucocorticoides sistémicos, FARMEs o biológicos a dosis estables.

La evaluación de la efectividad incluyó la mejoría con base en ACR Pedi 30, la evaluación clínica por parte de un experto reumatólogo pediatra, el número de articulaciones activas o con dolor al movimiento. Los efectos adversos fueron registrados ante el reporte espontáneo de los mismos por parte de los participantes o bien, ante las preguntas realizadas por el clínico.

Cuando ambos brazos del celecoxib se combinaron y fueron comparados con el naproxeno, no encontraron diferencias estadísticamente significativa entre los grupos con respecto a la frecuencia de mejoría clínica con base en el ACR Pedi 30, RR 0.76 (IC 95%: 0.45 a 1.28). Cuando se compararon los resultados del brazo de celecoxib que recibió una menor dosis (3 mg/kg dos veces al día) con el grupo de naproxeno,

tampoco se hallaron diferencias significativas en el número de articulaciones activas (-1,94 vs -2,93 p > 0,05) o con dolor a la movilización (-1,14 vs -1,56 p > 0,05), en la evaluación clínica por parte de un experto (-21.0 vs -21,8 p > 0,05).

Los pacientes que recibieron celecoxib no experimentaron una mayor o menor probabilidad de presentar efectos adversos a la terapia, RR 1.08 (IC 95%: 0.91 a 1.28), o de eventos adversos catalogados como serios, RR 0.37 (IC 95%: 0.04 a 3.18), que obligaran a la suspensión de la medicación en comparación con el grupo asignado a recibir naproxeno. Sin embargo, estudios recientes[7] han documentado un incremento sustancial en el riesgo de enfermedad coronaria en adultos que tomaban 50mg de Rofecoxib por 9 meses, lo que ha llevado al uso restrictivo de este tipo de medicamentos. Dada su eficacia similar y en consideración de sus efectos desconocidos sobre la salud en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, se recomienda el uso de otras alternativas igualmente de efectivas.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos e imprecisión.

Sulindac.

Un ensayo clínico controlado de diseño cruzado con 22 pacientes[8], evaluó la efectividad y seguridad del uso del sulindac comparado con aspirina para el manejo del dolor en pacientes de 2 a 21 años con Artritis Idiopática Juvenil activa. Los pacientes fueron asignados a recibir por 3 semanas: sulindac a dosis de 50 a 150 mg/día dividido en dos dosis o aspirina a dosis de 1500 a 3600 mg/día dividido en cuatro dosis. Posterior a ello, los participantes fueron sometidos a un periodo de "lavado" consistente en ausencia de medicación por una semana para ulteriormente recibir el tratamiento complementario por 3 semanas. Durante el periodo del estudio, no se permitió el uso concomitante de otros analgésicos pero sí de FARMEs a dosis estables.

La efectividad se evaluó en términos de actividad de la enfermedad, número de articulaciones con edema o dolor y la frecuencia de mejoría en las manifestaciones extra-articulares de la enfermedad. La seguridad se reportó como la frecuencia de eventos adversos relacionados con la administración del medicamento que obligara al clínico a descontinuar o a reducir la dosis de la medicación.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la actividad de la enfermedad, RR 0.94 (IC 95%: 0.66 a 1.32), ni en el número de articulaciones con edema, RR 0.83 (0.29 a 2.33), o con dolor, RR 0.90 (IC 95%: 0.48 a 1.68). Tampoco se documentaron diferencias en términos de mejoría en cuanto a las manifestaciones extra-articulares de la enfermedad, RR 1.17 (IC 95%: 0.90 a 1.52), o en la frecuencia de efectos adversos, RR 1.00 (IC 95%:0.87 a 1.13), que obligaran a la suspensión o a la disminución de la medicación.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos e imprecisión

Seguridad en el uso de anti-inflamatorios no esteroideos incluyendo aspirina y paracetamol en pacientes que reciben metotrexate como tratamiento para Artritis inflamatoria.

Una revisión sistemática de la literatura[9] puntaje AMSTAR 8/11 evaluó la seguridad del uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo aspirina y paracetamol en pacientes mayores de 18 años que recibían metotrexate para el tratamiento de la Artritis inflamatoria. Se incluyeron 17 estudios (ensayos clínicos controlados y observacionales) con un total de 1809 participantes y los desenlaces de interés fueron el desarrollo de toxicidad hepática, pulmonar, hematológica o renal, al igual que la frecuencia del retiro de la medicación por la presencia de cualquier efecto adverso.

No se encontraron estudios que evaluaran la seguridad del paracetamol. Con respecto a la aspirina, su uso concurrente se asoció con un mayor promedio en los valores de la enzima hepática TGO (metotrexate sólo 21.59 ± 1.67 unidades/ml versus 33.20 ± 3.38 unidades/ml en pacientes con aspirina y metotrexate; $p = 0.002$) y con una menor tasa de filtrado glomerular determinada por Cr-EDTA (87 ml/min para los participantes que recibieron metotrexate solo y de 76 ml/min para aquellos que recibían metotrexate y aspirina; $p < 0.001$). La combinación de aspirina y metotrexate, no se asoció con una mayor o menor frecuencia de neumonitis, OR 1.13 (IC 95%: 0.21 a 5.86).

Cuando el análisis de subgrupos se restringió al uso de cualquier anti-inflamatorio no esteroideo, su combinación con metotrexate no se asoció con una mayor frecuencia de neumonitis, OR 2.36 (IC 95%: 0.55 a 10.01), o de abandono de la terapia por parte del paciente, RR 1.10 (IC 95%: 0.77 a 1.58). Tampoco se asoció con una mayor probabilidad de presentar daño hepático diagnosticado por histología (con base en la clasificación Roenigk – Iowa) o de injuria tubular renal con base en la excreción de albúmina o de α glutatión S transferasa (datos no mostrados). El uso de anti-inflamatorios no esteroideos se correlacionó con una mayor frecuencia de trombocitopenia (recuento menor a 100.000/mm3; $r = 0.6$, $p < 0.05$) cuando el día de la administración del metotrexate se administraron también anti-inflamatorios no esteroideos.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad e imprecisión

Terapia combinada.

Una revisión sistemática de la literatura[10] puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la efectividad y seguridad de la terapia combinada para el manejo del dolor en pacientes mayores de 18 años con artritis inflamatoria (23 ensayos clínicos controlados, 912 participantes). La intervención de interés fue recibir dos o más medicamentos de

forma simultánea para el manejo del dolor (a cualquier dosis, frecuencia o duración y por cualquier vía de administración) comparado con la administración de monoterapia. Los desenlaces evaluados fueron la mejoría del dolor evaluada por escala visual análoga, el número de pacientes que presentaron algún efecto adverso, la funcionalidad del paciente con la terapia y la calidad de vida.

Los estudios encontrados fueron muy heterogéneos, lo que no hizo posible generar un estimador puntual para cada una de las comparaciones; por ende los autores de la revisión sistemática realizaron una síntesis narrativa de la literatura. Cuando se comparó el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) con su uso concomitante con otros analgésicos, los estudios encontrados fueron inconsistentes. Nueve estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los desenlaces evaluados, en tanto que dos estudios si documentaron algún tipo de diferencia con respecto a la mejoría del dolor con la terapia combinada (Seideman 1993, menor dolor al término de dos semanas en pacientes que recibieron naproxeno 1000 mg + paracetamol 4 g por día comparado con aquellos asignados solamente a recibir naproxeno. Puntaje promedio de dolor de 0 a 100 por escala visual análoga: 31.7 ± 9.6 versus 46.5 ± 14.6 respectivamente; $p < 0.05$. Coigley 1975, porcentaje de mejoría en el dolor al término de 2 semanas: 73% en aquellos asignados a recibir paracetamol + aspirina comparado con un 32% en quienes recibieron indometacina 75 mg solamente; $p < 0.05$).

Cinco estudios compararon la monoterapia con AINES frente a su combinación con cualquier otro anti-inflamatorio. Cuatro estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los desenlaces evaluados. Solo un estudio (Ekstrand 1981) reportó una mayor disminución en el promedio del dolor evaluado por escala visual análoga al término de tres semanas de tratamiento en el grupo que recibió aspirina 2gr + indometacina 50 mg comparado con aquellos asignados a recibir solamente aspirina (datos no proporcionados, $p < 0.05$).

Para las comparaciones AINES versus AINES con neuromodulador (tres estudios); opioides versus terapia combinada con AINES (un estudio) y opioides versus terapia combinada con analgésicos (un estudio), no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos en ninguno de los desenlaces evaluados (datos no proporcionados). Un estudio evaluó la efectividad de la combinación neuromodulación + opioide comparado con opioide en monoterapia y documentó un peor control del dolor en pacientes que recibieron politerapia (dextropropoxyfeno 65 mg + amitriptilina 25 mg versus dextropropoxyfeno 130 mg solo). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes que recibieron monoterapia recibieron el doble de la dosis del AINES en comparación con los pacientes asignados al brazo de terapia combinada.

La frecuencia de retiros debido al control inadecuado de la analgesia entre los grupos, no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos excepto para un sólo ensayo clínico (Brooks 1975) en donde el brazo de monoterapia presentó una mayor frecuencia de abandono comparado con la terapia combinada (33% para monoterapia con fenilbutazona 50 mg versus 2% para aspirina + paracetamol). Finalmente, los estudios incluidos en esta revisión, no documentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la proporción de retiros secundarios a la presencia de efectos adversos por la terapia (datos no proporcionados por los autores de la revisión).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia e imprecisión.

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN.

Posterior al análisis de la evidencia disponible y que hace referencia al tratamiento farmacológico del dolor en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece el uso de ibuprofeno, naproxeno, meloxicam y sulindac. Adicionalmente, el

GDG consideró que el riesgo supera al beneficio cuando se trata del uso de opciones terapéuticas tales como celecoxib, aspirina y terapia combinada.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue muy baja a favor del uso del ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, sulindac y muy baja en contra del uso del celecoxib, de la aspirina y de la terapia combinada. Las principales limitaciones en la calidad de la evidencia se presentaron en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Durante la plenaria, el representante de los pacientes expresó su interés en que se evaluaran otras intervenciones tales como el uso pomadas, infusiones, extractos y de otras recetas populares utilizadas tradicionalmente para aminorar el dolor. Frente a esto, el GDG no encontró evidencia.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	35	Se recomienda el uso de Ibuprofeno a dosis de 30 a 40 mg/kg/día (máximo 3,2 gr/día) dividida en 3 dosis para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	36	Se recomienda el uso de Naproxeno a dosis de 10 mg/kg/día (máximo 1 gr/día) 2 veces al día para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	37	Se recomienda el uso de Meloxicam una vez al día a dosis de 0.125 mg/kg (máximo 15 mg/día) para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	38	No se sugiere el uso de Celecoxib para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	39	Se sugiere el uso de Sulindac a dosis de 2 a 6 mg/kg/día con un máximo de 400 mg/día, dividido en dos dosis para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte en Contra	40	No se recomienda el uso de aspirina para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

Débil en Contra	41	No se sugiere administrar anti-inflamatorios no esteroideos en pacientes con artritis idiopática juvenil, durante el día que reciben el Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte en Contra	42	No se recomienda el uso de terapia combinada para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

REFERENCIAS

1. Rosenzweig KJ, Nabors L. Pain coping strategies for children with arthritis. Biomed Res Int. 2013;2013:741428
2. de Lalouvière LL, Ioannou Y, Fitzgerald M. Neural mechanisms underlying the pain of juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(4):205-11
3. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbas D et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Pediatr. 1990 Oct;117(4):645-52.
4. Kvien TK, Høyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. Scand J Rheumatol. 1984;13(4):342-50.
5. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):563-72.
6. Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009 Jan;36(1):174-82.
7. Garner SE, Fidan D, Frankish RR, Judd M, Towheed T, Tugwell P, Wells GA. Rofecoxib for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003685. DOI: 10.1002/14651858.CD003685.pub2.

8. Double-blind study of sulindac and aspirin in juvenile chronic arthritis. Bhettay E. S Afr Med J. 1986 Dec 6;70(12):724-6.
9. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving metotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No: CD008872. DOI: 10.1002/14651858.CD008872.pub2.
10. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, Landewé RBM. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD008886. DOI: 10.1002/14651858.CD008886.pub2.

¿CUÁLES SON LAS ALTERNATIVAS MÁS EFECTIVAS Y SEGURAS PARA EL MANEJO DE LA FALLA TERAPÉUTICA EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL?

INTRODUCCION CLINICA

El objetivo de iniciar el tratamiento en el paciente con Artritis Idiopática Juvenil, es lograr la remisión o en su defecto, una baja actividad de la enfermedad para de esta forma previnir la aparición de complicaciones relacionadas con el compromiso articular, órgano específico y sistémico, al tiempo que se busca re-establecer y preservar la función articular[1].

La falla terapéutica puede definirse como la persistencia de los síntomas inflamatorios, del dolor, de los síntomas sistémicos, de la uveítis activa, de la alteración funcional determinada por clinimetría, de la valoración global por parte del médico o del paciente y finalmente, por parámetros inflamatorios persistentemente alterados en pacientes que reciben tratamiento farmacológico apropiado. La valoración periódica de estos aspectos, le permite al clínico establecer los criterios de mejoría y evaluar la posibilidad de modificar el esquema terapéutico para lograr el objetivo deseado[1].

Recientemente, se han desarrollado diferentes intervenciones terapéuticas con el ánimo de brindar alternativas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil que experimentan fallo terapéutico al manejo inicial con FARMEs. Estas intervenciones farmacológicas son conocidas como biológicos, terapia biológica o FARMEs biológicos y su formulación, uso y monitoreo requieren el concurso de un profesional con suficiente experiencia en el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Artritis idiopática Juvenil[2,3].

Los biológicos se pueden agrupar de acuerdo a su mecanismo de acción en los siguientes grupos:

- **Inhibidores del TNF-α:** Etanercept, Infliximab y Adalimumab.
- **Modulador de la coestimulación de células T:** Abatacept.

- **Inhibidores de la IL-1:** Anakinra, Canakinumab y Rilonacept.
- **Inhibidores de la IL-6:** Tocilizumab.
- **Anti CD20 (depleción de células B):** Rituximab.

Recomendación	No.	Resumen
Punto de Buena Práctica	☑	• La decisión de inicio de medicamentos biológicos para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, así como su formulación, control y ajustes es responsabilidad exclusiva del Reumatólogo Pediatra. • Los biológicos deben ser suspendidos en pacientes con artritis idiopática juvenil que requieren una intervención quirúrgica programada. • Los biológicos deben ser suspendidos en pacientes con artritis idiopática juvenil que cursen con infección activa.

EVIDENCIA CLINICA

Abatacept

Una revisión sistemática de la literatura[4] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado de suspensión de tratamiento cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con abatacept en niños de 6 a 17 años con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil poliarticular e inadecuada respuesta o intolerancia a al menos uno de los biológicos FARMEs (incluyendo etanercept, infliximab y adalimumab). Los pacientes incluidos no debían tener uveítis activa ni haber recibido glucocorticoides intraarticular 4 semanas antes de iniciar el estudio

La metodología implementada al interior de este estudio consistió en realizar la evaluación de la seguridad y efectividad de la medicación a lo largo de tres fases. En la primera fase, se ensambló una cohorte de 190 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión-exclusión y que fueron expuestos a tratamiento con abatacept 10mg/kg (max 1000 mg); para observar la frecuencia de mejoría clínica (definida como pacientes que lograron los criterios ACR Pedi 30) y la seguridad (presencia de eventos

adversos) con un seguimiento a 16 semanas. Posteriormente, aquellos que presentaron respuesta clínica fueron aleatorizados a uno de dos brazos: retiro de la medicación o tratamiento extendido con abatacept para determinar la seguridad y la efectividad del retiro de la medicación (seguimiento a 5 años).

Para responder la pregunta clínica con respecto a efectividad y seguridad para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes menores de 17 años con Artritis Idiopática Juvenil, se tomó la información proveniente de los 190 pacientes incluidos en la primera fase y que corresponde a la cohorte de expuestos que recibieron tratamiento con abatacept 10mg/kg (máximo 1000 mg) en los días 1, 15, 29, 57 y 85. Los participantes también recibieron como cointervención metotrexate (10 mg/m^2 semanal), prednisona oral (≤10 mg/día) o antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor.

Al término del seguimiento se observó que 20 (11%) niños abandonaron el seguimiento, 1 por evento adverso, 17 por falta de respuesta, 1 se perdió del seguimiento y el otro sin datos. Luego de cuatro meses de observación 123 (72,4%) pacientes lograron ACR Pedi 30. No reportaron eventos adversos serios pero si reportan 37 eventos no serios tales como cefalea (13%), náusea (10%), tos (9%), diarrea (9%), infección del tracto respiratorio superior (7%) y fiebre (6%).

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en diseño y ejecución del estudio, carencia de grupo control y en sesgo de publicación.

Adalimumab

Una revisión sistemática de la literatura[4] con puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado (ECC) cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con adalimumab en niños de 4 a 17 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular activa en pacientes que no habían respondido adecuadamente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y no habían

recibido metotrexate o habían presentado reacción adversa o inadecuada a este medicamento.

La metodología implementada en este estudio consistió en realizar la evaluación de la seguridad y la efectividad de la medicación a lo largo de tres fases. En la primera fase, que duró 16 semanas, en donde los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados al brazo de metotrexate 10 mg/m^2/sem + adalimumab 24 mg/m^2/sem (máximo 40 mg) o a recibir solamente adalimumab a dosis de 24 mg/m^2/sem (máximo 40 mg). Los pacientes recibieron concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides a bajas dosis (< 0,2 mg, máximo 10 mg/día, de prednisona). Luego, aquellos que alcanzaron remisión (definida como pacientes que lograron los criterios ACR Pedi 30) iniciaron la segunda fase, fueron aleatorizados al retiro de la medicación metotrexate + adalimumab o a continuar con el tratamiento extendido con adalimumab subcutáneo para determinar la seguridad y la efectividad para la suspensión de la medicación (seguimiento a 32 semanas). Finalmente, aquellos pacientes que presentaron remisión fueron seguidos en una tercera fase extendida con el ánimo de documentar su evolución clínica.

Con el ánimo de responder la pregunta clínica con respecto a la efectividad y la seguridad para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes menores de 16 años con Artritis Idiopática Juvenil, se toma la información proveniente de la primera fase en la cual se incluyeron 171 pacientes. Al término de la primera fase, los pacientes que recibieron terapia combinada tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar ACR Pedi 30 en comparación con los pacientes asignados a monoterapia (94 vs 74%, p = 0.02).

Los eventos adversos mas frecuentes fueron la infección y la reacción local en el sitio de administración del medicamento. No se encontró diferencia significativa en la presencia de eventos adversos serios en los dos grupos, tres en el grupo que recibió terapia combinada frente a siete en el grupo que recibió monoterapia (RR 1.43, IC 95%: 0.92 a 2.2) todos relacionados con leucopenia, neutropenia, dolor abdominal,

herpes zoster e hidrocefalia. Dos pacientes en el grupo de monoterapia y 1 en el de politerapia abandonaron el tratamiento por eventos adversos.

La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en diseño, imprecisión en los resultados y sesgo de publicación

Anakinra para Artritis Idiopática Juvenil poliarticular

Una revisión sistemática de la literatura[4] con puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado (ECC) cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad de una dosis diaria de Anankinra en niños de 2 a 17 años de edad (peso mayor a 10 kg) con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular activa. Los pacientes incluidos presentaban respuesta inadecuada a metotrexate y no habían recibido terapia biológica dentro de las 4 semanas antes de iniciar el estudio.

La metodología implementada al interior de este estudio consistió en realizar la evaluación de la seguridad y efectividad de la medicación a lo largo de dos fases. En la primera fase, se ensambló una cohorte de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión-exclusión y que fueron expuestos a tratamiento subcutáneo con anakinra 1 mg/kg día, hasta un máximo diario de 100 mg para observar la frecuencia de mejoría clínica y la seguridad (presencia de eventos adversos) con un seguimiento a 12 semanas. Posteriormente, aquellos que presentaron respuesta clínica (definida como pacientes que lograron los criterios ACR Pedi 30) fueron aleatorizados a uno de dos brazos: retiro de la medicación o tratamiento extendido con Anakinra para determinar la seguridad y la efectividad del retiro de la medicación (seguimiento a 16 semanas).

Para responder la pregunta clínica con respecto a efectividad y seguridad para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes menores de 16 años con Artritis Idiopática Juvenil se tomó la información proveniente de los 58 pacientes incluidos en la primera fase y que corresponde a la cohorte de expuestos que recibieron

tratamiento subcutáneo con anakinra 1 mg/kg día, hasta un máximo diario de 100 mg. Los participantes también recibieron como cointervención metotrexate (10 mg/m^2 semanal, máximo 40 mg/sem), prednisona (≤10 mg/día o 0.2 mg kg/día) o antiinflamatorios no esteroideos. Al término del seguimiento se observó que el 58% de los pacientes lograron los criterios ACR Pedi 30 en tanto que la frecuencia de efectos adversos alcanzó el 90% siendo los más frecuentes: la reacción local en sitio de administración (74%), la infección del tracto respiratorio superior (23%) y la cefalea (22%). Cuatro pacientes abandonaron el tratamiento por eventos adversos, 3 por reacción local en sitio de administración, 1 por sinovitis y 1 por disuria.

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en diseño y ejecución del estudio, carencia de grupo control, imprecisión de los resultados y sesgo de publicación.

Anakinra para Artritis Idiopática Juvenil Sistémica.

Un ensayo clínico controlado[5] evaluó la efectividad y la seguridad del uso de la anakinra en pacientes de 2 a 20 años de edad con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa, que presentaron fallo terapéutico a la terapia con prednisona (≥ 0,3 mg/kg/día) o prednisolona (10 mg/día), metotrexate y/o etanercept.

La metodología implementada en este estudio consistió en realizar la evaluación de seguridad y efectividad de la medicación a lo largo de dos fases. La primera fase, consistió en desarrollar un estudio doble ciego controlado con placebo durante el cual 24 participantes fueron aleatorizados a recibir anakinra a dosis de 2 mg/kg/día por vía subcutánea (dosis máxima de 100 mg) o placebo por un lapso de 30 días. El objetivo primario durante esta fase consistió en evaluar la frecuencia de mejoría clínica (definida por los criterios ACR Pedi 30 modificados) posterior al tratamiento. Durante esta fase se permitió el uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroideos y de glucocorticoides a dosis estables. La seguridad se evaluó con el

reporte de eventos adversos relacionados con la medicación.

Para la segunda fase del estudio, la cohorte de sujetos que habían sido expuestos a la anakinra fueron seguidos durante 12 meses con el objetivo de monitorear la sostenibilidad de la respuesta clínica.

Con el ánimo de responder la pregunta clínica con respecto a la efectividad y la seguridad en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa, se tomó la información proveniente de la primera fase en la cual se incluyeron 24 pacientes (12 en el grupo placebo y 12 en el grupo anakinra). Al término de la primera fase, los pacientes que recibieron anakinra tuvieron una mayor posibilidad de alcanzar los criterios ACR Pedi 30 modificado en comparación con los pacientes asignados al grupo control, OR 22.0 (IC 95%:2 a 236). En la segunda fase se evidencia al sexto mes una disminución en la respuesta clínica (25% mantenían los criterios ACR Pedi 30 modificado).

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de eventos adversos entre los grupos: 14 para el grupo de Anakinra y 13 para el grupo de placebo (p no significativa); los eventos adversos más frecuentes fueron infección (laringitis y gastroenteritis) y reacciones locales en el sitio de administración del medicamento. No se reportaron eventos adversos serios en esta fase.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos, imprecisión en los resultados y ausencia de grupo control en la segunda fase del estudio.

Canakinumab

Dos ensayos clínicos controlados en paralelo[6] cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad de una dosis de 4 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas por 32 semanas en niños de 2 a 19 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa (definida como la presencia de fiebre >38°C, 2 o más articulaciones activas y niveles de Proteína C Reactiva >30 mg/L). Los pacientes incluidos habían recibido antiinflamatorios no esteroideos, metotrexate a dosis ≤20 mg/m^2/sem y presentaban inadecuada respuesta o intolerancia a dosis ≥ 1.0 mg/Kg/día de prednisona.

El primero fue un ensayo clínico de dosis única, doble ciego, controlado con placebo, de 29 días, en el cual los pacientes con fiebre persistente por más de tres días (temperatura >38°C) fueron aleatorizados un grupo a tratamiento con una dosis única subcutánea de canakinumab de 4 mg/kg y otro grupo a placebo, con el objetivo de evaluar si el medicamento es efectivo en controlar la fiebre pocos días después de su administración y de esta manera proveer evidencia para realizar el segundo ensayo clínico.

El segundo fue un ensayo clínico controlado de suspensión de medicación desarrollado en tres fases. En la primera fase que duró 32 semanas, se ensambló una cohorte con los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión los cuales fueron expuestos a tratamiento subcutáneo con canakinumab 4 mg/kg/sem, para observar la frecuencia de mejoría clínica, la seguridad (presencia de eventos adversos) y la posibilidad de disminuir la dosis de glucocorticoides en pacientes que alcanzaran los criterios modificados ACR Pedi 50. Posteriormente, aquellos que presentaron respuesta clínica (definida como pacientes sin fiebre que lograron los criterios ACR Pedi 50) y los que lograron disminuir la dosis de glucocorticoides iniciaron una segunda fase y fueron aleatorizados a uno de dos brazos: retiro de la medicación o tratamiento extendido con canakinumab con el ánimo de determinar la seguridad y la efectividad del retiro de la terapia.

Para responder la pregunta clínica con respecto a efectividad, la posibilidad de disminuir la dosis de glucocorticoides y la seguridad, se tomó la información de 175 pacientes incluidos en la primera fase del segundo ensayo clínico que corresponde a una cohorte de expuestos que recibieron tratamiento subcutáneo con canakinumab 4 mg/kg por 4 semanas, prednisona 1 mg/kg, metotrexate (≤20 mg/m^2/sem) y antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor y que de la semana 8 a 29 iniciaron un protocolo de disminución progresiva de glucocorticoides. Al terminar el seguimiento de esta cohorte de expuestos se observó que 128/175 (73%) presentaron mejoría clínica. Los glucocorticoides fueron prescritos en 128 de los 175 pacientes que ingresaron al estudio; en 57 (45%, IC90%, 37 a 52; P<0.001) se logró disminuir la dosis de un promedio de 0.34 mg/kg/día a 0.05 mg/kg/día y en 42 (33%) se logró suspender completamente los glucocorticoides. Se reportaron eventos adversos serios en 15 (8%) pacientes siendo los más frecuentes: infecciones serias no oportunistas (no especificadas en la publicación), síndrome de activación de macrófagos, trombocitopenia, neutropenia y una muerte.

La calidad de la evidencia fue baja debido a limitación en diseño y ejecución, carencia de grupo control y sesgo de publicación

Etanercept

Una revisión sistemáticas de la literatura con puntaje AMSTAR 8/11[7] incluyó un ensayo clínico controlado (ECC) cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con Etanercept en niños de 4 a 17 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil activa de curso poliarticular o sistémica. Los pacientes incluidos no respondieron al tratamiento inicial con antiinflamatorios no esteroideos, o con glucocorticoides (dosis promedio 5 mg/día) y habían presentado adicionalmente intolerancia o respuesta inadecuada al metotrexate (10 mg/m^2/semanal).

La metodología implementada al interior de este estudio consistió en realizar la

evaluación de la seguridad y la efectividad de la medicación a lo largo de tres fases. En la primera fase, se ensambló una cohorte de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron expuestos a Etanercept para observar la frecuencia de mejoría clínica. Posteriormente, aquellos que presentaron respuesta clínica (definida como pacientes que lograron los criterios ACR Pedi 30) iniciaron la segunda fase y fueron aleatorizados a uno de dos brazos: retiro de la medicación o tratamiento extendido con el ánimo de determinar la seguridad y la efectividad del retiro de la terapia.

Finalmente aquellos pacientes que continuaron en remisión de la enfermedad, fueron seguidos en el tiempo con el ánimo de documentar su evolución clínica. Con el ánimo de responder la pregunta clínica con respecto a la efectividad y la seguridad para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes menores de 16 años con Artritis Idiopática Juvenil, se tomó la información de 69 pacientes incluidos en la primera fase y que corresponde a una cohorte de expuestos que recibieron etanercept 0,4 mg/kg por vía subcutánea dos veces por semana, además de glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos. El seguimiento fue a 3 meses.

Al término de esta cohorte de expuestos se pudo observar que el 74% y el 64% de los pacientes alcanzaron mejoría clínica evaluada con los criterios ACR Pedi 30 y ACR Pedi 50 respectivamente. Los eventos adversos mas comunes fueron; reacción del sitio de inyección (39%), infección respiratoria alta (35%), cefalea (20%), dolor abdominal (16%), vómito (14%) y náusea (12%) al interior de los pacientes expuestos. Cinco pacientes abandonaron el estudio, 1 por evento adverso y 2 por fallo terapéutico.

La calidad de la evidencia puede estar limitada por el riesgo de sesgo de selección y de detección, por carencia de grupo control y por la presencia de confusión e imprecisión al interior de los resultados.

Infliximab

Una revisión sistemática de la literatura[4] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado de diseño cruzado que comparó la efectividad y la seguridad del infliximab en 122 pacientes con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular activa sin evidencia de uveítis o actividad sistémica y con inadecuada respuesta al metotrexate posterior a tres meses de tratamiento.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir en un brazo metotrexate oral o parenteral (10–15 mg/m^2/semana) + placebo durante las semanas 0, 2 y 6, seguido por una infusión de infliximab 6 mg/kg + metotrexate en la semana 14, 16 y 20 continuando cada 8 semanas. El segundo brazo del estudio recibió infliximab 3 mg/kg + metotrexate (10–15 mg/m^2/semana) durante la semana 0, 2, 6 y 14 para luego recibir placebo a la semana 16 e infliximab 3 mg/kg + metotrexate en la semana 20 y luego cada 8 semanas hasta la semana 44.

Durante el estudio se permitió el tratamiento concomitante con bajas dosis de glucocorticoides (0.2 mg/kg/día), antiinflamatorios no esteroideos y profilaxis con acido fólico. Al finalizar la primera etapa del estudio (diseño cruzado), los pacientes que recibieron terapia combinada no tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar los criterios ACR Pedi 30 (RR: 1,3, IC 95%: 0,94 a 1,79) en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia con metrotexate.

Cuando el seguimiento se extendió a la semana 52, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos del número de articulaciones activas (RR: 1,02 IC 95%: 0.68 a 1.54). El grupo que recibió infliximab 3 mg/kg presentó una mayor frecuencia de eventos adversos graves (no discriminados en la publicación) comparado con el que recibió infliximab 6 mg/kg (62,4% vs 24.0%; RR 1.8 IC 95%: 1.3 a 2.4).

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en diseño, imprecisión en los resultados y sesgo de publicación

Rituximab

Un estudio de cohorte prospectiva[8] evaluó la efectividad y la seguridad de los ciclos repetidos de rituximab en pacientes de 2.3 a 17.0 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil activa tipo sistémica, oligoarticular o poliarticular, con al menos un año de evolución y que habían presentado respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides, anti-inflamatorios no esteroideos, dos FARMEs (incluido metotrexate) y a inhibidores TNF.

El estudio incluyó 55 participantes los cuales recibieron un primer ciclo de rituximab endovenoso a dosis de 375 mg/m^2 semanal por cuatro semanas y de nuevo cada 24 semanas en caso de observar manifestaciones sistémicas de la enfermedad (definida como el aumento en los niveles séricos de VSG y PCR). Durante el estudio se permitió el uso concomitante de FARMEs biológicos, metotrexate (a dosis promedio de 16mg/m2 semanal), metilprednisolona (a dosis de 100 mg), prednisolona oral (de 10 a 30 mg/día), glucocorticoides intraarticulares y de anti-inflamatorios no esteroideos.

La eficacia fue evaluada en términos de mejoría clínica (definida por los Criterios ACR Pedi 30) a la semana 24; la frecuencia de pacientes que alcanzaron remisión (definida como ausencia de enfermedad activa por seis meses consecutivos durante el tratamiento) y la mejoría en parámetros de inflamación (niveles de VSG y PCR) a la semana 48. La seguridad se informó con base en la presencia de eventos adversos relacionados con la intervención.

De los 55 participantes que iniciaron el estudio, uno se retiró por fallo terapéutico posterior a la primera dosis. De esta forma, 54 pacientes continuaron en el estudio y recibieron un segundo ciclo por presentar manifestaciones sistémicas de la enfermedad (de ellos cuatro se retiraron por falla terapéutica y 9 presentaron remisión clínica). 41 participantes continuaron en el estudio y requirieron un tercer

ciclo, de los cuales 13 presentaron remisión clínica y 3 abandonaron por falla terapéutica. Finalmente 25 pacientes precisaron un cuarto ciclo de los cuales 24 logran remisión clínica y 1 abandonó por intolerancia.

A la semana 24 y posterior a un ciclo de Rituximab, el 98% de los pacientes presentaron mejoría clínica con base en los criterios ACR Pedi 30, en tanto que al finalizar la semana 48 y luego de dos ciclos el 52% de los participantes logró la remisión clínica (el 44% continuó en remisión clínica hasta la semana 96 y el 54% restante presentó reactivación de la enfermedad antes de la semana 72.

Con respecto a los biomarcadores de inflamación, en la evaluación de la semana 48 y posterior a dos ciclos de rituximab se observó una disminución en los niveles de la velocidad de sedimentación globular (promedio de 48±21.5 mm/h al inicio del estudio a un promedio de 5.8±0.5 mm/h al término del estudio $p<0.05$) y en los niveles de proteína C reactiva (promedio de 9.4± 1.3 mg% al inicio del estudio a un promedio de 0.2± 0.44 mg% al término del estudio, $p<0.05$).

Un total de 101 eventos adversos fueron reportados a lo largo del estudio, de los cuales 67 fueron clasificados como leves, 22 como moderados y 12 como severos. Los eventos adversos leves incluyeron reacciones a la infusión (náusea, vómito, reacciones alérgicas, dolor abdominal, fiebre acompañada de escalofrío, síndrome similar a gripa, hipo o hipertensión, cefalea, disnea y dolor lumbar) y neutropenia entre 1,000/µL y 1,500/µL. Los eventos adversos moderados incluyeron infecciones respiratorias altas (adenoiditis, sinusitis u otitis) e infecciones cutáneas incluyendo lesiones herpetiformes. Por su parte, los eventos adversos serios fueron neutropenia severa < 500/µL (17 casos) y neumonía focal aguda (8 casos).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo y carencia de grupo control.

Tocilizumab

Una revisión sistemática de la literatura[4] con puntaje AMSTAR 9/11, incluyó un ensayo clínico controlado cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y la seguridad durante el tratamiento con tocilizumab de niños de 2 a 19 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil tipo sistémica activa (definida como un aumento de la PCR>15 mg/L). Los pacientes incluidos en el estudio habían presentado una inadecuada respuesta clínica a dosis de $\geq$ 0.2 mg/kg/día de prednisona.

La metodología implementada en este estudio consistió en realizar la evaluación de la seguridad y la efectividad del tratamiento con tocilizumab a lo largo de tres fases. En la primera fase de 6 semanas, se ensambló una cohorte de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión-exclusión y que fueron expuestos a tocilizumab para observar la frecuencia de mejoría clínica y de eventos adversos. Posteriormente, aquellos que presentaron respuesta clínica (definida como pacientes que lograron los criterios ACR Pedi 30 y que lograron una concentración de PCR menor a 5 mg/L) iniciaron la segunda fase y fueron aleatorizados a uno de dos brazos: retiro de la medicación o tratamiento extendido con el ánimo de determinar la seguridad y la efectividad para el retiro de la medicación. Finalmente, aquellos pacientes que continuaron en remisión de la enfermedad, fueron seguidos por 48 semanas con el ánimo de documentar de su evolución clínica.

Para responder la pregunta clínica con respecto a la efectividad y la seguridad para el uso del tocilizumab en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil con respuesta inadecuada a glucocorticoides se tomó la información de 56 pacientes (21 niños y 35 niñas) incluidos en la primera fase y que corresponde a una cohorte de expuestos. Los pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg cada dos semanas y se permitió el uso concomitante de glucocorticoides. Al termino de las seis semanas de seguimiento se encontró que el 91% de los participantes lograron alcanzar los criterios ACR Pedi 30, que la concentración final de PCR fue de 0,5 mg/L en los expuestos (disminución del 90% de la concentración inicial) y que el 4% de ellos, reportaron algún evento adverso catalogado como serios: uno presentó anafilaxia y otro hemorragia

gastrointestinal secundaria a colitis ulcerativa en un paciente con historia previa de diarrea y sangrado rectal.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en la precisión, carencia de grupo control y sesgo de publicación

Trasplante de Células Madre

Un ensayo clínico fase II[9] evaluó la seguridad y la efectividad del trasplante de células madre hematopoyéticas para la inducción de remisión en niños con Artritis Idiopática Juvenil sistémica o poliarticular severa y progresiva, refractaria al tratamiento combinado con glucocorticoides y al menos dos FARMEs.

Se incluyeron 22 pacientes quienes fueron asignados a recibir un pre-tratamiento inmunosupresor intensivo con globulina anti-timocito administrada por vía intravenosa los días 6 a 9 (dosis acumulada de 200 mg/kg), ciclofosfamida (dosis acumulada de 200 mg/kg) administrada los días 2 a 5, junto con una dosis de radiación corporal total de 4 Gy administrada el día 1, para posteriormente administrar la infusión injerto sin células T en el día 0. Los FARMEs fueron suspendidos antes de este régimen de condicionamiento y los glucocorticoides fueron reducidos de manera gradual hasta la suspensión total en un período de 3 a 12 meses posterior al trasplante.

Los pacientes fueron evaluados cada 3, 6 y 12 meses y la efectividad de la intervención se evaluó como la mejoría clínica basada sobre los criterios ACR Pedi 30 (mejoría de al menos el 30% del valor basal en 3 de las 6 variables principales y un empeoramiento no mayor del 30% en no más de una de las variables restantes). También se evaluó la frecuencia de remisión acorde a los criterios de Wallace y la seguridad se evaluó de acuerdo a la presencia de eventos adversos relacionados con la intervención

De los 22 pacientes que recibieron el trasplante, 8 (36%) lograron la remisión completa de la enfermedad y después de un seguimiento a 80 meses permanecieron

libres de enfermedad sin requerir medicación. Once participantes experimentaron reactivación de la enfermedad entre 2 y 16 meses posterior al trasplante y uno siete años después, requiriendo el reinicio de FARMEs.

Los efectos adversos relacionados con el trasplante fueron: 9 casos de infección por Varicela zoster, 5 de infecciones por Citomegalovirus y una infección cutánea por Mycobacterium szulgai. Dos pacientes murieron después de desarrollar síndrome de activación de macrófagos secundario a infección por virus de Ebstein Barr y otro a infección bacteriana. Otros dos pacientes del grupo tratado recayeron y murieron posterior al seguimiento.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos, imprecisión en los resultados y ausencia de grupo control.

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN.

Luego de la revisión de la evidencia disponible para el tratamiento farmacológico de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil que experimentan fallo terapéutico, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece el uso de abatacept, adalimimab, anakinra, canakinumab, etanercept, rituximab y de tocilizumab en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil bajo condiciones específicas. Adicionalmente, el GDG consideró que el riesgo supera al beneficio cuando se trata del uso de Infliximab.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue moderada a favor del uso de adalimumab en Artritis Idiopática Juvenil; baja a favor para el abatacept en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular; baja a favor del uso de anakinra, canakinumab y tocilizumab en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica; baja a favor del uso de etanercept en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil y finalmente, muy baja para el rituximab en Artritis Idiopática Juvenil y para la anakinra en Artritis Idiopática Juvenil poliarticular. La

calidad de la evidencia fue baja en contra del uso de infliximab. Las principales limitaciones en la calidad de la evidencia se presentaron en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Durante la plenaria, los pacientes manifestaron su temor frente al uso de FARMEs biológicos y los posibles efectos adversos derivados de la medicación. El GDG compartió la preocupación expresada por los pacientes y frente a esto el GDG en consenso con los expertos clínicos evaluaron, discutieron y categorizaron las diferentes opciones terapéuticas. También se definieron puntos de buena práctica en las situaciones en las que no sería razonable evaluar alguna alternativa distinta a dicha práctica.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	43	Se recomienda el uso de Abatacept intravenoso a dosis de 10 mg/kg (máximo 1 gramo) una vez al mes en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa que presenten intolerancia o inadecuada respuesta a un biológico modificador de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	44	Se recomienda el uso de Adalimumab subcutáneo a dosis de 24 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 14 días (dosis máxima de 40 mg), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa con intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte en Contra	45	No se recomienda el uso de Anakinra en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa que presentan respuesta inadecuada al uso del Metotrexate o glucocorticoides. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte a Favor	46	Se recomienda adicionar Anakinra subcutánea a dosis de 2 mg/kg/día (dosis máxima de 100 mg/día) para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides orales, Metotrexate o Etanercept. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Débil a Favor	47	Se sugiere adicionar Canakinumab subcutáneo a dosis de 4 mg/kg mensual en pacientes con artritis idiopática juvenil

		sistémica activa con manifestaciones sistémicas con falla terapéutica al tratamiento con FARMEs. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Débil a Favor	48	Se sugiere adicionar Canakinumab subcutáneo a dosis de 4 mg/kg mensual en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con falla terapéutica al tratamiento con FARMEs y que presenten eventos adversos relacionados con la administración de glucocorticoides orales con el ánimo de suspender o disminuir su administración. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	49	Se recomienda el uso de Etanercept subcutáneo a dosis de 0,8 mg/kg a 1 mg/kg (dosis máxima de 50 mg) una vez a la semana, para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil activa que presenten intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte en Contra	50	No se recomienda el uso de Infliximab en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaron intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	51	Se recomienda el uso de Rituximab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 4 semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 1 gramo endovenoso cada 15 días por dos dosis (dosis máxima de 2 gramos al mes), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa que han presentado respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides, anti-inflamatorios no esteroideos, FARMEs y a un FARME biológico. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	• Previo a la adminsitración de Rituximab, los pacientes con artritis idiopática juvenil deben ser medicados con analgésico/antipirético, antihistamínico y corticoide endovenoso. • Posterior a la administración de Rituximab, se debe: **d.** Monitorizar los niveles de CD19/CD20 cada 3 meses y hasta la que se alcancen los valores normales para la edad. **e.** Monitorizar los niveles séricos de IgG, IgM, e IgA cada tres meses por dos años o hasta que se alcancen los valores normales para la edad. f. En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Rituximab, se indica la terapia de reemplazo con gammaglobulina en caso de:

		• Disminución progresiva en los niveles de IgG. • Niveles de IgG menores a dos tercios de lo esperado para la edad. • Presencia de niveles de IgG menores a lo esperado para la edad asociados a sinusitis o el aumento en la frecuencia de infecciones o en presencia de infección grave.
Fuerte a Favor	52	Se recomienda el uso de Tocilizumab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de 12mg/Kg cada dos semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 8mg/Kg cada dos semanas (dosis máxima de 800 mg), en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa con falla terapéutica a FARMEs. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de Buena Práctica	☑	En pacientes con artritis idiopática juvenil que reciben Tocilizumab, se debe realizar hemograma, perfil lipídico y transaminasas al mes del inicio del tratamiento y posteriormente, cada 2 meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de tres veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o bien neutropenia o trombocitopenia en el hemograma o dislipidemia, el Tocilizumab se debe suspender..
Fuerte en Contra	53	No se recomienda el Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas en niños con artritis idiopática juvenil. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**

REFERENCIAS

1. Beukelman T, Patkar N, Saag K, et al. 2011 American college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of theurapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Art care research 2011; 63: 465-482.
2. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Biologic Age. Rheum Dis Clin N Am. 2013;39:751-766.

3. Gowdie PJ, Tse Shirley ML. Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Clin N Am. 2012;59:301-327.
4. Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (FARMEs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
5. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Annals of the rheumatic diseases. 2011 May;70(5):747-54. PubMed PMID: 21173013. Pubmed Central PMCID: 3070271.
6. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2396-406. PubMed PMID: 23252526.
7. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2013 Jun;42(6):597-618. PubMed PMID: 23337074.
8. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. Clinical rheumatology. 2011 Sep;30(9):1163-72. PubMed PMID: 21384257.
9. Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R, van Rossum MA, Bekkering WP, Fasth A, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. Arthritis and rheumatism. 2007 Jul;56(7):2410-21. PubMed PMID: 17599770.

¿CUÁL ES EL MANEJO MÁS EFECTIVO Y SEGURO EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN REMISIÓN?

INTRODUCCION CLINICA

Uno de los objetivos terapéuticos al iniciar el tratamiento de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil es lograr la remisión de la enfermedad[1]. Sin embargo al momento de lograr este objetivo, el clínico se ve enfrentado al reto de decidir cuál es el momento oportuno y la forma más apropiada para retirar o modificar el esquema terapéutico, sopesando el riesgo de recaida y los efectos indesables de la terapia. Escenario aún más complejo si consideramos que los FARMEs no biológicos y biológicos, tienen distintos tiempos que definen remisión farmacológica y que antes de proceder con el retiro o el cambio del tratamiento, también se deben considerar aspectos relevantes como la evolución del paciente, la severidad de la enfermedad y el tiempo que tomo controlar la actividad[2,3].

EVIDENCIA CLINICA

Retiro de FARMEs.

Un ensayo clínico controlado[4] evaluó la seguridad para el retiro del Metotrexate en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (oligoartritis persistente 26.4%, oligoartritis extendida 15.4%, poliartritis FR negativo 37.1%, poliartritis FR positivo 4.7%, sistémica 9.6%, entesitis 2.7% y psoriática con un 4.1%) que alcanzaron remisión clínica por un período de al menos tres meses. La población incluida fueron 364 participantes entre 2 y 18 años de edad que fueron invitados a formar parte del estudio en 61 centros a lo largo de 29 países. Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron glucocorticoides intraarticulares, biológicos u otro FARMEs durante los tres meses previos al estudio, pero sí se permitió el uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroideos (37% de la población incluida).

Los participantes recibieron metotrexate a dosis de 10 mg/m^2 a la semana y sólo al

cumplir los criterios de remisión clínica fueron asignados a continuar la terapia por 6 meses (Intervención) o bien por 12 meses (Control) a una dosis similar. Los desenlaces de interés fueron la frecuencia de recaídas y el periodo libre de enfermedad, los cuales fueron evaluados cada tres meses con seguimiento a 24 meses.

Este estudio documentó que los pacientes asignados a continuar con el tratamiento por 12 meses no presentaron una menor posibilidad de recaídas cuando se compararon con el grupo de tratamiento a 6 meses, OR 1.02 (IC 95 %, 0,82 a 1,27). Así mismo, el grupo asignado al brazo de tratamiento prolongado (12 meses) tampoco experimentó un mayor periodo libre de enfermedad, en comparación con los participantes asignados a recibir tratamiento corto (6 meses) (Razón de Peligro de 1.07 [IC 95 %, 0,82 a 1,41 para los dos primeros años de seguimiento]).

La Calidad de la evidencia no se vió sustancialmente afectada por limitaciones en el riesgo de sesgo, imprecisión, sesgo de reporte, incosistencia y aplicabilidad.

Retiro de la terapia biológica.

Una revisión sistemática de la literatura[5] puntaje AMSTAR 9/11, incluyó cuatro ensayos clínicos controlados que evaluaron la seguridad del retiro de la terapia biológica en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil que experimentaron mejoría clínica (ACR Pedi 30) y que previamente habían presentado fallo terapéutico a uno o más FARMEs no biológicos o al uso de anti-inflamatorios no esteroideos o a la administración de glucocorticoides.

El primer estudio incluido en esta revisión sistemática, determinó la seguridad de la suspensión de la anankinra (1 mg/kg día con un máximo diario de 100 mg) en niños de 2 a 17 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil tipo poliarticular activa con respuesta inadecuada al metotrexate. El segundo estudio incluido, evaluó el desmonte del tratamiento con abatacept (10mg/kg a dosis máxima de 1000 mg) en pacientes de 6 a 17 años con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular, con respuesta inadecuada a

uno o más de los biológicos FARMEs.

El tercer estudio, estimó la seguridad del retiro del adalimumab (24 mg/m^2 por semana con dosis máxima de 40 mg) en niños de 4 a 17 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular activa con respuesta inadecuada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y quienes no habían recibido o habían presentado reacción adversa a la administración de metotrexate. Finalmente, el cuarto estudio estableció la seguridad de la suspensión del etanercept (0.4 mg/kg dos veces por semana) en participantes de 4 a 17 años de edad con Artritis Idiopática Juvenil activa de curso poliarticular o sistémica que no respondieron al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, con metotrexate o con glucocorticoides.

Los cuatro estudios informaron la reactivación de la enfermedad como el desenlace de interés, con rango de seguimiento de 4 a 24 meses. A partir de estos cuatro estudios, esta revisión sistemática pudo establecer que los pacientes asignados a continuar con la terapia, experimentaron una menor frecuencia de recaídas en comparación con los participantes a quienes se les ofreció el retiro de la medicación (RR 0,48; IC 95%:0,36 a 0,63).

La calidad de la evidencia fue moderada, por algunas limitaciones en el riesgo de sesgo de los estudios incluidos

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN.

Luego de la revisión de la evidencia disponible y que hace referencia al tratamiento más efectivo y seguro para el manejo de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en remisión, el GDG encontró que la evidencia disponible favorece el retiro del metotrexate en monoterapia a los 6 meses de lograr la remisión. Sin embargo y a pesar de la evidencia, el GDG en consenso con los expertos temáticos consideraron que las circunstancias clínicas propias que enmarcan la atención los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (acceso a los servicios de salud, oportunidad para la

atención en salud y diagnóstico tardío de la entidad) no permiten el retiro del medicamento en los tiempos sugeridos por la evidencia, opinión que fue acogida por parte de los representantes de los pacientes. El GDG y el consenso de expertos sugieren hacer el retiro posterior a 12 meses de haber alcanzado la remisión. Frente a la terapia biológica el GDG en consenso con el panel de expertos consideró que la relación riesgo/beneficio favorece el mantenimiento de la terapia biológica por al menos 2 años posterior a lograr la remisión clínica tal y como lo sugiere la evidencia disponible.

La calidad de la evidencia fue alta a favor para el retiro de metotrexate en monoterapia y moderada para el retiro del medicamento biológico. Las principales limitaciones en la calidad de la evidencia se presentaron en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	54	Se sugiere suspender la administración de Metotrexate como monoterapia en pacientes con artritis idiopática juvenil, posterior a 12 meses de haber alcanzado la remisión clínica. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Fuerte a Favor	55	Se recomienda continuar con el tratamiento por al menos dos años después de alcanzar la remisión clínica en pacientes con artritis idiopática juvenil que por respuesta inadecuada a la terapia convencional requirieron tratamiento de segunda línea con FARMEs biológicos. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**

REFERENCIAS

1. Gowdie PJ, Tse Shirley ML. Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Clin N Am. 2012;59:301-327.
2. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Childhood and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, and Pediatric

Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2004;31:2290-2294.

3. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of Clinical Remission in select categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3554-3562.
4. Foell D WN, Wedderburn LR, Wittkowski H et al. Metotrexate Withdrawal at 6 vs 12 Months in Juvenile Idiopathic Arthritis in Remission A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2010;303(13):1266-73.
5. Kemper AR CR, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (FARMEs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011.

CAPITULO 4. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA GUÍA

Pregunta 1

¿Cuál es la costo-efectividad de la terapia física en tierra comparada con la terapia física combinada con hidroterapia en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

ENMARCACIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Tipo de evaluación económica

La evaluación económica es de tipo minimización de costos.

Ámbito de comparación de la evaluación económica

La evaluación económica será insumo para determinar el uso de terapia física en tierra o la combinación de terapia física e hidroterapia para el tratamiento de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), por lo tanto el ámbito de la evaluación económica será intra-patología.

Población objetivo

Pacientes menores a 16 años con AIJ

Perspectiva de análisis

La evaluación económica se realiza desde la perspectiva del SGSSS – tercer pagador.

Horizonte temporal

El horizonte temporal que se considera en la evaluación económica es de 6 meses.

Alternativas clínicas relevantes

La AIJ es una condición de inicio en la infancia, que al momento no tienen una causa conocida, ni tratamiento curativo, consiste en artritis persistente con una duración mayor a 6 semanas.

Los cambios anatómicos, biomecánicos y fisiológicos que ocurren en esta condición, son el resultado de aumento de la presión intra-articular y subsecuente respuesta neural durante los momentos de mayor inflamación, los niños tienden a adoptar posturas en flexión que derivan en contracturas y acortamientos tisulares, además de aumento del dolor por incremento causado por la inhibición y debilidad muscular.

Los regímenes de rehabilitación con hidroterapia y terapia física en tierra, pueden potencialmente en niños incrementar el arco de movimientos, la fuerza muscular, la calidad de vida y función, reduciendo consecuentemente el dolor y discapacidad en esta enfermedad, sin que esto haya podido ser demostrado a la fecha (Epps et al., 2005).

- Alternativas clínicas relevantes
- Terapia física en tierra
- Referente de comparación
- Terapia física combinada con hidroterapia

<u>Desenlaces relevantes en salud e identificación de costos</u>

- *Desenlaces relevantes en salud*
  Calidad de vida

- *Identificación de costos*
  Los costos directos médicos corresponden a las intervenciones que se hacen en cada brazo de comparación.

  La identificación de los eventos generadores de costos se obtiene a partir del protocolo establecido para la realización de terapia física en tierra y de la terapia combinada (terapia física en tierra junto con hidroterapia) desarrollado a partir de la fuente de información sugerida por el grupo clínico desarrollador de la guía y que corresponde a una evaluación económica para este aspecto en particular (Takken et al., 2008). A partir de esta fuente de información se consiguen los eventos generadores de costo y se clasifican acorde con la identificación de los

mismos existente dentro de los manuales tarifarios utilizados como fuente de costos.

La cuantificación de los eventos de costo se realiza con base en el esquema de utilización de los eventos generadores de costo en un horizonte de costeo compuesto por dos semanas de terapia intensiva, seguidos por sesiones semanales y quincenales durante los dos meses siguientes.

Para la valoración de los eventos generadores de costo se tiene en cuenta la perspectiva del tercer pagador. La alianza CINETS, conformada por los Grupos Desarrolladores de Guías de la Universidad de Antioquia, Pontificia Universidad Javeriana y Universidad Nacional de Colombia, adoptó como fuente de costos de los procedimientos los precios del Manual de Tarifas de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social de 2001 con un incremento de 30 %, cifra que en los análisis de sensibilidad, toma valores de 25 % a 48 %. El incremento porcentual y los valores para el análisis de sensibilidad, fueron calculados a través de un consenso informal realizado por el Grupo Desarrollador de la Guía de la Universidad Javeriana con prestadores de servicios de salud.

El costo de la tarifa para el año 2014, se tiene a partir de estudios de costo hechos en Colombia por centros especializados para realización de hidroterapia. Se reporta el valor correspondiente a un costo para paciente particular

ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE NOVO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS

Revisiones de evaluaciones económicas existentes en la literatura

- ACP Journal Club <1991 to October 2013>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2013>
- Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2013>
- Health Technology Assessment <4th Quarter 2013>
- NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2013>

- Ovid MEDLINE(R) <1946 to October Week 5 2013>
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 08, 2013>

Tabla 1. Términos y la estrategia de búsqueda empleados a través de OVID

1 (juvenile adj5 idiopathic adj5 arthritis).tw.	17 (bath$ adj5 Whirlpool$).tw.
2 (arthritis adj5 juvenile adj5 idiopathic).tw.	18 or/13-17
3 (arthritis adj5 idiopathic).tw.	19 12 or 18
4 (idiopathic adj5 arthritis).tw	20 6 and 19
5 (jia).tw.	21 (economic adj5 analysis).tw.
6 or/1-5	22 (health adj5 economics).tw.
7 exp Physical Therapy Modalities/	23 (cost-utility).tw.
8 (physiotherapy).tw.	24 (costutility).tw.
9 (physiotherapies).tw.	25 (cost adj5 utility).tw.
10 (physical adj5 therapy).tw.	26 (cost-benefit).tw.
11 (physical adj5 therapies).tw.	27 (cost adj5 benefit).tw.
12 or/7-11	28 (costbenefit).tw.
13 exp Hydrotherapy/	29 (cost-effectiveness).tw.
14 (hydrotherapy).tw.	30 (cost adj5 effectiveness).tw.
15 (hydrotherapies).tw.	31 (costeffectiveness).tw.
16 (whirlpool adj5 bath$).tw.	32 or/21-31
	33 20 and 32

De manera paralela se realizó una búsqueda en la base de datos EMBASE. (Ver Tabla 24)

Tabla 2. Términos y la estrategia de búsqueda empleados a través de EMBASE

1 (juvenile NEAR/5 idiopathic NEAR/5 arthritis):ab,ti	17 (bath* NEAR/5 Whirlpool*):ab,ti
	18 or/13-17

2 (arthritis NEAR/5 juvenile NEAR/5 idiopathic):ab,ti	19 12 or 18
3 (arthritis NEAR/5 idiopathic):ab,ti	20 6 and 19
4 (idiopathic NEAR/5 arthritis).tw	21 (economic NEAR/5 analysis):ab,ti
5 (jia):ab,ti	22 (health NEAR/5 economics):ab,ti
6 or/1-5	23 (cost-utility):ab,ti
7 Physical Therapy Modalities/exp	24 (costutility):ab,ti
8 (physiotherapy):ab,ti	25 (cost NEAR/5 utility):ab,ti
9 (physiotherapies):ab,ti	26 (cost-benefit):ab,ti
10 (physical NEAR/5 therapy):ab,ti	27 (cost NEAR/5 benefit):ab,ti
11 (physical NEAR/5 therapies):ab,ti	28 (costbenefit):ab,ti
12 or/7-11	29 (cost-effectiveness):ab,ti
13 Hydrotherapy/exp	30 (cost NEAR/5 effectiveness):ab,ti
14 (hydrotherapy):ab,ti	31 (costeffectiveness):ab,ti
15 (hydrotherapies):ab,ti	32 or/21-31
16 (whirlpool NEAR/5 bath*):ab,ti	33 20 and 32

De acuerdo con el objetivo de la evaluación económica, los artículos a considerar cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

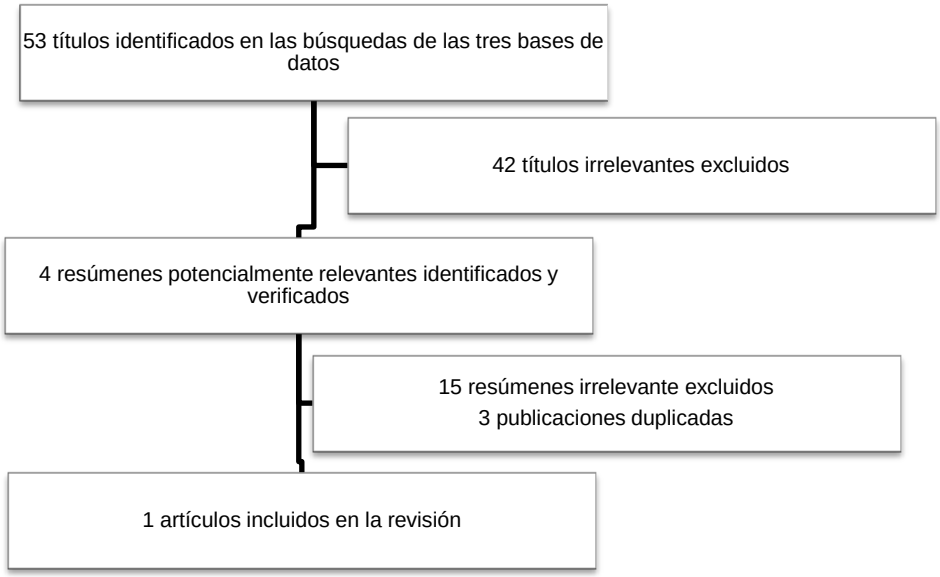
- Evaluaciones económicas de costo-efectividad, costo-utilidad y costo-beneficio
- Evaluaciones económicas realizadas desde la perspectiva del tercer pagador, en la que se compara los resultados de la terapia física en tierra frente a los resultados de la terapia física combinada con hidroterapia para el tratamiento de pacientes con AIJ

Por su parte, los criterios de exclusión de artículos fueron:

- Estudios de minimización de costos

En la Figura 1, se ilustra los resultados de la búsqueda realizada en las bases enunciadas:

Figura 1. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica



Fuente: Adaptación de los autores de CRD - Systematic Reviews

Acorde con los criterios establecidos se encontró un artículo para ser examinado con la Herramienta 19, sugerida por la GM en su anexo 4.

<u>Síntesis de la lectura crítica de la literatura económica</u>

El estudio de Epps 2005, corresponde a una evaluación económica realizada de manera conjunta a un ensayo clínico aletorizado enmascarado (clínico y estadístico), que tenía por objetivo evaluar los efectos de la terapia física en tierra comparada con los efectos de la terapia física combinada con hidroterapia en niños con AIJ. Los efectos de ambas intervenciones se midieron en términos de costos, calidad de vida (HRQoL) y otros desenlaces de salud. Se determinaron tanto los costos directos (medicamentos, costos ambulatorios y de hospitalización, costos de las sesiones de terapia física, entre otros) como los costos indirectos (tiempo de licencia laboral requerido por los padres de los pacientes). Los desenlaces de utilidad se determinaron en forma de AVAC y la efectividad en términos de dolor, fuerza muscular isométrica y satisfacción de los pacientes. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre los grupos en términos de AVAC, el grupo que recibió terapia combinada tuvo en promedio menos 0,0478 AVAC que el grupo que solo recibió terapia física en tierra (IC 95%:-0,11294 a 0,0163). Para los desenlaces secundarios tampoco se documentaron diferenecias estadísticamente significativas entre los grupos, en términos de actividad de la enfermedad a los 2 meses o a los 6 meses, el deterioro de la enfermedad, la satisfacción con el tratamiento, el dolor referido o en la percepción de bienestar psicológico.

Definición de la realización de una evaluación económica de novo

Según los resultados de las búsquedas en las bases de datos consultadas, no existe una evaluación económica de costo-efectividad que, en una población de pacientes menores a 16 años con AIJ, que compare la terapia física en tierra con la terapia física combinada con hidroterapia, por tal razón se requiere la realización de una evaluación económica de "novo".

DESARROLLO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS

Unidad de resultado

La unidad de resultado para la evaluación económica considera los años de vida ajustados por calidad.

Medición para la evaluación económica

El número de AVAC logrados con cada una de las alternativas a comparar.

Valoración

Siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica (GM) se utilizó la calidad de vida. Sin embargo, dada la evidencia disponible en donde se documentó que no hay diferencias significativas en los desenlaces se planteó una evaluación de minimización de costos.

Síntesis de la evidencia

El ensayo clínico aleatorizado de Epps et al. 2005 tuvo por objetivo evaluar los efectos de la terapia física en tierra (grupo control) comparada con los efectos de la terapia física combinada con hidroterapia (grupo de intervención) en niños con AIJ. Se trató de un estudio enmascarado multicentrico (tres instituciones de salud en el Reino Unido) con 100 pacientes por cada grupo. Los participantes fueron pacientes con edades entre los 4 y 19 años, con diagnóstico de AIJ mayor a tres meses. Los pacientes de ambos grupos recibieron 16 sesiones de terapia de 1 hora durante 2 semanas, seguido de terapia física durante 2 meses. Uno de los desenlaces medidos fue mejora en la enfermedad, definida como una disminución de ≥30 % en al menos tres de un conjunto de seis variables, sin que haya un empeoramiento superior al 30 % en ninguna. Este desenlace fue medido a los dos meses después de aplicada cada intervención, tiempo después del cual, el 47 % de los pacientes del grupo con terapia combinada y 61% del grupo con terapia convencional habían presentado mejoría, encontrando posteriormente un empeoramiento de la condición en el 11% y 5% respectivamente. La diferencia de proporciones de pacientes que habían mejorado entre ambos grupos fue de -0,14 (IC 95%:–0.34 a 0.12). A los seis meses de seguimiento, la proporción de pacientes que había mejorado en el grupo de terapia combinada fue del 48% y de 68% en el grupo con terapia convencional, con una diferencia de proporciones corregida de 0,16 (IC 95%:-0,43 a 0,11). No hubo diferencias con significancia estadística entre los grupos.

Medición, valoración y estimación de los costos

En la Tabla 3 se presenta el reporte estimación de costos para esta evaluación económica, según la Herramienta 25 de la GM.

Tabla 3. Costo-efectividad de la fisioterapia comparada con la combinación de hidroterapia y fisioterapia, en pacientes menores de 16 años con AIJ

Código CUPS	Tipo de servicio	Tasa de utilización (en horizonte de costeo)*	Costo unitario de cada servicio**	Tasa de descuento	Fuentes de información	Incertidumbre Observaciones
938300	**Evaluación Integral (Equipo Interdisciplinario)**	2	$ 45.000 (ISS 2001) $ 78.400 (SOAT 2014)	0%	Manual Tarifario Instituto de Seguros Sociales ISS 2001 y Manual Tarifario Seguro Obligatorio Accidentes	Para el análisis de sensibilidad en el caso de la Evaluación Integral, Hidroterapia y Terapia física en tierra se construyeron cuatro escenarios mediante la
990113	**Hidroterapia**	25	$ 44.000 (ISS 2001) $ 30.000 (SOAT 2014)	0%		
931000	**Terapia Física Integral**	25	$ 30.510	0%		

(Sesión)	(ISS 2001) $ 15.800 (SOAT 2014)	de Tránsito SOAT 2014	valoración del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual emitido por el Instituto de Seguros Sociales 2001 con incrementos respectivos del 25%, 30% y 48 %, el cuarto escenario es la valoración del evento generador mediante el manual tarifario SOAT 2014

- *Horizonte de Costeo: Dos semanas iniciales de terapia intensiva, seguidas por dos meses de **terapias semanales**

Costo-efectividad de la fisioterapia comparada con la combinación de hidroterapia y fisioterapia, en pacientes menores de 16 años con AIJ						
Código CUPS	**Tipo de servicio**	**Tasa de utilización (en horizonte de costeo)***	**Costo unitario de cada servicio****	**Tasa de descuento**	**Fuentes de información**	**Incertidumbre Observaciones**
938300	**Evaluación Integral (Equipo Interdisciplinario)**	2	$ 45.000 (ISS 2001) $ 78.400 (SOAT 2014)	0%	Manual Tarifario Instituto de Seguros Sociales ISS 2001 y Manual Tarifario	Para el análisis de sensibilidad en el caso de la Evaluación Integral, Hidroterapia y terapia física en tierra se construyeron cuatro escenarios mediante la valoración
990113	**Hidroterapia**	20	$ 44.000 (ISS 2001) $ 30.000 (SOAT 2014)	0%		

9310 00	**Terapia Física Integral (Sesión)**	20	$ 30.510 (ISS 2001) $ 15.800 (SOAT 2014)	0%	Seguro Obligatorio Accidentes de Tránsito SOAT 2014	del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual emitido por el Instituto de Seguros Sociales 2001 con incrementos respectivos del 25%, 30% y 48 %, el cuarto escenario es la valoración del evento generador mediante el manual tarifario SOAT 2014

- * Horizonte de Costeo: Dos semanas iniciales de terapia intensiva, seguidas por dos meses de **terapias quincenales**

Modelamiento

Teniendo en cuenta la evidencia disponible en donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad o en la seguridad de las dos alternativas comparadas (terapia física en tierra versus terapia física combinada con hidroterapia), el criterio de decisión sería la alternativa de menor costo (análisis de minimización costos). Sin embargo, para darle un mayor soporte a esta decisión, se tuvo en cuenta la diferencia de efectividades entre las alternativas y se propuso un modelo de análisis de decisiones probabilístico para determinar las distribuciones de los costos de ambas alternativas y su costo incremental.

ANÁLISIS Y RESULTADOS

Análisis de incertidumbre

Análisis de sensibilidad probabilístico: En la Tabla 4, se muestran las variables y los parámetros asociados a las distribuciones de probabilidad utilizadas en el análisis.

Tabla 4. Distribuciones y parámetros en el análisis probabilístico

		Parámetros		
Variable	**Distribución**	**A**	**B**	**Fuente**
Utilidad Terapia en suelo	Beta	7,8	3,67	
Utilidad Terapia combinada		9,87	4,64	
Variable	**Distribución**	**μ**	**Σ**	**Fuente**
Costo Terapia en suelo	Lognormal	14,01	0,1	
Costo Terapia		15,06	0,1	

Combinada				

Se desarrolló una simulación de Montecarlo con 10000 iteraciones para estimar la variación en el costo incremental comparando la terapia física en tierra con la terapia combinada. La distribución de los costos para la terapia en suelo se muestra en la Figura 2, el valor medio de los costos asociados a esta alternativa son $1.221.256 con una desviación estándar de $121.507.

La Figura 3 muestra la distribución de los costos para la terapia combinada, el valor medio fue $3.489.866 con una desviación estándar de 349.274. La distribución de las diferencias de los costos de las dos alternativas se muestra en la Figura 4, la media del costo incremental fue de $ 2.268.601 con una desviación estándar de $ 371.578. Finalmente, en la Tabla 5 se resumen las estadísticas de las distribuciones.

Figura 2. Distribución de los costos para la terapia en suelo

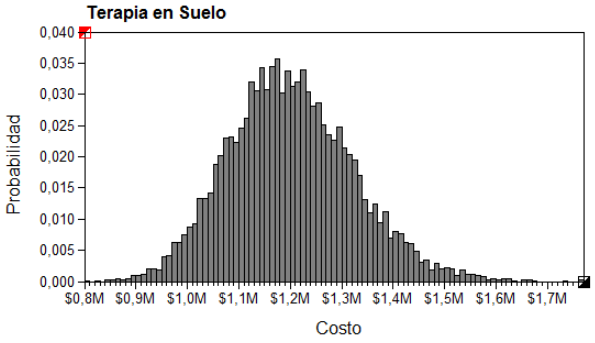


Figura 3. Distribución de los costos para la terapia combinada

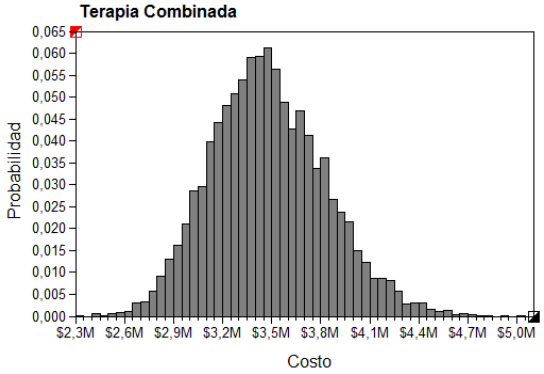


Figura 4. Distribución de los costos incrementales

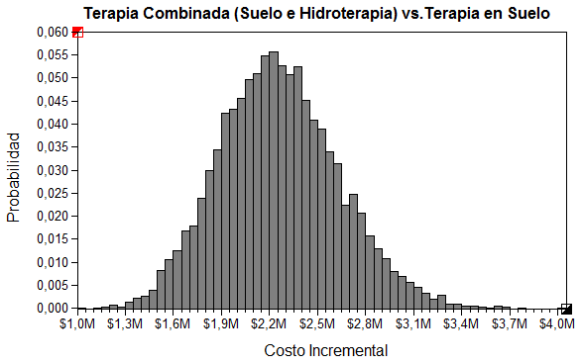


Tabla 5. Estadísticas de las distribuciones de costo.

	Costos terapia combinada	**Costos terapia en suelo**	**Costos incrementales**
Media	$ 3.489.866	$ 1.221.265	$ 2.268.601
Desviación Est	$ 349.274	$ 121.507	$ 371.578
Mínimo	$ 2.315.633	$ 826.227	$ 1.016.205
2.5%	$ 2.861.008	$ 1.000.017	$ 1.584.587
10%	$ 3.055.478	$ 1.071.504	$ 1.806.180
Mediana	$ 3.470.953	$ 1.214.511	$ 2.253.879
90%	$ 3.947.597	$ 1.379.549	$ 2.756.044
97.5%	$ 4.231.347	$ 1.475.370	$ 3.042.563
Máximo	$ 5.057.427	$ 1.784.285	$ 4.040.933

- En promedio se debe tener una disponibilidad a pagar incremental de $ 2.268.601 COP para remplazar una terapia física en tierra por una terapia combinada; sin que esta inversión represente, según la evidencia, un incremento significativo en la efectividad del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Alamanos, Y., Voulgari, P. V, & Drosos, A. A. (2006). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *36*(3), 182–8. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.08.006
2. Ávalos, O. (2000). Las pruebas diagnósticas. Su aplicación en los estudios epidemiológicos. *Nefrología*. Retrieved from http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Las+pruebas+diagnósticas.+Su+aplicación+en+los+estudios+epidemiológicos#5#5
3. Banco de la República de Colombia. (2005). Estudios Económicos Cálculos Banco de la República - Cuentas Financieras, PIB. *Dirección de Síntesis y Cuentas Nacionales y Banco de la República*.
4. Bellamy, N. (1991). Prognosis in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *18*(9), 1277–9. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1757923
5. Epps, H., Ginnelly, L., Utley, M., Southwood, T., Gallivan, S., Sculpher, M., & Woo, P. (2005). Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, *9*(39), iii–iv, ix–x, 1–59. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16181565
6. Goekoop-Ruiterman, Y. P. M., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., van Zeben, D., Kerstens, P. J. S. M., Hazes, J. M. W., … Dijkmans, B. a C. (2005). Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, *52*(11), 3381–90. doi:10.1002/art.21405
7. Konnopka, A., Conrad, K., Baerwald, C., & König, H.-H. (2008). Cost effectiveness of the determination of autoantibodies against cyclic citrullinated peptide in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *67*(10), 1399–405. doi:10.1136/ard.2007.077792
8. Kuriya, B., Arkema, E. V, Bykerk, V. P., & Keystone, E. C. (2010). Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(7), 1298–304. doi:10.1136/ard.2009.118307
9. Meyer, O., Labarre, C., Dougados, M., Goupille, P., Cantagrel, A., Dubois, A., … Combe, B. (2003). Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *62*(2), 120–6. Retrieved from http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
10. Nishimura, K., Sugiyama, D., Kogata, Y., Tsuji, G., Nakazawa, T., Kawano, S., … Kumagai, S. (2007). Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal*

Medicine, *146*(11), 797–808. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548411

11. Syversen, S. W., Gaarder, P. I., Goll, G. L., Ødegård, S., Haavardsholm, E. A., Mowinckel, P., … Kvien, T. K. (2008). High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *67*(2), 212–7. doi:10.1136/ard.2006.068247
12. Takken, T., van Brussel, M., Engelbert, R. H. H., Van der Net, J., Kuis, W., & Helders, P. J. M. (2008). Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD005954. doi:10.1002/14651858.CD005954.pub2
13. Taylor, P., Gartemann, J., Hsieh, J., & Creeden, J. (2011). A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Diseases*, *2011*, 815038. doi:10.4061/2011/815038
14. Whiting, P. F., Smidt, N., Sterne, J. A. C., Harbord, R., Burton, A., Burke, M., … Dieppe, P. (2010). Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*, *152*(7), 456–464; W155–W166. doi:10.1059/0003-4819-152-7-201004060-00010

CAPITULO 5. ELEMENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil (GPC_AIJ). Han sido desarrolladas favoreciendo aspectos que contribuyan a la elaboración de los planes de implementación en las Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS). Sin embargo, cada institución debe adaptarlas de acuerdo con el análisis del contexto local o regional, la carga de la enfermedad, la viabilidad de la puesta en práctica, la factibilidad económica y los recursos disponibles, articulados dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe la Guía Metodológica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano[1], una GPC se define como "Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud". De esta forma, las GPC brindan ayuda para orientar las decisiones clínicas, pero no pretenden ni pueden reemplazar el juicio clínico, en cada contexto específico y mucho menos llegar a limitar o restringir la práctica clínica.

Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología y por lo tanto su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización. A nivel mundial se reconoce que el disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aun siendo desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales. Las personas responsables de la

prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si las conocen suficientemente y tienen la habilidad para aplicarlas[2,3].

El proceso general de implementación de las recomendaciones siempre estará influenciado por el contexto. Incluir la totalidad de las condiciones especiales de cada organización o institución fácilmente supera el alcance de este documento. Sin embargo, resumiremos aspectos generales y particulares que puedan servir de base para que los equipos implementadores mejoren la posibilidad de lograr que las recomendaciones incluidas en esta GPC puedan ser utilizadas en la práctica clínica.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS UTILIZADOS REFERENTES A IMPLEMENTACIÓN

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y distorsión de los mensajes pretenden transmitir. La terminología utilizada en este documento se basa en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada[4].

- Difusión: Se refiere a los procesos de distribución de información que permiten dar a conocer la GPC. Las actividades más frecuentemente utilizadas incluyen la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web, o envío de copias impresas.
- Diseminación: Es un proceso más activo. Incluye actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales de las GPC, por ejemplo a través de la realización de talleres, la discusión de casos clínicos o el planteamiento de escenarios de simulación.
- Implementación: Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las barreras del entorno, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas.

- Adopción: Hace referencia a la decisión y el compromiso institucional para incluir en la práctica clínica las recomendaciones contenidas en las GPC.

OBJETIVOS

Las recomendaciones contenidas en este documento tienen por objeto presentar estrategias y actividades globales que permitan:

- Llevar a la práctica las recomendaciones contenidas en la GPC,
- Identificar posibles barreras intrínsecas y extrínsecas,
- Priorizar recomendaciones a implementar y ofrecer estrategias de solución a las barreras identificadas y facilitadores para su implementación,
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control que permita identificar tendencias y valorar el impacto en salud logrado con la implementación de la GPC.

ALCANCE

La GPC_AIJ está dirigida a los profesionales de la salud que atienden directamente a los pacientes con AIJ, pero también indirectamente a quienes toman decisiones en salud tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, a los pagadores del gasto en salud y a quienes generan de políticas en salud. La GPC pretende lograr la detección temprana, el diagnóstico oportuno y el tratamiento escalonado y racional de la AIJ. La guía está limitada a la población diana.

Así, pretende apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes con AIJ en los diferentes niveles de atención en salud: reumatólogos pediatras, reumatólogos, internistas, pediatras, ortopedistas, fisiatras, médicos familiares, médicos generales, enfermeras, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con AIJ, ameritan recomendaciones también específicas que exceden el alcance de la presente guía.

Además, esta GPC genera recomendaciones para todos los niveles de atención que brindan asistencia a los pacientes con AIJ. Suministra a los profesionales de la salud la información necesaria para realizar una detección temprana y un diagnóstico oportuno de la enfermedad, brindando pautas para el manejo escalonado y racional de la AIJ con indicaciones claras para la remisión temprana a reumatología pediátrica. También genera recomendaciones para la remisión a otras especialidades y para la intervención de otros profesionales de la salud.

La guía está dirigida a la población colombiana menor de 16 años, sin importar el régimen de aseguramiento al que pertenezca el paciente o si se encuentra asegurado o no.

IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES

En el contexto de implementación de GPC, se consideran barreras a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas. Pueden ser intrínsecas, aquellas que hacen referencia a la metodología de elaboración y presentación de la GPC misma, o extrínsecas, aquellas que hacen referencia al contexto en el cual se implementará. De otro lado, se consideran facilitadores a aquellos factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores[5,6]. De igual forma, los manuales de implementación de GPC a nivel mundial proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje[7,8]. No obstante, en general podemos asumir que tanto las barreras como los facilitadores tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación, que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados[9].

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen tormenta de ideas[10], técnicas basadas en la metodología Delphi[11,12], grupos nominales[13], encuestas[14], entrevistas[15,16], grupos focales[10,17,18,19], observaciones directas[20], estudios de casos[21,22] y exploración con informantes claves[19]. Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, precisión, aceptabilidad y generalización de la información obtenida.

De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras

Categoría de la intervención	Tipos de intervención
Intervenciones sobre los profesionales	- Distribución de materiales educativos - Sesiones formativas - Procesos de consenso local - Visitas de un facilitador - Participación de líderes locales de opinión - Intervenciones mediadas por pacientes - Auditoría y retroalimentación - Uso de recordatorios - Uso de medios de comunicación masivos
Intervenciones financieras	- Incentivos* profesionales o institucionales - Incentivos* al paciente

Categoría de la intervención	Tipos de intervención
Intervenciones organizacionales	Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad. - Orientada hacia los profesionales - Orientada hacia los pacientes - Estructurales
Intervenciones regulatorias	Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma. - Cambios en las responsabilidades del profesional. - Manejo de las quejas de los pacientes. - Acreditación.

*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo multas)

Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). www.epoc.cochrane.org

Estas intervenciones y muchas otras que se les derivan han sido estudiadas. En general, se concluye que algunas estrategias de implementación resultan más efectivas que otras, que ninguna de ellas de forma individual garantiza un proceso de implementación exitoso y que las intervenciones múltiples pueden tener una mayor probabilidad de éxito. En la tabla 2 se presenta un resumen de efectividad de diversas estrategias de implementación.

Tabla 2. Efectividad de algunas estrategias de implementación de una GPC

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Auditoria y retroalimentación				X
Diseminación de materiales educativos		X		

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Disponibilidad on-line del material	X			
Educación a grupos por medio de conferencias de expertos			X	
Encuentros educacionales didácticos		X		
Encuentros educacionales interactivos				X
Incentivos financieros	X			
Intervenciones administrativas	X			
Intervenciones mediadas por pacientes			X	
Intervenciones multi- estratégicas				X
Intervenciones por medios masivos				X
Líderes de opinión local			X	
Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales			X	
Sistema de calidad continuada	X			
Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación				X
Visitas educacionales individuales				X

Adaptado por el grupo desarrollador de la Guía Metodológica[1] de Grimshaw, et al[23].

PRIORIZACIÓN DE RECOMENDACIONES DE LA GPC PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

De acuerdo con los criterios propuestos por la guía metodológica[1] a continuación se presenta la matriz de priorización de recomendaciones de la GPC:

Tabla 3. Priorización de las recomendaciones de la GPC para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil

No. Pregunta clínica	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**2**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**
Dimensión de Priorización / Recomendación	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**9**	**10**	**12**	**14**	**15**	**17**	**18**	**19**	**20**	**22**	**23**	**26**	**28**	**30**	**31**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
La intervención hace parte de la atención estándar	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S
Implica cambios en la oferta de servicios	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	N	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N
Implica un cambio en la práctica	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Dificultades específicas en el proceso de implementación	N	S	S	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N
Otras: Fuerza de la recomendación	FF	FF	FF	FF	FF	FF	FF	FF	DC	DC	DC	FF	DF	DC	DF	DC	DF	DF	FF	FF	FC	FF	DC	FC	FC	DC	DC
Priorizada?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N

N:No, S:Si, FF: Fuerte a favor, DF: Débil a favor, DC: Débil en contra, FC: Fuerte en contra

Tabla 3. Priorización de las recomendaciones de la GPC para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil. Continuación.

No. Pregunta clínica	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**7**	**7**
Dimensión de Priorización / Recomendación	**38**	**40**	**42**	**43**	**45**	**47**	**48**	**51**	**52**	**53**	**54**	**55**	**56**	**57**	**58**	**60**	**61**	**62**	**63**	**64**	**65**	**66**	**67**	**68**	**70**	**72**	**73**	**75**
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
La intervención hace parte de la atención estándar	N	S	S	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S
Implica cambios en la oferta de servicios	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N
Implica un cambio en la práctica	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N
Dificultades específicas en el proceso de implementación	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N
Otras: Fuerza de la recomendación	**FF**	**FF**	**FF**	**DF**	**FC**	**FF**	**FF**	**FF**	**FF**	**FF**	**DC**	**DF**	**FC**	**DC**	**FC**	**FF**	**FF**	**FC**	**FF**	**DF**	**DF**	**FF**	**FC**	**FF**	**FF**	**FC**	**DF**	**FF**
Priorizada?	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N:No, S:Si, FF: Fuerte a favor, DF: Débil a favor, DC: Débil en contra, FC: Fuerte en contra

IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PRIORIZADAS

Recomendación 26. Se recomienda el uso de Metotrexate oral a dosis semanal de 10 a 20 mg/m2 de superficie corporal en pacientes con artritis idiopática juvenil con respuesta inadecuada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides sistémicos o locales.

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que utilizan otras estrategias de manejo	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación de las utilización de las recomendaciones, por ejemplo con casos simulados o con talleres interactivos

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Habilidades y competencias para la prescripción y administración de este medicamento	F: Conocimientos básicos de farmacología ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación.

Recomendación 31. Se recomienda el uso de Leflunomida como alternativa al Metotrexate en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa cuando no sea factible la administración de Metotrexate.

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que utilizan otras estrategias de manejo	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación de las utilización de las recomendaciones, por ejemplo con casos simulados o con talleres interactivos

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Habilidades y competencias para la prescripción y administración de estos medicamentos	F: Conocimientos básicos de farmacología ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación.
Oportunidad para la dispensación del medicamento	F: Aspectos regulatorios para la dispensación de medicamentos no incluidos en los planes de beneficios del SGSSS ES: Cumplimiento de aspectos reglamentarios para medicamentos no POS

Recomendación 38. Se recomienda el uso intraarticular de Hexacetonide de Triamcinolona a dosis de 1mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular activa con respuesta inadecuada a antiinflamatorios no esteroideos.

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que utilizan otras estrategias de manejo	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación de las utilización de las recomendaciones, por ejemplo con casos simulados o con talleres interactivos
Habilidades y competencias para la prescripción y administración de este medicamento	F: Conocimientos básicos de farmacología ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación
El medicamento no está incluido en el POS	F: Actualización periódica del POS ES: Adelantar procesos que permitan incluir este medicamento dentro de los planes de beneficios del SGSSS
Oportunidad para la dispensación del medicamento	F: Aspectos regulatorios para la dispensación de medicamentos no incluidos en los planes de beneficios del SGSSS

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
	ES: Cumplimiento de aspectos reglamentarios para medicamentos no POS

Recomendación 60. Se recomienda el uso de Abatacept Intravenosos a dosis de 10 mg/kg (máximo 1 gramo) una vez al mes en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa que presenten intolerancia o inadecuada respuesta a un biológico modificador de la enfermedad.

Recomendación 61. Se recomienda el uso de Adalimumab subcutáneo a dosis de 24 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 14 días (dosis máxima de 40 mg), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa con intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate.

Recomendación 63. Se recomienda adicionar Anakinra subcutánea a dosis de 2 mg/kg/día (dosis máxima de 100 mg/día) para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides orales, Metotrexate o Etanercept.

Recomendación 64. Se sugiere adicionar Canakinumab subcutáneo a dosis de 4 mg/kg mensual en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa con manifestaciones sistémicas con falla terapéutica al tratamiento con FARMEs.

Recomendación 66. Se recomienda el uso de Etanercept subcutáneo a dosis de 0,8 mg/kg a 1 mg/kg (dosis máxima de 50 mg) una vez a la semana, para el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil activa que presenten intolerancia o respuesta inadecuada al uso del Metotrexate.

Recomendación 68. Se recomienda el uso de Rituximab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de 375 mg/m2 de superficie corporal semanal por 4 semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 1 gramo endovenoso cada 15 días por dos dosis (dosis máxima de 2 gramos al mes), en pacientes con artritis idiopática juvenil activa sistémica, poliarticular u oligoarticular que han presentaron respuesta inadecuada a la administración de glucocorticoides, anti-inflamatorios no esteroideos, FARMEs y a un FARME biológico

Recomendación 70. Se recomienda el uso de Tocilizumab endovenoso en menores de 30 kg a dosis de 12mg/Kg cada dos semanas y en mayores de 30 kg a dosis de 8mg/Kg cada dos semanas (dosis máxima de 800 mg), en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica activa con falla terapéutica

NOTA: Para la implementación de las recomendaciones 60, 61, 63, 64, 66, 68 y 70, se identificaron barreras, facilitadores y estrategias de solución similares, por tanto, se resumen conjuntamente en la siguiente tabla:

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Disponibilidad de estos medicamentos dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS) o de la indicación para el tratamiento de AIJ	F: Actualización periódica del POS ES: Adelantar procesos que permitan incluir dentro de los planes de beneficios la

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
	indicación para utilizar Abatacept, Adalibumab, Etanercept, Rituximab y Toccilizumab, en el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil ES: Adelantar los procesos que permitan incluir Canakinumab dentro del POS
Disponibilidad de unidades especializadas para la administración supervisada de FARMEs subcutáneos y endovenosos	F: Sistema único de habilitación ES: Creación de unidades especializadas para la aplicación-infusión de medicamentos y supervisión de eventos adversos
Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que utilizan otras estrategias de manejo	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación de las utilización de las recomendaciones, por ejemplo con casos simulados o con talleres interactivos

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Habilidades y competencias para la prescripción y administración de estos medicamentos	F: Conocimientos básicos de farmacología ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación.
Oportunidad para la dispensación de medicamentos	F: Aspectos regulatorios para la dispensación de medicamentos no incluidos en los planes de beneficios del SGSSS ES: Cumplimiento de aspectos reglamentarios para medicamentos no POS

INDICADORES DE SEGUIMIENTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC:

Los indicadores propuestos a continuación pretenden apoyar el proceso de implementación, evaluar la adherencia a las recomendaciones y valorar el impacto de la GPC. En la medida que la información obtenida sea oportuna, confiable y precisa, estos podrán utilizarse como insumo para retroalimentar el proceso de implementación y favorecer el desarrollo de las GPC. Para racionalizar esfuerzos e inversión de recursos, es necesario que estos indicadores se articulen con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC), específicamente en el componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC).

El tablero de indicadores se estructuró de acuerdo con la guía metodológica[1] agrupándolos en las siguientes categorías:

1. De estructura: Se refiere a las características del sistema de salud que afecta la capacidad del mismo para cumplir con las necesidades de atención en salud de los pacientes y las comunidades.

2. De proceso: Describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC, miden la adherencia a procesos o recomendaciones dadas por una GPC y que están asociados a resultados en salud.

3. De resultado: Describen las consecuencias o desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y bienestar de los pacientes (4). Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas que están asociadas con desenlaces finales en salud. En general se prefieren estos últimos pero los indicadores intermedios se presentan usualmente en forma más temprana por esto también son relevantes.

Tipo de Indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
Estructura	1. Horas contratadas de reumatólogos pediatras	Número de horas contratadas de reumatólogos pediatras por EPS	Anual	EPS	Línea de base

Proceso	2. Porcentaje de pacientes menores de 16 años, con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos a reumatología pediátrica	(Número de pacientes menores de 16 años de edad, valorados por medicina general o pediatría, con sinovitis en una o más articulaciones, de más de seis (6) semanas de evolución, remitidos a reumatología pediátrica / Número total de pacientes menores de 16 años de edad, valorados por medicina general o pediatría, con sinovitis en una o más articulaciones, de más de seis (6) semanas de evolución)*100	Anual	IPS	Primer año: 70% Tercer año: 90%
	3. Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) diagnosticada utilizando criterios ILAR 2001	(Número de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) diagnosticada utilizando criterios ILAR 2001 / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089))*100	Anual	IPS	Primer año: 90% Tercer año: 100%

Resultado	4. Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que reciben FARMEs biológicos, al menos durante dos años	(Número de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que han recibido tratamiento con FARMEs biológicos* al menos durante dos (2) años / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que al menos hace dos años tuvieron la primera prescripción de FARMEs biológicos)*100	Anual	IPS	Primer año: 40% Tercer año: 90%

* Los FAMEs biológicos recomendados por la GPC_AIJ son: Abatacept, Adalibumab, Anakinra, Canakinumab, Etanercept, Rituximab, Tocilizumab

Los formatos descriptivos de la anatomía de estos indicadores y los criterios de calidad se encuentran en el Anexo 1 de esta sección.

BIBLIOGRAFÍA

1. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. 2013.

2. Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993;1342 (8883):317-22

3. Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.

4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ. 1997;157:408-416

5. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282(15):1458-65

6. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02

7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011

8. New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001

9. vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. QualSaf Health Care 2003; 12(3):215-220

10. Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using cualitative methods. BMC Health Serv res, 2003:3(1):3

11. Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, VAchon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. J CritCare. 2005;20(3):214-23

12. Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. Rev PanamSaludPública. 2003;14(3):186-92

13. Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. J ClinNurs. 2008;17(2):168-74

14. Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facitilators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. QualSaf Health Care. 2007;16(6):409-14

15. Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary hearth disease prevention in primary care.Br J Gen Pract. 2003;53(494):684-9

16. Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary hearth disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. FamPrac. 2002;19(6):596-604

17. Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. Qual Health Care. 1996;5(1):51-4

18. Flores G, Lee M, Bauchner H, KAstner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):496-501

19. Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. Int J ClinPract. 2008;62(6):905-11

20. Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. J FamPract. 2004;49(6):507-12

21. Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case stady in primary care. BMC FamPract. 2008;9:32

22. DeGroff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program.PrevCrhronic Dis. 2008;5(2):A39

23. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. Journal of general internal medicine [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Nov 1];21 Suppl 2:S14–20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2557130&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Anexo Implememntación 01. Anatomía de los indicadores y criterios de calidad

Anatomía del Indicador "Horas contratadas de reumatólogos pediatras"

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Horas contratadas de reumatólogos pediatras
2. Definición del indicador	Sumatoria de horas contratadas de reumatólogos pediatras por cada EPS
3. ¿Qué se mide?	El número de horas contratadas de reumatología pediátrica en cada EPS
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Para obtener la capacidad de atención de reumatología pediátrica necesaria para cumplir con las recomendaciones de la GPC_AIJ
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de contratación de las EPS
6. ¿A quién se le mide?	A las Empresas Promotoras de Salud EPS
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se realiza el recuento de horas de reumatología pediátrica contratadas por cada EPS, para finalmente realizar la sumatoria que exprese el total
9. ¿De dónde proviene la información?	De los reportes de los contratos celebrados por la EPS con IPS que brinden atención en reumatología pediátrica
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Variable para las diferentes EPS
11. ¿ Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Inicialmente se anticipa que se presenten problemas de captura, procesamiento y reporte de la información

12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar de acuerdo con EPS
Otras consideraciones	
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Fundamental para determinar la capacidad de atención a los pacientes con AIJ, de acuerdo con las recomendaciones de la GPC_AIJ
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	Si, a nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social, y globalmente al SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Capacidad de atención a pacientes con AIJ

Criterios de Calidad del indicador "Horas contratadas de reumatólogos pediatras"

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	No aplica
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO

	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Por determinar
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes menores de 16 años, con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos a reumatología pediátrica "

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes menores de 16 años, con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos a reumatología pediátrica "

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes menores de 16 años, con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos a reumatología pediátrica
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje del pacientes con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos para valoración por reumatología pediátrica
3. ¿Qué se mide?	La proporción de pacientes remitidos para valoración de reumatología pediátrica
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Para valorar garantía de calidad en la atención a los pacientes con AIJ
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A toda Institución con consulta de medicina general o pediatría, que atiende personas menores de 16 años de edad
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se realizan los recuentos de pacientes menores de 16 años de edad, valorados por medicina general o pediatría, con sinovitis en una o más articulaciones, de más de seis semanas de duración y cuántos de ellos fueron remitidos para valoración por reumatología pediátrica, para finalmente calcular la proporción
9. ¿De dónde proviene la información?	De los registros de historia clínica
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Deficientes en la mayor proporción de instituciones prestadoras de servicios de salud

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes menores de 16 años, con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos a reumatología pediátrica "

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
11. ¿ Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar porcentajes entre instituciones, aseguradores, municipios y regiones
Otras consideraciones	Es conveniente establecer un sistema específico de registro en el formato de historia clínica
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad del manejo de pacientes con AIJ
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	SI. Instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradoras y Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Control de calidad de atención a pacientes con AIJ

Criterios de Calidad del indicador "Porcentaje de pacientes menores de 16 años, con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos a reumatología pediátrica "

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	SI
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI

Criterios de Calidad del indicador "Porcentaje de pacientes menores de 16 años, con sinovitis cuya duración sea mayor a seis (6) semanas, remitidos a reumatología pediátrica "

Sección	Preguntas	Cumple
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Por determinar
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) diagnosticada utilizando criterios ILAR 2001"

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) diagnosticada utilizando criterios ILAR 2001
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje de personas con diagnóstico de AIJ, en quienes se han aplicado los criterios ILAR 2001
3. ¿Qué se mide?	El número de pacientes con diagnóstico de AIJ en quienes se han aplicado los criterios ILAR 2001
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Por garantía de calidad en el diagnóstico de AIJ
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A las instituciones prestadoras de servicios de salud que ofertan servicios de reumatología pediátrica
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se realizan los recuentos de pacientes con diagnóstico de AIJ y en cuántos de ellos se han aplicado los criterios diagnósticos ILAR 2001
9. ¿De dónde proviene la información?	De los registros de historia clínica de reumatología pediátrica
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Se espera que inicialmente sean incompletos y con baja confiabilidad, pero que esta situación se modifique en la medida que avanzan los procesos de diseminación e implementación de la GPC

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) diagnosticada utilizando criterios ILAR 2001"

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
11. ¿ Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar porcentajes entre instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	Es conveniente establecer un sistema específico de registro en el formato de historia clínica
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad del manejo de pacientes con AIJ
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	SI. Instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradoras y Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Calidad en la atención de los pacientes con AIJ

Criterios de Calidad del indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) diagnosticada utilizando criterios ILAR 2001"

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	No aplica
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI

Criterios de Calidad del indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) diagnosticada utilizando criterios ILAR 2001"

Sección	Preguntas	Cumple
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Por determinar
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que reciben FARME biológicos, al menos durante dos años "

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que reciben FARMEs biológicos, al menos durante dos años
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje de pacientes con AIJ que reciben tratamiento con FARMEs biológicos al menos durante dos (2) años
3. ¿Qué se mide?	El número de pacientes con AIJ en quienes se prescriben FARMEs biológicos al menos durante dos (2) años
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	La consolidación del tratamiento con FARMEs biológicos en pacientes con AIJ requiere que sean administrados al menos durante dos años después de lograr la remisión clínica
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A las IPS que atienden pacientes con diagnóstico de AIJ
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que reciben FARME biológicos, al menos durante dos años "

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se realizan los recuentos de pacientes con diagnóstico de AIJ a quienes se les prescribió por primera vez un FARME biológico al menos hace dos (2) años y cuántos de ellos han continuado recibiéndolos durante los dos años, para finalmente calcular la proporción
9. ¿De dónde proviene la información?	De los registros de historia clínica de reumatología pediátrica
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Variable de acuerdo con la información de la institución que implementa la GPC
11. ¿ Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparación por instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Valoración de la continuidad necesaria del tratamiento con FARMEs biológicos, dentro del control de calidad de la atención de los pacientes con AIJ

Anatomía del Indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que reciben FARME biológicos, al menos durante dos años "

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	Para instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social y globalmente para el SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Calidad de la atención de pacientes con AIJ

Criterios de Calidad del indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que reciben FARMEs biológicos, al menos durante dos años "

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	SI
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI

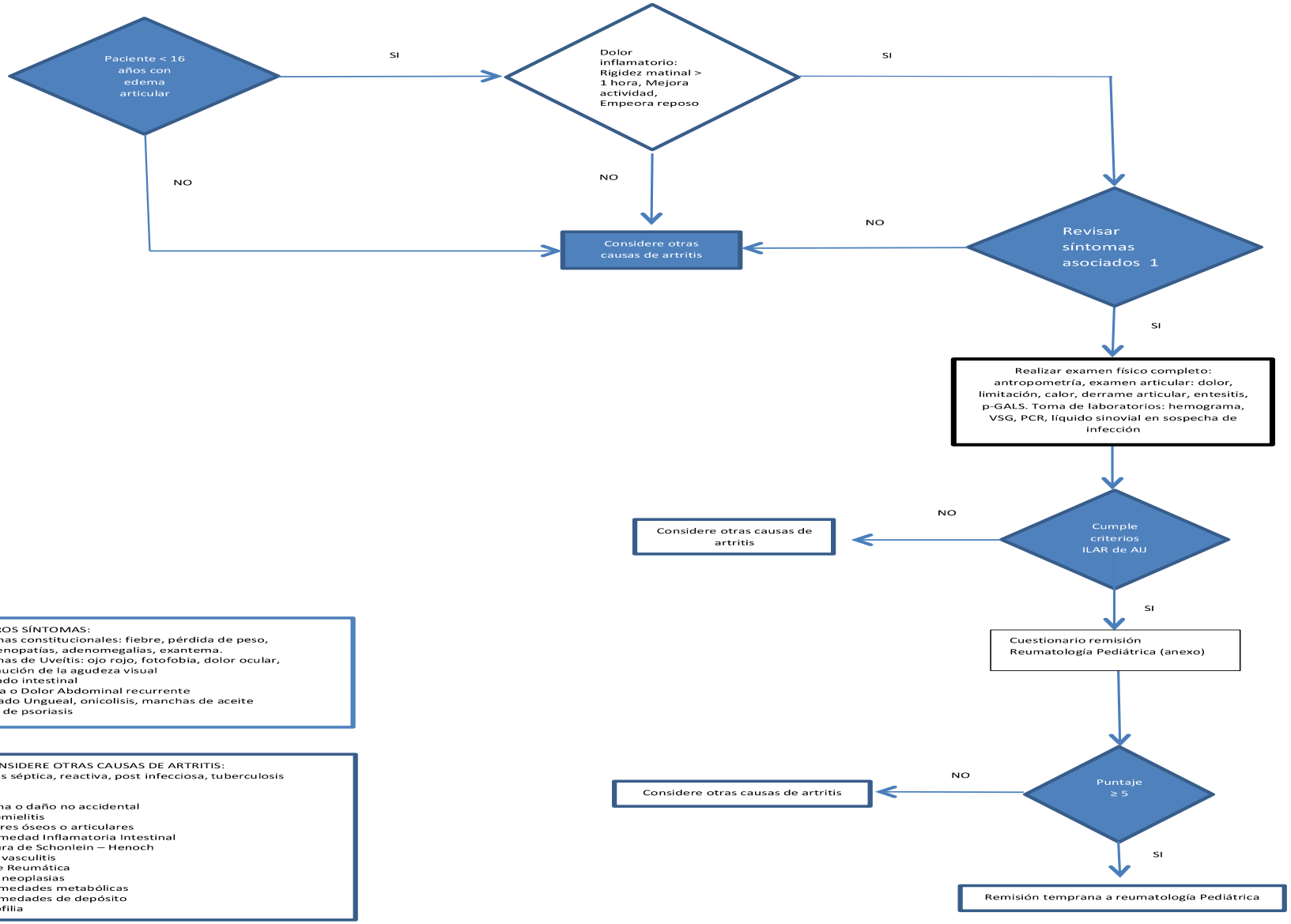
Criterios de Calidad del indicador "Porcentaje de pacientes con Artritis idiopática juvenil (Códigos CIE-10: M080, M082, M083, M084, M089) que reciben FARMEs biológicos, al menos durante dos años "

Sección	Preguntas	Cumple
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Indeterminado
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

CAPÍTULO 6 ANEXOS CLÍNICOS DEL DOCUMENTO

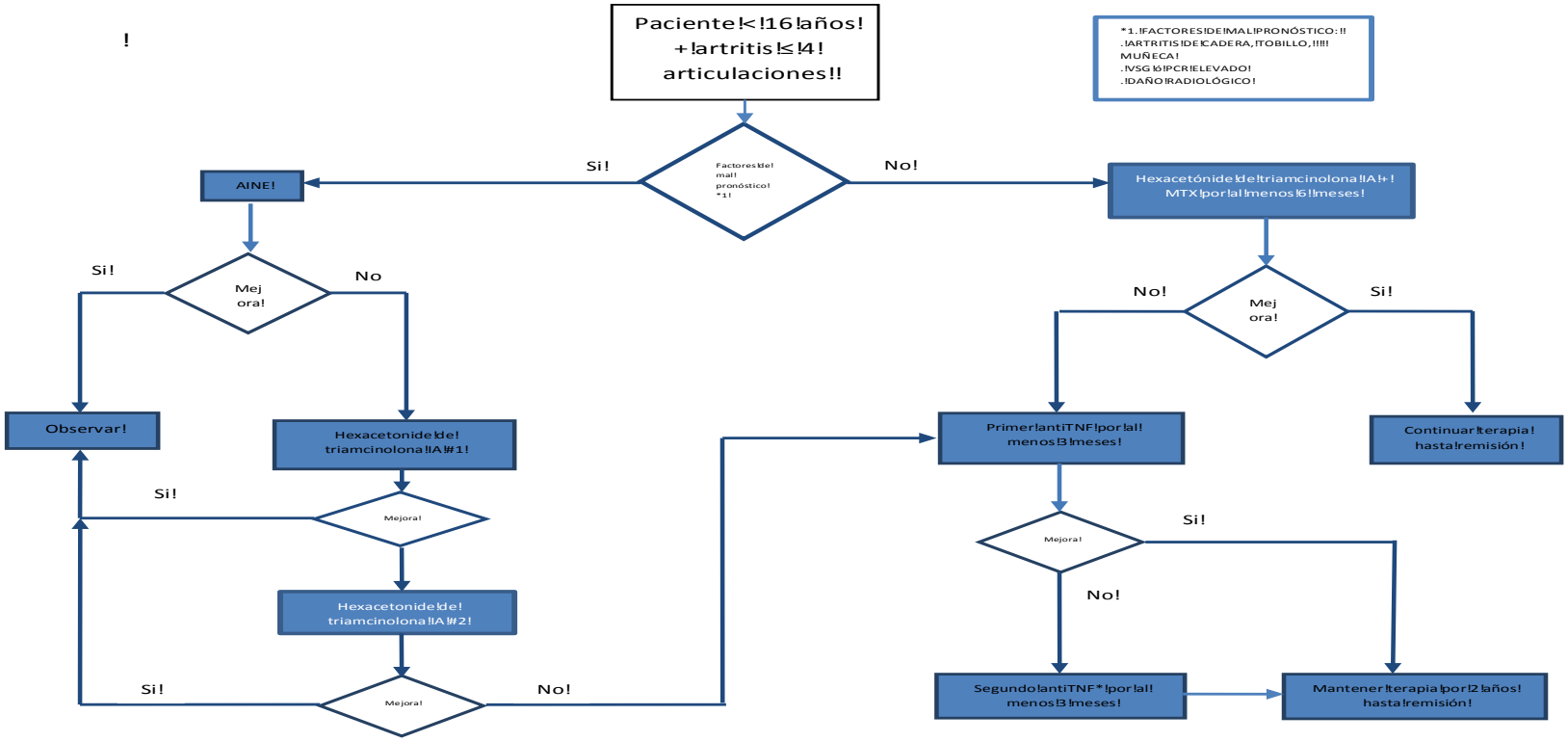
ANEXO 6.1 Flujogramas

RUTA DIAGNOSTICA DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL



1. OTROS SÍNTOMAS:
Síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso, linfadenopatías, adenomegalias, exantema.
Síntomas de Uveítis: ojo rojo, fotofobia, dolor ocular, disminución de la agudeza visual
Sangrado intestinal
Diarrea o Dolor Abdominal recurrente
Punteado Ungueal, onicolisis, manchas de aceite
Placas de psoriasis

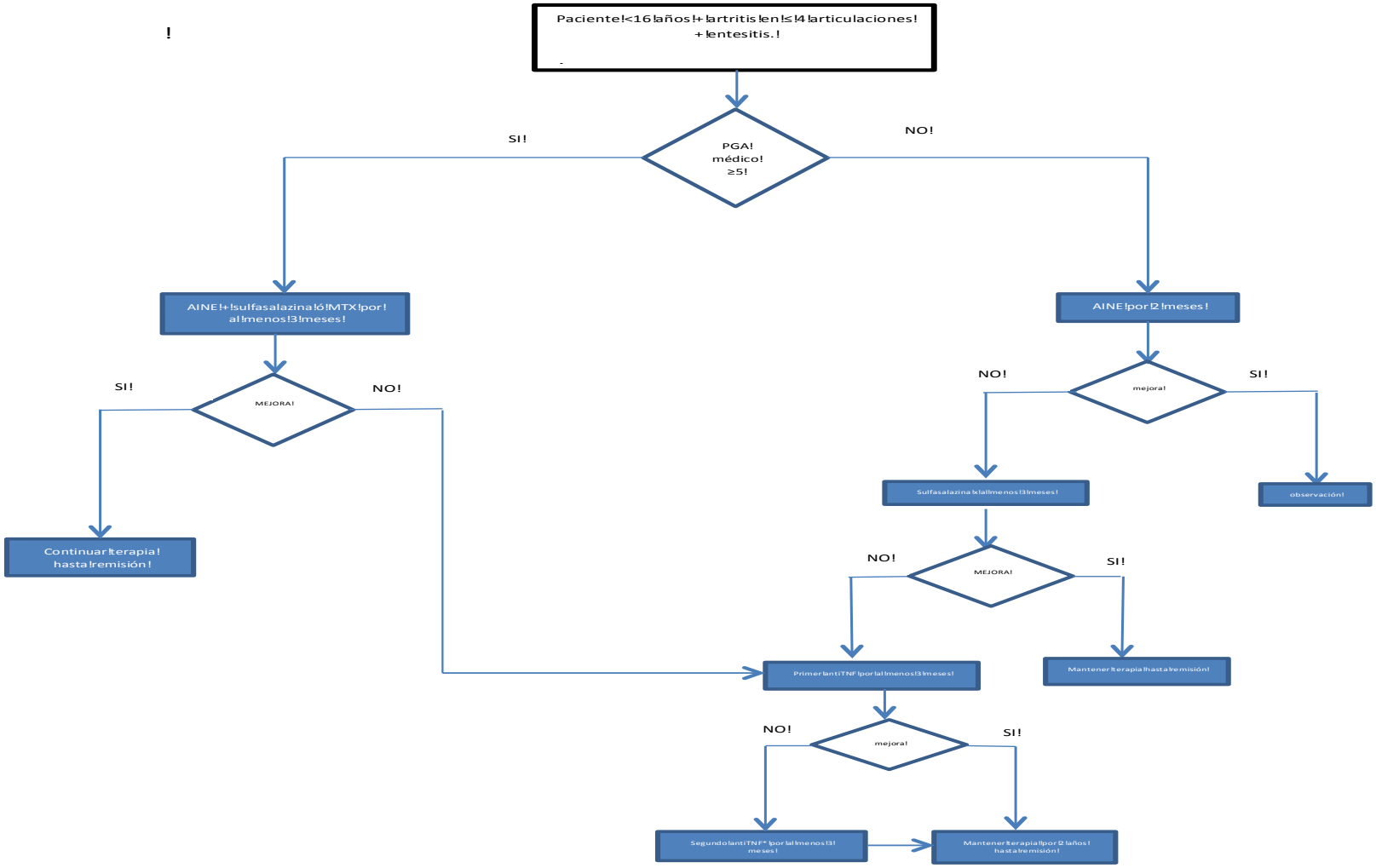
2. CONSIDERE OTRAS CAUSAS DE ARTRITIS:
Artritis séptica, reactiva, post infecciosa, tuberculosis
LLA
LES
Trauma o daño no accidental
Osteomielitis
Tumores óseos o articulares
Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Púrpura de Schonlein – Henoch
Otras vasculitis
Fiebre Reumática
Otras neoplasias
Enfermedades metabólicas
Enfermedades de depósito
Hemofilia



*INICIAR!ADALIMUMAB!!ANTE!PRESENCIA!DE!UVEÍTIS!

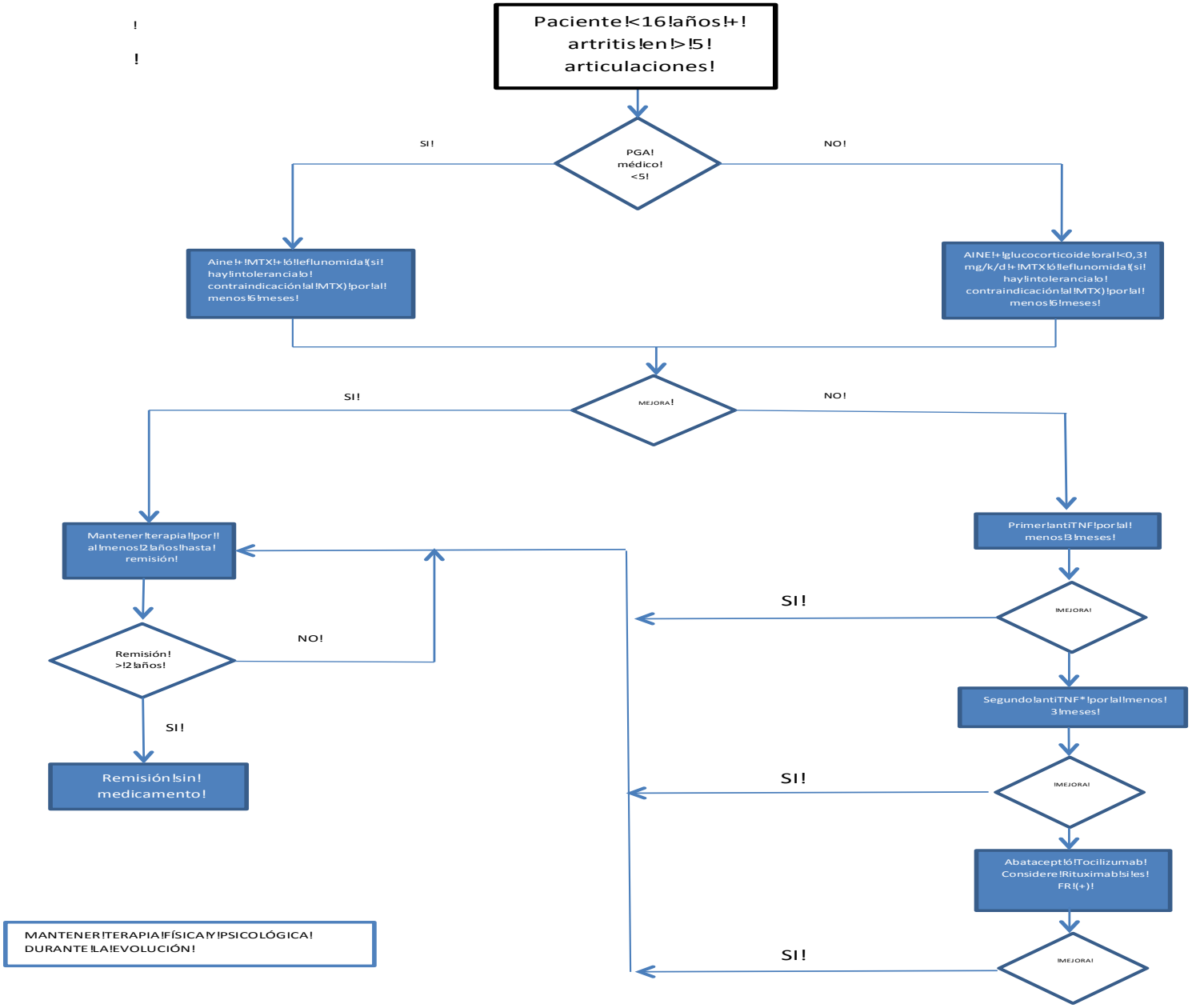
MANTENER!TERAPIA!FÍSICA!Y!PSICOLÓGICA!DURANTE!LA!
EVOLUCIÓN!

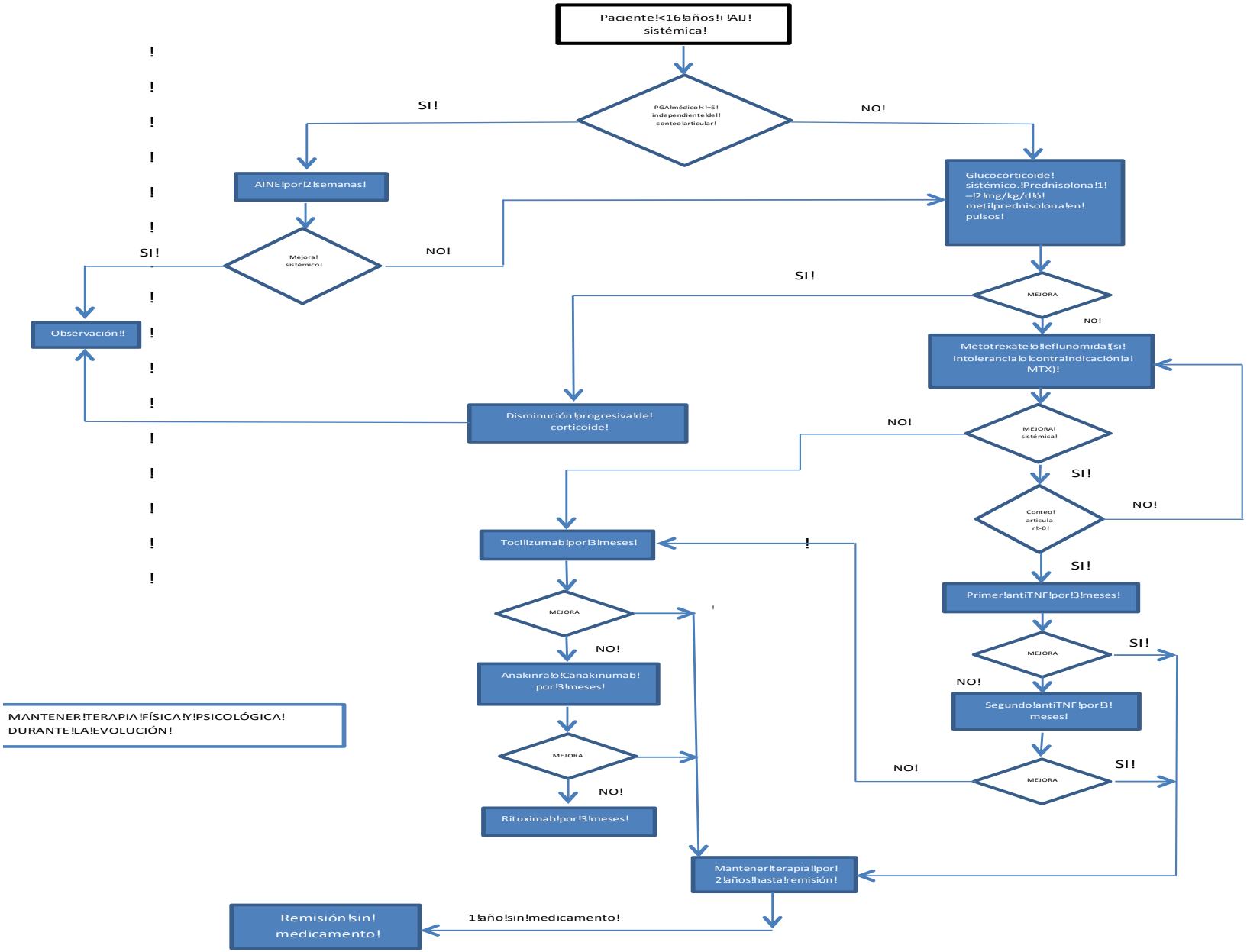
CONSIDERAR!INFILTRACIONES!ARTICULARES!A!
NECESIDAD!HASTA!CADA!4!MESES!EN!CUALQUIER!
MOMENTO.!



*INICIAR!ADALIMUMAB!ANTE!PRESENCIA!DE!UVEÍTIS!!

MANTENER!TERAPIA!FÍSICA!Y!PSICOLÓGICA!DURANTE!LA!EVOLUCIÓN!CONSIDERAR!INFILTRACIONES!ARTICULARES!A!NECESIDAD!HASTA!CADA!4!MESES!EN!CUALQUIER!MOMENTO.!!


Paciente !<16!años!+! artritis!en!>!5! articulaciones!
PGA! médico! <5!
SI!
NO!
Aine!+!MTX!+!ó!leflunomida!(si! hay!intolerancia!o! contraindicación!al!MTX)!por!al! menos!6!meses!
AINE!+!glucocorticoide!oral!<0,3! mg/k/d!+!MTX!ó!leflunomida!(si! hay!intolerancia!o! contraindicación!al!MTX)!por!al! menos!6!meses!
MEJORA!
SI!
NO!
Mantener!terapia!!por!! al!menos!2!años!hasta! remisión!
Remisión! >!2!años!
NO!
SI!
Remisión!sin! medicamento!
Primer!antiTNF!por!al! menos!3!meses!
!MEJORA!
SI!
Segundo!antiTNF*!por!al!menos! 3!meses!
!MEJORA!
SI!
Abatacept!ó!Tocilizumab! Considere!Rituximab!si!es! FR!(+)!
!MEJORA!
SI!
MANTENER!TERAPIA!FÍSICA!Y!PSICOLÓGICA! DURANTE!LA!EVOLUCIÓN!


Paciente<16 años + AIJ sistémica
PGA médico <=5 independiente del conteo articular
SI
NO
AINE por 2 semanas
Mejora sistémico
SI
NO
Observación
Glucocorticoide sistémico. Prednisolona (1 – 2 mg/kg/dí) metilprednisolona en pulsos
MEJORA
SI
NO
Metotrexate o leflunomida (si intolerancia o contraindicación a MTX)
Disminución progresiva de corticoide
MEJORA sistémica
NO
SI
Conteo articular>0
NO
SI
Primer antiTNF por 3 meses
MEJORA
SI
NO
Segundo antiTNF por 3 meses
MEJORA
NO
SI
Tocilizumab por 3 meses
MEJORA
NO
Anakinra o Canakinumab por 3 meses
MEJORA
NO
Rituximab por 3 meses
MANTENER TERAPIA FÍSICA Y PSICOLÓGICA DURANTE LA EVOLUCIÓN
Mantener terapia por 2 años hasta remisión
1 año sin medicamento
Remisión sin medicamento

ANEXO 6.2 Criterios de Clasificación de Artritis Idiopática Juvenil[1].

Artritis Idiopática Juvenil es la artritis de causa desconocida que inicia antes de los 16 años y persiste por al menos seis semanas; otras condiciones conocidas son excluidas.

Subtipo de Artritis Idiopática Juvenil	**Criterios de inclusión**	**Criterios de exclusión ***
Oligoartritis	Artritis que afecta de una hasta 4 articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Subcategorías: 1. *Oligoartritis persistente*: no se afectan más de 4 articulaciones a través del curso de la enfermedad. 2. *Oligoartritis extendida:* se afectan más de 4 articulaciones después de los primeros 6 meses de la enfermedad.	a, b, c, d, e
Poliarticular FR negativo	Artritis que afecta 5 o más articulaciones en los primeros 6 meses de la enfermedad con factor reumatoide negativo.	a, b, c, d, e
Poliarticular FR positivo	Artritis que afecta 5 o más articulaciones en los primeros 6 meses de la enfermedad; con factor reumatoide positivo, detectado en 2 o más ocasiones con un intervalo de 3 meses, durante los primeros 6 meses de la enfermedad	a, b, c, e
Artritis Sistémica	Artritis en una o más articulaciones, con o precedida de fiebre, de al menos 2 semanas de duración, documentada diariamente por al menos 3 días y que está acompañada por uno o más de los siguientes: 1. Exantema eritematoso evanescente. 2. Linfadenopatía generalizada. 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia. 4. Serositis.	a, b, c, d
Artritis relacionada a entesitis	Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos 2 de los siguientes: 1. Presencia o historia de dolor sacroiliaco y/o dolor lumbosacro inflamatorio.	a, d, e

	2. Presencia de HLA-B27 positivo. 3. Inicio de la Artritis en un niño varón mayor de 6 años de edad. 4. Uveítis anterior aguda (sintomática). 5. Antecedente de espondilitis anquilosante, Artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, Artritis reactiva o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado.	
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de los siguientes: 1. Dactilitis. 2. Punteado en uñas u onicolísis. 3. Psoriasis en familiar de primer grado.	b, c, d, e
Indiferenciada	Artritis que no cumple criterios para ninguna categoría o cumple criterios para 2 o más de las categorías previas.	

*** Exclusiones:**

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

b. Artritis en un niño mayor de 6 años HLA-B27 positivo.

c. Espondilitis anquilosante,aArtritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, Artritis reactiva (Síndrome de Reiter) o uveítis anterior aguda, o historia de una de estas patologías en un familiar de primer grado.

d. Presencia de factor reumatoide (FR) IgM positivo en al menos 2 ocasiones con 3 meses de intervalo.

e. Presencia de Artritis Idiopática Juvenil sistémica en el paciente.

ANEXO 6.3 Herramienta de evaluación rápida del sistema músculo-esquelético en población pediátrica: pGALS (evaluación pediátrica de Marcha, Brazos, Piernas y Columna) -

Preguntas de Tamizaje

1. ¿Usted (o el niño o niña) tiene algún dolor o rigidez en las articulaciones, músculos o espalda?
2. ¿Usted (o el niño o niña) tiene alguna dificultad vistiéndose sin la ayuda de otra persona?
3. ¿Usted (o el niño o niña) tiene alguna dificultad subiendo o bajando escalas?

	Maniobras de evaluación	¿Qué se evalúa?
	Observar el niño de pie (el frente, la parte posterior y los lados)	Postura y hábito Erupciones cutáneas Deformidades, asimetrías, edemas.
	Observar la marcha del niño (caminar sobre los talones y caminar en puntas)	Articulaciones de los tobillos, subtalar, tarsal media, articulaciones pequeñas de los pies y los dedos. Postura de los pies (evaluar arcos longitudinales y transversales)

	Observar mientras sostiene las manos al frente y separadas	Flexión anterior de los hombros Extensión del codo Extensión de la muñeca Extensión de las pequeñas articulaciones de los dedos de las manos
	Observar como voltea las manos y cierra los puños	Supinación de la muñeca Supinación del codo Flexión de las pequeñas articulaciones de los dedos de las manos
	Observar como junta las puntas de los dedos índice y pulgar	Destreza manual Coordinación de las pequeñas articulaciones de los dedos índice y pulgar y el agarre funcional
	Observar como toca las puntas de los dedos de la mano	Destreza manual Coordinación de las pequeñas articulaciones de los dedos y el pulgar

		Escurrimiento (Squeeze) de las articulaciones metacarpo falángicas buscando dolor	Inflamación en articulaciones metacarpo falángicas
		Ubicar las manos juntas palma con palma y luego dorso con dorso	Extensión de las pequeñas articulaciones de los dedos Extensión de la muñeca Flexión del codo
		"Estirarse para tocar el cielo o el techo", "mirar al cielo o al techo"	Extensión del codo Extensión de la muñeca Abducción del hombro Extensión del cuello

		Observar cuando ubica las manos detrás del cuello	Abducción del hombro Rotación externa de los hombros Flexión del codo
		Tratar de tocar el hombro con la oreja	Flexión lateral de columna cervical
		Abrir grande la boca e introducir tres dedos en ella	Articulaciones temporomandibulares Evaluar si existen desviaciones en los movimientos de la mandíbula
		Evaluar si hay derrame articular en las rodillas	Derrame articular en rodilla

		Movimientos activos de la rodilla (flexión – extensión), sentir crepitos	Flexión de la rodilla Extensión de la rodilla
		Movimientos pasivos de la cadera (rodilla flexionada a 90° y rotación interna de la cadera)	Flexión y rotación interna de la cadera
		Inclinarse hacia adelante y tocarse los pies	Flexión anterior de la columna toraco-lumbar (evaluar escoliosis)

Recomendaciones:

¿Cuándo realizar el pGALS en la evaluación médica?

6. Paciente con dolor muscular, articular u óseo
7. Paciente enfermo con fiebre
8. Paciente con cojera
9. Paciente con retraso de los avances en desarrollo de habilidades músculo-esqueléticas

10. Paciente torpe desde el punto de vista motor, en ausencia de enfermedad neurológica

11. Paciente con enfermedad crónica que tenga asociación conocida con manifestaciones musculo esqueléticas

Banderas Rojas (alertan sobre infección, malignidad o lesión no accidental)

12. Fiebre, malestar general, síntomas de compromiso sistémico (disminución del apetito, pérdida no intencionada de peso, sudoración)

13. Dolor óseo o articular con fiebre

14. Dolor que recurra o refractario a los tratamientos, despertar nocturno persistente

15. Incongruencia entre la historia y la presentación clínica

ANEXO 6.4 Cuestionario para remisión a Reumatología Pediátrica.

Por favor: marque sí o no según corresponda.

	PREGUNTA	si	no
1	Ha notado en su niño/a hinchazón en las articulaciones en los últimos 7 días?		
2	Su niño/a ha experimentado dolor en las articulaciones, en los músculos o en los huesos en los últimos 7 días?		
3	Su hijo/a ha presentado hinchazón en las articulaciones más de 30 días?		
4	Su hijo/a ha presentado dolor en las articulaciones por más de 30 días?		
5	Ha tenido su hijo/a dificultad para cerrar las manos, doblar las muñecas, las rodillas o los tobillos?		
6	Su niño/a ha cojeado o ha caminado de una manera diferente durante el último mes?		
7	Hay algo que su hijo/a no puede hacer porque ha presentado algún problema en sus articulaciones?		
8	Se ha levantado su niño/a quejándose alguna vez de sus articulaciones?		
9	Ha tenido su niño que cancelar alguna actividad cotidiana como jugar o ir al colegio por el dolor en las articulaciones?		
10	Tiene su niño alguna deformidad en cualquiera de sus articulaciones?		
11	Ha tenido su niño fiebre por más de 30 días sin una causa aparente, seguida por edema en alguna de sus articulaciones?		
12	Ha presentado su niño algún brote rojizo en el cuerpo seguido por hinchazón o dolor en sus articulaciones?		

Puntuación:

Si = 1, No = 0, NS/NR = 0.

Puntuación máxima 12, mínima 0.

Los niños con puntuación ≥ 5 deben ser remitidos al Reumatólogo pediatra para su valoración.

ANEXO 6.5 Escalas de medición en Artritis Idiopática Juvenil.

El seguimiento de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil debe realizarse de manera regular por un reumatólogo infantil, con participación de otros especialistas según sea necesario. El objetivo de la terapia en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil es lograr el control y remisión de la enfermedad. Es conocido que una enfermedad persistentemente activa resulta en un peor pronóstico con mayor discapacidad, por lo tanto, la aplicación de escalas de medición validadas y estandarizadas por grupos de colaboración internacional, nos permitirá realizar una evaluación sistematizada de todos los parámetros clínicos y paraclínicos relevantes para los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil.

ACR pediátrico (ACRp).

Parámetros del American College of Rheumatology, para evaluar el grado de actividad de la Artritis Idiopática Juvenil a través de parámetros clínicos y paraclínicos. Es un instrumento que evalúa una mejoría clínicamente relevante. Individualmente, una única medición no aporta mayor información y se considera incompleta, al no permitir la evaluación de la actividad actual de la enfermedad, por lo cual es importante el seguimiento y evaluación regular. Además no permite la comparación de la respuesta absoluta de un paciente con otro y no discierne si un grupo de pacientes tiene mas actividad que otro grupo.
Se usa para establecer mejoría o deterioro en la actividad de la enfermedad, durante el seguimiento de pacientes pediátricos con Artritis Idiopática Juvenil y es útil para valorar la respuesta de la enfermedad a un tratamiento determinado. Se pueden usar diferentes porcentajes (ej. 30, 50, 70 y 90%). Tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 85%.

Las evaluaciones globales de la enfermedad, son realizadas en una escala visual análoga (EVA) de 0-10cm. La evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico se califica en la EVA, siendo 0=sin actividad y 10=máximo de actividad. En la evaluación global de la enfermedad valorada por el paciente/cuidadores, 0=el paciente está muy bien y 10=el paciente esta muy mal.

Incluye seis variables:

1. Evaluación global de la actividad (EGA) de la enfermedad valorado por el médico.
2. Evaluación global de la enfermedad (EGA) valorada por el paciente/cuidadores.
3. Número de articulaciones con Artritis activa.
4. Número de articulaciones con rango de movilidad limitado.
5. Reactantes de fase aguda: VSG o PCR.
6. Medición de la habilidad funcional: CHAQ.

*Para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica, se requiere la ausencia de fiebre en agujas, (≤38°) en la última semana como parte de la definición de mejoría.

Interpretación:

Se aplica la definición de mejoría de acuerdo al porcentaje:
ACRp 30: mejoría respecto al valor basal del ≥30% en ≥3 de las 6 variables.
ACRp 50: mejoría respecto al valor basal del ≥50% en ≥3 de los 6 variables.
ACRp 70: mejoría respecto al valor basal del ≥70% en ≥3 de los 6 variables.

ACRp 90: mejoría respecto al valor basal del ≥90% en ≥3 de los 6 variables.
Se permite un empeoramiento en no más del 30% respecto a lo basal en una sola variable.

Se aplica la definición de reactivación cuando:
ACRp: deterioro respecto al valor basal de ≥30% en ≥3 de los 6 variables, con mejoría en no más del 30% en no más de 1 variable.
JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score).

Es un instrumento para evaluar la actividad de la enfermedad en Artritis Idiopática Juvenil, que incluye cuatro de los parámetros evaluados por el ACRp. Es potencialmente aplicable para el seguimiento clínico de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, en estudios observacionales y ensayos clínicos. Los parámetros que se evalúan son:

1. Evaluación global de la actividad de la enfermedad valorado por el médico
2. Evaluación global de la enfermedad valorada por el paciente/cuidadores.
3. Número de articulaciones con artritis activa.
4. Velocidad de sedimentación globular.

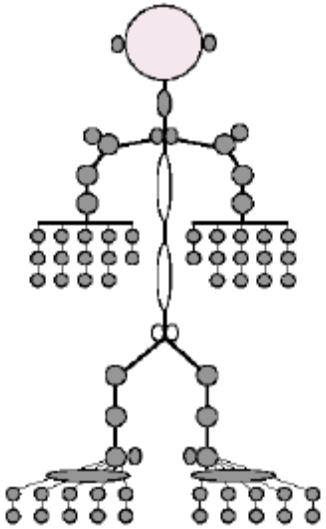
Las evaluaciones realizadas por el médico y por el paciente/cuidadores se hace en una escala visual análoga como en el ACRp.

El conteo articular es modificado, evaluando 27 articulaciones, determinado por un análisis que evidenció que este conteo reducido de 71 a 27 articulaciones es representativo del conteo articular total. El JADAS-10, realiza un recuento articular reducido de hasta 10 articulaciones activas independiente del tipo comprometido.

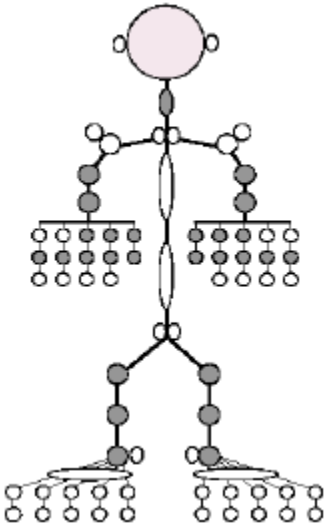
El valor de la velocidad de sedimentación globular (VSG), es normalizado a una escala de 0-10, de acuerdo a la formula: VSG(mm/hora)-20/10. De esta manera una VSG de <20mm/hora corresponde a 0 y el máximo puntaje en 10 para VSG de ≥120mm/hora.

El JADAS se calcula por la suma de los puntajes de sus cuatro componentes, los cuales dan un puntaje global de 0-57, 0-101 y 0-40 para JADAS-27, JADAS-71 y JADAS-10, respectivamente.

JADAS-71



JADAS-27



Interpretación:

Enfermedad inactiva: Puntaje de JADAS en cualquiera de las tres versiones de ≤1.

Actividad mínima de la enfermedad:

Artritis Idiopática Juvenil poliarticular: incluye todas los subtipos de Artritis que tienen un curso poliarticular y el puntaje que define una actividad mínima de la enfermedad es <3.8.
Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular: un puntaje <2 define actividad mínima de la enfermedad.

CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

El CHAQ es el principal instrumento, específico para enfermedades reumatológicas, usado en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil y otras enfermedades reumáticas que participan es estudios clínicos. Es un cuestionario de salud infantil de capacidad funcional. Evalúa dos índices, discapacidad y falta de confort, centrados en la función física.

El índice de discapacidad evalúa la función en ocho áreas (vestirse, asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, destreza, prensión y actividades) distribuidas en un total de 30 ítems. En cada área funcional, existe al menos un ítem que es relevante para cada edad. Cada pregunta se puntúa de acuerdo a la dificultad en la realización, 0: sin ninguna dificultad, 1: con alguna dificultad, 2: con mucha dificultad y 3: incapaz de realizar. La categoría "NO PROCEDE", se utiliza en caso de que el ítem no aplique por la edad del paciente. El índice de discapacidad es calculado como un promedio de las ocho áreas funcionales, esto da un puntaje entre 0-3. En el estudio de validación

original, los promedios de los puntajes para los pacientes fueron 0.84 para el índice de discapacidad y 0.82 para el índice de confort. Puntajes de 0.13, 0.63 y 1.75, representan discapacidad leve, moderada y severa.

El índice de confort es determinado por la presencia de dolor, medido en una escala visual análoga de 100mm (EVA), siendo 0 la ausencia de dolor y 100 el máximo dolor. Además se evalúa el estado global de la enfermedad por el paciente o cuidadores a través de una EVA de 100mm. El puntaje asignado es de 0 a 3.0, de acuerdo a la localización de la marca en la línea de la EVA.

El CHAQ puede ser completado por los cuidadores en todos los casos, o por los niños mayores a 8 años de edad, en un tiempo promedio de 10 minutos. Es un instrumento útil para evaluar pronóstico en estudios longitudinales. Múltiples estudios han demostrado su utilidad en la evaluación de intervenciones de rehabilitación.

Cuestionario de salud infantil de capacidad funcional: CHAQ *(Childhood Health Assessment Questionnaire).*

Escoja la respuesta, para cada pregunta, que describa mejor el grado de dificultad que tuvo su hijo DURANTE LA SEMANA PASADA. Indique, tan solo, las dificultades o limitaciones DEBIDAS A SU ENFERMEDAD (por ejemplo, si su hijo no puede o le cuesta realizar cierta actividad por ser muy pequeño, no por su enfermedad, marque NO PROCEDE). Puede añadir, al final del cuestionario, los comentarios que desee.

	Sin NINGUNA dificultad	*Con ALGUNA dificultad*	*Con MUCHA dificultad*	*INCAPAZ de realizar*	*NO PROCEDE*
DISCAPACIDAD					
VESTIRSE Y ASEARSE					
Su hijo es capaz de:					
-¿vestirse, incluido abrocharse los cordones de los zapatos?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿enjabonarse el pelo?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿quitarse los calcetines?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿cortarse las uñas?	☐	☐	☐	☐	☐
LEVANTARSE					
Su hijo es capaz de:					
-¿levantarse de una silla baja o del suelo?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿acostarse o levantarse de la cama o ponerse de pie en la cuna?	☐	☐	☐	☐	☐
COMER					
Su hijo es capaz de:					
-¿cortar la carne con el cuchillo?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿llevarse una taza o un vaso a la boca?	☐	☐	☐	☐	☐
CAMINAR					
Su hijo es capaz de:					
-¿caminar al aire libre en terreno llano?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿subir cinco escalones?	☐	☐	☐	☐	☐

Señale que ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades

-Bastón de puño ☐

-Andador ☐

-Muletas ☐

-Silla de ruedas ☐

-Ayudas técnicas para vestirse (calzador de mango ancho, tirador de cremallera, etc.) ☐

-Adaptaciones para cubiertos y lápices ☐

-Silla adaptada ☐

-Otros (especificar:_____) ☐

Señale para que actividades necesita su hijo ayuda de otra persona, POR CAUSA DE SU ENFERMEDAD			
-Vestirse y asearse	☐	-Comer	☐
-Levantarse	☐	-Caminar	☐

	Sin NINGUNA dificultad	*Con ALGUNA dificultad*	*Con MUCHA dificultad*	*INCAPAZ de realizar*	*NO PROCEDE*
HIGIENE PERSONAL					
Su hijo es capaz de:					
-¿lavarse o secarse todo el cuerpo?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿entrar y salir de la bañera?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿sentarse y levantarse del baño?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿cepillarse los dientes?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿peinarse o cepillarse el pelo?	☐	☐	☐	☐	☐
DESTREZA					
Su hijo es capaz de:					
-¿coger y bajar, de una estantería situada justo por encima de la cabeza, un objeto pesado como un libro?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿agacharse para recoger un papel del suelo?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿ponerse un jersey por la cabeza?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿girar la cabeza y mirar hacia atrás por encima del hombro?	☐	☐	☐	☐	☐
PRENSIÓN					
Su hijo es capaz de:					
-¿escribir o hacer garabatos con un lápiz?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿abrir la puerta de un coche?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿abrir un tarro abierto previamente?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿abrir y cerrar un grifo (no monomando)?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿girar el pomo de la puerta y empujarla para abrirla?	☐	☐	☐	☐	☐
ACTIVIDADES					
Su hijo es capaz de:					
-¿hacer recados o compras?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿subir y bajar de un coche, de un coche de juguete, o de un autobús?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿montar en bicicleta o triciclo?	☐	☐	☐	☐	☐
-¿hacer tareas domésticas, como lavar los platos, sacara la basura, hacerse la cama o limpiar su habitación?	☐	☐	☐	☐	☐

-¿correr o jugar? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Señale que ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades

-Adaptador para elevar la taza del baño ☐
-Barra en la bañera ☐
-Asiento para el baño ☐
-Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del suelo ☐
-Abridor de tarros ☐
-Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del baño ☐

Señale para que actividades necesita su hijo ayuda de otra persona, POR CAUSA DE SU ENFERMEDAD

-Higiene personal ☐ -Agarrar o abrir cosas ☐
-Coger cosas ☐ -Recados y tareas domésticas ☐

DOLOR

En la siguiente línea horizontal –graduada desde 0 (SIN DOLOR) a 100 (DOLOR MUY INTENSO)- señale, con una cruz, el grado de dolor que usted piensa que ha tenido su hijo, A CAUSA DE SU ENFERMEDAD Y DURANTE LA SEMANA PASADA

Ningún dolor 0 ├──────────────────────┤ 100 Dolor muy intenso

Considerando todos los aspectos en que la enfermedad afecta a su hijo, valore cómo se desenvuelve en su vida diaria, señalándolo con una cruz en la siguiente línea horizontal –graduada desde 0 (SE DESENVUELVE MUY BIEN) a 100 (SE DESENVUELVE E MUY MAL)-

Muy bien 0 ├──────────────────────┤ 100 Muy mal

ANEXO 6.6 TERAPIA BIOLÓGICA

Para el inicio de la terapia con medicamentos biológicos, se debe considerar las contraindicaciones absolutas y relativas.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	**CONTRAINDICACIONES RELATIVAS**
Infección active, TBC o Hepatitis B	Actividad sexual activa sin anticoncepción
Infecciones serias o recurrentes	Embarazo
Historia reciente de malignidad	Leche materna
Enfermedad desmielinizante o neuritis óptica	Infección por hepatitis C
Inmunodeficiencia primaria o secundaria	Vacunación con virus vivos atenuados en el último mes
Insuficiencia cardiaca clase II/IV	Contraindicación específica para cada biológico
Hipersensibilidad conocida a sustancia activa o excipientes	Enfermedad hepática activa con AST o ALT > 5 veces el valor normal.
Uso concomitante de 2 o más biológicos	

Recomendación de Terapia biológica y Cirugía:

La terapia biológica debe suspenderse previo a toda cirugía electiva y solo puede ser reiniciada en ausencia de infección y después de la recuperación posquirúrgica.

BIOLOGICO	**VIDA MEDIA**	**SUSPENSION PREVIO A CIRUGIA**
Etanercept	3 – 4 días	4 semanas
Adalimumab	10 – 14 días	4 semanas
Anakinra	4 – 6 horas	24 – 48 horas
Abatacept	8 – 25 días	8 semanas
Tocilizumab	8 – 14 días	4 semanas
Infliximab	8 – 10 días	4 semanas
Rituximab	8.6 a 36 días	6 meses

ANEXO 4.7 VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Los pacientes con AIJ tienen riesgo de uveítis relacionado a la presencia de Anticuerpos Antinucleares (ANA), por ello requieren valoración oftalmológica. El GDG y de expetos temáticos sugieren el siguiente esquema:

Oligoartritis ANA (+)	Cada 3 – 4 meses por 4 años luego cada 6 meses por 3 años, luego anual
Oligoartritis ANA (-)	cada 3-4 meses por 4 años, luego cada 6 meses por 3 años, luego anual.
Poliarticular ANA (+)	cada 3-4 meses por 4 años, luego cada 6 meses por 3 años, luego anual.
Poliarticular ANA (-)	Cada 6 meses por 7 años, luego cada 6 meses por 4 años, luego anual.
Sistémica	Anual.

REFERENCIAS

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; 31: 390–392.

2. Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, Myers A. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. Arthritis and rheumatism. 2006 Oct 15;55(5):709-16. PubMed PMID: 17013854
3. Len CA, Terreri MT, Puccini RF, Wechsler R, Silva EK, Oliveira LM, et al. Development of a tool for early referral of children and adolescents with signs and symptoms suggestive of chronic arthropathy to pediatric rheumatology centers. Arthritis and rheumatism. 2006 Jun 15;55(3):373-7. PubMed PMID: 16739205.

4. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:1202–9.

5. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;61:658-666.

6. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Remission, Minimal Disease Activity, and Acceptable Symptom State in Juvenile Idiopathic Arthritis: Defining Criteria Base don the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. Arthritis Rheum 2012;64:2366-2374.

7. García-García JJ, González-Pascual E, Pou-Fernández J, et al. Development of a Spanish (Castilian) version of the Childhood Health Assessment Questionnaire. Measurement of health status in children with juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 95-102.

8. Dempster H, Porepa M, Young N, et al. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:1768–1774.

9. Santos MJ, Canhao H, Conde M, et al. Portuguese recommendations for use of biological therapies in children and adolescents with AIJ. Acta Reumatol Port 2012; 37: 48-68.

10. Gonzalez LA, Ramirez LA. Manejo perioperatorio de la terapia antireumática. Iatreia 2011; 24: 308-319.

11. Weiss, J. and Illowite, N., Juvenile idiopathic arthritis. N. Pediatr Clin North Am, 2005. 52(2): p.413-42.

12. Wallen MM, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD002824. DOI: 10.1002/14651858.CD002824.pub2.

CAPÍTULO 7 ANEXOS METODOLÓGICOS DEL DOCUMENTO

ANEXO No. 7.1 FORMATO DE CONFLICTO DE INTERÉS.

	Interés económico personal	**Interés económico no personal**	**Interés no económico personal**	**Interés económico personal de un familiar**
Gerardo Quintana	No	No	No	No
Carlos Fernando Grillo-Ardila	No	No	No	No
Adriana S. Díaz	Si[1]	Si[2]	No	No
Jairo Amaya	No	No	No	No
Mauricio Godoy	No	No	No	No
Rodrigo Pardo	No	No	No	No
Marcela Torres	No	No	No	No
Andrés Duarte	No	No	No	No
Ricardo Losada	No	No	No	No
Jorge Augusto Díaz	No	No	No	No
Cesar Huerfano	No	No	No	No
Jose Ricardo Urrego	No	No	No	No
Viviana Marcela Molano	No	No	No	No
Leonardo Andrés Anchique	No	No	No	No
Lina Paola Bonilla	No	No	No	No
Martha Villota	No	No	No	No

[1] El año previo a su vinculación al grupo desarrollador de la guía, recibió finaciación para la asistencia a un curso de actualización en la especialidad.

[2] Fue miembro de la junta directiva de la Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA). ASOREUMA recibe financiación de la industria para la organización del congreso nacional de la especialidad.

Nota: se realizó una reunión de consenso por parte del GDG en donde se estudió por parte de todos sus miembros y de forma independiente, las declaraciones de conflicto de interés de todo el equipo patícipe en la guía. Se decidió la participación por consenso, de todas las personas en esta condición. No se documento duda para la inclusión de algún candidato y en caso de haber existido esta hubiese sido resuelta mediante la consulta con un número plural de miembros del GDG. Los documentos de declaración de conflictos de interés fueron publicados en página web y estuvieron disponibles para la comunidad en general.

ANEXO No. 7.2 PREGUNTAS DE LA GUÍA Y GRADUACIÓN DE DESENLACES

7.2.1 PREGUNTAS GENERALES Y ESPECÍFICAS CON ESTRUCTURA PICO

PREGUNTA 1: ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)?		
DIAGNÓSTICO		
POBLACIÓN	**SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**DESENLACES**
Población menor de 16 años con sospecha	Artralgias de patrón inflamatorio Fiebre persistente Uveítis	1. Sensibilidad 2. Especificidad 3. Valor Predictivo

diagnóstica	Dolor lumbar inflamatorio Psoriasis en piel Test de compresión (Squezze) Adenopatías Exantema Visceromegalias Entesopatías Dactilitis Onicolisis Pitting Edema articular Dolor a la movilización articular Rigidez articular matutina Astenia Adinamia Anorexia Pérdida de peso Hipertermia articular Deformidades: en Z, cuello de cisne, en botón. Quiste de Baker Nódulos reumatoides Antecedentes familiares (anamnesis)	Positivo 4. Valor Predictivo Negativo 5. LR+ 6. LR-

PREGUNTA 2: ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de AIJ?		
DIAGNÓSTICO		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población menor de 16 años con sospecha diagnóstica	Criterios diagnósticos de la International League Against Rheumatis (ILAR) Criterios del American College of Rheumatology Criterios de la Clasificación Europea	1. Sensibilidad 2. Especificidad 3. Valor Predictivo Positivo 4. Valor Predictivo Negativo 5. LR+ 6. LR-

PREGUNTA 3: ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico de AIJ?		
DIAGNÓSTICO		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN**	**DESENLACES**

Población menor de 16 años con sospecha diagnóstica	Hemograma Velocidad de Sedimentación Globular PCR Pruebas de función hepática Pruebas de función renal Tiempos de coagulación Factor Reumatoide Anticuerpos antricitrulina Ferritina Anticuerpos antinucleares Parcial de orina Cuantificación de inmunoglobulinas Subpoblaciones de linfocitos T y NK Rayos X articular Ecografía articular RNM articular HLA-B27 Análisis de líquido sinovial Aspirado de médula ósea	1. Sensibilidad 2. Especificidad 3. Valor Predictivo Positivo 4. Valor Predictivo Negativo 5. LR+ 6. LR-

PREGUNTA 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con AIJ?		
TRATAMIENTO		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población menor de 16 años con Diagnóstico confirmado de AIJ	**Glucocorticoides Sistémicos** Prednisona oral en altas dosis Prednisona en dosis intermedias Prednisona oral en bajas dosis Metilprednisolona Endovenosa Terapia de pulsos **Glucocorticoides intraarticulares** Triamcinolona **Medicamentos modificadores de la enfermedad** Sulfasalazina Metotrexate Azatioprina Leflunomida Ciclosporina A Gamaglobulina endovenosa Talidomida	1. Mejoría en la intensidad del dolor 2. Desarrollo psicomotor 3. Desarrollo pondoestatural 4. Mejoría en el desempeño diario o la función física 5. Calidad de vida 6. Disminución en la severidad de lo síntomas 7. Eventos Adversos 8. Adherencia al tratamiento 9. Requerimiento de co-intervenciones 10. Satisfacción con el tratamiento

	Medicamentos biológicos Etanercept Adalimumab Infliximab Anakinra Canakinumab Rilonacept Tocilizumab Abatacept Rituximab **Tratamiento Quirúrgico** **Transplante de Médula Ósea** **Intervenciones psicológicas y sociales**	11. Ausentismo escolar 12. Disminución en la actividad de la enfermedad 13. Mejoría en la función física 14. Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad 15. Disminución en el dolor y edema articular 16. Mejoría en los parámetros de laboratorio 17. Disminución de las contracturas 18. Complicaciones oculares

PREGUNTA 5: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el manejo del dolor en los pacientes con AIJ?		
TRATAMIENTO		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Pacientes con AIJ	**AINES** Diclofenaco Ibuprofeno Indometacina Meloxicam Naproxeno Celecoxib Ketoprofeno Nimesulida Ácido Acetil Salicílico **Analgésicos** Acetaminofén Opioides **Terapia Física** **Terapia Ocupacional** **Terapias alternativas**	1. Mejoría en la intensidad del dolor 2. Mejoría en el desempeño diario o la función física 3. Calidad de vida. 4. Disminución en la severidad de lo síntomas 5. Eventos Adversos 6. Adherencia al tratamiento 7. Requerimiento de co-intervenciones 8. Satisfacción con el tratamiento 9. Ausentismo escolar 10. Dolor matinal 11. Disminución en la actividad de la enfermedad

		12. Mejoría en la función física 13. Disminución en el dolor y edema articular **14.** Disminución de las contracturas

PREGUNTA 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con AIJ?		
TRATAMIENTO		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población menor de 16 años con Diagnóstico confirmado de AIJ y falla terapéutica	**Glucocorticoides Sistémicos** Prednisona oral en altas dosis Prednisona en dosis intermedias Prednisona oral en bajas dosis Metilprednisolona Endovenosa Terapia de pulsos **Glucocorticoides intraarticulares** Triamcinolona Betametasona **Medicamentos modificadores de la enfermedad** Sulfasalazina Metotrexate parenteral Azatioprina Leflunomida Ciclosporina A Gamaglobulina endovenosa Antimaláricos **Medicamentos biológicos** Etanercept Adalimumab Infliximab Anakinra	1. Disminución de complicaciones 2. Mejor pronóstico 3. Mejoría en el desempeño diario o la función física 4. Calidad de vida 5. Disminución en la severidad de lo síntomas 6. Eventos Adversos 7. Adherencia al tratamiento 8. Disminución en la actividad de la enfermedad 9. Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad 10. Disminución en el dolor y edema articular **11.** Mejoría en los parámetros de laboratorio

	Canakinumab Rilonacept Tocilizumab Abatacept Rituximab **Tratamiento Quirúrgico** **Transplante de Médula Ósea** **Intervenciones psicológicas y sociales**	

PREGUNTA 7:¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con AIJ en remisión?		
TRATAMIENTO		
POBLACIÓN	**INTERENCIÓN / COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población menor de 16 años con AIJ en remisión	Tiempo de mantenimiento de la terapia farmacológica	1. Recurrencia de síntomas agudos 2. Disminución de complicaciones 3. Mejor pronóstico 4. Eventos Adversos 5. Calidad de vida

PREGUNTA 8: ¿Cuál es la costo-efectividad de la terapia física en tierra comparada con la terapia física combinada con hidroterapia en los pacientes con AIJ?			
PREGUNTA ECONÓMICA			
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN**	**COMPARACION**	**DESENLACES**
Pacientes menores de 16 años con AIJ	Terapia física en tierra combinada con hidroterapia	Terapia física en tierra	1. Efectividad 2. Costos directos médicos 3. Costos directos no médicos 4. Costos indirectos

7.2.2 GRADUACIÓN DE DESENLACES METODOLOGÍA GRADE

NÚMERO DE INTEGRANTES QUE DILIGENCIARON EL FORMULARIO: 8

No	DESENLACES	CALIFICACIÓN			
		MÍNIMO	MEDIANA	PROMEDIO	RESULTADO
DIAGNÓSTICO					
PREGUNTA 1: ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)?					
1	Sensibilidad	4	8	8,1	DESENLACE CRÍTICO
2	Especificidad	4	8	7,7	DESENLACE CRÍTICO
3	Valor predictivo Positivo	4	8,5	7,7	DESENLACE CRÍTICO
4	Valor predictivo negativo	4	7	7,3	DESENLACE CRÍTICO
5	Likelihood Ratio +	4	7,5	7,1	DESENLACE CRÍTICO
6	Likelihood Ratio -	4	7	7,0	DESENLACE CRÍTICO
PREGUNTA 2: ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de AIJ??					
1	Sensibilidad	4	8	7,8	DESENLACE CRÍTICO
2	Especificidad	4	7.5	8,0	DESENLACE CRÍTICO
3	Valor predictivo Positivo	4	8	7,6	DESENLACE CRÍTICO
4	Valor predictivo negativo	4	7,5	7,5	DESENLACE CRÍTICO
5	Likelihood Ratio +	4	8	7,3	DESENLACE CRÍTICO

6	Likelihood Ratio -	4	7,5	7,2	DESENLACE CRÍTICO
PREGUNTA 3: ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico de AIJ?					
1	Sensibilidad	4	7	7,1	DESENLACE CRÍTICO
2	Especificidad	4	8	7,3	DESENLACE CRÍTICO
3	Valor predictivo Positivo	5	8,5	7,7	DESENLACE CRÍTICO
4	Valor predictivo negativo	5	7	7,1	DESENLACE CRÍTICO
5	Likelihood Ratio +	5	7,5	7,2	DESENLACE CRÍTICO
6	Likelihood Ratio -	5	7,5	7,2	DESENLACE CRÍTICO
TRATAMIENTO					
PREGUNTA 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con AIJ?					
1	Mejoría en la intensidad del dolor	8	8,5	8	DESENLACE CRÍTICO
2	Desarrollo psicomotor	3	6,5	6,2	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
3	Desarrollo pondoestatural	3	6	5,6	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
4	Mejoría en el desempeño diario o la función física	7	8	8,1	DESENLACE CRÍTICO
5	Calidad de vida	6	8	8,5	DESENLACE CRÍTICO
6	Disminución en la severidad de lo síntomas	7	8	8,5	DESENLACE CRÍTICO
7	Eventos Adversos	7	8	7,8	DESENLACE CRÍTICO
8	Adherencia al tratamiento	4	7	6,8	DESENLACE CRÍTICO
9	Requerimiento de co-intervenciones	4	5,5	5,6	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
10	Satisfacción con el tratamiento	3	6	5,3	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
11	Ausentismo Escolar	5	7	6,8	DESENLACE CRÍTICO
12	Disminución en la actividad de la enfermedad	6	8	8,3	DESENLACE CRÍTICO
13	Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad	5	7	7,2	DESENLACE CRÍTICO
14	Disminución en el dolor y edema articular	6	7	8,1	DESENLACE CRÍTICO
15	Mejoría en los parámetros de laboratorio	5	8	7,5	DESENLACE CRÍTICO
16	Disminución de las contracturas	7	7	7,3	DESENLACE CRÍTICO

17	Complicaciones oculares	6	7	7,1	DESENLACE CRÍTICO
PREGUNTA 5: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el manejo del dolor en los pacientes con AIJ?					
1	Mejoría en la intensidad del dolor	9	9	9	DESENLACE CRÍTICO
2	Mejoría en el desempeño diario o la función física.	7	9	8,5	DESENLACE CRÍTICO
3	Calidad de vida.	6	9	8,2	DESENLACE CRÍTICO
4	Disminución en la severidad de lo síntomas	6	9	8,2	DESENLACE CRÍTICO
5	Eventos Adversos	7	7	7,6	DESENLACE CRÍTICO
6	Adherencia al tratamiento	4	6,5	6,6	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
7	Requerimiento de co-intervenciones	3	5,5	5,6	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
8	Satisfacción con el tratamiento	3	5	5,3	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
9	Ausentismo escolar	5	6,5	6,7	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
10	Dolor matinal	6	8	7,6	DESENLACE CRÍTICO
11	Disminución en la actividad de la enfermedad	3	5,5	5,7	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
12	Disminución en el dolor y edema articular	5	8	7,6	DESENLACE CRÍTICO
PREGUNTA 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con AIJ?					
1	Disminución de complicaciones	6	7,5	7,7	DESENLACE CRÍTICO
2	Mejor pronóstico	6	8	7,7	DESENLACE CRÍTICO
3	Mejoría en el desempeño diario o la función física.	6	7,5	7,2	DESENLACE CRÍTICO
4	Calidad de vida.	6	8	7,7	DESENLACE CRÍTICO
5	Disminución en la severidad de lo síntomas	7	9	8,3	DESENLACE CRÍTICO
6	Eventos Adversos	7	8	7,8	DESENLACE CRÍTICO
7	Adherencia al tratamiento	4	6	6,2	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
8	Disminución en la actividad de la enfermedad	6	8,5	8,1	DESENLACE CRÍTICO
9	Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad	6	7,5	7,3	DESENLACE CRÍTICO
10	Disminución en el dolor y edema articular	6	8,5	8,1	DESENLACE CRÍTICO
11	Mejoría en los parámetros de laboratorio	5	8	7,3	DESENLACE CRÍTICO
PREGUNTA 7: ¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con AIJ en remisión?					
1	Recurrencia de síntomas agudos	6	7	8,3	DESENLACE CRÍTICO

2	Disminución de complicaciones	6	8,5	8,0	DESENLACE CRÍTICO
3	Mejor pronóstico	3	6	6,4	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
4	Eventos Adversos	2	6	6	DESENLACE IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO
5	Calidad de vida.	5	7	7,2	DESENLACE CRÍTICO

ANEXO No. 7.3 BÚSQUEDA SISTEMÁTICA Y CALIFICACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

7.3.1 Búsqueda sistemática de las GPC existentes:

A continuación se presenta de manera esquemática, la búsqueda sistemática de las Guías de Práctica Clínica.

Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis idiopática juvenil
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	Guidelines International Network
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	29/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Guidelines
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid 2. Rheumatoid Arthritis 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic 7. Juvenile Idiopathic Arthritis 8. Arthritides, Juvenile Idiopathic 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile 11. Juvenile Idiopathic Arthritides 12. Arthritis, Juvenile Chronic 13. Chronic Arthritis, Juvenile 14. Juvenile Chronic Arthritis 15. Juvenile-Onset Still Disease 16. Juvenile Onset Still Disease 17. Still Disease, Juvenile-Onset 18. Still Disease, Juvenile Onset 19. Still's Disease, Juvenile-Onset 20. Juvenile-Onset Still's Disease 21. Still's Disease, Juvenile Onset 22. Juvenile-Onset Stills Disease 23. Juvenile Onset Stills Disease 24. Stills Disease, Juvenile-Onset 25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

Referencias identificadas

1. Societies AAoSM. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. S3-LL (DGRh, DEGAM, DGOOC, DNEbM, ZVK). 2011.

2. Societies AAoSM. Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. S2k-LL (DOG, DGRh, GKJR). 2011.
3. Societies AAoSM. Juvenile idiopathische Arthritis (JIA). S2k-LL (DGKJ). 2012.
4. Network SSIG. Management of early rheumatoid arthritis (SIGN CPG 123). 2011.

Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis idiopática juvenil
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	National Institute for Health and Clinical Excellence
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Clinical guidelines
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid 2. Rheumatoid Arthritis 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic 7. Juvenile Idiopathic Arthritis 8. Arthritides, Juvenile Idiopathic 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile 11. Juvenile Idiopathic Arthritides 12. Arthritis, Juvenile Chronic 13. Chronic Arthritis, Juvenile 14. Juvenile Chronic Arthritis 15. Juvenile-Onset Still Disease 16. Juvenile Onset Still Disease 17. Still Disease, Juvenile-Onset 18. Still Disease, Juvenile Onset 19. Still's Disease, Juvenile-Onset 20. Juvenile-Onset Still's Disease 21. Still's Disease, Juvenile Onset 22. Juvenile-Onset Stills Disease 23. Juvenile Onset Stills Disease 24. Stills Disease, Juvenile-Onset 25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

Referencias identificadas

1. Patient experience in adult NHS services (CG138). 2012.

Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis idiopática juvenil

Bitácora de búsqueda	
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	National Guideline Clearinghouse
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid 2. Rheumatoid Arthritis 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic 7. Juvenile Idiopathic Arthritis 8. Arthritides, Juvenile Idiopathic 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile 11. Juvenile Idiopathic Arthritides 12. Arthritis, Juvenile Chronic 13. Chronic Arthritis, Juvenile 14. Juvenile Chronic Arthritis 15. Juvenile-Onset Still Disease 16. Juvenile Onset Still Disease 17. Still Disease, Juvenile-Onset 18. Still Disease, Juvenile Onset 19. Still's Disease, Juvenile-Onset 20. Juvenile-Onset Still's Disease 21. Still's Disease, Juvenile Onset 22. Juvenile-Onset Stills Disease 23. Juvenile Onset Stills Disease 24. Stills Disease, Juvenile-Onset 25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

Referencias identificadas

1. National Guideline C. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
2. National Guideline C. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
3. National Guideline C. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
4. National Guideline C. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.

5. National Guideline C. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
6. National Guideline C. Espoguia (clinical guidelines for patients with spondyloarthritis). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
7. National Guideline C. Guideline on acquired temporomandibular disorders in infants, children, and adolescents. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
8. National Guideline C. Acute low back pain. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
9. National Guideline C. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
10. National Guideline C. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline - revision 2010. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
11. National Guideline C. Treatment of anemia with erythropoietic agents in patients with cancer – adaption/adoption of ASH-ASCO guidelines. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
12. National Guideline C. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
13. National Guideline C. Optimizing the management of rotator cuff problems. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
14. National Guideline C. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
15. National Guideline C. Hepatitis C virus. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
16. National Guideline C. (1) U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. (2) Update to CDC's U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
17. National Guideline C. Genetic considerations for a woman's pre-conception evaluation. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
18. National Guideline C. Forearm, wrist, & hand (acute & chronic), not including carpal tunnel syndrome. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
19. National Guideline C. Diagnosis and treatment of osteoporosis. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
20. National Guideline C. Guideline on antibiotic prophylaxis for dental patients at risk for infection. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
21. National Guideline C. Knee & leg (acute & chronic). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
22. National Guideline C. Osteoporosis: diagnosis, treatment, and fracture prevention. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
23. National Guideline C. Carpal tunnel syndrome (acute & chronic). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
24. National Guideline C. Ankle & foot (acute & chronic). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
25. National Guideline C. ACR Appropriateness Criteria® chronic elbow pain. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.

26. National Guideline C. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.

Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis idiopática juvenil
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	GuiaSalud
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Guías de Práctica Clínica (catálogo)
Estrategia de búsqueda	1. Artritis Reumatoide 2. Artritis Reumatoidea 3. Artritis Reumatoide Juvenil 4. Artritis Juvenil Crónica 5. Artrítis Idiopática Juvenil 6. Enfermedad de Still de Inicio Juvenil 7. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6

Referencias identificadas

1. Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2011. Sociedad Española de Reumatología.

Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis idiopática juvenil
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	MEDLINE
Motor de búsqueda	PubMed
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Practice Guideline
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms] 2. Rheumatoid Arthritis[Text Word] 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid[MeSH Terms] 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis[Text Word] 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile[Text Word] 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic[Text Word] 7. Juvenile Idiopathic Arthritis[Text Word]

Bitácora de búsqueda	
	8. Arthritides, Juvenile Idiopathic[Text Word] 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile[Text Word] 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile[Text Word] 11. Juvenile Idiopathic Arthritides[Text Word] 12. Arthritis, Juvenile Chronic[Text Word] 13. Chronic Arthritis, Juvenile[Text Word] 14. Juvenile Chronic Arthritis[Text Word] 15. Juvenile-Onset Still Disease[Text Word] 16. Juvenile Onset Still Disease[Text Word] 17. Still Disease, Juvenile-Onset[Text Word] 18. Still Disease, Juvenile Onset[Text Word] 19. Still's Disease, Juvenile-Onset[Text Word] 20. Juvenile-Onset Still's Disease[Text Word] 21. Still's Disease, Juvenile Onset[Text Word] 22. Juvenile-Onset Stills Disease[Text Word] 23. Juvenile Onset Stills Disease[Text Word] 24. Stills Disease, Juvenile-Onset[Text Word] 25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

Referencias identificadas

1. U S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. MMWR Recomm Rep. Jun 18;59(RR-4):1-86.
2. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, Ding T, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). Dec;50(12):2311-3.
3. Caporali R, Conti F, Alivernini S, Atzeni F, Seriolo B, Cutolo M, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. Clin Exp Rheumatol. May-Jun;29(3 Suppl 66):S7-14.
4. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. Jun;51(3):199-219.
5. De Kleijn P, Fischer K, Vogely H, Hendriks C, Lindeman E. In-hospital rehabilitation after multiple joint procedures of the lower extremities in haemophilia patients: clinical guidelines for physical therapists. Haemophilia. Nov;17(6):971-8.
6. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, Pipitone N, Miniati I, Montecucco C, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. Clin Exp Rheumatol. May-Jun;29(3 Suppl 66):S15-27.
7. Fonseca JE, Canhao H, Reis P, Santos MJ, Branco J, Quintal A, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - March 2010 update. Acta Reumatol Port. Jan-Mar;35(1):95-8.
8. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. Oct;70(10):1704-12.
9. Hurkmans EJ, van der Giesen FJ, Bloo H, Boonman DC, van der Esch M, Fluit M, et al. Physiotherapy in rheumatoid arthritis: development of a practice guideline. Acta Reumatol Port. Apr-Jun;36(2):146-58.
10. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, Koevoets R, Kuriya B, Schoels M, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis. Jan;70(1):15-24.
11. Martin Mola E, Hernandez B, Garcia-Arias M, Alvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. [Consensus on the Use of Rituximab in Rheumatoid Arthritis. A document with evidence-based recommendations. Grupo de Expertos en Rituximab.]. Reumatol Clin. Jan-Feb;7(1):30-44.

12. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. Feb;69(2):325-31.
13. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. Apr;69(4):631-7.
14. Todoerti M, Pipitone N, Matucci-Cerinic M, Montecucco C, Caporali R. Recommendations for the use of biologic therapy from the Italian Society for Rheumatology: off-label use. Clin Exp Rheumatol. May-Jun;29(3 Suppl 66):S42-62.
15. Williams AE, Davies S, Graham A, Dagg A, Longrigg K, Lyons C, et al. Guidelines for the management of the foot health problems associated with rheumatoid arthritis. Musculoskeletal Care. Jun;9(2):86-92.
16. Yokota S, Mori M, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Itoh Y, et al. Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol. Apr;20(2):107-13.

7.3.2 Revisión de títulos, alcances y objetivos y proceso de selección de las Guías elegibles para evaluación de calidad:

En total se recuperaron 41 guías de práctica clínica a través de la estrategia de búsqueda, de las cuales 33 abordaron el manejo de la población con artritis reumatoide y ocho el de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil. Tal y como se menciona en la sección de metodología de esta GPC, mediante consenso no formal el GDG excluyó aquellas guías claramente no relevantes considerando como criterio de selección la revisión de los alcances y objetivos, y la fecha de publicación y/o última actualización. De esta forma, se preservaron cuatro guías de práctica clínica de artritis idiopática juvenil para evaluación de calidad.

La tabla presenta las características globales de las guías consideradas elegibles para realizar el proceso de evaluación de calidad.

NOMBRE DE LA GUIA	***GRUPO DESARROLLADOR***	***PAIS***	***IDIOMA***	***AÑO DE PUBLICACION/ ACTUALIZACION***
Guía Clínica Artritis Idiopática Juvenil/Artritis Reumatoidea Juvenil.	Ministerio de Salud de Chile	Chile	Español	2010 Actualización
Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil México.	Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica	Mexico	Español	Agosto de 2011 actualizacion
Aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage)	Konsensusgruppe Therapie der JIA	Alemania	Alemán	Octubre de 2011
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	American College of Rheumatology (ACR)	Estados Unidos	Inglés	2011

Systemic Features				

7.3.3 Evaluación de la calidad e Implementabilidad de las GPC elegibles:

7.3.4 Evaluación de la calidad de las GPC

Una vez detectadas las guías elegibles, se realizó la evaluación de su calidad a través de la aplicación del Instrumento AGREE II. Cada guía fue revisada de manera independiente por dos expertos previamente entrenados en el uso de la herramienta quienes puntuaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios del instrumento. La calificación final se obtuvo mediante un proceso de estandarización de los puntajes de ambos evaluadores, de acuerdo a lo estipulado por la Colaboración AGREE (www.agreetrust.org). Una vez estandarizados los puntajes de los 6 dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía, el cual también fue estandarizado.

La tabla presenta el consolidado del proceso de evaluación de la calidad para cada una de las guías según los ítems y dominios contemplados en el instrumento AGREE II.

Tabla Resumen de la Evaluación de Calidad de las Guías de Práctica Clínica elegibles: Artritis Idiopática Juvenil

Grupo Desarrollador	***Dominio 1 Alcance y Objetivo***	***Dominio 2 Participación Implicados***	***Dominio 3 Rigor Elaboración***	***Dominio 4 Claridad presentación***	***Dominio 5 Aplicabilidad***	***Dominio 6 Independencia Editorial***	***Recomendación AGREE II***
GUÍA: ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL							
Ministerio de Salud de Chile	*92%*	*53%*	*29%*	*72%*	*13%*	*75%*	***No recomendada***
Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica	*100%*	*50%*	*40%*	*58%*	*0%*	*71%*	***No recomendada***
Konsensusgruppe Therapie der JIA	*58%*	*64%*	*53%*	*72%*	*0%*	*63%*	***No recomendada***
American College of Rheumatology	*92%*	*53%*	*29%*	*72%*	*13%*	*75%*	***No Recomendada***

Posteriormente y siguiendo las recomendaciones de otros GDG internacionales, se procedió a inspeccionar para cada guía el nivel de discrepancia al interior de cada dominio con el fin de identificar aquellos que necesitaban ser revisados y que servirían de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. A continuación se presentan los resultados del nivel de discrepancia en la calificación de los dos evaluadores para cada dominio y para la evaluación global de la GPC, al igual que los dominios que necesitaron ser revisados en la reunión de consenso.

Nivel de discrepancia calificación Guía Artritis Idiopática Juvenil

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			***Aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage)***		
Dominio	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**	**Dominio**	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**
1	0,24	Bajo	1	1,18	Bajo
2	0,24	Bajo	2	1,65	MEDIO
3	1,06	Bajo	3	1,15	Bajo
4	0,0	Bajo	4	1,89	MEDIO
5	1,24	Bajo	5	0,00	Bajo
Calificación global de la GPC	0,00	Bajo	Calificación global de la GPC	0,71	Bajo
Numero de Dominios a auditar		**0**	**Numero de Dominios a auditar**		**0**

Guía Clínica Artritis Idiopática Juvenil/Artritis Reumatoidea Juvenil. Chile			***Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil México.***		
Dominio	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**	**Dominio**	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**
1	0,71	Bajo	1	0,00	Bajo
2	0,24	Bajo	2	1,28	Bajo
3	0,88	Bajo	3	2,34	ALTO
4	0,47	Bajo	4	2,35	ALTO
5	1,06	Bajo	5	2,60	ALTO
Calificación global de la GPC	0,71	Bajo	Calificación global de la GPC	1,53	MEDIO
Numero de Dominios a auditar		**0**	**Numero de Dominios a auditar**		**3**

Se destaca que el número de dominios a auditar fue de cero para tres de las cuatro guías evaluadas, reflejando un nivel de discrepancia de BAJO a MEDIO entre los evaluadores. Se presentaron tres dominios a auditar y estos correspondieron a la rigor de la elaboración, claridad de la presentación y aplicabilidad de la Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil en donde la discrepancia fue ALTA entre los evaluadores. Dicha discrepancia fue revisada por le GDG y dado que dicha guía no fue recomendadas por ninguno de los evaluadores y que su rigor de elaboración obtuvo un puntaje ponderado menor al 60%, se decidió no llevar a consenso la discrepancia encontrada.

7.3.5 Matriz final de decisiones: Posibilidad de Implementación de la GPC

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de la guía con el fin de determinar si era factible el proceso de adaptación o por el contrario era necesario el desarrollo *de novo*. Para ello, el GDG consolidó las actividades realizadas, creando una matriz de decisión la cual contempló los ítem descritos en la sección de metodología.

Al revisar la evaluación de calidad para las guía de Artritis Idiopática Juvenil, se documentó que ninguna de las cuatro guía sometidas a evaluación, obtuvo un puntaje AGREE II superior al 60% en el dominio de rigor metodológico; por ende y en concordancia con lo expuesto en la sección de metodología de esta GPC, las guías excluidas fueron revisadas de nuevo por parte de los expertos temáticos para determinar si era necesario recuperar alguna de ellas en virtud algún otro mérito. Mediante consenso no formal, el panel de expertos temáticos solicitó la revisión de la guía del Colegio Americano de Reumatología y del Instituto Mexicano del Seguro Social, motivo por el cual se construyó la matiz de decisiones para ambas guías pese a que ninguna de las dos obtuvo un puntaje AGREE II superior al 60% en el dominio de rigor metodológico.

Matriz de decisiones

Grupo Desarrollador	Concordancia con los alcance y objetivos de la GPC	Responde preguntas relevantes de la GPC	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Implementa	Decisión del GDG
GUÍA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL							
American College of Rheumatology	PARCIAL	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	SI	**DESARROLLO DE NOVO**
Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelenci	PARCIAL	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	SI	NO	SI	

Grupo Desarrollador	Concordancia con los alcance y objetivos de la GPC	Responde preguntas relevantes de la GPC	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Implementa	Decisión del GDG
a Clínica							

Como resultado de esta etapa del proceso, el GDG (en mutuo acuerdo con el grupo de expertos temáticos y metodólogos de este componente) determinó desarrollar de *novo* esta GPC en virtud de la concordancia parcial con los alcances y objetivos, la limitada afinidad con las preguntas relevantes para la guía, la inadecuada calidad y la pobre evidencia de las GPC encontradas.

ANEXO No. 7.4 CONSTRUCCIÓN DEL CONJUNTO DE EVIDENCIA: DESARROLLO DE NOVO

Pregunta 1. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	20/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 - 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthralgia/ (7422) 2 arthralgia$.tw. (5605) 3 pain$.tw. (443537) 4 polyarthralgia$.tw. (598) 5 arthrodynia.tw. (4) 6 exp Fever/ (34193) 7 fever$.tw. (122640) 8 febrile.tw. (25700) 9 pyrexya$.tw. (0) 10 hypertherm$.tw. (27250) 11 (sweating adj5 sickness).tw. (37) 12 (body adj5 temperature adj5 elevation).tw. (395) 13 exp Fever of Unknown Origin/ (3609) 14 exp Uveitis/ (24951) 15 uveiti$.tw. (13029) 16 panuveitis.tw. (805) 17 exp Low Back Pain/ (14068) 18 (low$ adj5 back$).tw. (35378) 19 lumb$.tw. (89083) 20 exp Psoriasis/ (29975) 21 psoria$.tw. (31967) 22 pustul$.tw. (6093) 23 (willan adj5 lepra).tw. (0) 24 (squeeze adj5 test).tw. (58) 25 exp Lymphatic Diseases/ (335212)

	26	lymph$.tw. (711630)
	27	adenopathy.tw. (3177)
	28	exp Exanthema/ (4751)
	29	exanthem$.tw. (3686)
	30	rash.tw. (17923)
	31	(skin adj5 eruption).tw. (1184)
	32	exp Serositis/ (394)
	33	serositi$.tw. (739)
	34	inflammat$.tw. (566189)
	35	exp Hepatomegaly/ (5186)
	36	hepatomegal$.tw. (6009)
	37	enlarge$.tw. (75448)
	38	(hepato adj5 megaly).tw. (6)
	39	exp Splenomegaly/ (9211)
	40	splenomegal$.tw. (10989)
	41	(spleen adj5 hypertrophy).tw. (83)
	42	visceromegaly.tw. (134)
	43	enthesitis.tw. (806)
	44	dactylitis.tw. (426)
	45	(sausage adj5 digit).tw. (5)
	46	exp Onycholysis/ (59)
	47	onycho$.tw. (3878)
	48	(pitting adj5 nail).tw. (46)
	49	(nail adj5 lysis).tw. (2)
	50	exp Edema/ (34181)
	51	edema.tw. (77224)
	52	dropsy.tw. (299)
	53	oedema.tw. (20872)
	54	(swelling adj5 tissue).tw. (1794)
	55	arthrosclerosis.tw. (24)
	56	exp Asthenia/ (1400)
	57	asthenia$.tw. (3706)
	58	weakness.tw. (36615)
	59	legasthenia.tw. (44)
	60	adynamia.tw. (195)
	61	exp Anorexia/ (4059)
	62	anorexi$.tw. (24598)
	63	(appetite adj5 loss).tw. (3046)
	64	exp Weight Loss/ (27915)
	65	(weigth adj5 loss$).tw. (6)
	66	(weigth adj5 reduction).tw. (2)
	67	exp Joint Deformities, Acquired/ (1017)
	68	(deformit$ adj5 acquired).tw. (454)
	69	exp Hand Deformities, Acquired/ (2444)
	70	(boutonniere adj5 deformity).tw. (112)

	71 (swan neck adj5 deformity).tw. (128) 72 (ulnar adj5 deviation).tw. (918) 73 (ulnar adj5 drift).tw. (103) 74 arthro$.tw. (93411) 75 articular.tw. (43850) 76 joint.tw. (170721) 77 exp Popliteal Cyst/ (463) 78 (poplite$ adj5 cyst$).tw. (697) 79 (baker adj5 cyst$).tw. (70) 80 (ganglion adj5 poplite$).tw. (15) 81 exp Rheumatoid Nodule/ (840) 82 (rheumat$ adj5 nodul$).tw. (1080) 83 fereol.tw. (5) 84 meynet.tw. (0) 85 exp Medical History Taking/ (18289) 86 (history adj5 taking).tw. (5269) 87 (medical adj5 interview).tw. (2074) 88 anamnesis.tw. (3961) 89 exp Heel/ (2484) 90 talalgia.tw. (49) 91 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 (2499795) 92 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8317) 93 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7435) 94 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (198) 95 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (551) 96 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (434) 97 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (48) 98 exp Arthritis, Psoriatic/ (3687) 99 JIA.tw. (1944) 100 (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 101 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 102 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (496) 103 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 104 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 (14581) 105 91 and 104 (9303)

	106 limit 105 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (maximizes specificity)") (80)
# de referencias identificadas	80
# de referencias sin duplicados	67 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	23/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 – 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'arthralgia'/exp (33480) 2. arthralgia*:ab,ti (8014) 3. pain*:ab,ti (578967) 4. polyarthralgia*:ab,ti (808) 5. arthrodynia:ab,ti (9) 6. 'fever'/exp (129298) 7. fever*:ab,ti (148515) 8. febrile:ab,ti (32785) 9. pyrexya*:ab,ti (0) 10.'hyperthermia'/exp (15851) 11.hypertherm*:ab,ti (31211) 12.(sweating NEAR/5 sickness):ab,ti (35) 13.(body NEAR/5 temperature):ab,ti AND elevation:ab,ti (1092) 14.'pyrexia idiopathica'/exp (4014) 15.'uveitis'/exp (41685) 16.uveiti*:ab,ti (15558) 17.panuveitis:ab,ti (888) 18.'low back pain'/exp (33386) 19.(low* NEAR/5 back*):ab,ti (43208) 20.lumb*:ab,ti (110446) 21.'psoriasis'/exp (48872) 22.psoria*:ab,ti (43969) 23.pustul*:ab,ti (8366) 24.(willan NEAR/5 lepra):ab,ti (0) 25.(squeeze NEAR/5 test):ab,ti (97) 26.'lymphatic system disease'/exp (532591) 27.lymph*:ab,ti (841930)

	28.'lymphadenopathy'/exp (152189) 29.adenopathy:ab,ti (4256) 30.'rash'/exp (62528) 31.exanthem*:ab,ti (5049) 32.rash:ab,ti (25216) 33.(skin NEAR/5 eruption):ab,ti (1697) 34.'inflammation'/exp (2316884) 35.serositi*:ab,ti (1016) 36.inflammat*:ab,ti (691516) 37.'hepatomegaly'/exp (13096) 38.hepatomegal*:ab,ti (8057) 39.enlarge*:ab,ti (92045) 40.(hepato NEAR/5 megaly):ab,ti (11) 41.'splenomegaly'/exp (18798) 42.splenomegal*:ab,ti (14051) 43.(spleen NEAR/5 hypertrophy):ab,ti (86) 44.visceromegaly:ab,ti (188) 45.'enthesitis'/exp (1303) 46.enthesitis:ab,ti (1287) 47.'dactylitis'/exp (286) 48.dactylitis:ab,ti (618) 49.(sausage NEAR/5 digit):ab,ti (9) 50.'onycholysis'/exp (1032) 51.onycho*:ab,ti (5323) 52.(pitting NEAR/5 nail):ab,ti (71) 53.(nail NEAR/5 lysis):ab,ti (2) 54.'edema'/exp (185631) 55.edema:ab,ti (100008) 56.dropsy:ab,ti (351) 57.oedema:ab,ti (26459) 58.(swelling NEAR/5 tissue):ab,ti (2236) 59.'joint stiffness'/exp (3818) 60.arthrosclerosis:ab,ti (56) 61.'asthenia'/exp (17727) 62.asthenia*:ab,ti (5203) 63.weakness:ab,ti (47931) 64.legasthenia:ab,ti (59) 65.adynamia:ab,ti (282) 66.'anorexia'/exp (40263) 67.anorexi*:ab,ti (31157) 68.(appetite NEAR/5 loss):ab,ti (4230) 69.'weight reduction'/exp (86953) 70.(weigth NEAR/5 loss*):ab,ti (34) 71.(weigth NEAR/5 reduction):ab,ti (8) 72.'arthropathy'/exp (524691)

	73.(deformit* NEAR/5 acquired):ab,ti (492) 74.'hand malformation'/exp (15374) 75.(boutonniere NEAR/5 deformity):ab,ti (151) 76.('swan neck' NEAR/5 deformity):ab,ti (166) 77.(ulnar NEAR/5 deviation):ab,ti (1053) 78.(ulnar NEAR/5 drift):ab,ti (115) 79.arthro*:ab,ti (110754) 80.articular:ab,ti (53017) 81.joint:ab,ti (209976) 82.'popliteal cyst'/exp (1020) 83.(poplite* NEAR/5 cyst*):ab,ti (876) 84.(baker NEAR/5 cyst*):ab,ti (511) 85.(ganglion NEAR/5 poplite*):ab,ti (24) 86.'rheumatoid nodule'/exp (1359) 87.(rheumat* NEAR/5 nodul*):ab,ti (1375) 88.fereol:ab,ti (6) 89.meynet:ab,ti (6) 90.'anamnesis'/exp (184517) 91.(history NEAR/5 taking):ab,ti (7280) 92.(medical NEAR/5 interview):ab,ti (2546) 93.anamnesis:ab,ti (6580) 94.'heel pain'/exp (574) 95.talalgia:ab,ti (72) 96.'heel'/exp (4097) 97.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 (4861487) 98.'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13668) 99.(arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9822) 100. (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (266) 101. 'polyarthritis'/exp (5234) 102. (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (711) 103. (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (684) 104. (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5

	disease):ab,ti (100) 105. jia:ab,ti (3183) 106. (chauffard* NEAR/5 stil*):ab,ti AND disease:ab,ti (10) 107. (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (23) 108. (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (668) 109. (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 110. #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 (21147) 111. #97 AND #110 (20651) 112. #97 AND #110 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (113)
# de referencias identificadas	113
# de referencias sin duplicados	98 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	22/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 – 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Arthralgia] explode all trees (713) 2. arthralgia*:ti,ab (313) 3. pain*:ti,ab (51407) 4. polyarthralgia*:ti,ab (1) 5. arthrodynia:ti,ab (1) 6. MeSH descriptor: [Fever] explode all trees (1622) 7. fever*:ti,ab (5482) 8. febrile:ti,ab (2207) 9. pyrexya*:ti,ab (0) 10. hypertherm*:ti,ab (620) 11. (sweating near/5 sickness):ti,ab (2) 12. (body near/5 temperature near/5 elevation):ti,ab (17) 13. MeSH descriptor: [Fever of Unknown Origin] explode all trees (66) 14. MeSH descriptor: [Uveitis] explode all trees (339) 15. uveiti*:ti,ab (313)

	16. panuveitis:ti,ab (9) 17. MeSH descriptor: [Low Back Pain] explode all trees (1784) 18. (low* near/5 back*):ti,ab (4677) 19. lumb*:ti,ab (5847) 20. MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees (1735) 21. psoria*:ti,ab (2992) 22. pustul*:ti,ab (283) 23. (willan near/5 lepra):ti,ab (0) 24. (squeeze near/5 test):ti,ab (9) 25. MeSH descriptor: [Lymphatic Diseases] explode all trees (3992) 26. lymph*:ti,ab (14318) 27. adenopathy:ti,ab (48) 28. MeSH descriptor: [Exanthema] explode all trees (136) 29. exanthem*:ti,ab (81) 30. rash:ti,ab (1612) 31. (skin near/5 eruption):ti,ab (61) 32. MeSH descriptor: [Serositis] explode all trees (0) 33. serositi*:ti,ab (6) 34. inflammat*:ti,ab (19281) 35. MeSH descriptor: [Hepatomegaly] explode all trees (26) 36. hepatomegal*:ti,ab (63) 37. enlarge*:ti,ab (1089) 38. (hepato near/5 megaly):ti,ab (0) 39. MeSH descriptor: [Splenomegaly] explode all trees (57) 40. splenomegal*:ti,ab (118) 41. (spleen near/5 hypertrophy):ti,ab (0) 42. visceromegaly:ti,ab (2) 43. enthesitis:ti,ab (25) 44. dactylitis:ti,ab (7) 45. (sausage near/5 digit):ti,ab (0) 46. MeSH descriptor: [Onycholysis] explode all trees (0) 47. onycho*.tw (0) 48. (pitting near/5 nail):ti,ab (3) 49. (nail near/5 lysis):ti,ab (0) 50. MeSH descriptor: [Edema] explode all trees (1010) 51. edema:ti,ab (3389) 52. dropsy:ti,ab (3) 53. oedema:ti,ab (1162) 54. (swelling near/5 tissue):ti,ab (56) 55. arthrosclerosis:ti,ab (0) 56. MeSH descriptor: [Asthenia] explode all trees (51) 57. asthenia*:ti,ab (470) 58. weakness:ti,ab (1393)

	59. legasthenia:ti,ab (0) 60. adynamia:ti,ab (5) 61. MeSH descriptor: [Anorexia] explode all trees (187) 62. anorexi*:ti,ab (1248) 63. (appetite near/5 loss):ti,ab (256) 64. MeSH descriptor: [Weight Loss] explode all trees (3050) 65. (weigth near/5 loss*):ti,ab (0) 66. (weigth near/5 reduction):ti,ab (0) 67. MeSH descriptor: [Joint Deformities, Acquired] explode all trees (25) 68. (deformit* near/5 acquired):ti,ab (5) 69. MeSH descriptor: [Hand Deformities, Acquired] explode all trees (25) 70. (boutonniere near/5 deformity):ti,ab (2) 71. (swan neck near/5 deformity):ti,ab (2) 72. (ulnar near/5 deviation):ti,ab (37) 73. (ulnar near/5 drift):ti,ab (10) 74. arthro*:ti,ab (5324) 75. articular:ti,ab (1539) 76. joint:ti,ab (7963) 77. MeSH descriptor: [Popliteal Cyst] explode all trees (0) 78. (poplite* near/5 cyst*):ti,ab (0) 79. (baker near/5 cyst*):ti,ab (1) 80. (ganglion near/5 poplite*):ti,ab (0) 81. MeSH descriptor: [Rheumatoid Nodule] explode all trees (11) 82. (rheumat* near/5 nodul*):ti,ab (12) 83. fereol:ti,ab (0) 84. meynet:ti,ab (0) 85. MeSH descriptor: [Medical History Taking] explode all trees (291) 86. (history near/5 taking):ti,ab (236) 87. (medical near/5 interview):ti,ab (178) 88. anamnesis:ti,ab (81) 89. MeSH descriptor: [Heel] explode all trees (137) 90. talalgia:ti,ab (2) 91. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or

	#66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 (116165) 92. MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile Rheumatoid] explode all trees (183) 93. (arthr* near/5 juvenil*):ti,ab (229) 94. (arthriti* near/5 oligoarticular):ti,ab (4) 95. (arthriti* near/5 polyarticular):ti,ab (37) 96. (arthriti* near/5 undifferentiated):ti,ab (16) 97. (juvenil* near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 98. MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees (156) 99. JIA:ti,ab (74) 100. (chauffard* near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 101. (chauffard* near/5 syndrome):ti,ab (0) 102. (polyart* near/5 juvenil*):ti,ab (35) 103. (polyart* near/5 progressive near/5 splenoadenomegalic):ti,ab (0) 104. #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 (433) 105. #91 and #104 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (13)
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	13 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica # 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 2. ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de AIJ?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	11/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 – 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: All Child
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. (american adj5 college).tw. (26501) 2. acr.tw. (5759) 3. rheumat$.tw. (138652) 4. (european adj5 league).tw. (827) 5. eular.tw. (1032) 6. (international adj5 league).tw. (2071) 7. ilar.tw. (207) 8. criteri$.tw. (410768) 9. yamaguchi.tw. (703) 10. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (563765) 11. exp Arthritis, Rheumatoid/ (101672) 12. exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8397) 13.(arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7554) 14. (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 15. (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (563) 16. (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (311) 17. (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (444) 18. (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (50) 19.exp Arthritis, Psoriatic/ (3765) 20. (arthri$ adj5 psoria$).tw. (6067) 21.JIA.tw. (2018) 22. (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 23. (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 24. (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (504) 25. (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 26.11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 (108891) 27.10 and 26 (74713) 28.limit 27 to (yr="2010 - 2013" and "all child (0 to 18 years)"

	and "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)") (139)
# de referencias identificadas	139
# de referencias sin duplicados	121 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	11/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 – 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Newborn, Infant, Preschool, School, Child, Adolescent
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. (american NEAR/5 college):ab,ti (59,737) 2. acr:ab,ti (9,669) 3. rheumat*:ab,ti (182,379) 4. (european NEAR/5 league):ab,ti (1,044) 5. eular:ab,ti (1,936) 6. international:ab,ti AND adj5:ab,ti AND league:ab,ti (0) 7. ilar:ab,ti (428) 8. criteri*:ab,ti (523,975) 9. yamaguchi:ab,ti (977) 10.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 (743,097) 11.'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13,649) 12. (arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9,832) 13. (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (265) 14.'polyarthritis'/exp (5,296) 15. (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (711) 16.'enthesitis'/exp (1,344) 17. (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (526) 18. (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (672) 19. (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (98) 20.'psoriatic arthritis'/exp (9,904) 21. (arthr* NEAR/5 psoria*):ab,ti (9,081) 22.jia:ab,ti (3,219) 23.chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10) 24. (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (23) 25. (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (661) 26. (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND

	splenoadenomegalic:ab,ti (0) 27.#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (32,465) 28.sensitiv:ab,ti (53) 29.'diagnostic accuracy':de (174,432) 30.diagnostic:ab,ti (606,650) 31.#28 OR #29 OR #30 (725,763) 32.#10 AND #27 AND #31 (1,330) 33.#10 AND #27 AND #31 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (79)
# de referencias identificadas	79
# de referencias sin duplicados	72 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	03/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Banco de datos; LILACS Aspecto Clínico: Diagnóstico
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ab:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(aij)) OR (ab:(aij)) OR (ti:(chauffard)) OR (ab:(chauffard)) OR (ti:(oligoarticular)) OR (ab:(oligoarticular)) OR (ti:(poliarticular)) OR (ab:(poliarticular)) OR (ti:(entesitis)) OR (ab:(entesitis)) OR (ti:(artritis indiferenciada)) OR (ab:(artritis indiferenciada)) OR (ti:(artritis idiopática juvenil)) OR (ab:(artritis idiopática juvenil)) OR (mh:(artritis psoriásica)) OR (ti:(artritis psoriásica)) OR (ab:(artritis psoriásica)) AND db:("LILACS") AND clinical_aspect:("diagnosis")
# de referencias identificadas	96
# de referencias sin duplicados	96 (ver archivos de Excel y EndNote)

Pregunta 3. ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico de AIJ?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	10/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad (All Child)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Blood Cell Count/ (120390) 2 blood.tw. (1382664) 3 cbc.tw. (2036) 4 fbc.tw. (379) 5 exp Blood Sedimentation/ (10081) 6 (sedimentation adj5 erythrocyte).tw. (9589) 7 esr.tw. (13558) 8 westergren.tw. (260) 9 exp C-Reactive Protein/ (30316) 10 (react$ adj5 protein).tw. (63384) 11 creactive.tw. (51) 12 crp.tw. (26811) 13 exp Liver Function Tests/ (25143) 14 (liver adj5 function adj5 test$).tw. (10366) 15 (hepatic adj5 function adj5 test$).tw. (799) 16 exp Serum Albumin/ (69058) 17 album$.tw. (120799) 18 exp alpha 1-Antitrypsin/ (8062) 19 (alpha adj5 anti$).tw. (47164) 20 (alpha adj5 prote$).tw. (55389) 21 (alpha adj5 inhibitor).tw. (12439) 22 A1PI.tw. (61) 23 exp Alkaline Phosphatase/ (48047) 24 (alkaline adj5 phosphatase).tw. (54585) 25 alp.tw. (10246) 26 exp Alanine Transaminase/ (26069) 27 transaminase.tw. (16049) 28 aminotransferase$.tw. (31353) 29 transferase.tw. (57655) 30 transpeptidase.tw. (5608) 31 (glutamate adj5 pyruvatetransaminase).tw. (0)

	32	sgpt.tw. (1785)
	33	alt.tw. (18485)
	34	exp Aspartate Aminotransferases/ (25354)
	35	(aspartate adj5 apoaminotransferase).tw. (3)
	36	sgot.tw. (2057)
	37	GOT.tw. (13376)
	38	ast.tw. (11617)
	39	exp gamma-Glutamyltransferase/ (9994)
	40	glutamyl$.tw. (18751)
	41	gammaglutamyl$.tw. (257)
	42	ggtp.tw. (421)
	43	ggt.tw. (4974)
	44	exp Bilirubin/ (21467)
	45	bilirubin$.tw. (27692)
	46	h?ematoidin.tw. (38)
	47	mesobilirubin.tw. (33)
	48	exp Kidney Function Tests/ (63175)
	49	(kidney adj5 test$).tw. (5530)
	50	(renal adj5 function adj5 test$).tw. (1927)
	51	(split adj5 function adj5 test).tw. (12)
	52	exp Blood Urea Nitrogen/ (10702)
	53	(nitrogen adj5 urea).tw. (11034)
	54	bun.tw. (5069)
	55	exp Creatinine/ (46952)
	56	creatinine.tw. (77691)
	57	exp Prothrombin Time/ (8396)
	58	prothrombin$.tw. (21013)
	59	(howell adj5 test).tw. (57)
	60	(smith adj5 test).tw. (47)
	61	exp International Normalized Ratio/ (3603)
	62	(international adj5 normali?ed adj5 ratio$).tw. (4836)
	63	inr.tw. (5293)
	64	exp Partial Thromboplastin Time/ (5496)
	65	(thromboplastin adj5 time adj5 partial).tw. (7252)
	66	(coagulation adj5 time).tw. (2419)
	67	ptt.tw. (1842)
	68	exp Rheumatoid Factor/ (8047)
	69	(factor adj5 rheumat$).tw. (9152)
	70	citrullinated.tw. (1887)
	71	antibod$.tw. (714084)
	72	ACPA.tw. (545)
	73	exp Ferritins/ (16744)
	74	ferritin$.tw. (20664)
	75	isoferritin.tw. (179)
	76	immunoferritin.tw. (241)

	77 exp Antibodies, Antinuclear/ (13233) 78 antinucle$.tw. (8067) 79 (nucleoprotein adj5 reactive adj5 gammaglobulin).tw. (0) 80 exp Urinalysis/ (4507) 81 urin$.tw. (364936) 82 exp Immunoglobulins/ (770415) 83 immunoglob$.tw. (128228) 84 immunoprotein$.tw. (206) 85 immunogammaglobulin.tw. (11) 86 (immun$ adj5 glob$).tw. (7472) 87 gammaglobulin$.tw. (2028) 88 (gamma adj5 globulin$).tw. (9931) 89 exp Immunoglobulin Subunits/ (22703) 90 (ig adj5 subunit$).tw. (84) 91 (ig adj5 polypeptide adj5 chains).tw. (10) 92 exp Lymphocytes/ (450677) 93 lympho$.tw. (548843) 94 exp CD8-Positive T-Lymphocytes/ (53983) 95 cell$.tw. (3857349) 96 immunocyte.tw. (446) 97 exp CD4-Positive T-Lymphocytes/ (90596) 98 (CD4 adj5 count$).tw. (22243) 99 exp T-Lymphocytes, Cytotoxic/ (26144) 100 exp T-Lymphocytes, Helper-Inducer/ (35161) 101 exp Lymphocyte Count/ (31473) 102 exp T-Lymphocytes, Regulatory/ (23119) 103 treg$.tw. (9354) 104 exp T-Lymphocytes/ (283029) 105 exp Natural Killer T-Cells/ (1629) 106 exp Killer Cells, Natural/ (37448) 107 (natural adj5 killer).tw. (32889) 108 exp Radiography/ (623044) 109 radiogra$.tw. (155950) 110 radioimaging.tw. (211) 111 radiophotography.tw. (137) 112 (ray$ adj5 diagnostic).tw. (2312) 113 ro?ntgen$.tw. (33503) 114 (ray adj5 imaging).tw. (4199) 115 (ray adj5 photography).tw. (162) 116 exp Ultrasonography/ (244460) 117 ultrason$.tw. (114640) 118 (sonography adj5 medical).tw. (66) 119 echo$.tw. (162072) 120 doptone.tw. (11)

	121 exp Magnetic Resonance Imaging/ (310735) 122 (magnetic adj5 resonance adj5 imaging).tw. (143781) 123 (nmr adj5 imaging).tw. (1708) 124 zeugmatography.tw. (22) 125 tomography.tw. (219541) 126 (magnetization adj5 transfer adj5 imaging).tw. (709) 127 mri.tw. (138542) 128 (imaging adj5 chemical adj5 shift).tw. (1004) 129 (bone adj5 scan$).tw. (9960) 130 scinti$.tw. (53717) 131 osteoscintigraphy.tw. (30) 132 exp HLA-B27 Antigen/ (3098) 133 (hla adj5 b27).tw. (3971) 134 (hla adj5 antigen).tw. (15109) 135 (human adj5 lymphocyte adj5 antigen).tw. (757) 136 exp Synovial Fluid/ (11125) 137 synovia$.tw. (30396) 138 (joint adj5 aspiration).tw. (477) 139 exp Bone Marrow Examination/ (5905) 140 (bone adj5 marrow).tw. (167892) 141 exp Biopsy/ (221711) 142 biops$.tw. (288286) 143 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 (7650403) 144 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8352) 145 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7485) 146 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 147 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (554) 148 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (438) 149 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (49) 150 exp Arthritis, Psoriatic/ (3713) 151 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (5970)

	152 JIA.tw. (1974) 153 (chauffard$ adj5 sti?l$ adj5 disease).tw. (8) 154 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 155 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (499) 156 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 157 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 (17388) 158 143 and 157 (9467) 159 limit 158 to ("all child (0 to 18 years)" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (459)
# de referencias identificadas	459
# de referencias sin duplicados	418 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	11/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'blood cell count'/exp (175287) 2. blood:ab,ti (1680499) 3. cbc:ab,ti (3703) 4. fbc:ab,ti (628) 5. 'erythrocyte sedimentation rate'/exp (25584) 6. (sedimentation NEAR/5 erythrocyte):ab,ti (12051) 7. esr:ab,ti (18830) 8. westergren:ab,ti (367) 9. 'c reactive protein'/exp (76779) 10.(react* NEAR/5 protein):ab,ti (72443) 11.creactive:ab,ti (390) 12.crp:ab,ti (40189) 13.'liver function test'/exp (32877) 14.(liver NEAR/5 function):ab,ti AND test*:ab,ti (18108) 15.(hepatic NEAR/5 function):ab,ti AND test*:ab,ti (2700) 16.'serum albumin'/exp (26941) 17.album*:ab,ti (142157) 18.'alpha 1 antitrypsin'/exp (11401) 19.(alpha NEAR/5 anti*):ab,ti (17877) 20.(alpha NEAR/5 prote*):ab,ti (16058)

	21.(alpha NEAR/5 inhibitor):ab,ti (3890) 22.a1pi:ab,ti (60) 23.'alkaline phosphatase blood level'/exp (12081) 24.'alkaline phosphatase'/exp (71435) 25.(alkaline NEAR/5 phosphatase):ab,ti (62583) 26.alp:ab,ti (13407) 27.'alanine aminotransferase'/exp (55362) 28.transaminase:ab,ti (19639) 29.aminotransferase*:ab,ti (35839) 30.transferase:ab,ti (61411) 31.transpeptidase:ab,ti (6288) 32.(glutamate NEAR/5 pyruvatetransaminase):ab,ti (0) 33.sgpt:ab,ti (2873) 34.alt:ab,ti (30751) 35.'aspartate aminotransferase'/exp (48607) 36.(aspartate NEAR/5 apoaminotransferase):ab,ti (3) 37.sgot:ab,ti (3255) 38.got:ab,ti (20635) 39.ast:ab,ti (19791) 40.'gamma glutamyltransferase'/exp (19816) 41.'gamma glutamyl transferase blood level'/exp (4619) 42.glutamyl*:ab,ti (20650) 43.gammaglutamyl*:ab,ti (432) 44.ggtp:ab,ti (580) 45.ggt:ab,ti (6799) 46.'bilirubin blood level'/exp (15372) 47.'bilirubin'/exp (44037) 48.bilirubin*:ab,ti (37095) 49.h?ematoidin (3) 50.mesobilirubin:ab,ti (42) 51.'kidney function test'/exp (14168) 52.(kidney NEAR/5 test*):ab,ti (6434) 53.(renal NEAR/5 function):ab,ti AND test*:ab,ti (11211) 54.(split NEAR/5 function):ab,ti AND test:ab,ti (93) 55.'urea nitrogen blood level'/exp (17938) 56.(nitrogen NEAR/5 urea):ab,ti (12877) 57.bun:ab,ti (7459) 58.'creatinine'/exp (89304) 59.'creatinine blood level'/exp (52951) 60.'creatinine clearance'/exp (19410) 61.creatinine:ab,ti (101161) 62.'prothrombin time'/exp (18680) 63.prothrombin*:ab,ti (26396) 64.(howell NEAR/5 test):ab,ti (68) 65.(smith NEAR/5 test):ab,ti (71)

	66.'international normalized ratio'/exp (12060) 67.international NEAR/5 normali?ed AND ratio*:ab,ti (7321) 68.inr:ab,ti (9520) 69.'partial thromboplastin time'/exp (13144) 70.(thromboplastin NEAR/5 time):ab,ti AND partial:ab,ti (8806) 71.(coagulation NEAR/5 time):ab,ti (3138) 72.ptt:ab,ti (2664) 73.'rheumatoid factor'/exp (14261) 74.(factor NEAR/5 rheumat*):ab,ti (11621) 75.'cyclic citrullinated peptide antibody'/exp (1903) 76.citrullinated:ab,ti (2685) 77.antibod*:ab,ti (792249) 78.acpa:ab,ti (984) 79.'ferritin'/exp (25881) 80.ferritin*:ab,ti (24943) 81.isoferritin:ab,ti (192) 82.immunoferritin:ab,ti (281) 83.'antinuclear antibody'/exp (17359) 84.antinucle*:ab,ti (10306) 85.(nucleoprotein NEAR/5 reactive):ab,ti AND gammaglobulin:ab,ti (0) 86.'urinalysis'/exp (62701) 87.urin*:ab,ti (452165) 88.'immunoglobulin'/exp (354036) 89.immunoglob*:ab,ti (141781) 90.immunoprotein*:ab,ti (245) 91.immunogammaglobulin:ab,ti (11) 92.(immun* NEAR/5 glob*):ab,ti (8879) 93.gammaglobulin*:ab,ti (3226) 94.(gamma NEAR/5 globulin*):ab,ti (8379) 95.'immunoglobulin subunit'/exp (23) 96.(ig NEAR/5 subunit*):ab,ti (91) 97.(ig NEAR/5 polypeptide):ab,ti AND chains:ab,ti (15) 98.'lymphocyte'/exp (562817) 99.lympho*:ab,ti (637003) 100. 'cd8+ t lymphocyte'/exp (28014) 101. immunocyte:ab,ti (545) 102. cell*:ab,ti (4214841) 103. 'cd4+ t lymphocyte'/exp (36739) 104. 'cd4 lymphocyte count'/exp (18598) 105. (cd4 NEAR/5 count*):ab,ti (24459) 106. 'cytotoxic t lymphocyte'/exp (34610) 107. 'helper cell'/exp (61357) 108. 'lymphocyte count'/exp (44244)

	109. 'regulatory t lymphocyte'/exp (27271) 110. treg*:ab,ti (13278) 111. 't lymphocyte'/exp (351942) 112. 'natural killer t cell'/exp (4620) 113. 'natural killer cell'/exp (48330) 114. (natural NEAR/5 killer):ab,ti (35094) 115. 'radiography'/exp (919335) 116. radiogra*:ab,ti (179295) 117. radioimaging:ab,ti (243) 118. radiophotography:ab,ti (184) 119. (ray* NEAR/5 diagnostic):ab,ti (2988) 120. ro?ntgen* (82273) 121. (ray NEAR/5 imaging):ab,ti (4435) 122. (ray NEAR/5 photography):ab,ti (210) 123. 'echography'/exp (486862) 124. ultrason*:ab,ti (142054) 125. (sonography NEAR/5 medical):ab,ti (164) 126. echo*:ab,ti (219012) 127. doptone:ab,ti (12) 128. 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp (487815) 129. (magnetic NEAR/5 resonance):ab,ti AND imaging:ab,ti (171927) 130. (nmr NEAR/5 imaging):ab,ti (1966) 131. zeugmatography:ab,ti (27) 132. tomography:ab,ti (252117) 133. (magnetization NEAR/5 transfer):ab,ti AND imaging:ab,ti (1334) 134. mri:ab,ti (188099) 135. (imaging NEAR/5 chemical):ab,ti AND shift:ab,ti (1156) 136. 'bone scintiscanning'/exp (20135) 137. scinti*:ab,ti (72144) 138. osteoscintigraphy:ab,ti (37) 139. 'hla b27 antigen'/exp (5129) 140. (hla NEAR/5 b27):ab,ti (4936) 141. (hla NEAR/5 antigen):ab,ti (17066) 142. (human NEAR/5 lymphocyte):ab,ti AND antigen:ab,ti (1871) 143. 'joint aspiration'/exp (624) 144. synovia*:ab,ti (36622) 145. (joint NEAR/5 aspiration):ab,ti (609) 146. 'bone marrow examination'/exp (26747) 147. (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (202323) 148. 'joint biopsy'/exp (1042) 149. 'biopsy'/exp (447565) 150. biops*:ab,ti (374385)

	151. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 (8912209) 152. 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13691) 153. (arthr* NEAR/5 juvenil):ab,ti (49) 154. (arthr* NEAR/5 juvenile):ab,ti (9811) 155. (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (266) 156. 'polyarthritis'/exp (5244) 157. (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (710) 158. 'enthesitis'/exp (1312) 159. (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (521) 160. (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (688) 161. (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (99) 162. 'psoriatic arthritis'/exp (9816) 163. (arthr* NEAR/5 psoriatic):ab,ti (7452) 164. (arthr* NEAR/5 psoriasis):ab,ti (3365) 165. jia:ab,ti (3198) 166. (chauffard* NEAR/5 stil*):ab,ti AND disease:ab,ti (10) 167. (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (23) 168. (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (667) 169. (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 170. #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157

	OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 (32369) 171. #151 AND #170 (18021) 172. #151 AND #170 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [embase]/lim (230)
# de referencias identificadas	230
# de referencias sin duplicados	174 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	10/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Blood Cell Count] explode all trees (5990) 2. blood:ti,ab (85562) 3. cbc:ti,ab (89) 4. fbc:ti,ab (20) 5. MeSH descriptor: [Blood Sedimentation] explode all trees (404) 6. (sedimentation near/5 erythrocyte):ti,ab (684) 7. esr:ti,ab (485) 8. westergren:ti,ab (28) 9. MeSH descriptor: [C-Reactive Protein] explode all trees(2620) 10. (react* near/5 protein):ti,ab (4085) 11. creactive:ti,ab (6) 12. crp:ti,ab (2193) 13. MeSH descriptor: [Liver Function Tests] explode all trees (982) 14. (liver near/5 function near/5 test*):ti,ab (755) 15. (hepatic near/5 function near/5 test*):ti,ab (104) 16. MeSH descriptor: [Serum Albumin] explode all trees (1016) 17. album*:ti,ab (4918)

	18. MeSH descriptor: [alpha 1-Antitrypsin] explode all trees (117) 19. (alpha near/5 anti*):ti,ab (1064) 20. (alpha near/5 prote*):ti,ab (482) 21. (alpha near/5 inhibitor):ti,ab (544) 22. A1PI:ti,ab (5) 23. MeSH descriptor: [Alkaline Phosphatase] explode all trees (1067) 24. (alkaline near/5 phosphatase):ti,ab (1873) 25. alp:ti,ab (290) 26. MeSH descriptor: [Alanine Transaminase] explode all trees (1248) 27. transaminase:ti,ab (787) 28. aminotransferase*:ti,ab (1735) 29. transferase:ti,ab (530) 30. transpeptidase:ti,ab (142) 31. (glutamate near/5 pyruvatetransaminase):ti,ab (0) 32. sgpt:ti,ab (150) 33. alt:ti,ab (1715) 34. MeSH descriptor: [Aspartate Aminotransferases] explode all trees (800) 35. (aspartate near/5 apoaminotransferase):ti,ab (0) 36. sgot:ti,ab (199) 37. GOT:ti,ab (2274) 38. ast:ti,ab (748) 39. MeSH descriptor: [gamma-Glutamyltransferase] explode all trees (259) 40. glutamyl*:ti,ab (482) 41. gammaglutamyl*:ti,ab (15) 42. ggtp:ti,ab (12) 43. ggt:ti,ab (195) 44. MeSH descriptor: [Bilirubin] explode all trees (674) 45. bilirubin*:ti,ab (1475) 46. h?ematoidin:ti,ab (0) 47. mesobilirubin:ti,ab (0) 48. MeSH descriptor: [Kidney Function Tests] explode all trees (2913) 49. (kidney near/5 test*):ti,ab (68) 50. (renal near/5 function near/5 test*):ti,ab (185) 51. (split near/5 function near/5 test):ti,ab (0) 52. MeSH descriptor: [Blood Urea Nitrogen] explode all trees (474) 53. (nitrogen near/5 urea):ti,ab (666) 54. bun:ti,ab (349) 55. MeSH descriptor: [Creatinine] explode all trees

	(3143) 56. creatinine:ti,ab (7017) 57. MeSH descriptor: [Prothrombin Time] explode all trees (397) 58. prothrombin*:ti,ab (1435) 59. (howell near/5 test):ti,ab (8) 60. (smith near/5 test):ti,ab (8) 61. MeSH descriptor: [International Normalized Ratio] explode all trees (360) 62. (international near/5 normali?ed near/5 ratio*):ti,ab (582) 63. inr:ti,ab (548) 64. MeSH descriptor: [Partial Thromboplastin Time] explode all trees (425) 65. (thromboplastin near/5 time near/5 partial):ti,ab (780) 66. (coagulation near/5 time):ti,ab (246) 67. ptt:ti,ab (116) 68. MeSH descriptor: [Rheumatoid Factor] explode all trees (98) 69. (factor near/5 rheumat*):ti,ab (260) 70. citrullinated:ti,ab (39) 71. antibod*:ti,ab (10281) 72. ACPA:ti,ab (5) 73. MeSH descriptor: [Ferritins] explode all trees (725) 74. ferritin*:ti,ab (1186) 75. isoferritin:ti,ab (0) 76. immunoferritin:ti,ab (0) 77. MeSH descriptor: [Antibodies, Antinuclear] explode all trees (88) 78. antinucle*:ti,ab (89) 79. (nucleoprotein near/5 reactive near/5 gammaglobulin):ti,ab (0) 80. MeSH descriptor: [Urinalysis] explode all trees (197) 81. urin*:ti,ab (23953) 82. MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees (13451) 83. immunoglob*:ti,ab (2790) 84. immunoprotein*:ti,ab (1) 85. immunogammaglobulin:ti,ab (0) 86. (immun* near/5 glob*):ti,ab (512) 87. gammaglobulin*:ti,ab (111) 88. (gamma near/5 globulin*):ti,ab (185) 89. MeSH descriptor: [Immunoglobulin Subunits] explode all trees (54)

	90. (ig near/5 subunit*):ti,ab (0) 91. (ig near/5 polypeptide near/5 chains):ti,ab (0) 92. MeSH descriptor: [Lymphocytes] explode all trees (3951) 93. lympho*:ti,ab (11159) 94. MeSH descriptor: [CD8-Positive T-Lymphocytes] explode all trees(459) 95. cell*:ti,ab (39780) 96. immunocyte:ti,ab (3) 97. MeSH descriptor: [CD4-Positive T-Lymphocytes] explode all trees(972) 98. (CD4 near/5 count*):ti,ab (2058) 99. MeSH descriptor: [T-Lymphocytes, Cytotoxic] explode all trees (133) 100. MeSH descriptor: [T-Lymphocytes, Helper-Inducer] explode all trees (313) 101. MeSH descriptor: [Lymphocyte Count] explode all trees (2246) 102. MeSH descriptor: [T-Lymphocytes, Regulatory] explode all trees (142) 103. treg*:ti,ab (67) 104. MeSH descriptor: [T-Lymphocytes] explode all trees (2432) 105. MeSH descriptor: [Natural Killer T-Cells] explode all trees (3) 106. MeSH descriptor: [Killer Cells, Natural] explode all trees (618) 107. (natural near/5 killer):ti,ab (732) 108. MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees (12348) 109. radiogra*:ti,ab (5070) 110. radioimaging:ti,ab (1) 111. radiophotography:ti,ab (0) 112. (ray* near/5 diagnostic):ti,ab (24) 113. ro?ntgen*:ti,ab (360) 114. (ray near/5 imaging):ti,ab (78) 115. (ray near/5 photography):ti,ab (1) 116. MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees (6969) 117. ultrason*:ti,ab (4182) 118. (sonography near/5 medical):ti,ab (2) 119. echo*:ti,ab (5834) 120. doptone:ti,ab (0) 121. MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees (4799)

	122. (magnetic near/5 resonance near/5 imaging):ti,ab (3259) 123. (nmr near/5 imaging):ti,ab (12) 124. zeugmatography:ti,ab (0) 125. tomography:ti,ab (5292) 126. (magnetization near/5 transfer near/5 imaging):ti,ab (26) 127. mri:ti,ab (2848) 128. (imaging near/5 chemical near/5 shift):ti,ab (14) 129. (bone near/5 scan*):ti,ab (201) 130. scinti*:ti,ab (1679) 131. osteoscintigraphy:ti,ab (0) 132. MeSH descriptor: [HLA-B27 Antigen] explode all trees (15) 133. (hla near/5 b27):ti,ab (25) 134. (hla near/5 antigen):ti,ab (271) 135. (human near/5 lymphocyte near/5 antigen):ti,ab (22) 136. MeSH descriptor: [Synovial Fluid] explode all trees (112) 137. synovia*:ti,ab (352) 138. (joint near/5 aspiration):ti,ab (15) 139. MeSH descriptor: [Bone Marrow Examination] explode all trees (64) 140. (bone near/5 marrow):ti,ab (3576) 141. MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees (4826) 142. biops*:ti,ab (8971) 143. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or#24 or#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or#124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133 or #134 or #135 or #136 or #137 or #138 or #139 or #140 or #141 or #142 (204911)

	144. #144 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile Rheumatoid] explode all trees (185) 145. (arthr* near/5 juvenil*):ti,ab (230) 146. (arthriti* near/5 oligoarticular):ti,ab (4) 147. (arthriti* near/5 polyarticular):ti,ab (37) 148. (arthriti* near/5 undifferentiated):ti,ab (16) 149. (juvenil* near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 150. MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees (158) 151. (arthri* near/5 psoria*):ti,ab (226) 152. JIA:ti,ab (75) 153. (chauffard* near/5 sti?l* near/5 disease):ti,ab (0) 154. (chauffard* near/5 syndrome):ti,ab (0) 155. (polyart* near/5 juvenil*):ti,ab (35) 156. (polyart* near/5 progressive near/5 splenoadenomegalic):ti,ab (0) 157. #144 or #145 or #146 or #147 or #148 or #149 or #150 or #151 or #152 or #153 or #154 or #155 or #156 (516) 158. #143 and #157 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (27)
# de referencias identificadas	27
# de referencias sin duplicados	27 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	10/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil? – Primera Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica#1

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	08/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010–2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: All Child (0 – 18 años)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8374) 2 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7521) 3 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 4 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (560) 5 (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (311) 6 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (443) 7 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (50) 8 exp Arthritis, Psoriatic/ (3734) 9 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (6013) 10 JIA.tw. (2001) 11 (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 12 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 13 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (502) 14 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (17578) 16 exp Antirheumatic Agents/ (336217) 17 antirheumatic.tw. (4616) 18 (anti adj5 rheumatic).tw. (1952) 19 antiarthritic.tw. (530) 20 (disease adj5 modifying).tw. (8707) 21 DMARD$.tw. (2473) 22 (TNFadj5 alpha adj5 inhibitor$).tw. (0) 23 (tumor adj5 necrosis adj5 factor adj5 alpha adj5 inhibitor).tw. (470) 24 (anti adj5 TNF adj5 alpha).tw. (4057) 25 exp Immunosuppressive Agents/ (262063) 26 immunosuppress$.tw. (108140) 27 (immun$ adj5 supress$).tw. (24) 28 immunodepressant.tw. (133) 29 (small adj5 molecule$).tw. (45669) 30 exp Biological Therapy/ (344880)

	31 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10316) 32 biotherap$.tw. (1742) 33 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2287) 34 (brm adj5 therap$).tw. (58) 35 immunotherap$.tw. (47324) 36 (immun$ adj5 therap$).tw. (49329) 37 (immun$ adj5 treatment).tw. (38621) 38 exp Organogold Compounds/ (2982) 39 organogold.tw. (41) 40 exp Gold/ (22183) 41 gold.tw. (86800) 42 exp Auranofin/ (759) 43 auranofin.tw. (827) 44 exp Chlorambucil/ (3565) 45 chlor?ambucil.tw. (2671) 46 chloraminophene.tw. (17) 47 chlorbutin.tw. (24) 48 ecloril.tw. (0) 49 exp Cyclophosphamide/ (48246) 50 cyclophospha$.tw. (40437) 51 cyclofosfamid$.tw. (17) 52 cytophospha$.tw. (1) 53 exp Sulfasalazine/ (3708) 54 sulphasalazin$.tw. (1136) 55 sulf?sal?zin$.tw. (2491) 56 salazosulf?pyridine.tw. (207) 57 salazopyri$.tw. (254) 58 salicylazosulfapyridin$.tw. (148) 59 (salazo adj5 sulfapyridine).tw. (1) 60 (salazosulfa adj5 pyridine).tw. (0) 61 (salicyl adj5 sulfapridine).tw. (0) 62 exp Methotrexate/ (32455) 63 meth?otrexat$.tw. (31685) 64 metot?rexate.tw. (60) 65 methohexate.tw. (0) 66 amethopterin.tw. (363) 67 methylaminopterin$.tw. (7) 68 mtx.tw. (8893) 69 exp Azathioprine/ (13796) 70 az?thiop?i$.tw. (13104) 71 mercaptopurine.tw. (3760) 72 exp gamma-Globulins/ (19300) 73 gamma$.tw. (292219) 74 exp Gold Sodium Thiomalate/ (1256) 75 thiomal$.tw. (588)

	76 aurothiomalate.tw. (467) 77 (gold adj5 mercaptosuccin$).tw. (13) 78 exp Thalidomide/ (6831) 79 thalidomid$.tw. (6398) 80 exp Hydroxychloroquine/ (1938) 81 hydroxychlorochin$.tw. (4) 82 hydroc?loroquine.tw. (17) 83 oxychlorochin$.tw. (0) 84 tofacitinib.tw. (120) 85 tasocitinib.tw. (16) 86 (mycophenolate adj5 mofetil).tw. (10285) 87 leflunomide.tw. (1616) 88 exp Cyclosporine/ (27909) 89 c?closporin$.tw. (46457) 90 etanercept.tw. (4719) 91 (tnf$ adj5 fusion adj5 protein).tw. (385) 92 (tnt adj5 fusion adj5 protein).tw. (4) 93 exp Antibodies, Monoclonal, Humanized/ (32152) 94 antibod$.tw. (716308) 95 adalimumab.tw. (4057) 96 tocilizumab.tw. (780) 97 denosumab.tw. (1083) 98 exp Antibodies, Monoclonal/ (197582) 99 infliximab.tw. (7793) 100 canakinumab.tw. (125) 101 golimumab.tw. (277) 102 belimumab.tw. (237) 103 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4131) 104 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (865) 105 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3051) 106 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (52) 107 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3281) 108 anakinra.tw. (837) 109 exp Recombinant Fusion Proteins/ (89598) 110 (protein$ adj5 recombinant).tw. (46744) 111 (protein$ adj5 fusion).tw. (48463) 112 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (8976) 113 rilonacept.tw. (71) 114 exp Immunoconjugates/ (10220) 115 immunoconjugate$.tw. (1225) 116 radioimmunoconjugate$.tw. (473) 117 abatacept.tw. (797) 118 exp Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/ (11447) 119 rituximab.tw. (10558) 120 exp Immunoglobulin Fab Fragments/ (25236)

	121 immunoglobulin$.tw. (127826) 122 (fab adj5 fragment$).tw. (6232) 123 certolizumab.tw. (487) 124 exp Adrenal Cortex Hormones/ (339545) 125 cortic$.tw. (315775) 126 (adren$ adj5 cort$).tw. (26675) 127 (adren$ adj5 steroid$).tw. (7721) 128 adrenocorticosteroid.tw. (136) 129 (adreno$ adj5 hormone$).tw. (10492) 130 exp Glucocorticoids/ (164764) 131 gl?cocort$.tw. (55519) 132 exp Prednisone/ (35026) 133 predniso$.tw. (41596) 134 exp Methylprednisolone/ (16671) 135 methylpredniso$.tw. (12285) 136 exp Pulse Therapy, Drug/ (1280) 137 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (32) 138 exp Triamcinolone Acetonide/ (5046) 139 exp Triamcinolone/ (8206) 140 triamcinol$.tw. (6018) 141 exp Betamethasone/ (6279) 142 betamet?a?o$.tw. (3936) 143 (beta adj5 methason$).tw. (130) 144 betadexamethasone.tw. (0) 145 flubenisolone.tw. (0) 146 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (160078) 147 (anti inflamatory adj5 non steroid$).tw. (16) 148 (anti inflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 149 (antiinflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 150 (antiinflamatory adj5 non steroid$).tw. (5) 151 (anti inflamatory adj5 analgesic$).tw. (5) 152 (antiinflamatory adj5 analgesic$).tw. (11) 153 (anti rheumatic adj5 non steroid$).tw. (66) 154 (anti rheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (10) 155 (antirheumatic adj5 non steroid$).tw. (183) 156 (antirheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (131) 157 (aspirin like adj5 agent$).tw. (13) 158 NSAID$.tw. (18352) 159 exp Diclofenac/ (5953) 160 dic?ofena$.tw. (7808) 161 diclophena$.tw. (61) 162 dichlofena$.tw. (9) 163 dichlophena$.tw. (2) 164 exp Ibuprofen/ (6728) 165 ibuprofen.tw. (9277)

	166 exp Indomethacin/ (28800) 167 indomet?acin$.tw. (34047) 168 m?loxicam.tw. (1286) 169 exp Naproxen/ (3375) 170 naproxen.tw. (4684) 171 celecoxib.tw. (4379) 172 exp Ketoprofen/ (2213) 173 ketoprofen.tw. (2882) 174 nimesulide.tw. (1397) 175 exp Aspirin/ (38521) 176 aspirin.tw. (37337) 177 (acetylsalicyl$ adj5 acid).tw. (7340) 178 (acetylosalicylic adj5 acid).tw. (26) 179 (acetosalicylic adj5 acid).tw. (13) 180 (acetyl$ adj5 salicyl$).tw. (1260) 181 ASA.tw. (17564) 182 exp Acetaminophen/ (14108) 183 acet?minophen$.tw. (10249) 184 (acetamino adj5 phenol).tw. (2) 185 acetylaminophenol.tw. (7) 186 acetamol.tw. (0) 187 paracetamol.tw. (8039) 188 exp Analgesics, Opioid/ (92284) 189 (narcotic adj5 analge$).tw. (2398) 190 opioid$.tw. (58119) 191 exp Arthroplasty, Replacement/ (31729) 192 (joint adj5 implatation$ adj5 prosthesis).tw. (0) 193 (replacement adj5 arthroplast$).tw. (943) 194 alloarthroplasty.tw. (126) 195 arthro$.tw. (94518) 196 hemiarthroplast$.tw. (1725) 197 (joint adj5 reconstruction).tw. (1373) 198 exp Arthroscopy/ (16348) 199 exp Osteotomy/ (25399) 200 osteotom$.tw. (22570) 201 (bone adj5 section).tw. (572) 202 synov$.tw. (40115) 203 (articular adj5 fusion).tw. (51) 204 (joint adj5 fusion).tw. (787) 205 exp Bone Marrow Transplantation/ (42383) 206 (bone adj5 marrow).tw. (168615) 207 exp Psychotherapy/ (150019) 208 psychotherap$.tw. (31404) 209 logotherap$.tw. (79) 210 exp Imagery/ (1171)

	211 imager$.tw. (12004) 212 (directed adj5 reverie).tw. (0) 213 exp Psychotherapy, Rational-Emotive/ (175) 214 exp Psychotherapy, Multiple/ (298) 215 exp Psychotherapy, Group/ (22856) 216 (group adj5 therap$).tw. (28363) 217 exp Psychotherapy, Brief/ (2766) 218 exp Cognitive Therapy/ (15897) 219 (cogniti$ adj5 therap$).tw. (13065) 220 abreaction.tw. (92) 221 catharsis.tw. (289) 222 transference.tw. (4137) 223 exp Recreation Therapy/ (34) 224 (recreation$ adj5 therap$).tw. (405) 225 exp Socioenvironmental Therapy/ (27854) 226 (therap$ adj5 socioenvironmental).tw. (4) 227 exp Physical Therapy Modalities/ (123187) 228 (physical adj5 therapy).tw. (12952) 229 (physical adj5 treatment).tw. (6782) 230 physiotherap$.tw. (15127) 231 (physio adj5 therapy).tw. (50) 232 exp Hydrotherapy/ (17224) 233 hydrotherap$.tw. (734) 234 (whirlpool adj5 bath$).tw. (67) 235 kneipp.tw. (68) 236 (water adj5 immersion).tw. (4094) 237 exp Occupational Therapy/ (9967) 238 (occupational adj5 therap$).tw. (9566) 239 ergotherapy.tw. (171) 240 exp Complementary Therapies/ (178008) 241 complementary.tw. (94011) 242 alternative.tw. (330397) 243 anthroposophy.tw. (25) 244 (eclecticism adj5 historica).tw. (0) 245 (diet adj5 fadsl).tw. (0) 246 (laughter adj5 therapy).tw. (31) 247 (mental adj5 healing).tw. (116) 248 (mind adj5 body).tw. (2839) 249 naturopathy.tw. (386) 250 orthomolecular.tw. (71) 251 polarity.tw. (30686) 252 radiesthesia.tw. (7) 253 reflexotherapy.tw. (387) 254 shamanism.tw. (104) 255 (spiritual adj5 therap$).tw. (299)

	256 (therap$ adj5 cults).tw. (3) 257 (therap$ adj5 touch).tw. (570) 258 exp Phytotherapy/ (29430) 259 (herb$ adj5 therap$).tw. (1580) 260 exp Homeopathy/ (4086) 261 hom?eopath$.tw. (4129) 262 homeotherapy.tw. (10) 263 exp Acupuncture Therapy/ (16276) 264 exp Acupuncture, Ear/ (251) 265 exp Acupuncture Analgesia/ (1042) 266 exp Acupuncture/ (1192) 267 acupuncture$.tw. (14451) 268 auriculotherapy.tw. (60) 269 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176 or 177 or 178 or 179 or 180 or 181 or 182 or 183 or 184 or 185 or 186 or 187 or 188 or 189 or 190 or 191 or 192 or 193 or 194 or 195 or 196 or 197 or 198 or 199 or 200 or 201 or 202 or 203 or 204 or 205 or 206 or 207 or 208 or 209 or 210 or 211 or 212 or 213 or 214 or 215 or 216 or 217 or 218 or 219 or 220 or 221 or 222 or 223 or 224 or 225 or 226 or 227 or 228 or 229 or 230 or 231 or 232 or 233 or 234 or 235 or 236 or 237 or 238 or 239 or 240 or 241 or 242 or 243 or 244 or 245 or 246 or 247 or 248 or 249 or 250 or 251 or 252 or 253 or 254 or 255 or 256 or 257 or 258 or 259 or 260 or 261 or 262 or 263 or 264 or 265 or 266 or 267 or 268 (3898312) 270 15 and 269 (9953) 271 limit 270 to (yr="2010 - 2013" and ("all infant (birth to 23

	months)" or "all child (0 to 18 years)") and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (118)
# de referencias identificadas	118
# de referencias sin duplicados	91 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	08/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 – 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Newborn, infant, preschool, school child, adolescent.
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13735) 2 (arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9868) 3 (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (266) 4 'polyarthritis'/exp (5267) 5 (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (712) 6 'enthesitis'/exp (1329) 7 (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (525) 8 (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (689) 9 (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (100) 10 'psoriatic arthritis'/exp (9905) 11 (arthr* NEAR/5 psoriatic):ab,ti (7509) 12 (arthr* NEAR/5 psoriasis):ab,ti (3407) 13 jia:ab,ti (3216) 14 chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10) 15 (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (23) 16 (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (668) 17 (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 (32548) 19 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1517576) 20 'antirheumatic agent'/exp (388798) 21 antirheumatic:ab,ti (6191) 22 (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2796) 23 antiarthritic:ab,ti (691)

	24 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6275) 25 (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11466) 26 dmard*:ab,ti (4601) 27 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp (4103) 28 (tnf NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor*:ab,ti (4331) 29 (tumor NEAR/5 necrosis):ab,ti AND (factor NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (2040) 30 (anti NEAR/5 tnf):ab,ti AND alpha:ab,ti (2356) 31 'immunosuppressive agent'/exp (538931) 32 immunosuppress*:ab,ti (131388) 33 (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (130) 34 immunodepressant:ab,ti (250) 35 (small NEAR/5 molecule*):ab,ti (47013) 36 'biological therapy'/exp (1063877) 37 (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13573) 38 biotherap*:ab,ti (2298) 39 (biologic* NEAR/5 response):ab,ti AND modifier*:ab,ti (2624) 40 (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (99) 41 'immunotherapy'/exp (122190) 42 immunotherap*:ab,ti (59343) 43 (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (62520) 44 (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (48524) 45 'organogold compound'/exp (386) 46 organogold:ab,ti (28) 47 'gold'/exp (30989) 48 gold:ab,ti (99416) 49 'auranofin'/exp (2477) 50 auranofin:ab,ti (1042) 51 'chlorambucil'/exp (16088) 52 chlor?ambucil (5) 53 chloraminophene:ab,ti (41) 54 chlorbutin:ab,ti (32) 55 ecloril:ab,ti (0) 56 'cyclophosphamide'/exp (162743) 57 'cyclophosphamide derivative'/exp (227) 58 cyclophospha*:ab,ti (50373) 59 cyclofosfamid*:ab,ti (64) 60 cytophospha*:ab,ti (6) 61 'salazosulfapyridine'/exp (18912) 62 sulphasalazin*:ab,ti (1530) 63 sulf?sal?zin* (3396) 64 salazosulf?pyridine (18958) 65 salazopyri*:ab,ti (387) 66 salicylazosulfapyridin*:ab,ti (195)

	67 (salazo NEAR/5 sulfapyridine):ab,ti (2) 68 (salazosulfa NEAR/5 pyridine):ab,ti (0) 69 (salicyl NEAR/5 sulfapridine):ab,ti (0) 70 'methotrexate'/exp (125803) 71 'methotrexate derivative'/exp (295) 72 meth?otrexat* (65) 73 metot?rexate (55) 74 methohexate:ab,ti (0) 75 amethopterin:ab,ti (385) 76 methylaminopterin*:ab,ti (9) 77 mtx:ab,ti (12401) 78 'azathioprine'/exp (70429) 79 'azathioprine derivative'/exp (45) 80 az?thiop?i* (72772) 81 mercaptopurine:ab,ti (4818) 82 'immunoglobulin'/exp (355511) 83 gamma*:ab,ti (146835) 84 'aurothiomalate'/exp (3186) 85 thiomal*:ab,ti (730) 86 aurothiomalate:ab,ti (568) 87 (gold NEAR/5 mercaptosuccin*):ab,ti (12) 88 'thalidomide'/exp (19868) 89 thalidomid*:ab,ti (8711) 90 'hydroxychloroquine'/exp (13375) 91 hydroxychlorochin*:ab,ti (9) 92 hydroc?loroquine (32) 93 oxychlorochin*:ab,ti (0) 94 'tofacitinib'/exp (667) 95 tofacitinib:ab,ti (181) 96 tasocitinib:ab,ti (36) 97 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester'/exp (31468) 98 (mycophenolate NEAR/5 mofetil):ab,ti (9415) 99 'leflunomide'/exp (6999) 100 leflunomide:ab,ti (2198) 101 'cyclosporin'/exp (61760) 102 c?closporin* (124857) 103 'recombinant tumor necrosis factor alpha'/exp (2514) 104 'etanercept'/exp (16823) 105 etanercept:ab,ti (6337) 106 (tnf* NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (468) 107 (tnt NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (5) 108 'monoclonal antibody'/exp (317652) 109 antibod*:ab,ti (795366) 110 'adalimumab'/exp (12901) 111 adalimumab:ab,ti (5420)

	112 'tocilizumab'/exp (2793) 113 tocilizumab:ab,ti (1377) 114 'denosumab'/exp (2749) 115 denosumab:ab,ti (1332) 116 'infliximab'/exp (26224) 117 infliximab:ab,ti (11186) 118 canakinumab:ab,ti (253) 119 'canakinumab'/exp (723) 120 'golimumab'/exp (1560) 121 golimumab:ab,ti (618) 122 'belimumab'/exp (910) 123 belimumab:ab,ti (302) 124 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8571) 125 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (3939) 126 (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (909) 127 (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3321) 128 (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 129 (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (41079) 130 anakinra:ab,ti (1208) 131 'hybrid protein'/exp (45455) 132 (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47733) 133 (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47976) 134 (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8758) 135 'rilonacept'/exp (450) 136 rilonacept:ab,ti (104) 137 'antibody conjugate'/exp (3171) 138 immunoconjugate*:ab,ti (1358) 139 radioimmunoconjugate*:ab,ti (530) 140 'abatacept'/exp (3471) 141 abatacept:ab,ti (1133) 142 'rituximab'/exp (34303) 143 rituximab:ab,ti (16595) 144 'immunoglobulin f (ab) fragment'/exp (7388) 145 immunoglobulin*:ab,ti (141304) 146 (fab NEAR/5 fragment*):ab,ti (6563) 147 'certolizumab pegol'/exp (2356) 148 certolizumab:ab,ti (865) 149 'corticosteroid'/exp (709468) 150 cortic*:ab,ti (371369) 151 (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (29846) 152 (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8761) 153 adrenocorticosteroid:ab,ti (161) 154 (adreno* NEAR/5 hormone*):ab,ti (11335) 155 'glucocorticoid'/exp (540482)

	156 gl?cocort* (7449340) 157 'prednisone'/exp (129380) 158 predniso*:ab,ti (54094) 159 'methylprednisolone'/exp (64724) 160 methylpredniso*:ab,ti (15854) 161 'drug pulse therapy'/exp (3770) 162 (pulse NEAR/5 therap*):ab,ti AND drug:ab,ti (394) 163 'triamcinolone acetonide'/exp (11730) 164 'triamcinolone'/exp (11165) 165 triamcinol*:ab,ti (7142) 166 'betamethasone'/exp (13898) 167 betamethaso*:ab,ti (5229) 168 betametasone:ab,ti (205) 169 betamethazone:ab,ti (43) 170 (beta NEAR/5 methason*):ab,ti (88) 171 betadexamethasone:ab,ti (0) 172 flubenisolone:ab,ti (0) 173 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp (429464) 174 ('anti inflammatory' NEAR/5 agent*):ab,ti AND (non NEAR/5 steroid*):ab,ti (2193) 175 ('anti inflamatory' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (43) 176 ('anti inflamatory' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (29) 177 (antiinflamatory NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (37) 178 (antiinflamatory NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (29) 179 ('anti inflamatory' NEAR/5 analgesic*):ab,ti (16) 180 (antiinflamatory NEAR/5 analgesic*):ab,ti (22) 181 ('anti rheumatic' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (89) 182 ('anti rheumatic' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (15) 183 (antirheumatic NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (341) 184 (antirheumatic NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (276) 185 ('aspirin like' NEAR/5 agent*):ab,ti (14) 186 nsaid*:ab,ti (25698) 187 'diclofenac'/exp (28202) 188 diclofena*:ab,ti (11115) 189 dicrofena*:ab,ti (18) 190 diclophena*:ab,ti (127) 191 dichlofena*:ab,ti (23) 192 dichlophena*:ab,ti (3) 193 'ibuprofen'/exp (35427) 194 ibuprofen:ab,ti (12202) 195 'indometacin'/exp (71092) 196 indomethacin*:ab,ti (38949)

	197 indometacin*:ab,ti (2196) 198 'meloxicam'/exp (4053) 199 meloxicam:ab,ti (1681) 200 miloxicam:ab,ti (2) 201 'naproxen'/exp (20996) 202 naproxen:ab,ti (6296) 203 'celecoxib'/exp (15138) 204 celecoxib:ab,ti (5280) 205 'ketoprofen'/exp (10377) 206 ketoprofen:ab,ti (4051) 207 'nimesulide'/exp (3801) 208 nimesulide:ab,ti (1912) 209 'acetylsalicylic acid'/exp (154669) 210 aspirin:ab,ti (49401) 211 (acetylsalicyl* NEAR/5 acid):ab,ti (10244) 212 (acetylosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (50) 213 (acetosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (25) 214 (acetyl* NEAR/5 salicyl*):ab,ti (1772) 215 asa:ab,ti (27165) 216 'paracetamol'/exp (60930) 217 acetaminophen*:ab,ti (12846) 218 acetominophen*:ab,ti (79) 219 (acetamino NEAR/5 phenol):ab,ti (1) 220 acetylaminophenol:ab,ti (10) 221 acetamol:ab,ti (0) 222 paracetamol:ab,ti (12066) 223 'narcotic analgesic agent'/exp (243388) 224 (narcotic NEAR/5 analge*):ab,ti (3186) 225 opioid*:ab,ti (69192) 226 'arthroplasty'/exp (46780) 227 (joint NEAR/5 implatation*):ab,ti AND prosthesis:ab,ti (1) 228 (replacement NEAR/5 arthroplast*):ab,ti (1133) 229 alloarthroplasty:ab,ti (195) 230 arthro*:ab,ti (111371) 231 hemiarthroplast*:ab,ti (1936) 232 (joint NEAR/5 reconstruction):ab,ti (1606) 233 'arthroscopy'/exp (19310) 234 'ankle arthroscopy'/exp (239) 235 'elbow arthroscopy'/exp (123) 236 'hip arthroscopy'/exp (639) 237 'knee arthroscopy'/exp (4394) 238 'shoulder arthroscopy'/exp (819) 239 'wrist arthroscopy'/exp (187) 240 'arthroscopy sheath'/exp (0) 241 'osteotomy'/exp (31277)

	242 osteotom*:ab,ti (25755) 243 (bone NEAR/5 section):ab,ti (689) 244 'synovectomy'/exp (3240) 245 synov*:ab,ti (49009) 246 'arthrodesis'/exp (28881) 247 (articular NEAR/5 fusion):ab,ti (60) 248 (joint NEAR/5 fusion):ab,ti (871) 249 'bone marrow transplantation'/exp (55096) 250 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (203492) 251 'psychotherapy'/exp (184910) 252 psychotherap*:ab,ti (48455) 253 logotherap*:ab,ti (128) 254 imager*:ab,ti (17027) 255 (directed NEAR/5 reverie):ab,ti (0) 256 'group therapy'/exp (17688) 257 (group NEAR/5 therap*):ab,ti (40079) 258 'cognitive therapy'/exp (31062) 259 (cogniti* NEAR/5 therap*):ab,ti (17806) 260 abreaction:ab,ti (148) 261 catharsis:ab,ti (378) 262 transference:ab,ti (5857) 263 'recreational therapy'/exp (203) 264 (recreation* NEAR/5 therap*):ab,ti (544) 265 (therap* NEAR/5 socioenvironmental):ab,ti (4) 266 'physiotherapy'/exp (53663) 267 (physical NEAR/5 therapy):ab,ti (17815) 268 (physical NEAR/5 treatment):ab,ti (9398) 269 physiotherap*:ab,ti (24011) 270 (physio NEAR/5 therapy):ab,ti (82) 271 'hydrotherapy'/exp (3518) 272 hydrotherap*:ab,ti (1087) 273 (whirlpool NEAR/5 bath*):ab,ti (82) 274 kneipp:ab,ti (158) 275 (water NEAR/5 immersion):ab,ti (4610) 276 'occupational therapy'/exp (16755) 277 (occupational NEAR/5 therap*):ab,ti (13815) 278 ergotherapy:ab,ti (424) 279 'alternative medicine'/exp (32830) 280 complementary:ab,ti (102621) 281 alternative:ab,ti (381771) 282 anthroposophy:ab,ti (48) 283 (eclecticism NEAR/5 historica):ab,ti (0) 284 (diet NEAR/5 fadsl):ab,ti (0) 285 (laughter NEAR/5 therapy):ab,ti (37) 286 (mental NEAR/5 healing):ab,ti (128)

	287 (mind NEAR/5 body):ab,ti (3725) 288 naturopathy:ab,ti (505) 289 orthomolecular:ab,ti (227) 290 polarity:ab,ti (31595) 291 radiesthesia:ab,ti (6) 292 reflexotherapy:ab,ti (417) 293 shamanism:ab,ti (126) 294 (spiritual NEAR/5 therap*):ab,ti (406) 295 (therap* NEAR/5 cults):ab,ti (6) 296 (therap* NEAR/5 touch):ab,ti (692) 297 'phytotherapy'/exp (14464) 298 (herb* NEAR/5 therap*):ab,ti (2164) 299 'homeopathy'/exp (8437) 300 hom?eopath* (1552) 301 homeotherapy:ab,ti (13) 302 'acupuncture'/exp (30876) 303 'acupuncture analgesia'/exp (1258) 304 acupuncture*:ab,ti (20397) 305 auriculotherapy:ab,ti (112) 306 #19OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR

	#181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224 OR #225 OR #226 OR #227 OR #228 OR #229 OR #230 OR #231 OR #232 OR #233 OR #234 OR #235 OR #236 OR #237 OR #238 OR #239 OR #240 OR #241 OR #242 OR #243 OR #244 OR #245 OR #246 OR #247 OR #248 OR #249 OR #250 OR #251 OR #252 OR #253 OR #254 OR #255 OR #256 OR #257 OR #258 OR #259 OR #260 OR #261 OR #262 OR #263 OR #264 OR #265 OR #266 OR #267 OR #268 OR #269 OR #270 OR #271 OR #272 OR #273 OR #274 OR #275 OR #276 OR #277 OR #278 OR #279 OR #280 OR #281 OR #282 OR #283 OR #284 OR #285 OR #286 OR #287 OR #288 OR #289 OR #290 OR #291 OR #292 OR #293 OR #294 OR #295 OR #296 OR #297 OR #298 OR #299 OR #300 OR #301 OR #302 OR #303 OR #304 OR #305 (10311742) 307 #18 AND #306 (24216) 308 #18 AND #306 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (51)
# de referencias identificadas	51
# de referencias sin duplicados	51 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010–2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile Rheumatoid] explode all trees (185) 2 (arthr* near/5 juvenil*):ti,ab (230) 3 (arthriti* near/5 oligoarticular):ti,ab (4)

	4 (arthriti* near/5 polyarticular):ti,ab (37) 5 (arthriti* near/5 enthesitis):ti,ab (4) 6 (arthriti* near/5 undifferentiated):ti,ab (16) 7 (juvenil* near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 8 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees (159) 9 (arthri* near/5 psoria*):ti,ab (227) 10 JIA:ti,ab (75) 11 (chauffard* near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 12 (chauffard* near/5 syndrome):ti,ab (0) 13 (polyart* near/5 juvenil*):ti,ab (35) 14 (polyart* near/5 progressive near/5 splenoadenomegalic):ti,ab (0) #15 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (518) 15 MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees (6625) 16 antirheumatic:ti,ab (461) 17 (anti near/5 rheumatic):ti,ab (152) 18 antiarthritic:ti,ab (27) 19 (disease near/5 modifying):ti,ab (775) 20 DMARD*:ti,ab (242) 21 (TNF near/5 alpha near/5 inhibitor*):ti,ab (43) 22 (tumor near/5 necrosis near/5 factor near/5 alpha near/5 inhibitor):ti,ab (46) 23 (anti near/5 TNF near/5 alpha):ti,ab (98) 24 MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees (3986) 25 (immunosuppress*):ti,ab (3380) 26 (immun* near/5 supress*):ti,ab (1) 27 immunodepressant:ti,ab (5) 28 (small near/5 molecule*):ti,ab (152) 29 MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees (9849) 30 (biologic* near/5 therap*):ti,ab (255) 31 biotherap*:ti,ab (43) 32 (biologic* near/5 response near/5 modifier*):ti,ab (140) 33 (brm near/5 therap*):ti,ab (6) 34 immunotherap*:ti,ab (2970) 35 (immun* near/5 therap*):ti,ab (4808) 36 (immun* near/5 treatment):ti,ab (2191) 37 MeSH descriptor: [Organogold Compounds] explode all trees (171)

	38 organogold:ti,ab (0) 39 MeSH descriptor: [Gold] explode all trees (127) 40 gold:ti,ab (2022) 41 MeSH descriptor: [Auranofin] explode all trees (92) 42 auranofin:ti,ab (132) 43 MeSH descriptor: [Chlorambucil] explode all trees (219) 44 chlor?ambucil:ti,ab (1) 45 chloraminophene:ti,ab (1) 46 chlorbutin:ti,ab (1) 47 ecloril:ti,ab (0) 48 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3779) 49 cyclophospha*:ti,ab (4920) 50 cyclofosfamid*:ti,ab (1) 51 cytophospha*:ti,ab (0) 52 MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees (363) 53 sulphasalazin*:ti,ab (208) 54 sulf?sal?zin*:ti,ab (294) 55 salazosulf?pyridine:ti,ab (17) 56 salazopyri*:ti,ab (34) 57 salicylazosulfapyridin*:ti,ab (11) 58 (salazo near/5 sulfapyridine):ti,ab (1) 59 (salazosulfa near/5 pyridine):ti,ab (0) 60 (salicyl near/5 sulfapridine):ti,ab (0) 61 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2684) 62 meth?otrexat*:ti,ab (3) 63 metot?rexate:ti,ab (1) 64 methohexate:ti,ab (0) 65 amethopterin:ti,ab (2) 66 methylaminopterin*:ti,ab (0) 67 mtx:ti,ab (990) 68 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1023) 69 az?thiop?i*:ti,ab (1288) 70 mercaptopurine:ti,ab (255) 71 MeSH descriptor: [gamma-Globulins] explode all trees (157) 72 gamma*:ti,ab (4624) 73 MeSH descriptor: [Gold Sodium Thiomalate] explode all trees (92) 74 (thiomal*):ti,ab (53) 75 aurothiomalate:ti,ab (43)

	76 (gold near/5 mercaptosuccin*):ti,ab (0) 77 MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees (291) 78 thalidomid*:ti,ab (480) 79 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees (132) 80 hydroxychlorochin*:ti,ab (1) 81 hydroc?loroquine:ti,ab (2) 82 oxychlorochin*:ti,ab (0) 83 tofacitinib:ti,ab (17) 84 tasocitinib:ti,ab (8) 85 (mycophenolate near/5 mofetil):ti,ab (1157) 86 leflunomide:ti,ab (123) 87 MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2113) 88 c?closporin*:ti,ab (3892) 89 etanercept:ti,ab (458) 90 (tnf* near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (23) 91 (tnt near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (0) 92 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees (1550) 93 antibod*:ti,ab (10325) 94 adalimumab:ti,ab (276) 95 tocilizumab:ti,ab (47) 96 denosumab:ti,ab (97) 97 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (4388) 98 infliximab:ti,ab (550) 99 canakinumab:ti,ab (20) 100 golimumab:ti,ab (49) 101 belimumab:ti,ab (14) 102 MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees (152) 103 (interleukin* near/5 inhibitor):ti,ab (39) 104 (interleukin* near/5 antagonist):ti,ab (171) 105 (interleukin* near/5 blocker):ti,ab (4) 106 (il* near/5 inhibitor):ti,ab (71) 107 anakinra:ti,ab (46) 108 MeSH descriptor: [Recombinant Fusion Proteins] explode all trees (418) 109 (protein* near/5 recombinant):ti,ab (324) 110 (protein* near/5 fusion):ti,ab (169) 111 (protein* near/5 hybrid*):ti,ab (19) 112 rilonacept:ti,ab (12) 113 MeSH descriptor: [Immunoconjugates] explode all

	trees (132) 114 immunoconjugate*:ti,ab (26) 115 radioimmunoconjugate*:ti,ab (3) 116 abatacept:ti,ab (84) 117 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived] explode all trees (502) 118 rituximab:ti,ab (690) 119 MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fab Fragments] explode all trees (558) 120 immunoglobulin*:ti,ab (2768) 121 (fab near/5 fragment*):ti,ab (45) 122 certolizumab:ti,ab (48) 123 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees (10673) 124 cortic*:ti,ab (11610) 125 (adren* near/5 cort*):ti,ab (970) 126 (adren* near/5 steroid*):ti,ab (155) 127 adrenocorticosteroid:ti,ab (11) 128 (adreno* near/5 hormone*):ti,ab (641) 129 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (3170) 130 gl?cocort*:ti,ab (1994) 131 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2720) 132 predniso*:ti,ab (5726) 133 MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (1551) 134 methylpredniso*:ti,ab (1692) 135 MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees (93) 136 (pulse near/5 therap* near/5 drug):ti,ab (7) 137 MeSH descriptor: [Triamcinolone Acetonide] explode all trees (559) 138 MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees (744) 139 triamcinol*:ti,ab (1068) 140 MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees (981) 141 betamet?a?o*:ti,ab (1093) 142 (beta near/5 methason*):ti,ab (26) 143 betadexamethasone:ti,ab (0) 144 flubenisolone:ti,ab (0) 145 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees (6100) 146 ("anti inflamatory" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab

	(5) 147 ("anti inflamatory" near/5 nonsteroid*):ti,ab (5) 148 (antiinflamatory near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 149 (antiinflamatory near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (2) 150 ("anti inflamatory" near/5 analgesic*):ti,ab (2) 151 (antiinflamatory near/5 analgesic*):ti,ab (1) 152 ("anti rheumatic" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (16) 153 ("anti rheumatic" near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 154 (antirheumatic near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (19) 155 (antirheumatic near/5 nonsteroid*):ti,ab (21) 156 ("aspirin like" near/5 agent*):ti,ab (3) 157 NSAID*:ti,ab (2164) 158 MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees (1311) 159 dic?ofena*:ti,ab (2298) 160 diclophena*:ti,ab (25) 161 dichlofena*:ti,ab (7) 162 dichlophena*:ti,ab (1) 163 MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees (1121) 164 ibuprofen:ti,ab (1948) 165 MeSH descriptor: [Indomethacin] explode all trees (1973) 166 indomet?acin*:ti,ab (2184) 167 m?loxicam:ti,ab (185) 168 MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees (803) 169 naproxen:ti,ab (1312) 170 celecoxib:ti,ab (581) 171 MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees (376) 172 ketoprofen:ti,ab (656) 173 nimesulide:ti,ab (270) 174 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees (649) 175 aspirin:ti,ab (5903) 176 (acetylsalicyl* near/5 acid):ti,ab (1120) 177 (acetylosalicylic near/5 acid):ti,ab (1) 178 (acetosalicylic near/5 acid):ti,ab (3) 179 (acetyl* near/5 salicyl*):ti,ab (161) 180 ASA:ti,ab (6275) 181 MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees (1728) 182 acet?minophen*:ti,ab (1532) 183 (acetamino near/5 phenol):ti,ab (0) 184 acetylaminophenol:ti,ab (0)

	185 acetamol:ti,ab (0) 186 paracetamol:ti,ab (1664) 187 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees (4766) 188 (narcotic near/5 analge*):ti,ab (342) 189 opioid*:ti,ab (5800) 190 MeSH descriptor: [Arthroplasty, Replacement] explode all trees (2699) 191 (joint near/5 implatation* near/5 prosthesis):ti,ab (0) 192 (replacement near/5 arthroplast*):ti,ab (68) 193 alloarthroplasty:ti,ab (10) 194 arthro*:ti,ab (5387) 195 hemiarthroplast*:ti,ab (166) 196 (joint near/5 reconstruction):ti,ab (37) 197 MeSH descriptor: [Arthroscopy] explode all trees (1018) 198 MeSH descriptor: [Osteotomy] explode all trees (410) 199 osteotom*:ti,ab (566) 200 (bone near/5 section):ti,ab (30) 201 synov*:ti,ab (595) 202 (articular near/5 fusion):ti,ab (0) 203 (joint near/5 fusion):ti,ab (16) 204 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1311) 205 (bone near/5 marrow):ti,ab (3585) 206 MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees (13836) 207 psychotherap*:ti,ab (2739) 208 logotherap*:ti,ab (5) 209 MeSH descriptor: [Imagery (Psychotherapy)] explode all trees (248) 210 imager*:ti,ab (952) 211 (directed near/5 reverie):ti,ab (0) 212 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Rational-Emotive] explode all trees (22) 213 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Multiple] explode all trees (10) 214 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Group] explode all trees (2206) 215 (group near/5 therap*):ti,ab (12317) 216 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Brief] explode all trees (610) 217 MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] explode all trees (4264)

	218 (cogniti* near/5 therap*):ti,ab (4915) 219 abreaction:ti,ab (3) 220 catharsis:ti,ab (27) 221 transference:ti,ab (64) 222 MeSH descriptor: [Recreation Therapy] explode all trees (5) 223 (recreation* near/5 therap*):ti,ab (35) 224 MeSH descriptor: [Socioenvironmental Therapy] explode all trees (2406) 225 (therap* near/5 socioenvironmental):ti,ab (0) 226 MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees (13542) 227 (physical near/5 therapy):ti,ab (1674) 228 (physical near/5 treatment):ti,ab (908) 229 physiotherap*:ti,ab (2760) 230 (physio near/5 therapy):ti,ab (4) 231 MeSH descriptor: [Hydrotherapy] explode all trees (1164) 232 hydrotherap*:ti,ab (93) 233 (whirlpool near/5 bath*):ti,ab (9) 234 kneipp:ti,ab (12) 235 (water near/5 immersion):ti,ab (286) 236 MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees (483) 237 (occupational near/5 therap*):ti,ab (694) 238 ergotherapy:ti,ab (7) 239 MeSH descriptor: [Complementary Therapies] explode all trees (12512) 240 complementary:ti,ab (1860) 241 alternative:ti,ab (16987) 242 anthroposophy:ti,ab (2) 243 (eclecticism near/5 historica):ti,ab (0) 244 (diet near/5 fadsl):ti,ab (0) 245 (laughter near/5 therapy):ti,ab (9) 246 (mental near/5 healing):ti,ab (5) 247 (mind near/5 body):ti,ab (143) 248 naturopathy:ti,ab (12) 249 orthomolecular:ti,ab (6) 250 polarity:ti,ab (127) 251 radiesthesia:ti,ab (0) 252 reflexotherapy:ti,ab (26) 253 shamanism:ti,ab (1) 254 (spiritual near/5 therap*):ti,ab (17) 255 (therap* near/5 cults):ti,ab (0) 256 (therap* near/5 touch):ti,ab (120)

	257 MeSH descriptor: [Phytotherapy] explode all trees (2975) 258 (herb* near/5 therap*):ti,ab (422) 259 MeSH descriptor: [Homeopathy] explode all trees (212) 260 hom?eopath*:ti,ab (136) 261 homeotherapy:ti,ab (3) 262 MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] explode all trees (2739) 263 MeSH descriptor: [Acupuncture, Ear] explode all trees (101) 264 MeSH descriptor: [Acupuncture Analgesia] explode all trees (232) 265 MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees (134) 266 acupuncture*:ti,ab (5292) 267 auriculotherapy:ti,ab (18) 268 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133 or #134 or #135 or #136 or #137 or #138 or #139 or #140 or #141 or #142 or #143 or #144 or #145 or #146 or #147 or #148 or #149 or #150 or #151 or #152 or #153 or #154 or #155 or #156 or #157 or #158 or #159 or #160 or #161 or #162 or #163 or #164 or #165 or #166 or #167 or #168 or #169 or #170 or #171 or #172 or #173 or #174 or #175 or #176 or #177 or #178 or #179 or #180 or #181 or #182 or #183 or #184 or #185 or #186 or #187 or #188 or #189 or #190 or #191 or #192 or #193 or #194 or #195 or

	#196 or #197 or #198 or #199 or #200 or #201 or #202 or #203 or #204 or #205 or #206 or #207 or #208 or #209 or #210 or #211 or #212 or #213 or #214 or #215 or #216 or #217 or #218 or #219 or #220 or #221 or #222 or #223 or #224 or #225 or #226 or #227 or #228 or #229 or #230 or #231 or #232 or #233 or #234 or #235 or #236 or #237 or #238 or #239 or #240 or #241 or #242 or #243 or #244 or #245 or #246 or #247 or #248 or #249 or #250 or #251 or #252 or #253 or #254 or #255 or #256 or #257 or #258 or #259 or #260 or #261 or #262 or #263 or #264 or #265 or #266 or #267 or #268 (173561) 269 #15 and #269 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (20)
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	09/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Revisión Manual en el Repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil? – Segunda Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations

	▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	07/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: All Child
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8412) 2 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7584) 3 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 4 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (561) 5 (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (313) 6 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (446) 7 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (50) 8 exp Arthritis, Psoriatic/ (3782) 9 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (6118) 10 JIA.tw. (2034) 11 (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 12 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 13 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (503) 14 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (17757) 16 exp Antirheumatic Agents/ (338495) 17 antirheumatic.tw. (4658) 18 (anti adj5 rheumatic).tw. (1988) 19 antiarthritic.tw. (537) 20 (disease adj5 modifying).tw. (8865) 21 DMARD$.tw. (2518) 22 exp Immunosuppressive Agents/ (263898) 23 immunosuppress$.tw. (109163) 24 (immun$ adj5 supress$).tw. (24) 25 immunodepressant.tw. (133) 26 exp Biological Therapy/ (347405) 27 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10507) 28 biotherap$.tw. (1780) 29 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2292) 30 (brm adj5 therap$).tw. (58) 31 immunotherap$.tw. (47863) 32 (immun$ adj5 therap$).tw. (49915) 33 (immun$ adj5 treatment).tw. (39039) 34 exp Thalidomide/ (6902)

	35 thalidomid$.tw. (6448) 36 exp Cyclosporine/ (28034) 37 c?closporin$.tw. (46688) 38 exp Antibodies, Monoclonal/ (198941) 39 antibod$.tw. (720706) 40 canakinumab.tw. (131) 41 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4169) 42 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (873) 43 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3082) 44 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (52) 45 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3312) 46 exp Recombinant Fusion Proteins/ (90061) 47 (protein$ adj5 recombinant).tw. (47206) 48 (protein$ adj5 fusion).tw. (48808) 49 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (9035) 50 rilonacept.tw. (72) 51 exp Adrenal Cortex Hormones/ (341773) 52 cortic$.tw. (319135) 53 (adren$ adj5 cort$).tw. (26796) 54 (adren$ adj5 steroid$).tw. (7754) 55 adrenocorticosteroid.tw. (136) 56 (adreno$ adj5 hormone$).tw. (10594) 57 exp Glucocorticoids/ (165929) 58 gl?cocort$.tw. (56034) 59 exp Prednisone/ (35215) 60 predniso$.tw. (41942) 61 exp Methylprednisolone/ (16772) 62 methylpredniso$.tw. (12395) 63 exp Pulse Therapy, Drug/ (1293) 64 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (32) 65 exp Arthroplasty, Replacement/ (32350) 66 (joint adj5 implatation$ adj5 prosthesis).tw. (0) 67 (replacement adj5 arthroplast$).tw. (951) 68 alloarthroplasty.tw. (126) 69 arthro$.tw. (95915) 70 hemiarthroplast$.tw. (1769) 71 (joint adj5 reconstruction).tw. (1401) 72 exp Arthroscopy/ (16570) 73 exp Osteotomy/ (25585) 74 osteotom$.tw. (22875) 75 (bone adj5 section).tw. (577) 76 synov$.tw. (40387) 77 (articular adj5 fusion).tw. (51) 78 (joint adj5 fusion).tw. (804) 79 exp Bone Marrow Transplantation/ (42557)

	80 (bone adj5 marrow).tw. (170032) 81 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 (2541920) 82 15 and 81 (9116) 83 limit 82 to ("all child (0 to 18 years)" and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)") (203)
# de referencias identificadas	203
# de referencias sin duplicados	171 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	18/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Newborn, Infant, Preschool, School, Child, Adolescent
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13518) 2 (arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9720) 3 (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (261) 4 'polyarthritis'/exp (5323) 5 (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (708) 6 'enthesitis'/exp (1353) 7 (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (525) 8 (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (670) 9 (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (99) 10 'psoriatic arthritis'/exp (9935) 11 (arthr* NEAR/5 psoria*):ab,ti (9034) 12 jia:ab,ti (3238) 13 chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10) 14 (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (22) 15 (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (654) 16 (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 17 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR

	#16 (32277) 18 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1508269) 19 'antirheumatic agent'/exp (389373) 20 antirheumatic:ab,ti (5959) 21 (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2738) 22 antiarthritic:ab,ti (680) 23 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6407) 24 (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11398) 25 dmard*:ab,ti (4571) 26 'immunosuppressive agent'/exp (538095) 27 immunosuppress*:ab,ti (130518) 28 (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (112) 29 immunodepressant:ab,ti (218) 30 'biological therapy'/exp (1061250) 31 (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13524) 32 biotherap*:ab,ti (2284) 33 (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (97) 34 'immunotherapy'/exp(122360) 35 immunotherap*:ab,ti (58748) 36 (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (62016) 37 (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (47889) 38 'thalidomide'/exp (19965) 39 thalidomid*:ab,ti (8661) 40 'cyclosporin'/exp (62000) 41 c?closporin* (20184307) 42 'monoclonal antibody'/exp (318243) 43 antibod*:ab,ti (783270) 44 canakinumab:ab,ti (254) 45 'canakinumab'/exp (759) 46 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8553) 47 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (4038) 48 (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (903) 49 (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3291) 50 (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 51 (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (40865) 52 'hybrid protein'/exp (44255) 53 (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47346) 54 (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47414) 55 (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8616) 56 'rilonacept'/exp (468) 57 rilonacept:ab,ti (103) 58 'corticosteroid'/exp (704202) 59 cortic*:ab,ti (364841)

	60 (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (28921) 61 (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8569) 62 adrenocorticosteroid:ab,ti (157) 63 (adren* NEAR/5 hormone*):ab,ti (16512) 64 'glucocorticoid'/exp (537364) 65 gl?cocort* (7311766) 66 'prednisone'/exp (129336) 67 predniso*:ab,ti (53500) 68 'methylprednisolone'/exp (64978) 69 methylpredniso*:ab,ti (15787) 70 'drug pulse therapy'/exp (3810) 71 (pulse NEAR/5 therap*):ab,ti AND drug:ab,ti (389) 72 'arthroplasty'/exp (46279) 73 (joint NEAR/5 implatation*):ab,ti AND prosthesis:ab,ti (1) 74 (replacement NEAR/5 arthroplast*):ab,ti (1105) 75 alloarthroplasty:ab,ti (179) 76 arthro*:ab,ti (109278) 77 hemiarthroplast*:ab,ti (1913) 78 (joint NEAR/5 reconstruction):ab,ti (1594) 79 'arthroscopy'/exp (19391) 80 'ankle arthroscopy'/exp (250) 81 'elbow arthroscopy'/exp (126) 82 'hip arthroscopy'/exp (676) 83 'knee arthroscopy'/exp (4442) 84 'shoulder arthroscopy'/exp (857) 85 'wrist arthroscopy'/exp (197) 86 'arthroscopy sheath'/exp (0) 87 'osteotomy'/exp (30641) 88 osteotom*:ab,ti (25209) 89 (bone NEAR/5 section):ab,ti (690) 90 'synovectomy'/exp (3273) 91 synov*:ab,ti (47814) 92 'arthrodesis'/exp (28401) 93 (articular NEAR/5 fusion):ab,ti (60) 94 (joint NEAR/5 fusion):ab,ti (870) 95 'bone marrow transplantation'/exp (54307) 96 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (201016) 97 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73

	OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 (21407762) 98 #17 AND #97 (30603) 99 #17 AND #97 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (224)
# de referencias identificadas	224
# de referencias sin duplicados	193 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	21/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ab:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(aij)) OR (ab:(aij)) OR (ti:(chauffard)) OR (ab:(chauffard)) OR (ti:(oligoarticular)) OR (ab:(oligoarticular)) OR (ti:(poliarticular)) OR (ab:(poliarticular)) OR (ti:(entesitis)) OR (ab:(entesitis)) OR (ti:(artritis indiferenciada)) OR (ab:(artritis indiferenciada)) OR (ti:(artritis idiopática juvenil)) OR (ab:(artritis idiopática juvenil)) OR (mh:(artritis psoriásica)) OR (ti:(artritis psoriásica)) OR (ab:(artritis psoriásica)) AND db:("LILACS") AND clinical_aspect:("therapy")
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20 (ver archivos de Excel y EndNote)

Pregunta 5: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el manejo del dolor en los pacientes con AIJ?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations

	▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	07-07-13
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8311) 2 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7423) 3 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (197) 4 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (551) 5 (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (299) 6 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (434) 7 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (48) 8 exp Arthritis, Psoriatic/ (3673) 9 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (5903) 10 JIA.tw. (1937) 11 (chauffard$ adj5 sti?l$ adj5 disease).tw. (8) 12 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 13 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (496) 14 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (17341) 16 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (158413) 17 (anti inflamatory adj5 non steroid$).tw. (15) 18 (anti inflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 19 (antiinflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 20 (antiinflamatory adj5 non steroid$).tw. (5) 21 (anti inflamatory adj5 analgesic$).tw. (5) 22 (antiinflamatory adj5 analgesic$).tw. (11) 23 (anti rheumatic adj5 non steroid$).tw. (65) 24 (anti rheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (10) 25 (antirheumatic adj5 non steroid$).tw. (183) 26 (antirheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (130) 27 (aspirin like adj5 agent$).tw. (13) 28 NSAID$.tw. (17951) 29 exp Diclofenac/ (5886) 30 dic?ofena$.tw. (7648) 31 diclophena$.tw. (60) 32 dichlofena$.tw. (9) 33 dichlophena$.tw. (2) 34 exp Ibuprofen/ (6631) 35 ibuprofen.tw. (9116) 36 exp Indomethacin/ (28662) 37 indomet?acin$.tw. (33853) 38 m?loxicam.tw. (1253) 39 exp Naproxen/ (3336)

	40 naproxen.tw. (4598) 41 celecoxib.tw. (4291) 42 exp Ketoprofen/ (2197) 43 ketoprofen.tw. (2852) 44 nimesulide.tw. (1381) 45 exp Aspirin/ (38199) 46 aspirin.tw. (36783) 47 (acetylsalicyl$ adj5 acid).tw. (7271) 48 (acetylosalicylic adj5 acid).tw. (26) 49 (acetosalicylic adj5 acid).tw. (13) 50 (acetyl$ adj5 salicyl$).tw. (1250) 51 ASA.tw. (17270) 52 exp Tolmetin/ (1291) 53 tolmetin$.tw. (396) 54 exp Capsaicin/ (9057) 55 capsaicin$.tw. (11391) 56 exp Acetaminophen/ (13898) 57 acet?minophen$.tw. (10057) 58 (acetamino adj5 phenol).tw. (2) 59 acetylaminophenol.tw. (7) 60 acetamol.tw. (0) 61 paracetamol.tw. (7855) 62 exp Analgesics, Opioid/ (91379) 63 (narcotic adj5 analge$).tw. (2384) 64 opioid$.tw. (57131) 65 exp Physical Therapy Modalities/ (121405) 66 (physical adj5 therapy).tw. (12702) 67 (physical adj5 treatment).tw. (6611) 68 physiotherap$.tw. (14741) 69 (physio adj5 therapy).tw. (49) 70 exp Occupational Therapy/ (9900) 71 (occupational adj5 therap$).tw. (8830) 72 ergotherapy.tw. (171) 73 traumeel.tw. (40) 74 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 (492295) 75 15 and 74 (1659) 76 limit 75 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (73)
# de referencias identificadas	73
# de referencias sin duplicados	34 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	08/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 - 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13636) 2. (arthr* NEAR/5 juvenil):ab,ti (49) 3. (arthr* NEAR/5 juvenile):ab,ti (9767) 4. (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (264) 5. 'polyarthritis'/exp (5228) 6. (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (710) 7. 'enthesitis'/exp (1294) 8. (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (511) 9. (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (682) 10. (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (100) 11. 'psoriatic arthritis'/exp (9733) 12. (arthr* NEAR/5 psoriatic):ab,ti (7402) 13. (arthr* NEAR/5 psoriasis):ab,ti (3333) 14. jia:ab,ti (3164) 15. chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10) 16. (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (23) 17. (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (668) 18. (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 19. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 (32196) 20. 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp (425144) 21. ('anti inflammatory' NEAR/5 agent*):ab,ti AND (non NEAR/5 steroid*):ab,ti (2174) 22. ('anti inflamatory' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (42) 23. ('anti inflamatory' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (29) 24. (antiinflamatory NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (37) 25. (antiinflamatory NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (28) 26. ('anti inflamatory' NEAR/5 analgesic*):ab,ti (15) 27. (antiinflamatory NEAR/5 analgesic*):ab,ti (22) 28. ('anti rheumatic' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (89) 29. ('anti rheumatic' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (15) 30. (antirheumatic NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (338) 31. (antirheumatic NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (276) 32. ('aspirin like' NEAR/5 agent*):ab,ti (14) 33. nsaid*:ab,ti (25234) 34. 'diclofenac'/exp (27875)

	35. diclofena*:ab,ti (10977) 36. dicrofena*:ab,ti (18) 37. diclophena*:ab,ti (125) 38. dichlofena*:ab,ti (22) 39. dichlophena*:ab,ti (3) 40. 'ibuprofen'/exp (35051) 41. ibuprofen:ab,ti (12067) 42. 'indometacin'/exp (70709) 43. indomethacin*:ab,ti (38723) 44. indometacin*:ab,ti (2184) 45. 'meloxicam'/exp (3996) 46. meloxicam:ab,ti (1658) 47. miloxicam:ab,ti (2) 48. 'naproxen'/exp (20846) 49. naproxen:ab,ti (6252) 50. 'celecoxib'/exp (14933) 51. celecoxib:ab,ti (5192) 52. 'ketoprofen'/exp (10306) 53. ketoprofen:ab,ti (4020) 54. 'nimesulide'/exp (3763) 55. nimesulide:ab,ti (1898) 56. 'acetylsalicylic acid'/exp (153008) 57. aspirin:ab,ti (48815) 58. (acetylsalicyl* NEAR/5 acid):ab,ti (10177) 59. (acetylosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (50) 60. (acetosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (25) 61. (acetyl* NEAR/5 salicyl*):ab,ti (1762) 62. asa:ab,ti (26650) 63. 'tolmetin'/exp (2603) 64. tolmentin*:ab,ti (2) 65. 'capsaicin'/exp (15249) 66. capsaicin*:ab,ti (12654) 67. 'paracetamol'/exp (60270) 68. acetaminophen*:ab,ti (12705) 69. acetominophen*:ab,ti (74) 70. (acetamino NEAR/5 phenol):ab,ti 1 71. acetylaminophenol:ab,ti (10) 72. acetamol:ab,ti (0) 73. paracetamol:ab,ti (11913) 74. 'narcotic analgesic agent'/exp (241464) 75. (narcotic NEAR/5 analge*):ab,ti (3169) 76. opioid*:ab,ti (68523) 77. 'physiotherapy'/exp (53062) 78. (physical NEAR/5 therapy):ab,ti (17610) 79. (physical NEAR/5 treatment):ab,ti (9297) 80. physiotherap*:ab,ti (23711) 81. (physio NEAR/5 therapy):ab,ti (79) 82. 'occupational therapy'/exp (16630) 83. (occupational NEAR/5 therap*):ab,ti (13706) 84. ergotherapy:ab,ti (424)

	85. traumeel:ab,ti (64) 86. #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 (812708) 87. #19 AND #86 (6543) 88. #19 AND #86 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [embase]/lim (1528) 89. #19 AND #86 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (365)
# de referencias identificadas	365
# de referencias sin duplicados	365 - (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	08/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile Rheumatoid] explode all trees (183) 2 (arthr* near/5 juvenil*):ti,ab (229) 3 (arthriti* near/5 oligoarticular):ti,ab (4) 4 (arthriti* near/5 polyarticular):ti,ab (37) 5 (arthriti* near/5 enthesitis):ti,ab (4) 6 (arthriti* near/5 undifferentiated):ti,ab (16) 7 (juvenil* near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 8 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees (156) 9 (arthri* near/5 psoria*):ti,ab (224) 10 JIA:ti,ab (74) 11 (chauffard* near/5 sti?l* near/5 disease):ti,ab (0) 12 (chauffard* near/5 syndrome):ti,ab (0)

	13 (polyart* near/5 juvenil*):ti,ab (35) 14 (polyart* near/5 progressive near/5 splenoadenomegalic) (0) 15 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (513) 16 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees (6064) 17 ("anti inflamatory" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (5) 18 ("anti inflamatory" near/5 nonsteroid*):ti,ab (5) 19 (antiinflamatory near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 20 (antiinflamatory near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (2) 21 ("anti inflamatory" near/5 analgesic*):ti,ab (2) 22 (antiinflamatory near/5 analgesic*):ti,ab (1) 23 ("anti rheumatic" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (16) 24 ("anti rheumatic" near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 25 (antirheumatic near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (19) 26 (antirheumatic near/5 nonsteroid*):ti,ab (21) 27 ("aspirin like" near/5 agent*):ti,ab (3) 28 NSAID*:ti,ab (2151) 29 MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees (1305) 30 dic?ofena*:ti,ab (2292) 31 diclophena*:ti,ab (25) 32 dichlofena*:ti,ab (7) 33 dichlophena*:ti,ab (1) 34 MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees (1117) 35 ibuprofen:ti,ab (1940) 36 MeSH descriptor: [Indomethacin] explode all trees (1970) 37 indomet?acin*:ti,ab (2180) 38 m?loxicam:ti,ab (185) 39 MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees (801) 40 naproxen:ti,ab (1309) 41 celecoxib:ti,ab (575) 42 MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees (376) 43 ketoprofen:ti,ab (656) 44 nimesulide:ti,ab (270) 45 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees (605) 46 aspirin:ti,ab (5870) 47 (acetylsalicyl* near/5 acid):ti,ab (1116) 48 (acetylosalicylic near/5 acid):ti,ab (1) 49 (acetosalicylic near/5 acid):ti,ab (3) 50 (acetyl* near/5 salicyl*):ti,ab (160) 51 ASA:ti,ab (6265) 52 MeSH descriptor: [Tolmetin] explode all trees (364) 53 tolmetin*:ti,ab (84) 54 MeSH descriptor: [Capsaicin] explode all trees (341)

	55 capsaicin*:ti,ab (494) 56 MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees (1722) 57 acet?minophen*:ti,ab (1526) 58 (acetamino near/5 phenol):ti,ab (0) 59 acetylaminophenol:ti,ab (0) 60 acetamol:ti,ab (0) 61 paracetamol:ti,ab (1653) 62 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees (4744) 63 (narcotic near/5 analge*):ti,ab (342) 64 opioid*:ti,ab (5759) 65 MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees (13347) 66 (physical near/5 therapy):ti,ab (1656) 67 (physical near/5 treatment):ti,ab (896) 68 physiotherap*:ti,ab (2732) 69 (physio near/5 therapy):ti,ab (4) 70 MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees (479) 71 (occupational near/5 therap*):ti,ab (690) 72 ergotherapy:ti,ab (7) 73 traumeel:ti,ab (19) 74 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 (49961) 75 #15 and #74 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	06/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida

Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Artritis
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con AIJ? – Primera Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica#1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	08/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010–2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: All Child (0 – 18 años)
Estrategia de búsqueda (resultados)	272 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8374) 273 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7521) 274 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 275 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (560) 276 (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (311) 277 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (443) 278 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (50) 279 exp Arthritis, Psoriatic/ (3734) 280 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (6013) 281 JIA.tw. (2001) 282 (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 283 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 284 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (502) 285 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 286 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (17578) 287 exp Antirheumatic Agents/ (336217) 288 antirheumatic.tw. (4616)

	289 (anti adj5 rheumatic).tw. (1952) 290 antiarthritic.tw. (530) 291 (disease adj5 modifying).tw. (8707) 292 DMARD$.tw. (2473) 293 (TNFadj5 alpha adj5 inhibitor$).tw. (0) 294 (tumor adj5 necrosis adj5 factor adj5 alpha adj5 inhibitor).tw. (470) 295 (anti adj5 TNF adj5 alpha).tw. (4057) 296 exp Immunosuppressive Agents/ (262063) 297 immunosuppress$.tw. (108140) 298 (immun$ adj5 supress$).tw. (24) 299 immunodepressant.tw. (133) 300 (small adj5 molecule$).tw. (45669) 301 exp Biological Therapy/ (344880) 302 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10316) 303 biotherap$.tw. (1742) 304 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2287) 305 (brm adj5 therap$).tw. (58) 306 immunotherap$.tw. (47324) 307 (immun$ adj5 therap$).tw. (49329) 308 (immun$ adj5 treatment).tw. (38621) 309 exp Organogold Compounds/ (2982) 310 organogold.tw. (41) 311 exp Gold/ (22183) 312 gold.tw. (86800) 313 exp Auranofin/ (759) 314 auranofin.tw. (827) 315 exp Chlorambucil/ (3565) 316 chlor?ambucil.tw. (2671) 317 chloraminophene.tw. (17) 318 chlorbutin.tw. (24) 319 ecloril.tw. (0) 320 exp Cyclophosphamide/ (48246) 321 cyclophospha$.tw. (40437) 322 cyclofosfamid$.tw. (17) 323 cytophospha$.tw. (1) 324 exp Sulfasalazine/ (3708) 325 sulphasalazin$.tw. (1136) 326 sulf?sal?zin$.tw. (2491) 327 salazosulf?pyridine.tw. (207) 328 salazopyri$.tw. (254) 329 salicylazosulfapyridin$.tw. (148) 330 (salazo adj5 sulfapyridine).tw. (1) 331 (salazosulfa adj5 pyridine).tw. (0) 332 (salicyl adj5 sulfapridine).tw. (0)

	333 exp Methotrexate/ (32455) 334 meth?otrexat$.tw. (31685) 335 metot?rexate.tw. (60) 336 methohexate.tw. (0) 337 amethopterin.tw. (363) 338 methylaminopterin$.tw. (7) 339 mtx.tw. (8893) 340 exp Azathioprine/ (13796) 341 az?thiop?i$.tw. (13104) 342 mercaptopurine.tw. (3760) 343 exp gamma-Globulins/ (19300) 344 gamma$.tw. (292219) 345 exp Gold Sodium Thiomalate/ (1256) 346 thiomal$.tw. (588) 347 aurothiomalate.tw. (467) 348 (gold adj5 mercaptosuccin$).tw. (13) 349 exp Thalidomide/ (6831) 350 thalidomid$.tw. (6398) 351 exp Hydroxychloroquine/ (1938) 352 hydroxychlorochin$.tw. (4) 353 hydroc?loroquine.tw. (17) 354 oxychlorochin$.tw. (0) 355 tofacitinib.tw. (120) 356 tasocitinib.tw. (16) 357 (mycophenolate adj5 mofetil).tw. (10285) 358 leflunomide.tw. (1616) 359 exp Cyclosporine/ (27909) 360 c?closporin$.tw. (46457) 361 etanercept.tw. (4719) 362 (tnf$ adj5 fusion adj5 protein).tw. (385) 363 (tnt adj5 fusion adj5 protein).tw. (4) 364 exp Antibodies, Monoclonal, Humanized/ (32152) 365 antibod$.tw. (716308) 366 adalimumab.tw. (4057) 367 tocilizumab.tw. (780) 368 denosumab.tw. (1083) 369 exp Antibodies, Monoclonal/ (197582) 370 infliximab.tw. (7793) 371 canakinumab.tw. (125) 372 golimumab.tw. (277) 373 belimumab.tw. (237) 374 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4131) 375 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (865) 376 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3051) 377 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (52)

	378 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3281) 379 anakinra.tw. (837) 380 exp Recombinant Fusion Proteins/ (89598) 381 (protein$ adj5 recombinant).tw. (46744) 382 (protein$ adj5 fusion).tw. (48463) 383 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (8976) 384 rilonacept.tw. (71) 385 exp Immunoconjugates/ (10220) 386 immunoconjugate$.tw. (1225) 387 radioimmunoconjugate$.tw. (473) 388 abatacept.tw. (797) 389 exp Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/ (11447) 390 rituximab.tw. (10558) 391 exp Immunoglobulin Fab Fragments/ (25236) 392 immunoglobulin$.tw. (127826) 393 (fab adj5 fragment$).tw. (6232) 394 certolizumab.tw. (487) 395 exp Adrenal Cortex Hormones/ (339545) 396 cortic$.tw. (315775) 397 (adren$ adj5 cort$).tw. (26675) 398 (adren$ adj5 steroid$).tw. (7721) 399 adrenocorticosteroid.tw. (136) 400 (adreno$ adj5 hormone$).tw. (10492) 401 exp Glucocorticoids/ (164764) 402 gl?cocort$.tw. (55519) 403 exp Prednisone/ (35026) 404 predniso$.tw. (41596) 405 exp Methylprednisolone/ (16671) 406 methylpredniso$.tw. (12285) 407 exp Pulse Therapy, Drug/ (1280) 408 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (32) 409 exp Triamcinolone Acetonide/ (5046) 410 exp Triamcinolone/ (8206) 411 triamcinol$.tw. (6018) 412 exp Betamethasone/ (6279) 413 betamet?a?o$.tw. (3936) 414 (beta adj5 methason$).tw. (130) 415 betadexamethasone.tw. (0) 416 flubenisolone.tw. (0) 417 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (160078) 418 (anti inflamatory adj5 non steroid$).tw. (16) 419 (anti inflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 420 (antiinflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 421 (antiinflamatory adj5 non steroid$).tw. (5) 422 (anti inflamatory adj5 analgesic$).tw. (5)

	423 (antiinflamatory adj5 analgesic$).tw. (11) 424 (anti rheumatic adj5 non steroid$).tw. (66) 425 (anti rheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (10) 426 (antirheumatic adj5 non steroid$).tw. (183) 427 (antirheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (131) 428 (aspirin like adj5 agent$).tw. (13) 429 NSAID$.tw. (18352) 430 exp Diclofenac/ (5953) 431 dic?ofena$.tw. (7808) 432 diclophena$.tw. (61) 433 dichlofena$.tw. (9) 434 dichlophena$.tw. (2) 435 exp Ibuprofen/ (6728) 436 ibuprofen.tw. (9277) 437 exp Indomethacin/ (28800) 438 indomet?acin$.tw. (34047) 439 m?loxicam.tw. (1286) 440 exp Naproxen/ (3375) 441 naproxen.tw. (4684) 442 celecoxib.tw. (4379) 443 exp Ketoprofen/ (2213) 444 ketoprofen.tw. (2882) 445 nimesulide.tw. (1397) 446 exp Aspirin/ (38521) 447 aspirin.tw. (37337) 448 (acetylsalicyl$ adj5 acid).tw. (7340) 449 (acetylosalicylic adj5 acid).tw. (26) 450 (acetosalicylic adj5 acid).tw. (13) 451 (acetyl$ adj5 salicyl$).tw. (1260) 452 ASA.tw. (17564) 453 exp Acetaminophen/ (14108) 454 acet?minophen$.tw. (10249) 455 (acetamino adj5 phenol).tw. (2) 456 acetylaminophenol.tw. (7) 457 acetamol.tw. (0) 458 paracetamol.tw. (8039) 459 exp Analgesics, Opioid/ (92284) 460 (narcotic adj5 analge$).tw. (2398) 461 opioid$.tw. (58119) 462 exp Arthroplasty, Replacement/ (31729) 463 (joint adj5 implatation$ adj5 prosthesis).tw. (0) 464 (replacement adj5 arthroplast$).tw. (943) 465 alloarthroplasty.tw. (126) 466 arthro$.tw. (94518) 467 hemiarthroplast$.tw. (1725)

	468 (joint adj5 reconstruction).tw. (1373) 469 exp Arthroscopy/ (16348) 470 exp Osteotomy/ (25399) 471 osteotom$.tw. (22570) 472 (bone adj5 section).tw. (572) 473 synov$.tw. (40115) 474 (articular adj5 fusion).tw. (51) 475 (joint adj5 fusion).tw. (787) 476 exp Bone Marrow Transplantation/ (42383) 477 (bone adj5 marrow).tw. (168615) 478 exp Psychotherapy/ (150019) 479 psychotherap$.tw. (31404) 480 logotherap$.tw. (79) 481 exp Imagery/ (1171) 482 imager$.tw. (12004) 483 (directed adj5 reverie).tw. (0) 484 exp Psychotherapy, Rational-Emotive/ (175) 485 exp Psychotherapy, Multiple/ (298) 486 exp Psychotherapy, Group/ (22856) 487 (group adj5 therap$).tw. (28363) 488 exp Psychotherapy, Brief/ (2766) 489 exp Cognitive Therapy/ (15897) 490 (cogniti$ adj5 therap$).tw. (13065) 491 abreaction.tw. (92) 492 catharsis.tw. (289) 493 transference.tw. (4137) 494 exp Recreation Therapy/ (34) 495 (recreation$ adj5 therap$).tw. (405) 496 exp Socioenvironmental Therapy/ (27854) 497 (therap$ adj5 socioenvironmental).tw. (4) 498 exp Physical Therapy Modalities/ (123187) 499 (physical adj5 therapy).tw. (12952) 500 (physical adj5 treatment).tw. (6782) 501 physiotherap$.tw. (15127) 502 (physio adj5 therapy).tw. (50) 503 exp Hydrotherapy/ (17224) 504 hydrotherap$.tw. (734) 505 (whirlpool adj5 bath$).tw. (67) 506 kneipp.tw. (68) 507 (water adj5 immersion).tw. (4094) 508 exp Occupational Therapy/ (9967) 509 (occupational adj5 therap$).tw. (9566) 510 ergotherapy.tw. (171) 511 exp Complementary Therapies/ (178008) 512 complementary.tw. (94011)

	513 alternative.tw. (330397) 514 anthroposophy.tw. (25) 515 (eclecticism adj5 historica).tw. (0) 516 (diet adj5 fadsl).tw. (0) 517 (laughter adj5 therapy).tw. (31) 518 (mental adj5 healing).tw. (116) 519 (mind adj5 body).tw. (2839) 520 naturopathy.tw. (386) 521 orthomolecular.tw. (71) 522 polarity.tw. (30686) 523 radiesthesia.tw. (7) 524 reflexotherapy.tw. (387) 525 shamanism.tw. (104) 526 (spiritual adj5 therap$).tw. (299) 527 (therap$ adj5 cults).tw. (3) 528 (therap$ adj5 touch).tw. (570) 529 exp Phytotherapy/ (29430) 530 (herb$ adj5 therap$).tw. (1580) 531 exp Homeopathy/ (4086) 532 hom?eopath$.tw. (4129) 533 homeotherapy.tw. (10) 534 exp Acupuncture Therapy/ (16276) 535 exp Acupuncture, Ear/ (251) 536 exp Acupuncture Analgesia/ (1042) 537 exp Acupuncture/ (1192) 538 acupuncture$.tw. (14451) 539 auriculotherapy.tw. (60) 540 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or

	176 or 177 or 178 or 179 or 180 or 181 or 182 or 183 or 184 or 185 or 186 or 187 or 188 or 189 or 190 or 191 or 192 or 193 or 194 or 195 or 196 or 197 or 198 or 199 or 200 or 201 or 202 or 203 or 204 or 205 or 206 or 207 or 208 or 209 or 210 or 211 or 212 or 213 or 214 or 215 or 216 or 217 or 218 or 219 or 220 or 221 or 222 or 223 or 224 or 225 or 226 or 227 or 228 or 229 or 230 or 231 or 232 or 233 or 234 or 235 or 236 or 237 or 238 or 239 or 240 or 241 or 242 or 243 or 244 or 245 or 246 or 247 or 248 or 249 or 250 or 251 or 252 or 253 or 254 or 255 or 256 or 257 or 258 or 259 or 260 or 261 or 262 or 263 or 264 or 265 or 266 or 267 or 268 (3898312) 541 15 and 269 (9953) 542 limit 270 to (yr="2010 - 2013" and ("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)") and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (118)
# de referencias identificadas	118
# de referencias sin duplicados	91 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	08/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010 - 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Newborn, infant, preschool, school child, adolescent.
Estrategia de búsqueda (resultados)	309 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13735) 310 (arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9868) 311 (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (266) 312 'polyarthritis'/exp (5267) 313 (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (712) 314 'enthesitis'/exp (1329) 315 (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (525) 316 (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (689) 317 (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (100) 318 'psoriatic arthritis'/exp (9905) 319 (arthr* NEAR/5 psoriatic):ab,ti (7509) 320 (arthr* NEAR/5 psoriasis):ab,ti (3407) 321 jia:ab,ti (3216)

	322 chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10) 323 (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (23) 324 (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (668) 325 (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 326 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 (32548) 327 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1517576) 328 'antirheumatic agent'/exp (388798) 329 antirheumatic:ab,ti (6191) 330 (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2796) 331 antiarthritic:ab,ti (691) 332 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6275) 333 (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11466) 334 dmard*:ab,ti (4601) 335 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp (4103) 336 (tnf NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor*:ab,ti (4331) 337 (tumor NEAR/5 necrosis):ab,ti AND (factor NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (2040) 338 (anti NEAR/5 tnf):ab,ti AND alpha:ab,ti (2356) 339 'immunosuppressive agent'/exp (538931) 340 immunosuppress*:ab,ti (131388) 341 (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (130) 342 immunodepressant:ab,ti (250) 343 (small NEAR/5 molecule*):ab,ti (47013) 344 'biological therapy'/exp (1063877) 345 (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13573) 346 biotherap*:ab,ti (2298) 347 (biologic* NEAR/5 response):ab,ti AND modifier*:ab,ti (2624) 348 (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (99) 349 'immunotherapy'/exp (122190) 350 immunotherap*:ab,ti (59343) 351 (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (62520) 352 (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (48524) 353 'organogold compound'/exp (386) 354 organogold:ab,ti (28) 355 'gold'/exp (30989) 356 gold:ab,ti (99416) 357 'auranofin'/exp (2477) 358 auranofin:ab,ti (1042) 359 'chlorambucil'/exp (16088) 360 chlor?ambucil (5)

	361 chloraminophene:ab,ti (41) 362 chlorbutin:ab,ti (32) 363 ecloril:ab,ti (0) 364 'cyclophosphamide'/exp (162743) 365 'cyclophosphamide derivative'/exp (227) 366 cyclophospha*:ab,ti (50373) 367 cyclofosfamid*:ab,ti (64) 368 cytophospha*:ab,ti (6) 369 'salazosulfapyridine'/exp (18912) 370 sulphasalazin*:ab,ti (1530) 371 sulf?sal?zin* (3396) 372 salazosulf?pyridine (18958) 373 salazopyri*:ab,ti (387) 374 salicylazosulfapyridin*:ab,ti (195) 375 (salazo NEAR/5 sulfapyridine):ab,ti (2) 376 (salazosulfa NEAR/5 pyridine):ab,ti (0) 377 (salicyl NEAR/5 sulfapridine):ab,ti (0) 378 'methotrexate'/exp (125803) 379 'methotrexate derivative'/exp (295) 380 meth?otrexat* (65) 381 metot?rexate (55) 382 methohexate:ab,ti (0) 383 amethopterin:ab,ti (385) 384 methylaminopterin*:ab,ti (9) 385 mtx:ab,ti (12401) 386 'azathioprine'/exp (70429) 387 'azathioprine derivative'/exp (45) 388 az?thiop?i* (72772) 389 mercaptopurine:ab,ti (4818) 390 'immunoglobulin'/exp (355511) 391 gamma*:ab,ti (146835) 392 'aurothiomalate'/exp (3186) 393 thiomal*:ab,ti (730) 394 aurothiomalate:ab,ti (568) 395 (gold NEAR/5 mercaptosuccin*):ab,ti (12) 396 'thalidomide'/exp (19868) 397 thalidomid*:ab,ti (8711) 398 'hydroxychloroquine'/exp (13375) 399 hydroxychlorochin*:ab,ti (9) 400 hydroc?loroquine (32) 401 oxychlorochin*:ab,ti (0) 402 'tofacitinib'/exp (667) 403 tofacitinib:ab,ti (181) 404 tasocitinib:ab,ti (36) 405 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester'/exp (31468)

	406 (mycophenolate NEAR/5 mofetil):ab,ti (9415) 407 'leflunomide'/exp (6999) 408 leflunomide:ab,ti (2198) 409 'cyclosporin'/exp (61760) 410 c?closporin* (124857) 411 'recombinant tumor necrosis factor alpha'/exp (2514) 412 'etanercept'/exp (16823) 413 etanercept:ab,ti (6337) 414 (tnf* NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (468) 415 (tnt NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (5) 416 'monoclonal antibody'/exp (317652) 417 antibod*:ab,ti (795366) 418 'adalimumab'/exp (12901) 419 adalimumab:ab,ti (5420) 420 'tocilizumab'/exp (2793) 421 tocilizumab:ab,ti (1377) 422 'denosumab'/exp (2749) 423 denosumab:ab,ti (1332) 424 'infliximab'/exp (26224) 425 infliximab:ab,ti (11186) 426 canakinumab:ab,ti (253) 427 'canakinumab'/exp (723) 428 'golimumab'/exp (1560) 429 golimumab:ab,ti (618) 430 'belimumab'/exp (910) 431 belimumab:ab,ti (302) 432 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8571) 433 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (3939) 434 (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (909) 435 (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3321) 436 (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 437 (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (41079) 438 anakinra:ab,ti (1208) 439 'hybrid protein'/exp (45455) 440 (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47733) 441 (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47976) 442 (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8758) 443 'rilonacept'/exp (450) 444 rilonacept:ab,ti (104) 445 'antibody conjugate'/exp (3171) 446 immunoconjugate*:ab,ti (1358) 447 radioimmunoconjugate*:ab,ti (530) 448 'abatacept'/exp (3471) 449 abatacept:ab,ti (1133)

	450 'rituximab'/exp (34303) 451 rituximab:ab,ti (16595) 452 'immunoglobulin f (ab) fragment'/exp (7388) 453 immunoglobulin*:ab,ti (141304) 454 (fab NEAR/5 fragment*):ab,ti (6563) 455 'certolizumab pegol'/exp (2356) 456 certolizumab:ab,ti (865) 457 'corticosteroid'/exp (709468) 458 cortic*:ab,ti (371369) 459 (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (29846) 460 (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8761) 461 adrenocorticosteroid:ab,ti (161) 462 (adreno* NEAR/5 hormone*):ab,ti (11335) 463 'glucocorticoid'/exp (540482) 464 gl?cocort* (7449340) 465 'prednisone'/exp (129380) 466 predniso*:ab,ti (54094) 467 'methylprednisolone'/exp (64724) 468 methylpredniso*:ab,ti (15854) 469 'drug pulse therapy'/exp (3770) 470 (pulse NEAR/5 therap*):ab,ti AND drug:ab,ti (394) 471 'triamcinolone acetonide'/exp (11730) 472 'triamcinolone'/exp (11165) 473 triamcinol*:ab,ti (7142) 474 'betamethasone'/exp (13898) 475 betamethaso*:ab,ti (5229) 476 betametasone:ab,ti (205) 477 betamethazone:ab,ti (43) 478 (beta NEAR/5 methason*):ab,ti (88) 479 betadexamethasone:ab,ti (0) 480 flubenisolone:ab,ti (0) 481 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp (429464) 482 ('anti inflammatory' NEAR/5 agent*):ab,ti AND (non NEAR/5 steroid*):ab,ti (2193) 483 ('anti inflamatory' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (43) 484 ('anti inflamatory' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (29) 485 (antiinflamatory NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (37) 486 (antiinflamatory NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (29) 487 ('anti inflamatory' NEAR/5 analgesic*):ab,ti (16) 488 (antiinflamatory NEAR/5 analgesic*):ab,ti (22) 489 ('anti rheumatic' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (89) 490 ('anti rheumatic' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (15) 491 (antirheumatic NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti

	(341) 492 (antirheumatic NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (276) 493 ('aspirin like' NEAR/5 agent*):ab,ti (14) 494 nsaid*:ab,ti (25698) 495 'diclofenac'/exp (28202) 496 diclofena*:ab,ti (11115) 497 dicrofena*:ab,ti (18) 498 diclophena*:ab,ti (127) 499 dichlofena*:ab,ti (23) 500 dichlophena*:ab,ti (3) 501 'ibuprofen'/exp (35427) 502 ibuprofen:ab,ti (12202) 503 'indometacin'/exp (71092) 504 indomethacin*:ab,ti (38949) 505 indometacin*:ab,ti (2196) 506 'meloxicam'/exp (4053) 507 meloxicam:ab,ti (1681) 508 miloxicam:ab,ti (2) 509 'naproxen'/exp (20996) 510 naproxen:ab,ti (6296) 511 'celecoxib'/exp (15138) 512 celecoxib:ab,ti (5280) 513 'ketoprofen'/exp (10377) 514 ketoprofen:ab,ti (4051) 515 'nimesulide'/exp (3801) 516 nimesulide:ab,ti (1912) 517 'acetylsalicylic acid'/exp (154669) 518 aspirin:ab,ti (49401) 519 (acetylsalicyl* NEAR/5 acid):ab,ti (10244) 520 (acetylosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (50) 521 (acetosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (25) 522 (acetyl* NEAR/5 salicyl*):ab,ti (1772) 523 asa:ab,ti (27165) 524 'paracetamol'/exp (60930) 525 acetaminophen*:ab,ti (12846) 526 acetominophen*:ab,ti (79) 527 (acetamino NEAR/5 phenol):ab,ti (1) 528 acetylaminophenol:ab,ti (10) 529 acetamol:ab,ti (0) 530 paracetamol:ab,ti (12066) 531 'narcotic analgesic agent'/exp (243388) 532 (narcotic NEAR/5 analge*):ab,ti (3186) 533 opioid*:ab,ti (69192) 534 'arthroplasty'/exp (46780) 535 (joint NEAR/5 implatation*):ab,ti AND prosthesis:ab,ti (1)

	536 (replacement NEAR/5 arthroplast*):ab,ti (1133) 537 alloarthroplasty:ab,ti (195) 538 arthro*:ab,ti (111371) 539 hemiarthroplast*:ab,ti (1936) 540 (joint NEAR/5 reconstruction):ab,ti (1606) 541 'arthroscopy'/exp (19310) 542 'ankle arthroscopy'/exp (239) 543 'elbow arthroscopy'/exp (123) 544 'hip arthroscopy'/exp (639) 545 'knee arthroscopy'/exp (4394) 546 'shoulder arthroscopy'/exp (819) 547 'wrist arthroscopy'/exp (187) 548 'arthroscopy sheath'/exp (0) 549 'osteotomy'/exp (31277) 550 osteotom*:ab,ti (25755) 551 (bone NEAR/5 section):ab,ti (689) 552 'synovectomy'/exp (3240) 553 synov*:ab,ti (49009) 554 'arthrodesis'/exp (28881) 555 (articular NEAR/5 fusion):ab,ti (60) 556 (joint NEAR/5 fusion):ab,ti (871) 557 'bone marrow transplantation'/exp (55096) 558 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (203492) 559 'psychotherapy'/exp (184910) 560 psychotherap*:ab,ti (48455) 561 logotherap*:ab,ti (128) 562 imager*:ab,ti (17027) 563 (directed NEAR/5 reverie):ab,ti (0) 564 'group therapy'/exp (17688) 565 (group NEAR/5 therap*):ab,ti (40079) 566 'cognitive therapy'/exp (31062) 567 (cogniti* NEAR/5 therap*):ab,ti (17806) 568 abreaction:ab,ti (148) 569 catharsis:ab,ti (378) 570 transference:ab,ti (5857) 571 'recreational therapy'/exp (203) 572 (recreation* NEAR/5 therap*):ab,ti (544) 573 (therap* NEAR/5 socioenvironmental):ab,ti (4) 574 'physiotherapy'/exp (53663) 575 (physical NEAR/5 therapy):ab,ti (17815) 576 (physical NEAR/5 treatment):ab,ti (9398) 577 physiotherap*:ab,ti (24011) 578 (physio NEAR/5 therapy):ab,ti (82) 579 'hydrotherapy'/exp (3518) 580 hydrotherap*:ab,ti (1087)

	581 (whirlpool NEAR/5 bath*):ab,ti (82) 582 kneipp:ab,ti (158) 583 (water NEAR/5 immersion):ab,ti (4610) 584 'occupational therapy'/exp (16755) 585 (occupational NEAR/5 therap*):ab,ti (13815) 586 ergotherapy:ab,ti (424) 587 'alternative medicine'/exp (32830) 588 complementary:ab,ti (102621) 589 alternative:ab,ti (381771) 590 anthroposophy:ab,ti (48) 591 (eclecticism NEAR/5 historica):ab,ti (0) 592 (diet NEAR/5 fadsl):ab,ti (0) 593 (laughter NEAR/5 therapy):ab,ti (37) 594 (mental NEAR/5 healing):ab,ti (128) 595 (mind NEAR/5 body):ab,ti (3725) 596 naturopathy:ab,ti (505) 597 orthomolecular:ab,ti (227) 598 polarity:ab,ti (31595) 599 radiesthesia:ab,ti (6) 600 reflexotherapy:ab,ti (417) 601 shamanism:ab,ti (126) 602 (spiritual NEAR/5 therap*):ab,ti (406) 603 (therap* NEAR/5 cults):ab,ti (6) 604 (therap* NEAR/5 touch):ab,ti (692) 605 'phytotherapy'/exp (14464) 606 (herb* NEAR/5 therap*):ab,ti (2164) 607 'homeopathy'/exp (8437) 608 hom?eopath* (1552) 609 homeotherapy:ab,ti (13) 610 'acupuncture'/exp (30876) 611 'acupuncture analgesia'/exp (1258) 612 acupuncture*:ab,ti (20397) 613 auriculotherapy:ab,ti (112) 614 #19OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR

	#97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224 OR #225 OR #226 OR #227 OR #228 OR #229 OR #230 OR #231 OR #232 OR #233 OR #234 OR #235 OR #236 OR #237 OR #238 OR #239 OR #240 OR #241 OR #242 OR #243 OR #244 OR #245 OR #246 OR #247 OR #248 OR #249 OR #250 OR #251 OR #252 OR #253 OR #254 OR #255 OR #256 OR #257 OR #258 OR #259 OR #260 OR #261 OR #262 OR #263 OR #264 OR #265 OR #266 OR #267 OR #268 OR #269 OR #270 OR #271 OR #272 OR #273 OR #274 OR #275 OR #276 OR #277 OR #278 OR #279 OR #280 OR #281 OR #282 OR #283 OR #284 OR #285 OR #286 OR #287 OR #288 OR #289 OR #290 OR #291 OR #292 OR #293 OR #294 OR #295 OR #296 OR #297 OR #298 OR #299 OR #300 OR #301 OR #302 OR #303 OR #304 OR #305 (10311742) 615 #18 AND #306 (24216) 616 #18 AND #306 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (51)
# de referencias identificadas	51
# de referencias sin duplicados	51 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010–2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	270 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile Rheumatoid] explode all trees (185) 271 (arthr* near/5 juvenil*):ti,ab (230) 272 (arthriti* near/5 oligoarticular):ti,ab (4) 273 (arthriti* near/5 polyarticular):ti,ab (37) 274 (arthriti* near/5 enthesitis):ti,ab (4) 275 (arthriti* near/5 undifferentiated):ti,ab (16) 276 (juvenil* near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 277 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees (159) 278 (arthri* near/5 psoria*):ti,ab (227) 279 JIA:ti,ab (75) 280 (chauffard* near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 281 (chauffard* near/5 syndrome):ti,ab (0) 282 (polyart* near/5 juvenil*):ti,ab (35) 283 (polyart* near/5 progressive near/5 splenoadenomegalic):ti,ab (0) #15 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (518) 284 MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees (6625) 285 antirheumatic:ti,ab (461) 286 (anti near/5 rheumatic):ti,ab (152) 287 antiarthritic:ti,ab (27) 288 (disease near/5 modifying):ti,ab (775) 289 DMARD*:ti,ab (242) 290 (TNF near/5 alpha near/5 inhibitor*):ti,ab (43) 291 (tumor near/5 necrosis near/5 factor near/5 alpha near/5 inhibitor):ti,ab (46) 292 (anti near/5 TNF near/5 alpha):ti,ab (98) 293 MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees (3986) 294 (immunosuppress*):ti,ab (3380) 295 (immun* near/5 supress*):ti,ab (1)

	296 immunodepressant:ti,ab (5) 297 (small near/5 molecule*):ti,ab (152) 298 MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees (9849) 299 (biologic* near/5 therap*):ti,ab (255) 300 biotherap*:ti,ab (43) 301 (biologic* near/5 response near/5 modifier*):ti,ab (140) 302 (brm near/5 therap*):ti,ab (6) 303 immunotherap*:ti,ab (2970) 304 (immun* near/5 therap*):ti,ab (4808) 305 (immun* near/5 treatment):ti,ab (2191) 306 MeSH descriptor: [Organogold Compounds] explode all trees (171) 307 organogold:ti,ab (0) 308 MeSH descriptor: [Gold] explode all trees (127) 309 gold:ti,ab (2022) 310 MeSH descriptor: [Auranofin] explode all trees (92) 311 auranofin:ti,ab (132) 312 MeSH descriptor: [Chlorambucil] explode all trees (219) 313 chlor?ambucil:ti,ab (1) 314 chloraminophene:ti,ab (1) 315 chlorbutin:ti,ab (1) 316 ecloril:ti,ab (0) 317 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3779) 318 cyclophospha*:ti,ab (4920) 319 cyclofosfamid*:ti,ab (1) 320 cytophospha*:ti,ab (0) 321 MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees (363) 322 sulphasalazin*:ti,ab (208) 323 sulf?sal?zin*:ti,ab (294) 324 salazosulf?pyridine:ti,ab (17) 325 salazopyri*:ti,ab (34) 326 salicylazosulfapyridin*:ti,ab (11) 327 (salazo near/5 sulfapyridine):ti,ab (1) 328 (salazosulfa near/5 pyridine):ti,ab (0) 329 (salicyl near/5 sulfapridine):ti,ab (0) 330 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2684) 331 meth?otrexat*:ti,ab (3) 332 metot?rexate:ti,ab (1) 333 methohexate:ti,ab (0)

	334 amethopterin:ti,ab (2) 335 methylaminopterin*:ti,ab (0) 336 mtx:ti,ab (990) 337 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1023) 338 az?thiop?i*:ti,ab (1288) 339 mercaptopurine:ti,ab (255) 340 MeSH descriptor: [gamma-Globulins] explode all trees (157) 341 gamma*:ti,ab (4624) 342 MeSH descriptor: [Gold Sodium Thiomalate] explode all trees (92) 343 (thiomal*):ti,ab (53) 344 aurothiomalate:ti,ab (43) 345 (gold near/5 mercaptosuccin*):ti,ab (0) 346 MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees (291) 347 thalidomid*:ti,ab (480) 348 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees (132) 349 hydroxychlorochin*:ti,ab (1) 350 hydroc?loroquine:ti,ab (2) 351 oxychlorochin*:ti,ab (0) 352 tofacitinib:ti,ab (17) 353 tasocitinib:ti,ab (8) 354 (mycophenolate near/5 mofetil):ti,ab (1157) 355 leflunomide:ti,ab (123) 356 MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2113) 357 c?closporin*:ti,ab (3892) 358 etanercept:ti,ab (458) 359 (tnf* near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (23) 360 (tnt near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (0) 361 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees (1550) 362 antibod*:ti,ab (10325) 363 adalimumab:ti,ab (276) 364 tocilizumab:ti,ab (47) 365 denosumab:ti,ab (97) 366 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (4388) 367 infliximab:ti,ab (550) 368 canakinumab:ti,ab (20) 369 golimumab:ti,ab (49) 370 belimumab:ti,ab (14)

	371 MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees (152) 372 (interleukin* near/5 inhibitor):ti,ab (39) 373 (interleukin* near/5 antagonist):ti,ab (171) 374 (interleukin* near/5 blocker):ti,ab (4) 375 (il* near/5 inhibitor):ti,ab (71) 376 anakinra:ti,ab (46) 377 MeSH descriptor: [Recombinant Fusion Proteins] explode all trees (418) 378 (protein* near/5 recombinant):ti,ab (324) 379 (protein* near/5 fusion):ti,ab (169) 380 (protein* near/5 hybrid*):ti,ab (19) 381 rilonacept:ti,ab (12) 382 MeSH descriptor: [Immunoconjugates] explode all trees (132) 383 immunoconjugate*:ti,ab (26) 384 radioimmunoconjugate*:ti,ab (3) 385 abatacept:ti,ab (84) 386 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived] explode all trees (502) 387 rituximab:ti,ab (690) 388 MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fab Fragments] explode all trees (558) 389 immunoglobulin*:ti,ab (2768) 390 (fab near/5 fragment*):ti,ab (45) 391 certolizumab:ti,ab (48) 392 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees (10673) 393 cortic*:ti,ab (11610) 394 (adren* near/5 cort*):ti,ab (970) 395 (adren* near/5 steroid*):ti,ab (155) 396 adrenocorticosteroid:ti,ab (11) 397 (adreno* near/5 hormone*):ti,ab (641) 398 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (3170) 399 gl?cocort*:ti,ab (1994) 400 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2720) 401 predniso*:ti,ab (5726) 402 MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (1551) 403 methylpredniso*:ti,ab (1692) 404 MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees (93) 405 (pulse near/5 therap* near/5 drug):ti,ab (7)

	406 MeSH descriptor: [Triamcinolone Acetonide] explode all trees (559) 407 MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees (744) 408 triamcinol*:ti,ab (1068) 409 MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees (981) 410 betamet?a?o*:ti,ab (1093) 411 (beta near/5 methason*):ti,ab (26) 412 betadexamethasone:ti,ab (0) 413 flubenisolone:ti,ab (0) 414 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees (6100) 415 ("anti inflamatory" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (5) 416 ("anti inflamatory" near/5 nonsteroid*):ti,ab (5) 417 (antiinflamatory near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 418 (antiinflamatory near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (2) 419 ("anti inflamatory" near/5 analgesic*):ti,ab (2) 420 (antiinflamatory near/5 analgesic*):ti,ab (1) 421 ("anti rheumatic" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (16) 422 ("anti rheumatic" near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 423 (antirheumatic near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (19) 424 (antirheumatic near/5 nonsteroid*):ti,ab (21) 425 ("aspirin like" near/5 agent*):ti,ab (3) 426 NSAID*:ti,ab (2164) 427 MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees (1311) 428 dic?ofena*:ti,ab (2298) 429 diclophena*:ti,ab (25) 430 dichlofena*:ti,ab (7) 431 dichlophena*:ti,ab (1) 432 MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees (1121) 433 ibuprofen:ti,ab (1948) 434 MeSH descriptor: [Indomethacin] explode all trees (1973) 435 indomet?acin*:ti,ab (2184) 436 m?loxicam:ti,ab (185) 437 MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees (803) 438 naproxen:ti,ab (1312) 439 celecoxib:ti,ab (581) 440 MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees (376)

	441 ketoprofen:ti,ab (656) 442 nimesulide:ti,ab (270) 443 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees (649) 444 aspirin:ti,ab (5903) 445 (acetylsalicyl* near/5 acid):ti,ab (1120) 446 (acetylosalicylic near/5 acid):ti,ab (1) 447 (acetosalicylic near/5 acid):ti,ab (3) 448 (acetyl* near/5 salicyl*):ti,ab (161) 449 ASA:ti,ab (6275) 450 MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees (1728) 451 acet?minophen*:ti,ab (1532) 452 (acetamino near/5 phenol):ti,ab (0) 453 acetylaminophenol:ti,ab (0) 454 acetamol:ti,ab (0) 455 paracetamol:ti,ab (1664) 456 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees (4766) 457 (narcotic near/5 analge*):ti,ab (342) 458 opioid*:ti,ab (5800) 459 MeSH descriptor: [Arthroplasty, Replacement] explode all trees (2699) 460 (joint near/5 implatation* near/5 prosthesis):ti,ab (0) 461 (replacement near/5 arthroplast*):ti,ab (68) 462 alloarthroplasty:ti,ab (10) 463 arthro*:ti,ab (5387) 464 hemiarthroplast*:ti,ab (166) 465 (joint near/5 reconstruction):ti,ab (37) 466 MeSH descriptor: [Arthroscopy] explode all trees (1018) 467 MeSH descriptor: [Osteotomy] explode all trees (410) 468 osteotom*:ti,ab (566) 469 (bone near/5 section):ti,ab (30) 470 synov*:ti,ab (595) 471 (articular near/5 fusion):ti,ab (0) 472 (joint near/5 fusion):ti,ab (16) 473 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1311) 474 (bone near/5 marrow):ti,ab (3585) 475 MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees (13836) 476 psychotherap*:ti,ab (2739) 477 logotherap*:ti,ab (5) 478 MeSH descriptor: [Imagery (Psychotherapy)]

	explode all trees (248) 479 imager*:ti,ab (952) 480 (directed near/5 reverie):ti,ab (0) 481 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Rational-Emotive] explode all trees (22) 482 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Multiple] explode all trees (10) 483 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Group] explode all trees (2206) 484 (group near/5 therap*):ti,ab (12317) 485 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Brief] explode all trees (610) 486 MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] explode all trees (4264) 487 (cogniti* near/5 therap*):ti,ab (4915) 488 abreaction:ti,ab (3) 489 catharsis:ti,ab (27) 490 transference:ti,ab (64) 491 MeSH descriptor: [Recreation Therapy] explode all trees (5) 492 (recreation* near/5 therap*):ti,ab (35) 493 MeSH descriptor: [Socioenvironmental Therapy] explode all trees (2406) 494 (therap* near/5 socioenvironmental):ti,ab (0) 495 MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees (13542) 496 (physical near/5 therapy):ti,ab (1674) 497 (physical near/5 treatment):ti,ab (908) 498 physiotherap*:ti,ab (2760) 499 (physio near/5 therapy):ti,ab (4) 500 MeSH descriptor: [Hydrotherapy] explode all trees (1164) 501 hydrotherap*:ti,ab (93) 502 (whirlpool near/5 bath*):ti,ab (9) 503 kneipp:ti,ab (12) 504 (water near/5 immersion):ti,ab (286) 505 MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees (483) 506 (occupational near/5 therap*):ti,ab (694) 507 ergotherapy:ti,ab (7) 508 MeSH descriptor: [Complementary Therapies] explode all trees (12512) 509 complementary:ti,ab (1860) 510 alternative:ti,ab (16987) 511 anthroposophy:ti,ab (2)

	512 (eclecticism near/5 historica):ti,ab (0) 513 (diet near/5 fadsl):ti,ab (0) 514 (laughter near/5 therapy):ti,ab (9) 515 (mental near/5 healing):ti,ab (5) 516 (mind near/5 body):ti,ab (143) 517 naturopathy:ti,ab (12) 518 orthomolecular:ti,ab (6) 519 polarity:ti,ab (127) 520 radiesthesia:ti,ab (0) 521 reflexotherapy:ti,ab (26) 522 shamanism:ti,ab (1) 523 (spiritual near/5 therap*):ti,ab (17) 524 (therap* near/5 cults):ti,ab (0) 525 (therap* near/5 touch):ti,ab (120) 526 MeSH descriptor: [Phytotherapy] explode all trees (2975) 527 (herb* near/5 therap*):ti,ab (422) 528 MeSH descriptor: [Homeopathy] explode all trees (212) 529 hom?eopath*:ti,ab (136) 530 homeotherapy:ti,ab (3) 531 MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] explode all trees (2739) 532 MeSH descriptor: [Acupuncture, Ear] explode all trees (101) 533 MeSH descriptor: [Acupuncture Analgesia] explode all trees (232) 534 MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees (134) 535 acupuncture*:ti,ab (5292) 536 auriculotherapy:ti,ab (18) 537 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or

	#112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133 or #134 or #135 or #136 or #137 or #138 or #139 or #140 or #141 or #142 or #143 or #144 or #145 or #146 or #147 or #148 or #149 or #150 or #151 or #152 or #153 or #154 or #155 or #156 or #157 or #158 or #159 or #160 or #161 or #162 or #163 or #164 or #165 or #166 or #167 or #168 or #169 or #170 or #171 or #172 or #173 or #174 or #175 or #176 or #177 or #178 or #179 or #180 or #181 or #182 or #183 or #184 or #185 or #186 or #187 or #188 or #189 or #190 or #191 or #192 or #193 or #194 or #195 or #196 or #197 or #198 or #199 or #200 or #201 or #202 or #203 or #204 or #205 or #206 or #207 or #208 or #209 or #210 or #211 or #212 or #213 or #214 or #215 or #216 or #217 or #218 or #219 or #220 or #221 or #222 or #223 or #224 or #225 or #226 or #227 or #228 or #229 or #230 or #231 or #232 or #233 or #234 or #235 or #236 or #237 or #238 or #239 or #240 or #241 or #242 or #243 or #244 or #245 or #246 or #247 or #248 or #249 or #250 or #251 or #252 or #253 or #254 or #255 or #256 or #257 or #258 or #259 or #260 or #261 or #262 or #263 or #264 or #265 or #266 or #267 or #268 (173561) 538 #15 and #269 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (20)
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	09/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Revisión Manual en el Repositorio de Revisiones

(resultados)	Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con AIJ? – Segunda Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	07/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: All Child
Estrategia de búsqueda (resultados)	84 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8412) 85 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7584) 86 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 87 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (561) 88 (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (313) 89 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (446) 90 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (50) 91 exp Arthritis, Psoriatic/ (3782) 92 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (6118) 93 JIA.tw. (2034) 94 (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 95 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 96 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (503) 97 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 98 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (17757) 99 exp Antirheumatic Agents/ (338495) 100 antirheumatic.tw. (4658) 101 (anti adj5 rheumatic).tw. (1988) 102 antiarthritic.tw. (537) 103 (disease adj5 modifying).tw. (8865)

	104 DMARD$.tw. (2518) 105 exp Immunosuppressive Agents/ (263898) 106 immunosuppress$.tw. (109163) 107 (immun$ adj5 supress$).tw. (24) 108 immunodepressant.tw. (133) 109 exp Biological Therapy/ (347405) 110 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10507) 111 biotherap$.tw. (1780) 112 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2292) 113 (brm adj5 therap$).tw. (58) 114 immunotherap$.tw. (47863) 115 (immun$ adj5 therap$).tw. (49915) 116 (immun$ adj5 treatment).tw. (39039) 117 exp Thalidomide/ (6902) 118 thalidomid$.tw. (6448) 119 exp Cyclosporine/ (28034) 120 c?closporin$.tw. (46688) 121 exp Antibodies, Monoclonal/ (198941) 122 antibod$.tw. (720706) 123 canakinumab.tw. (131) 124 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4169) 125 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (873) 126 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3082) 127 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (52) 128 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3312) 129 exp Recombinant Fusion Proteins/ (90061) 130 (protein$ adj5 recombinant).tw. (47206) 131 (protein$ adj5 fusion).tw. (48808) 132 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (9035) 133 rilonacept.tw. (72) 134 exp Adrenal Cortex Hormones/ (341773) 135 cortic$.tw. (319135) 136 (adren$ adj5 cort$).tw. (26796) 137 (adren$ adj5 steroid$).tw. (7754) 138 adrenocorticosteroid.tw. (136) 139 (adreno$ adj5 hormone$).tw. (10594) 140 exp Glucocorticoids/ (165929) 141 gl?cocort$.tw. (56034) 142 exp Prednisone/ (35215) 143 predniso$.tw. (41942) 144 exp Methylprednisolone/ (16772) 145 methylpredniso$.tw. (12395) 146 exp Pulse Therapy, Drug/ (1293) 147 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (32)

	148 exp Arthroplasty, Replacement/ (32350) 149 (joint adj5 implatation$ adj5 prosthesis).tw. (0) 150 (replacement adj5 arthroplast$).tw. (951) 151 alloarthroplasty.tw. (126) 152 arthro$.tw. (95915) 153 hemiarthroplast$.tw. (1769) 154 (joint adj5 reconstruction).tw. (1401) 155 exp Arthroscopy/ (16570) 156 exp Osteotomy/ (25585) 157 osteotom$.tw. (22875) 158 (bone adj5 section).tw. (577) 159 synov$.tw. (40387) 160 (articular adj5 fusion).tw. (51) 161 (joint adj5 fusion).tw. (804) 162 exp Bone Marrow Transplantation/ (42557) 163 (bone adj5 marrow).tw. (170032) 164 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 (2541920) 165 15 and 81 (9116) 166 limit 82 to ("all child (0 to 18 years)" and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)") (203)
# de referencias identificadas	203
# de referencias sin duplicados	171 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	18/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Newborn, Infant, Preschool, School, Child, Adolescent
Estrategia de búsqueda (resultados)	100 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13518) 101 (arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9720) 102 (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (261) 103 'polyarthritis'/exp (5323) 104 (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (708)

	105 'enthesitis'/exp (1353) 106 (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (525) 107 (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (670) 108 (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (99) 109 'psoriatic arthritis'/exp (9935) 110 (arthr* NEAR/5 psoria*):ab,ti (9034) 111 jia:ab,ti (3238) 112 chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10) 113 (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (22) 114 (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (654) 115 (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 116 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 (32277) 117 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1508269) 118 'antirheumatic agent'/exp (389373) 119 antirheumatic:ab,ti (5959) 120 (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2738) 121 antiarthritic:ab,ti (680) 122 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6407) 123 (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11398) 124 dmard*:ab,ti (4571) 125 'immunosuppressive agent'/exp (538095) 126 immunosuppress*:ab,ti (130518) 127 (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (112) 128 immunodepressant:ab,ti (218) 129 'biological therapy'/exp (1061250) 130 (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13524) 131 biotherap*:ab,ti (2284) 132 (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (97) 133 'immunotherapy'/exp (122360) 134 immunotherap*:ab,ti (58748) 135 (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (62016) 136 (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (47889) 137 'thalidomide'/exp (19965) 138 thalidomid*:ab,ti (8661) 139 'cyclosporin'/exp (62000) 140 c?closporin* (20184307) 141 'monoclonal antibody'/exp (318243) 142 antibod*:ab,ti (783270) 143 canakinumab:ab,ti (254) 144 'canakinumab'/exp (759)

	145 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8553) 146 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (4038) 147 (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (903) 148 (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3291) 149 (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 150 (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (40865) 151 'hybrid protein'/exp (44255) 152 (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47346) 153 (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47414) 154 (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8616) 155 'rilonacept'/exp (468) 156 rilonacept:ab,ti (103) 157 'corticosteroid'/exp (704202) 158 cortic*:ab,ti (364841) 159 (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (28921) 160 (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8569) 161 adrenocorticosteroid:ab,ti (157) 162 (adren* NEAR/5 hormone*):ab,ti (16512) 163 'glucocorticoid'/exp (537364) 164 gl?cocort* (7311766) 165 'prednisone'/exp (129336) 166 predniso*:ab,ti (53500) 167 'methylprednisolone'/exp (64978) 168 methylpredniso*:ab,ti (15787) 169 'drug pulse therapy'/exp (3810) 170 (pulse NEAR/5 therap*):ab,ti AND drug:ab,ti (389) 171 'arthroplasty'/exp (46279) 172 (joint NEAR/5 implatation*):ab,ti AND prosthesis:ab,ti (1) 173 (replacement NEAR/5 arthroplast*):ab,ti (1105) 174 alloarthroplasty:ab,ti (179) 175 arthro*:ab,ti (109278) 176 hemiarthroplast*:ab,ti (1913) 177 (joint NEAR/5 reconstruction):ab,ti (1594) 178 'arthroscopy'/exp (19391) 179 'ankle arthroscopy'/exp (250) 180 'elbow arthroscopy'/exp (126) 181 'hip arthroscopy'/exp (676) 182 'knee arthroscopy'/exp (4442) 183 'shoulder arthroscopy'/exp (857) 184 'wrist arthroscopy'/exp (197) 185 'arthroscopy sheath'/exp (0) 186 'osteotomy'/exp (30641) 187 osteotom*:ab,ti (25209)

	188 (bone NEAR/5 section):ab,ti (690) 189 'synovectomy'/exp (3273) 190 synov*:ab,ti (47814) 191 'arthrodesis'/exp (28401) 192 (articular NEAR/5 fusion):ab,ti (60) 193 (joint NEAR/5 fusion):ab,ti (870) 194 'bone marrow transplantation'/exp (54307) 195 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (201016) 196 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 (21407762) 197 #17 AND #97 (30603) 198 #17 AND #97 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (224)
# de referencias identificadas	224
# de referencias sin duplicados	193 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	21/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ab:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(aij)) OR (ab:(aij)) OR (ti:(chauffard)) OR (ab:(chauffard)) OR (ti:(oligoarticular)) OR (ab:(oligoarticular)) OR (ti:(poliarticular)) OR (ab:(poliarticular)) OR (ti:(entesitis)) OR

	(ab:(entesitis)) OR (ti:(artritis indiferenciada)) OR (ab:(artritis indiferenciada)) OR (ti:(artritis idiopática juvenil)) OR (ab:(artritis idiopática juvenil)) OR (mh:(artritis psoriásica)) OR (ti:(artritis psoriásica)) OR (ab:(artritis psoriásica)) AND db:("LILACS") AND clinical_aspect:("therapy")
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20 (ver archivos de Excel y EndNote)

Pregunta 7: ¿ ¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con AIJ en remisión? – Primera Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica#1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	08/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010–2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: All Child (0 – 18 años)
Estrategia de búsqueda (resultados)	543 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8374) 544 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7521) 545 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 546 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (560) 547 (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (311) 548 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (443) 549 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (50) 550 exp Arthritis, Psoriatic/ (3734) 551 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (6013) 552 JIA.tw. (2001) 553 (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 554 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 555 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (502) 556 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 557 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (17578) 558 exp Antirheumatic Agents/ (336217) 559 antirheumatic.tw. (4616) 560 (anti adj5 rheumatic).tw. (1952)

	561 antiarthritic.tw. (530) 562 (disease adj5 modifying).tw. (8707) 563 DMARD$.tw. (2473) 564 (TNFadj5 alpha adj5 inhibitor$).tw. (0) 565 (tumor adj5 necrosis adj5 factor adj5 alpha adj5 inhibitor).tw. (470) 566 (anti adj5 TNF adj5 alpha).tw. (4057) 567 exp Immunosuppressive Agents/ (262063) 568 immunosuppress$.tw. (108140) 569 (immun$ adj5 supress$).tw. (24) 570 immunodepressant.tw. (133) 571 (small adj5 molecule$).tw. (45669) 572 exp Biological Therapy/ (344880) 573 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10316) 574 biotherap$.tw. (1742) 575 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2287) 576 (brm adj5 therap$).tw. (58) 577 immunotherap$.tw. (47324) 578 (immun$ adj5 therap$).tw. (49329) 579 (immun$ adj5 treatment).tw. (38621) 580 exp Organogold Compounds/ (2982) 581 organogold.tw. (41) 582 exp Gold/ (22183) 583 gold.tw. (86800) 584 exp Auranofin/ (759) 585 auranofin.tw. (827) 586 exp Chlorambucil/ (3565) 587 chlor?ambucil.tw. (2671) 588 chloraminophene.tw. (17) 589 chlorbutin.tw. (24) 590 ecloril.tw. (0) 591 exp Cyclophosphamide/ (48246) 592 cyclophospha$.tw. (40437) 593 cyclofosfamid$.tw. (17) 594 cytophospha$.tw. (1) 595 exp Sulfasalazine/ (3708) 596 sulphasalazin$.tw. (1136) 597 sulf?sal?zin$.tw. (2491) 598 salazosulf?pyridine.tw. (207) 599 salazopyri$.tw. (254) 600 salicylazosulfapyridin$.tw. (148) 601 (salazo adj5 sulfapyridine).tw. (1) 602 (salazosulfa adj5 pyridine).tw. (0) 603 (salicyl adj5 sulfapridine).tw. (0) 604 exp Methotrexate/ (32455)

	605 meth?otrexat$.tw. (31685) 606 metot?rexate.tw. (60) 607 methohexate.tw. (0) 608 amethopterin.tw. (363) 609 methylaminopterin$.tw. (7) 610 mtx.tw. (8893) 611 exp Azathioprine/ (13796) 612 az?thiop?i$.tw. (13104) 613 mercaptopurine.tw. (3760) 614 exp gamma-Globulins/ (19300) 615 gamma$.tw. (292219) 616 exp Gold Sodium Thiomalate/ (1256) 617 thiomal$.tw. (588) 618 aurothiomalate.tw. (467) 619 (gold adj5 mercaptosuccin$).tw. (13) 620 exp Thalidomide/ (6831) 621 thalidomid$.tw. (6398) 622 exp Hydroxychloroquine/ (1938) 623 hydroxychlorochin$.tw. (4) 624 hydroc?loroquine.tw. (17) 625 oxychlorochin$.tw. (0) 626 tofacitinib.tw. (120) 627 tasocitinib.tw. (16) 628 (mycophenolate adj5 mofetil).tw. (10285) 629 leflunomide.tw. (1616) 630 exp Cyclosporine/ (27909) 631 c?closporin$.tw. (46457) 632 etanercept.tw. (4719) 633 (tnf$ adj5 fusion adj5 protein).tw. (385) 634 (tnt adj5 fusion adj5 protein).tw. (4) 635 exp Antibodies, Monoclonal, Humanized/ (32152) 636 antibod$.tw. (716308) 637 adalimumab.tw. (4057) 638 tocilizumab.tw. (780) 639 denosumab.tw. (1083) 640 exp Antibodies, Monoclonal/ (197582) 641 infliximab.tw. (7793) 642 canakinumab.tw. (125) 643 golimumab.tw. (277) 644 belimumab.tw. (237) 645 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4131) 646 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (865) 647 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3051) 648 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (52) 649 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3281)

	650 anakinra.tw. (837) 651 exp Recombinant Fusion Proteins/ (89598) 652 (protein$ adj5 recombinant).tw. (46744) 653 (protein$ adj5 fusion).tw. (48463) 654 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (8976) 655 rilonacept.tw. (71) 656 exp Immunoconjugates/ (10220) 657 immunoconjugate$.tw. (1225) 658 radioimmunoconjugate$.tw. (473) 659 abatacept.tw. (797) 660 exp Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/ (11447) 661 rituximab.tw. (10558) 662 exp Immunoglobulin Fab Fragments/ (25236) 663 immunoglobulin$.tw. (127826) 664 (fab adj5 fragment$).tw. (6232) 665 certolizumab.tw. (487) 666 exp Adrenal Cortex Hormones/ (339545) 667 cortic$.tw. (315775) 668 (adren$ adj5 cort$).tw. (26675) 669 (adren$ adj5 steroid$).tw. (7721) 670 adrenocorticosteroid.tw. (136) 671 (adreno$ adj5 hormone$).tw. (10492) 672 exp Glucocorticoids/ (164764) 673 gl?cocort$.tw. (55519) 674 exp Prednisone/ (35026) 675 predniso$.tw. (41596) 676 exp Methylprednisolone/ (16671) 677 methylpredniso$.tw. (12285) 678 exp Pulse Therapy, Drug/ (1280) 679 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (32) 680 exp Triamcinolone Acetonide/ (5046) 681 exp Triamcinolone/ (8206) 682 triamcinol$.tw. (6018) 683 exp Betamethasone/ (6279) 684 betamet?a?o$.tw. (3936) 685 (beta adj5 methason$).tw. (130) 686 betadexamethasone.tw. (0) 687 flubenisolone.tw. (0) 688 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (160078) 689 (anti inflamatory adj5 non steroid$).tw. (16) 690 (anti inflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 691 (antiinflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 692 (antiinflamatory adj5 non steroid$).tw. (5) 693 (anti inflamatory adj5 analgesic$).tw. (5) 694 (antiinflamatory adj5 analgesic$).tw. (11)

	695 (anti rheumatic adj5 non steroid$).tw. (66) 696 (anti rheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (10) 697 (antirheumatic adj5 non steroid$).tw. (183) 698 (antirheumatic adj5 nonsteroid$).tw. (131) 699 (aspirin like adj5 agent$).tw. (13) 700 NSAID$.tw. (18352) 701 exp Diclofenac/ (5953) 702 dic?ofena$.tw. (7808) 703 diclophena$.tw. (61) 704 dichlofena$.tw. (9) 705 dichlophena$.tw. (2) 706 exp Ibuprofen/ (6728) 707 ibuprofen.tw. (9277) 708 exp Indomethacin/ (28800) 709 indomet?acin$.tw. (34047) 710 m?loxicam.tw. (1286) 711 exp Naproxen/ (3375) 712 naproxen.tw. (4684) 713 celecoxib.tw. (4379) 714 exp Ketoprofen/ (2213) 715 ketoprofen.tw. (2882) 716 nimesulide.tw. (1397) 717 exp Aspirin/ (38521) 718 aspirin.tw. (37337) 719 (acetylsalicyl$ adj5 acid).tw. (7340) 720 (acetylosalicylic adj5 acid).tw. (26) 721 (acetosalicylic adj5 acid).tw. (13) 722 (acetyl$ adj5 salicyl$).tw. (1260) 723 ASA.tw. (17564) 724 exp Acetaminophen/ (14108) 725 acet?minophen$.tw. (10249) 726 (acetamino adj5 phenol).tw. (2) 727 acetylaminophenol.tw. (7) 728 acetamol.tw. (0) 729 paracetamol.tw. (8039) 730 exp Analgesics, Opioid/ (92284) 731 (narcotic adj5 analge$).tw. (2398) 732 opioid$.tw. (58119) 733 exp Arthroplasty, Replacement/ (31729) 734 (joint adj5 implatation$ adj5 prosthesis).tw. (0) 735 (replacement adj5 arthroplast$).tw. (943) 736 alloarthroplasty.tw. (126) 737 arthro$.tw. (94518) 738 hemiarthroplast$.tw. (1725) 739 (joint adj5 reconstruction).tw. (1373)

	740 exp Arthroscopy/ (16348) 741 exp Osteotomy/ (25399) 742 osteotom$.tw. (22570) 743 (bone adj5 section).tw. (572) 744 synov$.tw. (40115) 745 (articular adj5 fusion).tw. (51) 746 (joint adj5 fusion).tw. (787) 747 exp Bone Marrow Transplantation/ (42383) 748 (bone adj5 marrow).tw. (168615) 749 exp Psychotherapy/ (150019) 750 psychotherap$.tw. (31404) 751 logotherap$.tw. (79) 752 exp Imagery/ (1171) 753 imager$.tw. (12004) 754 (directed adj5 reverie).tw. (0) 755 exp Psychotherapy, Rational-Emotive/ (175) 756 exp Psychotherapy, Multiple/ (298) 757 exp Psychotherapy, Group/ (22856) 758 (group adj5 therap$).tw. (28363) 759 exp Psychotherapy, Brief/ (2766) 760 exp Cognitive Therapy/ (15897) 761 (cogniti$ adj5 therap$).tw. (13065) 762 abreaction.tw. (92) 763 catharsis.tw. (289) 764 transference.tw. (4137) 765 exp Recreation Therapy/ (34) 766 (recreation$ adj5 therap$).tw. (405) 767 exp Socioenvironmental Therapy/ (27854) 768 (therap$ adj5 socioenvironmental).tw. (4) 769 exp Physical Therapy Modalities/ (123187) 770 (physical adj5 therapy).tw. (12952) 771 (physical adj5 treatment).tw. (6782) 772 physiotherap$.tw. (15127) 773 (physio adj5 therapy).tw. (50) 774 exp Hydrotherapy/ (17224) 775 hydrotherap$.tw. (734) 776 (whirlpool adj5 bath$).tw. (67) 777 kneipp.tw. (68) 778 (water adj5 immersion).tw. (4094) 779 exp Occupational Therapy/ (9967) 780 (occupational adj5 therap$).tw. (9566) 781 ergotherapy.tw. (171) 782 exp Complementary Therapies/ (178008) 783 complementary.tw. (94011) 784 alternative.tw. (330397)

	785 anthroposophy.tw. (25) 786 (eclecticism adj5 historica).tw. (0) 787 (diet adj5 fadsl).tw. (0) 788 (laughter adj5 therapy).tw. (31) 789 (mental adj5 healing).tw. (116) 790 (mind adj5 body).tw. (2839) 791 naturopathy.tw. (386) 792 orthomolecular.tw. (71) 793 polarity.tw. (30686) 794 radiesthesia.tw. (7) 795 reflexotherapy.tw. (387) 796 shamanism.tw. (104) 797 (spiritual adj5 therap$).tw. (299) 798 (therap$ adj5 cults).tw. (3) 799 (therap$ adj5 touch).tw. (570) 800 exp Phytotherapy/ (29430) 801 (herb$ adj5 therap$).tw. (1580) 802 exp Homeopathy/ (4086) 803 hom?eopath$.tw. (4129) 804 homeotherapy.tw. (10) 805 exp Acupuncture Therapy/ (16276) 806 exp Acupuncture, Ear/ (251) 807 exp Acupuncture Analgesia/ (1042) 808 exp Acupuncture/ (1192) 809 acupuncture$.tw. (14451) 810 auriculotherapy.tw. (60) 811 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176 or 177 or 178 or 179 or 180 or 181 or 182 or 183 or

	184 or 185 or 186 or 187 or 188 or 189 or 190 or 191 or 192 or 193 or 194 or 195 or 196 or 197 or 198 or 199 or 200 or 201 or 202 or 203 or 204 or 205 or 206 or 207 or 208 or 209 or 210 or 211 or 212 or 213 or 214 or 215 or 216 or 217 or 218 or 219 or 220 or 221 or 222 or 223 or 224 or 225 or 226 or 227 or 228 or 229 or 230 or 231 or 232 or 233 or 234 or 235 or 236 or 237 or 238 or 239 or 240 or 241 or 242 or 243 or 244 or 245 or 246 or 247 or 248 or 249 or 250 or 251 or 252 or 253 or 254 or 255 or 256 or 257 or 258 or 259 or 260 or 261 or 262 or 263 or 264 or 265 or 266 or 267 or 268 (3898312) 812 15 and 269 (9953) 813 limit 270 to (yr="2010 - 2013" and ("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)") and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (118)
# de referencias identificadas	118
# de referencias sin duplicados	91 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	0.EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	08/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	1.Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2.2010 - 2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Newborn, infant, preschool, school child, adolescent.
Estrategia de búsqueda (resultados)	617 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13735) 618 (arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9868) 619 (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (266) 620 'polyarthritis'/exp (5267) 621 (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (712) 622 'enthesitis'/exp (1329) 623 (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (525) 624 (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (689) 625 (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (100) 626 'psoriatic arthritis'/exp (9905) 627 (arthr* NEAR/5 psoriatic):ab,ti (7509) 628 (arthr* NEAR/5 psoriasis):ab,ti (3407) 629 jia:ab,ti (3216) 630 chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10)

	631 (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (23) 632 (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (668) 633 (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 634 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 (32548) 635 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1517576) 636 'antirheumatic agent'/exp (388798) 637 antirheumatic:ab,ti (6191) 638 (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2796) 639 antiarthritic:ab,ti (691) 640 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6275) 641 (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11466) 642 dmard*:ab,ti (4601) 643 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp (4103) 644 (tnf NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor*:ab,ti (4331) 645 (tumor NEAR/5 necrosis):ab,ti AND (factor NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (2040) 646 (anti NEAR/5 tnf):ab,ti AND alpha:ab,ti (2356) 647 'immunosuppressive agent'/exp (538931) 648 immunosuppress*:ab,ti (131388) 649 (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (130) 650 immunodepressant:ab,ti (250) 651 (small NEAR/5 molecule*):ab,ti (47013) 652 'biological therapy'/exp (1063877) 653 (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13573) 654 biotherap*:ab,ti (2298) 655 (biologic* NEAR/5 response):ab,ti AND modifier*:ab,ti (2624) 656 (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (99) 657 'immunotherapy'/exp (122190) 658 immunotherap*:ab,ti (59343) 659 (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (62520) 660 (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (48524) 661 'organogold compound'/exp (386) 662 organogold:ab,ti (28) 663 'gold'/exp (30989) 664 gold:ab,ti (99416) 665 'auranofin'/exp (2477) 666 auranofin:ab,ti (1042) 667 'chlorambucil'/exp (16088) 668 chlor?ambucil (5) 669 chloraminophene:ab,ti (41)

	670 chlorbutin:ab,ti (32) 671 ecloril:ab,ti (0) 672 'cyclophosphamide'/exp (162743) 673 'cyclophosphamide derivative'/exp (227) 674 cyclophospha*:ab,ti (50373) 675 cyclofosfamid*:ab,ti (64) 676 cytophospha*:ab,ti (6) 677 'salazosulfapyridine'/exp (18912) 678 sulphasalazin*:ab,ti (1530) 679 sulf?sal?zin* (3396) 680 salazosulf?pyridine (18958) 681 salazopyri*:ab,ti (387) 682 salicylazosulfapyridin*:ab,ti (195) 683 (salazo NEAR/5 sulfapyridine):ab,ti (2) 684 (salazosulfa NEAR/5 pyridine):ab,ti (0) 685 (salicyl NEAR/5 sulfapridine):ab,ti (0) 686 'methotrexate'/exp (125803) 687 'methotrexate derivative'/exp (295) 688 meth?otrexat* (65) 689 metot?rexate (55) 690 methohexate:ab,ti (0) 691 amethopterin:ab,ti (385) 692 methylaminopterin*:ab,ti (9) 693 mtx:ab,ti (12401) 694 'azathioprine'/exp (70429) 695 'azathioprine derivative'/exp (45) 696 az?thiop?i* (72772) 697 mercaptopurine:ab,ti (4818) 698 'immunoglobulin'/exp (355511) 699 gamma*:ab,ti (146835) 700 'aurothiomalate'/exp (3186) 701 thiomal*:ab,ti (730) 702 aurothiomalate:ab,ti (568) 703 (gold NEAR/5 mercaptosuccin*):ab,ti (12) 704 'thalidomide'/exp (19868) 705 thalidomid*:ab,ti (8711) 706 'hydroxychloroquine'/exp (13375) 707 hydroxychlorochin*:ab,ti (9) 708 hydroc?loroquine (32) 709 oxychlorochin*:ab,ti (0) 710 'tofacitinib'/exp (667) 711 tofacitinib:ab,ti (181) 712 tasocitinib:ab,ti (36) 713 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester'/exp (31468) 714 (mycophenolate NEAR/5 mofetil):ab,ti (9415)

	715 'leflunomide'/exp (6999) 716 leflunomide:ab,ti (2198) 717 'cyclosporin'/exp (61760) 718 c?closporin* (124857) 719 'recombinant tumor necrosis factor alpha'/exp (2514) 720 'etanercept'/exp (16823) 721 etanercept:ab,ti (6337) 722 (tnf* NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (468) 723 (tnt NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (5) 724 'monoclonal antibody'/exp (317652) 725 antibod*:ab,ti (795366) 726 'adalimumab'/exp (12901) 727 adalimumab:ab,ti (5420) 728 'tocilizumab'/exp (2793) 729 tocilizumab:ab,ti (1377) 730 'denosumab'/exp (2749) 731 denosumab:ab,ti (1332) 732 'infliximab'/exp (26224) 733 infliximab:ab,ti (11186) 734 canakinumab:ab,ti (253) 735 'canakinumab'/exp (723) 736 'golimumab'/exp (1560) 737 golimumab:ab,ti (618) 738 'belimumab'/exp (910) 739 belimumab:ab,ti (302) 740 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8571) 741 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (3939) 742 (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (909) 743 (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3321) 744 (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 745 (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (41079) 746 anakinra:ab,ti (1208) 747 'hybrid protein'/exp (45455) 748 (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47733) 749 (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47976) 750 (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8758) 751 'rilonacept'/exp (450) 752 rilonacept:ab,ti (104) 753 'antibody conjugate'/exp (3171) 754 immunoconjugate*:ab,ti (1358) 755 radioimmunoconjugate*:ab,ti (530) 756 'abatacept'/exp (3471) 757 abatacept:ab,ti (1133) 758 'rituximab'/exp (34303)

	759 rituximab:ab,ti (16595) 760 'immunoglobulin f (ab) fragment'/exp (7388) 761 immunoglobulin*:ab,ti (141304) 762 (fab NEAR/5 fragment*):ab,ti (6563) 763 'certolizumab pegol'/exp (2356) 764 certolizumab:ab,ti (865) 765 'corticosteroid'/exp (709468) 766 cortic*:ab,ti (371369) 767 (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (29846) 768 (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8761) 769 adrenocorticosteroid:ab,ti (161) 770 (adreno* NEAR/5 hormone*):ab,ti (11335) 771 'glucocorticoid'/exp (540482) 772 gl?cocort* (7449340) 773 'prednisone'/exp (129380) 774 predniso*:ab,ti (54094) 775 'methylprednisolone'/exp (64724) 776 methylpredniso*:ab,ti (15854) 777 'drug pulse therapy'/exp (3770) 778 (pulse NEAR/5 therap*):ab,ti AND drug:ab,ti (394) 779 'triamcinolone acetonide'/exp (11730) 780 'triamcinolone'/exp (11165) 781 triamcinol*:ab,ti (7142) 782 'betamethasone'/exp (13898) 783 betamethaso*:ab,ti (5229) 784 betametasone:ab,ti (205) 785 betamethazone:ab,ti (43) 786 (beta NEAR/5 methason*):ab,ti (88) 787 betadexamethasone:ab,ti (0) 788 flubenisolone:ab,ti (0) 789 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp (429464) 790 ('anti inflammatory' NEAR/5 agent*):ab,ti AND (non NEAR/5 steroid*):ab,ti (2193) 791 ('anti inflamatory' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (43) 792 ('anti inflamatory' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (29) 793 (antiinflamatory NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (37) 794 (antiinflamatory NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (29) 795 ('anti inflamatory' NEAR/5 analgesic*):ab,ti (16) 796 (antiinflamatory NEAR/5 analgesic*):ab,ti (22) 797 ('anti rheumatic' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (89) 798 ('anti rheumatic' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (15) 799 (antirheumatic NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (341)

	800 (antirheumatic NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (276) 801 ('aspirin like' NEAR/5 agent*):ab,ti (14) 802 nsaid*:ab,ti (25698) 803 'diclofenac'/exp (28202) 804 diclofena*:ab,ti (11115) 805 dicrofena*:ab,ti (18) 806 diclophena*:ab,ti (127) 807 dichlofena*:ab,ti (23) 808 dichlophena*:ab,ti (3) 809 'ibuprofen'/exp (35427) 810 ibuprofen:ab,ti (12202) 811 'indometacin'/exp (71092) 812 indomethacin*:ab,ti (38949) 813 indometacin*:ab,ti (2196) 814 'meloxicam'/exp (4053) 815 meloxicam:ab,ti (1681) 816 miloxicam:ab,ti (2) 817 'naproxen'/exp (20996) 818 naproxen:ab,ti (6296) 819 'celecoxib'/exp (15138) 820 celecoxib:ab,ti (5280) 821 'ketoprofen'/exp (10377) 822 ketoprofen:ab,ti (4051) 823 'nimesulide'/exp (3801) 824 nimesulide:ab,ti (1912) 825 'acetylsalicylic acid'/exp (154669) 826 aspirin:ab,ti (49401) 827 (acetylsalicyl* NEAR/5 acid):ab,ti (10244) 828 (acetylosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (50) 829 (acetosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (25) 830 (acetyl* NEAR/5 salicyl*):ab,ti (1772) 831 asa:ab,ti (27165) 832 'paracetamol'/exp (60930) 833 acetaminophen*:ab,ti (12846) 834 acetominophen*:ab,ti (79) 835 (acetamino NEAR/5 phenol):ab,ti (1) 836 acetylaminophenol:ab,ti (10) 837 acetamol:ab,ti (0) 838 paracetamol:ab,ti (12066) 839 'narcotic analgesic agent'/exp (243388) 840 (narcotic NEAR/5 analge*):ab,ti (3186) 841 opioid*:ab,ti (69192) 842 'arthroplasty'/exp (46780) 843 (joint NEAR/5 implatation*):ab,ti AND prosthesis:ab,ti (1) 844 (replacement NEAR/5 arthroplast*):ab,ti (1133)

	845 alloarthroplasty:ab,ti (195) 846 arthro*:ab,ti (111371) 847 hemiarthroplast*:ab,ti (1936) 848 (joint NEAR/5 reconstruction):ab,ti (1606) 849 'arthroscopy'/exp (19310) 850 'ankle arthroscopy'/exp (239) 851 'elbow arthroscopy'/exp (123) 852 'hip arthroscopy'/exp (639) 853 'knee arthroscopy'/exp (4394) 854 'shoulder arthroscopy'/exp (819) 855 'wrist arthroscopy'/exp (187) 856 'arthroscopy sheath'/exp (0) 857 'osteotomy'/exp (31277) 858 osteotom*:ab,ti (25755) 859 (bone NEAR/5 section):ab,ti (689) 860 'synovectomy'/exp (3240) 861 synov*:ab,ti (49009) 862 'arthrodesis'/exp (28881) 863 (articular NEAR/5 fusion):ab,ti (60) 864 (joint NEAR/5 fusion):ab,ti (871) 865 'bone marrow transplantation'/exp (55096) 866 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (203492) 867 'psychotherapy'/exp (184910) 868 psychotherap*:ab,ti (48455) 869 logotherap*:ab,ti (128) 870 imager*:ab,ti (17027) 871 (directed NEAR/5 reverie):ab,ti (0) 872 'group therapy'/exp (17688) 873 (group NEAR/5 therap*):ab,ti (40079) 874 'cognitive therapy'/exp (31062) 875 (cogniti* NEAR/5 therap*):ab,ti (17806) 876 abreaction:ab,ti (148) 877 catharsis:ab,ti (378) 878 transference:ab,ti (5857) 879 'recreational therapy'/exp (203) 880 (recreation* NEAR/5 therap*):ab,ti (544) 881 (therap* NEAR/5 socioenvironmental):ab,ti (4) 882 'physiotherapy'/exp (53663) 883 (physical NEAR/5 therapy):ab,ti (17815) 884 (physical NEAR/5 treatment):ab,ti (9398) 885 physiotherap*:ab,ti (24011) 886 (physio NEAR/5 therapy):ab,ti (82) 887 'hydrotherapy'/exp (3518) 888 hydrotherap*:ab,ti (1087) 889 (whirlpool NEAR/5 bath*):ab,ti (82)

	890 kneipp:ab,ti (158) 891 (water NEAR/5 immersion):ab,ti (4610) 892 'occupational therapy'/exp (16755) 893 (occupational NEAR/5 therap*):ab,ti (13815) 894 ergotherapy:ab,ti (424) 895 'alternative medicine'/exp (32830) 896 complementary:ab,ti (102621) 897 alternative:ab,ti (381771) 898 anthroposophy:ab,ti (48) 899 (eclecticism NEAR/5 historica):ab,ti (0) 900 (diet NEAR/5 fadsl):ab,ti (0) 901 (laughter NEAR/5 therapy):ab,ti (37) 902 (mental NEAR/5 healing):ab,ti (128) 903 (mind NEAR/5 body):ab,ti (3725) 904 naturopathy:ab,ti (505) 905 orthomolecular:ab,ti (227) 906 polarity:ab,ti (31595) 907 radiesthesia:ab,ti (6) 908 reflexotherapy:ab,ti (417) 909 shamanism:ab,ti (126) 910 (spiritual NEAR/5 therap*):ab,ti (406) 911 (therap* NEAR/5 cults):ab,ti (6) 912 (therap* NEAR/5 touch):ab,ti (692) 913 'phytotherapy'/exp (14464) 914 (herb* NEAR/5 therap*):ab,ti (2164) 915 'homeopathy'/exp (8437) 916 hom?eopath* (1552) 917 homeotherapy:ab,ti (13) 918 'acupuncture'/exp (30876) 919 'acupuncture analgesia'/exp (1258) 920 acupuncture*:ab,ti (20397) 921 auriculotherapy:ab,ti (112) 922 #19OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR

	#103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224 OR #225 OR #226 OR #227 OR #228 OR #229 OR #230 OR #231 OR #232 OR #233 OR #234 OR #235 OR #236 OR #237 OR #238 OR #239 OR #240 OR #241 OR #242 OR #243 OR #244 OR #245 OR #246 OR #247 OR #248 OR #249 OR #250 OR #251 OR #252 OR #253 OR #254 OR #255 OR #256 OR #257 OR #258 OR #259 OR #260 OR #261 OR #262 OR #263 OR #264 OR #265 OR #266 OR #267 OR #268 OR #269 OR #270 OR #271 OR #272 OR #273 OR #274 OR #275 OR #276 OR #277 OR #278 OR #279 OR #280 OR #281 OR #282 OR #283 OR #284 OR #285 OR #286 OR #287 OR #288 OR #289 OR #290 OR #291 OR #292 OR #293 OR #294 OR #295 OR #296 OR #297 OR #298 OR #299 OR #300 OR #301 OR #302 OR #303 OR #304 OR #305 (10311742) 923 #18 AND #306 (24216) 924 #18 AND #306 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (51)
# de referencias identificadas	51
# de referencias sin duplicados	51 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva

Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	3.Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	4.2010–2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	539 MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile Rheumatoid] explode all trees (185) 540 (arthr* near/5 juvenil*):ti,ab (230) 541 (arthriti* near/5 oligoarticular):ti,ab (4) 542 (arthriti* near/5 polyarticular):ti,ab (37) 543 (arthriti* near/5 enthesitis):ti,ab (4) 544 (arthriti* near/5 undifferentiated):ti,ab (16) 545 (juvenil* near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 546 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees (159) 547 (arthri* near/5 psoria*):ti,ab (227) 548 JIA:ti,ab (75) 549 (chauffard* near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (0) 550 (chauffard* near/5 syndrome):ti,ab (0) 551 (polyart* near/5 juvenil*):ti,ab (35) 552 (polyart* near/5 progressive near/5 splenoadenomegalic):ti,ab (0) #15 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (518) 553 MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees (6625) 554 antirheumatic:ti,ab (461) 555 (anti near/5 rheumatic):ti,ab (152) 556 antiarthritic:ti,ab (27) 557 (disease near/5 modifying):ti,ab (775) 558 DMARD*:ti,ab (242) 559 (TNF near/5 alpha near/5 inhibitor*):ti,ab (43) 560 (tumor near/5 necrosis near/5 factor near/5 alpha near/5 inhibitor):ti,ab (46) 561 (anti near/5 TNF near/5 alpha):ti,ab (98) 562 MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees (3986) 563 (immunosuppress*):ti,ab (3380) 564 (immun* near/5 supress*):ti,ab (1) 565 immunodepressant:ti,ab (5)

	566 (small near/5 molecule*):ti,ab (152) 567 MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees (9849) 568 (biologic* near/5 therap*):ti,ab (255) 569 biotherap*:ti,ab (43) 570 (biologic* near/5 response near/5 modifier*):ti,ab (140) 571 (brm near/5 therap*):ti,ab (6) 572 immunotherap*:ti,ab (2970) 573 (immun* near/5 therap*):ti,ab (4808) 574 (immun* near/5 treatment):ti,ab (2191) 575 MeSH descriptor: [Organogold Compounds] explode all trees (171) 576 organogold:ti,ab (0) 577 MeSH descriptor: [Gold] explode all trees (127) 578 gold:ti,ab (2022) 579 MeSH descriptor: [Auranofin] explode all trees (92) 580 auranofin:ti,ab (132) 581 MeSH descriptor: [Chlorambucil] explode all trees (219) 582 chlor?ambucil:ti,ab (1) 583 chloraminophene:ti,ab (1) 584 chlorbutin:ti,ab (1) 585 ecloril:ti,ab (0) 586 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3779) 587 cyclophospha*:ti,ab (4920) 588 cyclofosfamid*:ti,ab (1) 589 cytophospha*:ti,ab (0) 590 MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees (363) 591 sulphasalazin*:ti,ab (208) 592 sulf?sal?zin*:ti,ab (294) 593 salazosulf?pyridine:ti,ab (17) 594 salazopyri*:ti,ab (34) 595 salicylazosulfapyridin*:ti,ab (11) 596 (salazo near/5 sulfapyridine):ti,ab (1) 597 (salazosulfa near/5 pyridine):ti,ab (0) 598 (salicyl near/5 sulfapridine):ti,ab (0) 599 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2684) 600 meth?otrexat*:ti,ab (3) 601 metot?rexate:ti,ab (1) 602 methohexate:ti,ab (0) 603 amethopterin:ti,ab (2)

	604 methylaminopterin*:ti,ab (0) 605 mtx:ti,ab (990) 606 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1023) 607 az?thiop?i*:ti,ab (1288) 608 mercaptopurine:ti,ab (255) 609 MeSH descriptor: [gamma-Globulins] explode all trees (157) 610 gamma*:ti,ab (4624) 611 MeSH descriptor: [Gold Sodium Thiomalate] explode all trees (92) 612 (thiomal*):ti,ab (53) 613 aurothiomalate:ti,ab (43) 614 (gold near/5 mercaptosuccin*):ti,ab (0) 615 MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees (291) 616 thalidomid*:ti,ab (480) 617 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees (132) 618 hydroxychlorochin*:ti,ab (1) 619 hydroc?loroquine:ti,ab (2) 620 oxychlorochin*:ti,ab (0) 621 tofacitinib:ti,ab (17) 622 tasocitinib:ti,ab (8) 623 (mycophenolate near/5 mofetil):ti,ab (1157) 624 leflunomide:ti,ab (123) 625 MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2113) 626 c?closporin*:ti,ab (3892) 627 etanercept:ti,ab (458) 628 (tnf* near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (23) 629 (tnt near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (0) 630 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees (1550) 631 antibod*:ti,ab (10325) 632 adalimumab:ti,ab (276) 633 tocilizumab:ti,ab (47) 634 denosumab:ti,ab (97) 635 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (4388) 636 infliximab:ti,ab (550) 637 canakinumab:ti,ab (20) 638 golimumab:ti,ab (49) 639 belimumab:ti,ab (14) 640 MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist

	Protein] explode all trees (152) 641 (interleukin* near/5 inhibitor):ti,ab (39) 642 (interleukin* near/5 antagonist):ti,ab (171) 643 (interleukin* near/5 blocker):ti,ab (4) 644 (il* near/5 inhibitor):ti,ab (71) 645 anakinra:ti,ab (46) 646 MeSH descriptor: [Recombinant Fusion Proteins] explode all trees (418) 647 (protein* near/5 recombinant):ti,ab (324) 648 (protein* near/5 fusion):ti,ab (169) 649 (protein* near/5 hybrid*):ti,ab (19) 650 rilonacept:ti,ab (12) 651 MeSH descriptor: [Immunoconjugates] explode all trees (132) 652 immunoconjugate*:ti,ab (26) 653 radioimmunoconjugate*:ti,ab (3) 654 abatacept:ti,ab (84) 655 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived] explode all trees (502) 656 rituximab:ti,ab (690) 657 MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fab Fragments] explode all trees (558) 658 immunoglobulin*:ti,ab (2768) 659 (fab near/5 fragment*):ti,ab (45) 660 certolizumab:ti,ab (48) 661 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees (10673) 662 cortic*:ti,ab (11610) 663 (adren* near/5 cort*):ti,ab (970) 664 (adren* near/5 steroid*):ti,ab (155) 665 adrenocorticosteroid:ti,ab (11) 666 (adreno* near/5 hormone*):ti,ab (641) 667 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (3170) 668 gl?cocort*:ti,ab (1994) 669 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2720) 670 predniso*:ti,ab (5726) 671 MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (1551) 672 methylpredniso*:ti,ab (1692) 673 MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees (93) 674 (pulse near/5 therap* near/5 drug):ti,ab (7) 675 MeSH descriptor: [Triamcinolone Acetonide]

	explode all trees (559) 676 MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees (744) 677 triamcinol*:ti,ab (1068) 678 MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees (981) 679 betamet?a?o*:ti,ab (1093) 680 (beta near/5 methason*):ti,ab (26) 681 betadexamethasone:ti,ab (0) 682 flubenisolone:ti,ab (0) 683 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees (6100) 684 ("anti inflamatory" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (5) 685 ("anti inflamatory" near/5 nonsteroid*):ti,ab (5) 686 (antiinflamatory near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 687 (antiinflamatory near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (2) 688 ("anti inflamatory" near/5 analgesic*):ti,ab (2) 689 (antiinflamatory near/5 analgesic*):ti,ab (1) 690 ("anti rheumatic" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (16) 691 ("anti rheumatic" near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 692 (antirheumatic near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (19) 693 (antirheumatic near/5 nonsteroid*):ti,ab (21) 694 ("aspirin like" near/5 agent*):ti,ab (3) 695 NSAID*:ti,ab (2164) 696 MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees (1311) 697 dic?ofena*:ti,ab (2298) 698 diclophena*:ti,ab (25) 699 dichlofena*:ti,ab (7) 700 dichlophena*:ti,ab (1) 701 MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees (1121) 702 ibuprofen:ti,ab (1948) 703 MeSH descriptor: [Indomethacin] explode all trees (1973) 704 indomet?acin*:ti,ab (2184) 705 m?loxicam:ti,ab (185) 706 MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees (803) 707 naproxen:ti,ab (1312) 708 celecoxib:ti,ab (581) 709 MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees (376) 710 ketoprofen:ti,ab (656)

	711 nimesulide:ti,ab (270) 712 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees (649) 713 aspirin:ti,ab (5903) 714 (acetylsalicyl* near/5 acid):ti,ab (1120) 715 (acetylosalicylic near/5 acid):ti,ab (1) 716 (acetosalicylic near/5 acid):ti,ab (3) 717 (acetyl* near/5 salicyl*):ti,ab (161) 718 ASA:ti,ab (6275) 719 MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees (1728) 720 acet?minophen*:ti,ab (1532) 721 (acetamino near/5 phenol):ti,ab (0) 722 acetylaminophenol:ti,ab (0) 723 acetamol:ti,ab (0) 724 paracetamol:ti,ab (1664) 725 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees (4766) 726 (narcotic near/5 analge*):ti,ab (342) 727 opioid*:ti,ab (5800) 728 MeSH descriptor: [Arthroplasty, Replacement] explode all trees (2699) 729 (joint near/5 implatation* near/5 prosthesis):ti,ab (0) 730 (replacement near/5 arthroplast*):ti,ab (68) 731 alloarthroplasty:ti,ab (10) 732 arthro*:ti,ab (5387) 733 hemiarthroplast*:ti,ab (166) 734 (joint near/5 reconstruction):ti,ab (37) 735 MeSH descriptor: [Arthroscopy] explode all trees (1018) 736 MeSH descriptor: [Osteotomy] explode all trees (410) 737 osteotom*:ti,ab (566) 738 (bone near/5 section):ti,ab (30) 739 synov*:ti,ab (595) 740 (articular near/5 fusion):ti,ab (0) 741 (joint near/5 fusion):ti,ab (16) 742 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1311) 743 (bone near/5 marrow):ti,ab (3585) 744 MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees (13836) 745 psychotherap*:ti,ab (2739) 746 logotherap*:ti,ab (5) 747 MeSH descriptor: [Imagery (Psychotherapy)] explode all trees (248)

	748 imager*:ti,ab (952) 749 (directed near/5 reverie):ti,ab (0) 750 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Rational-Emotive] explode all trees (22) 751 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Multiple] explode all trees (10) 752 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Group] explode all trees (2206) 753 (group near/5 therap*):ti,ab (12317) 754 MeSH descriptor: [Psychotherapy, Brief] explode all trees (610) 755 MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] explode all trees (4264) 756 (cogniti* near/5 therap*):ti,ab (4915) 757 abreaction:ti,ab (3) 758 catharsis:ti,ab (27) 759 transference:ti,ab (64) 760 MeSH descriptor: [Recreation Therapy] explode all trees (5) 761 (recreation* near/5 therap*):ti,ab (35) 762 MeSH descriptor: [Socioenvironmental Therapy] explode all trees (2406) 763 (therap* near/5 socioenvironmental):ti,ab (0) 764 MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees (13542) 765 (physical near/5 therapy):ti,ab (1674) 766 (physical near/5 treatment):ti,ab (908) 767 physiotherap*:ti,ab (2760) 768 (physio near/5 therapy):ti,ab (4) 769 MeSH descriptor: [Hydrotherapy] explode all trees (1164) 770 hydrotherap*:ti,ab (93) 771 (whirlpool near/5 bath*):ti,ab (9) 772 kneipp:ti,ab (12) 773 (water near/5 immersion):ti,ab (286) 774 MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees (483) 775 (occupational near/5 therap*):ti,ab (694) 776 ergotherapy:ti,ab (7) 777 MeSH descriptor: [Complementary Therapies] explode all trees (12512) 778 complementary:ti,ab (1860) 779 alternative:ti,ab (16987) 780 anthroposophy:ti,ab (2) 781 (eclecticism near/5 historica):ti,ab (0)

	782 (diet near/5 fadsl):ti,ab (0) 783 (laughter near/5 therapy):ti,ab (9) 784 (mental near/5 healing):ti,ab (5) 785 (mind near/5 body):ti,ab (143) 786 naturopathy:ti,ab (12) 787 orthomolecular:ti,ab (6) 788 polarity:ti,ab (127) 789 radiesthesia:ti,ab (0) 790 reflexotherapy:ti,ab (26) 791 shamanism:ti,ab (1) 792 (spiritual near/5 therap*):ti,ab (17) 793 (therap* near/5 cults):ti,ab (0) 794 (therap* near/5 touch):ti,ab (120) 795 MeSH descriptor: [Phytotherapy] explode all trees (2975) 796 (herb* near/5 therap*):ti,ab (422) 797 MeSH descriptor: [Homeopathy] explode all trees (212) 798 hom?eopath*:ti,ab (136) 799 homeotherapy:ti,ab (3) 800 MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] explode all trees (2739) 801 MeSH descriptor: [Acupuncture, Ear] explode all trees (101) 802 MeSH descriptor: [Acupuncture Analgesia] explode all trees (232) 803 MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees (134) 804 acupuncture*:ti,ab (5292) 805 auriculotherapy:ti,ab (18) 806 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or

	#118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133 or #134 or #135 or #136 or #137 or #138 or #139 or #140 or #141 or #142 or #143 or #144 or #145 or #146 or #147 or #148 or #149 or #150 or #151 or #152 or #153 or #154 or #155 or #156 or #157 or #158 or #159 or #160 or #161 or #162 or #163 or #164 or #165 or #166 or #167 or #168 or #169 or #170 or #171 or #172 or #173 or #174 or #175 or #176 or #177 or #178 or #179 or #180 or #181 or #182 or #183 or #184 or #185 or #186 or #187 or #188 or #189 or #190 or #191 or #192 or #193 or #194 or #195 or #196 or #197 or #198 or #199 or #200 or #201 or #202 or #203 or #204 or #205 or #206 or #207 or #208 or #209 or #210 or #211 or #212 or #213 or #214 or #215 or #216 or #217 or #218 or #219 or #220 or #221 or #222 or #223 or #224 or #225 or #226 or #227 or #228 or #229 or #230 or #231 or #232 or #233 or #234 or #235 or #236 or #237 or #238 or #239 or #240 or #241 or #242 or #243 or #244 or #245 or #246 or #247 or #248 or #249 or #250 or #251 or #252 or #253 or #254 or #255 or #256 or #257 or #258 or #259 or #260 or #261 or #262 or #263 or #264 or #265 or #266 or #267 or #268 (173561) 807 #15 and #269 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (20)
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	5.LILACS 6.http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	09/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	7.Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	8.Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Revisión Manual en el Repositorio de Revisiones Sistemáticas

# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 7: ¿ ¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con AIJ en remisión?– Segunda Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	07/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	0.Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	0.Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: All Child
Estrategia de búsqueda (resultados)	167 exp Arthritis, Juvenile Rheumatoid/ (8412) 168 (arthr$ adj5 juvenil$).tw. (7584) 169 (arthriti$ adj5 oligoarticular).tw. (200) 170 (arthriti$ adj5 polyarticular).tw. (561) 171 (arthriti$ adj5 enthesitis).tw. (313) 172 (arthriti$ adj5 undifferentiated).tw. (446) 173 (juvenil$ adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (50) 174 exp Arthritis, Psoriatic/ (3782) 175 (arthri$ adj5 psoria$).tw. (6118) 176 JIA.tw. (2034) 177 (chauffard$ adj5 stil$ adj5 disease).tw. (8) 178 (chauffard$ adj5 syndrome).tw. (20) 179 (polyart$ adj5 juvenil$).tw. (503) 180 (polyart$ adj5 progressive adj5 splenoadenomegalic).tw. (0) 181 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (17757) 182 exp Antirheumatic Agents/ (338495) 183 antirheumatic.tw. (4658) 184 (anti adj5 rheumatic).tw. (1988) 185 antiarthritic.tw. (537) 186 (disease adj5 modifying).tw. (8865) 187 DMARD$.tw. (2518)

	188 exp Immunosuppressive Agents/ (263898) 189 immunosuppress$.tw. (109163) 190 (immun$ adj5 supress$).tw. (24) 191 immunodepressant.tw. (133) 192 exp Biological Therapy/ (347405) 193 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10507) 194 biotherap$.tw. (1780) 195 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2292) 196 (brm adj5 therap$).tw. (58) 197 immunotherap$.tw. (47863) 198 (immun$ adj5 therap$).tw. (49915) 199 (immun$ adj5 treatment).tw. (39039) 200 exp Thalidomide/ (6902) 201 thalidomid$.tw. (6448) 202 exp Cyclosporine/ (28034) 203 c?closporin$.tw. (46688) 204 exp Antibodies, Monoclonal/ (198941) 205 antibod$.tw. (720706) 206 canakinumab.tw. (131) 207 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4169) 208 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (873) 209 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3082) 210 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (52) 211 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3312) 212 exp Recombinant Fusion Proteins/ (90061) 213 (protein$ adj5 recombinant).tw. (47206) 214 (protein$ adj5 fusion).tw. (48808) 215 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (9035) 216 rilonacept.tw. (72) 217 exp Adrenal Cortex Hormones/ (341773) 218 cortic$.tw. (319135) 219 (adren$ adj5 cort$).tw. (26796) 220 (adren$ adj5 steroid$).tw. (7754) 221 adrenocorticosteroid.tw. (136) 222 (adreno$ adj5 hormone$).tw. (10594) 223 exp Glucocorticoids/ (165929) 224 gl?cocort$.tw. (56034) 225 exp Prednisone/ (35215) 226 predniso$.tw. (41942) 227 exp Methylprednisolone/ (16772) 228 methylpredniso$.tw. (12395) 229 exp Pulse Therapy, Drug/ (1293) 230 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (32) 231 exp Arthroplasty, Replacement/ (32350)

	232 (joint adj5 implatation$ adj5 prosthesis).tw. (0) 233 (replacement adj5 arthroplast$).tw. (951) 234 alloarthroplasty.tw. (126) 235 arthro$.tw. (95915) 236 hemiarthroplast$.tw. (1769) 237 (joint adj5 reconstruction).tw. (1401) 238 exp Arthroscopy/ (16570) 239 exp Osteotomy/ (25585) 240 osteotom$.tw. (22875) 241 (bone adj5 section).tw. (577) 242 synov$.tw. (40387) 243 (articular adj5 fusion).tw. (51) 244 (joint adj5 fusion).tw. (804) 245 exp Bone Marrow Transplantation/ (42557) 246 (bone adj5 marrow).tw. (170032) 247 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 (2541920) 248 15 and 81 (9116) 249 limit 82 to ("all child (0 to 18 years)" and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)") (203)
# de referencias identificadas	203
# de referencias sin duplicados	171 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	1.EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	18/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	2.Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	3.Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Newborn, Infant, Preschool, School, Child, Adolescent
Estrategia de búsqueda (resultados)	199 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp (13518) 200 (arthr* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (9720) 201 (arthriti* NEAR/5 oligoarticular):ab,ti (261) 202 'polyarthritis'/exp (5323) 203 (arthriti* NEAR/5 polyarticular):ab,ti (708) 204 'enthesitis'/exp (1353)

	205 (arthriti* NEAR/5 enthesitis):ab,ti (525) 206 (arthriti* NEAR/5 undifferentiated):ab,ti (670) 207 (juvenil* NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (99) 208 'psoriatic arthritis'/exp (9935) 209 (arthr* NEAR/5 psoria*):ab,ti (9034) 210 jia:ab,ti (3238) 211 chauffard* NEAR/5 stil* AND disease:ab,ti (10) 212 (chauffard* NEAR/5 syndrome):ab,ti (22) 213 (polyart* NEAR/5 juvenil*):ab,ti (654) 214 (polyart* NEAR/5 progressive):ab,ti AND splenoadenomegalic:ab,ti (0) 215 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 (32277) 216 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1508269) 217 'antirheumatic agent'/exp (389373) 218 antirheumatic:ab,ti (5959) 219 (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2738) 220 antiarthritic:ab,ti (680) 221 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6407) 222 (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11398) 223 dmard*:ab,ti (4571) 224 'immunosuppressive agent'/exp (538095) 225 immunosuppress*:ab,ti (130518) 226 (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (112) 227 immunodepressant:ab,ti (218) 228 'biological therapy'/exp (1061250) 229 (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13524) 230 biotherap*:ab,ti (2284) 231 (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (97) 232 'immunotherapy'/exp (122360) 233 immunotherap*:ab,ti (58748) 234 (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (62016) 235 (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (47889) 236 'thalidomide'/exp (19965) 237 thalidomid*:ab,ti (8661) 238 'cyclosporin'/exp (62000) 239 c?closporin* (20184307) 240 'monoclonal antibody'/exp (318243) 241 antibod*:ab,ti (783270) 242 canakinumab:ab,ti (254) 243 'canakinumab'/exp (759) 244 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8553)

	245 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (4038) 246 (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (903) 247 (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3291) 248 (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 249 (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (40865) 250 'hybrid protein'/exp (44255) 251 (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47346) 252 (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47414) 253 (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8616) 254 'rilonacept'/exp (468) 255 rilonacept:ab,ti (103) 256 'corticosteroid'/exp (704202) 257 cortic*:ab,ti (364841) 258 (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (28921) 259 (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8569) 260 adrenocorticosteroid:ab,ti (157) 261 (adren* NEAR/5 hormone*):ab,ti (16512) 262 'glucocorticoid'/exp (537364) 263 gl?cocort* (7311766) 264 'prednisone'/exp (129336) 265 predniso*:ab,ti (53500) 266 'methylprednisolone'/exp (64978) 267 methylpredniso*:ab,ti (15787) 268 'drug pulse therapy'/exp (3810) 269 (pulse NEAR/5 therap*):ab,ti AND drug:ab,ti (389) 270 'arthroplasty'/exp (46279) 271 (joint NEAR/5 implatation*):ab,ti AND prosthesis:ab,ti (1) 272 (replacement NEAR/5 arthroplast*):ab,ti (1105) 273 alloarthroplasty:ab,ti (179) 274 arthro*:ab,ti (109278) 275 hemiarthroplast*:ab,ti (1913) 276 (joint NEAR/5 reconstruction):ab,ti (1594) 277 'arthroscopy'/exp (19391) 278 'ankle arthroscopy'/exp (250) 279 'elbow arthroscopy'/exp (126) 280 'hip arthroscopy'/exp (676) 281 'knee arthroscopy'/exp (4442) 282 'shoulder arthroscopy'/exp (857) 283 'wrist arthroscopy'/exp (197) 284 'arthroscopy sheath'/exp (0) 285 'osteotomy'/exp (30641) 286 osteotom*:ab,ti (25209) 287 (bone NEAR/5 section):ab,ti (690)

	288 'synovectomy'/exp (3273) 289 synov*:ab,ti (47814) 290 'arthrodesis'/exp (28401) 291 (articular NEAR/5 fusion):ab,ti (60) 292 (joint NEAR/5 fusion):ab,ti (870) 293 'bone marrow transplantation'/exp (54307) 294 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (201016) 295 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 (21407762) 296 #17 AND #97 (30603) 297 #17 AND #97 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (224)
# de referencias identificadas	224
# de referencias sin duplicados	193 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	4.LILACS 5.http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	21/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	6.Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	7.Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ab:(artritis reumatoide juvenil)) OR (ti:(aij)) OR (ab:(aij)) OR (ti:(chauffard)) OR (ab:(chauffard)) OR (ti:(oligoarticular)) OR (ab:(oligoarticular)) OR (ti:(poliarticular)) OR (ab:(poliarticular)) OR (ti:(entesitis)) OR

	(ab:(entesitis)) OR (ti:(artritis indiferenciada)) OR (ab:(artritis indiferenciada)) OR (ti:(artritis idiopática juvenil)) OR (ab:(artritis idiopática juvenil)) OR (mh:(artritis psoriásica)) OR (ti:(artritis psoriásica)) OR (ab:(artritis psoriásica)) AND db:("LILACS") AND clinical_aspect:("therapy")
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20 (ver archivos de Excel y EndNote)

ANEXO NO. 7.5 FLUJOGRAMA DE PROCESO DE INCLUSIÓN DE ARTÍCULOS.

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 1**

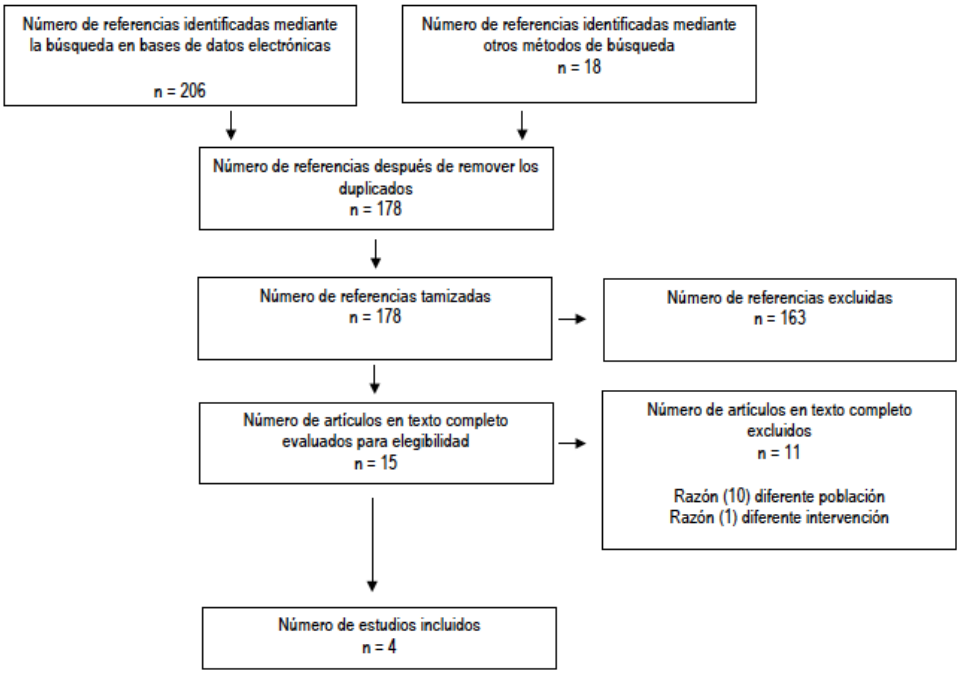


Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 2**

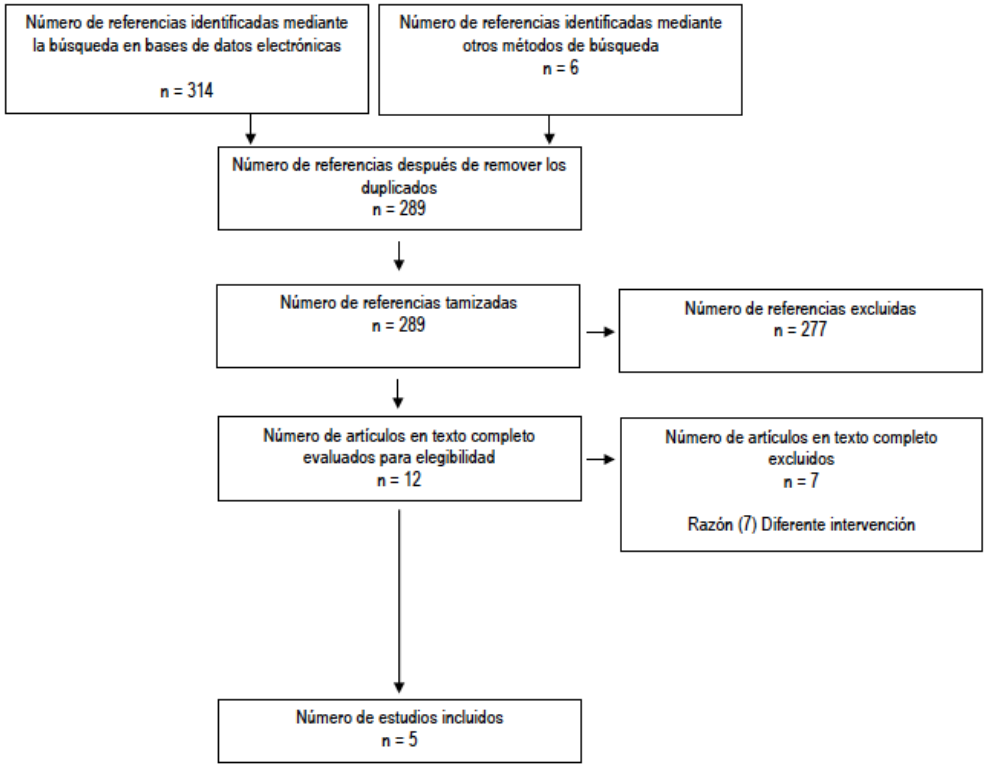


Figura 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 3**

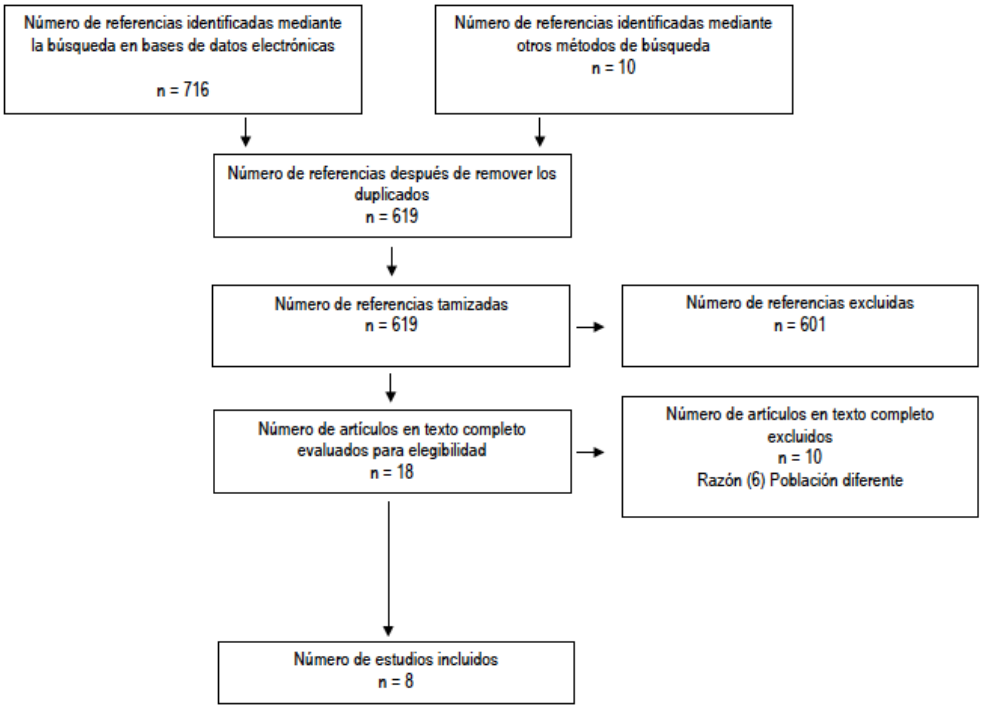


Figura 4. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 4**

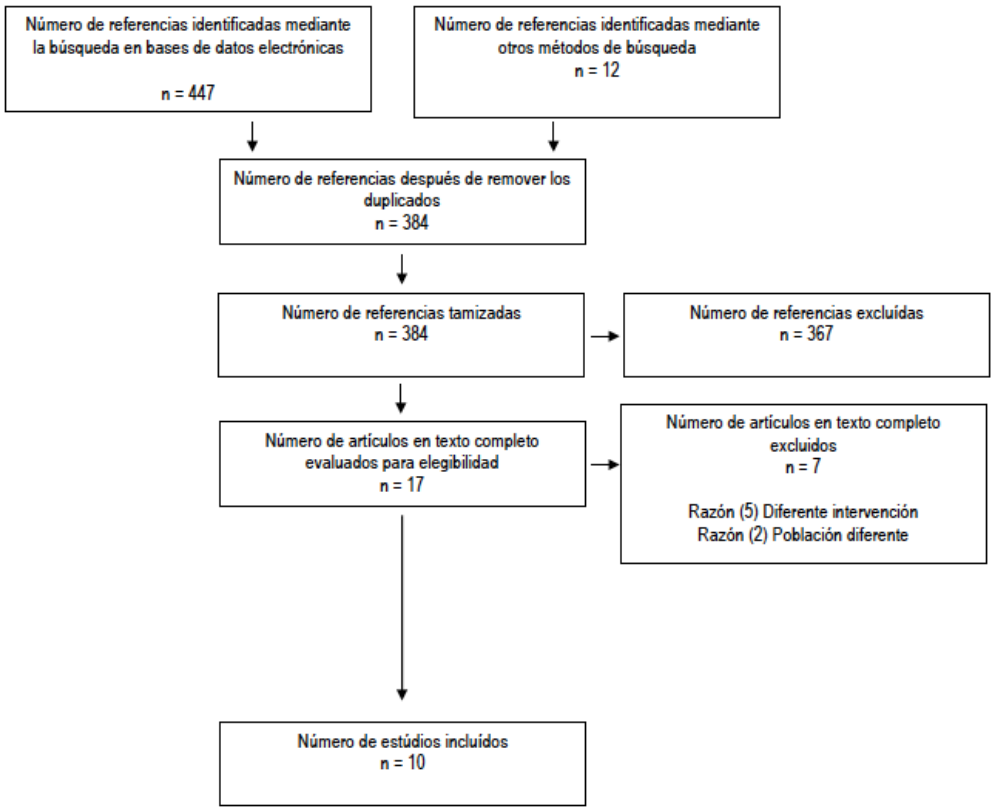


Figura 5. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 5**

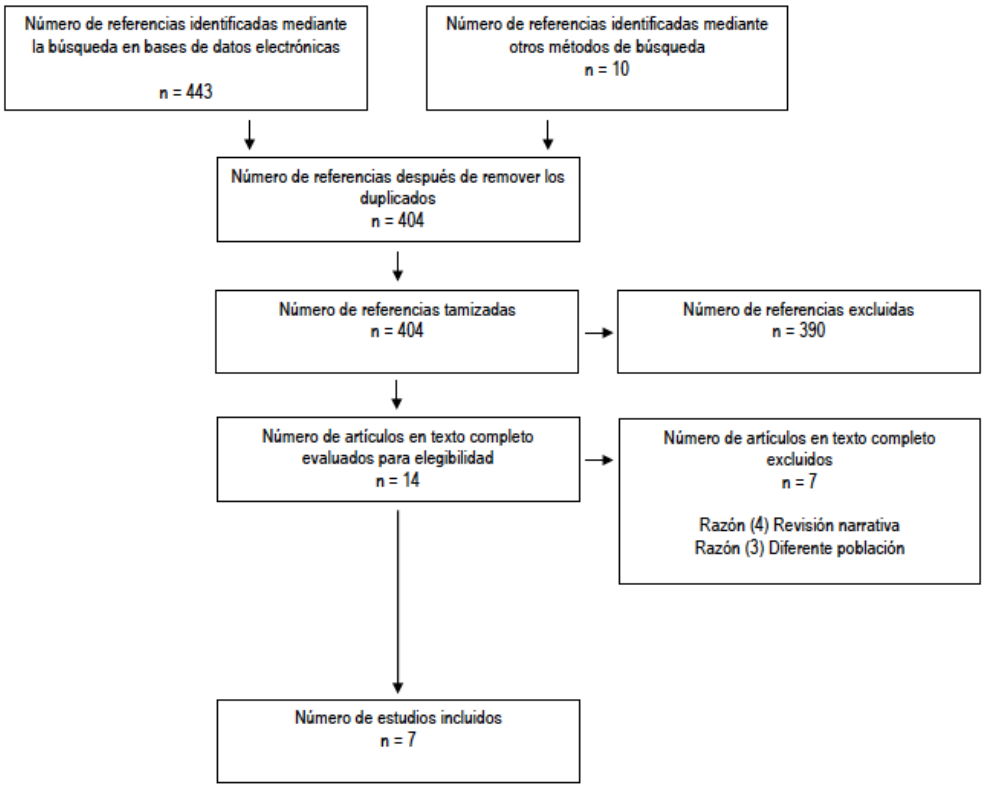


Figura 6. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 6**

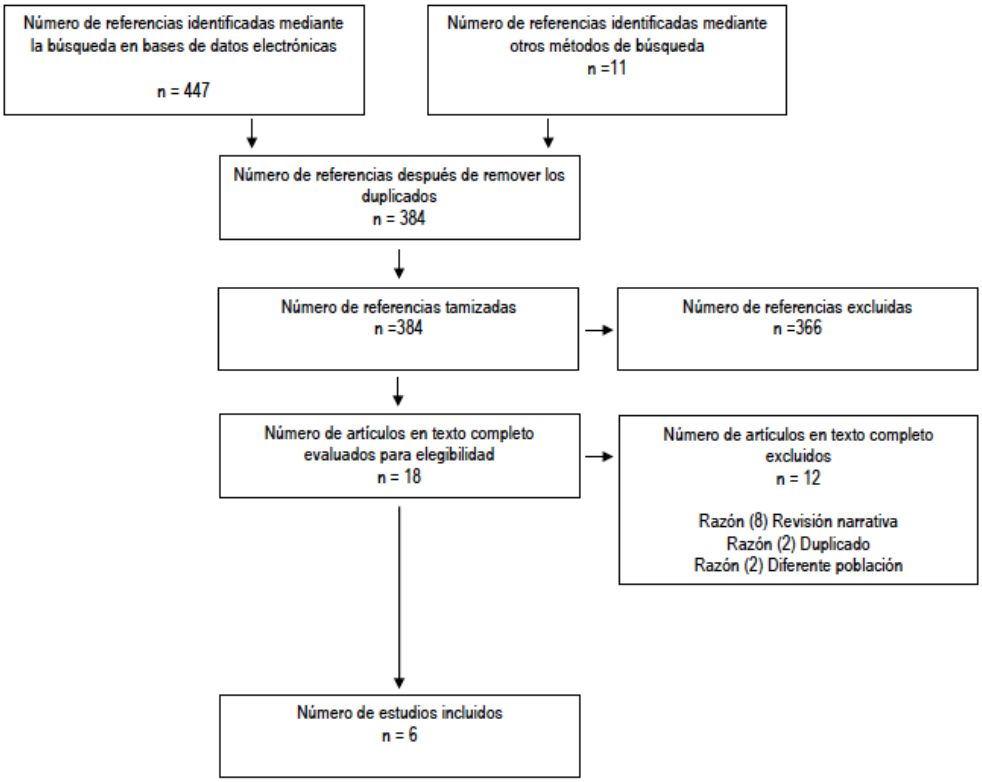
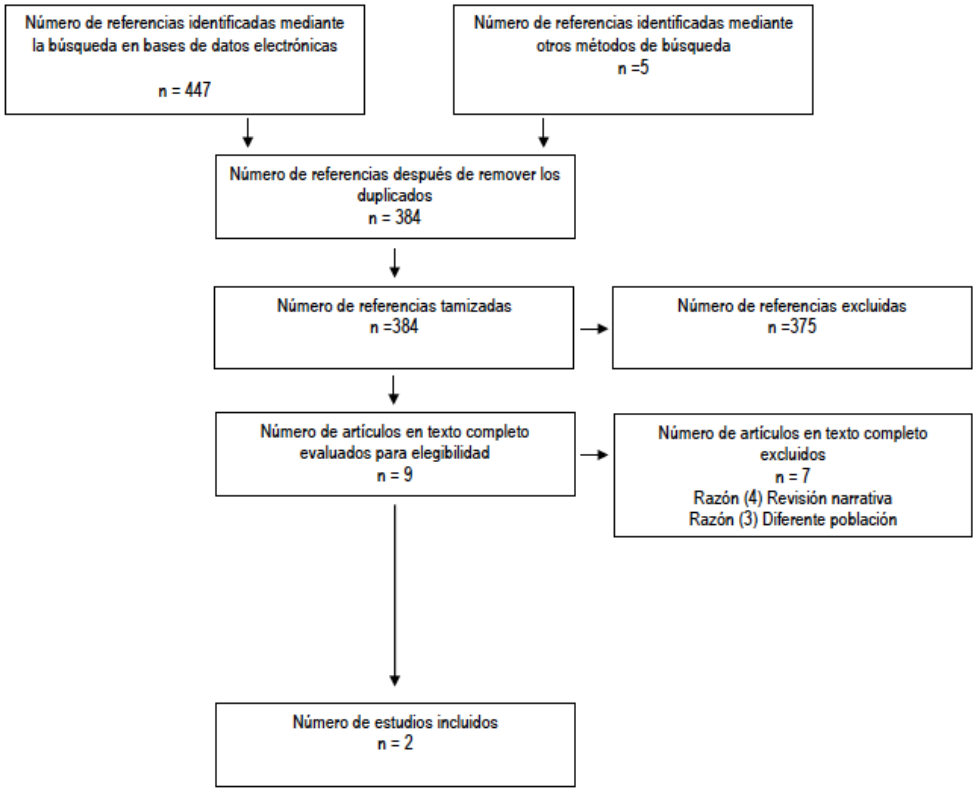


Figura 7. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 7**



ANEXO NO. 7.6 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS: PUNTAJE AMSTARD DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

REFERENCIA	PUNTAJE
Eccleston C, Palermo TM, (2012). Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents	11
Wallen MM, Gillies D. 2008. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis (Review)	11
Takken T, Van Brussel M- 2008. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis (Review)	10
Takken T, van der Net JJ- 2008. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis (Review)	10
Ramiro 2011. Diagnostic and Prognostic Value of Synovial Biopsy iCombination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing	10
Cheng, Souzdalnitski, 2012. Evidence based knee injections for the management of arthritis	9
Kemper AR, Coeytaux R, 2011. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA).	9
Colebatch 2011. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and parac- etamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Prognosis of Rheumatoid Arthritis	8
Gartlehner G. 2008. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence	8
Ungar, W. J., V. Costa, et al. (2013)."The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review."	8
Wong KO BK, Homik J, Ellsworth JE, 2011. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review	7
Collado, P. Jousse-Joulin, S. 2012. Is Ultrasound a Validated Imaging Tool for the Diagnosis and Management of Synovitis in Juvenile Idiopathic Arthritis? A Systematic Literature Review	6
Miller E, Uleryk E. 2009. Evidence-Based Outcomes of Studies Addressing Diagnostic Accuracy of MRI of Juvenile Idiopathic Arthritis	6
Schoels, M. M., D. Van Der Heijde, et al.2012. "Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: Systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement."	6
Stoustrup TK, Kristensen KD- 2012. Intra-articular steroid injection for temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: A systemic review on efficacy and safety	6
Breton S, Jousse-Joulin S. 2012. Imaging Approaches for Evaluating Peripheral Joint Abnormalities in Juvenile Idiopathic Arthritis	4
Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis	4
Hashkes P, Laxer R. 2005. Medical treatment of Juvenile Idiophatic Arthritis	4
Herlin T, 2009. Tocilizumab: The evidence for its place in the treatment of juvenile ideopathic arthritis	4
Kemper AR, Van Mater HA., 2012. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile ideopathic arthritis	4

ANEXO NO. 7.7 TABLAS DE EVIDENCIA

¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil?

Performance of the Physical Examination versus Ultrasound for the diagnosis of Juvenile Idiopathic arthritis

Patients or population: Patients with 1 to 17 years old with diagnosis of JIA and subtype using the International League of Associations for Rheumatology criteria
Setting: Pediatric rheumatology clinic
New Test: physical examination (PE)
Reference Test: Ultrasound with and without power Doppler.
Threshold: Any threshold

Test result	Number of results per 100.000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000:[1] Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	**Prevalence 71 per 100.000:**[1] Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (95% CI): **0.64** (0.48 to 0.77)[2,3]				
True positives	**20** per 100000 (15 to 24 per 100000)	**45** per 100000 (34 to 55 per 100000)	19 patients (1 cohort studies)	⊕○○○ Very low
False negatives	**11** per 100000 (7 to 16 per 100000)	**26** per 100000 (16 to 37 per 100000)		
Specificity (95% CI): **0.86** (0.72 to 0.94)[2,3]				
True negatives	**27** per 100000 (22 to 29 per 100000)	**61** per 100000 (51 to 68 per 100000)		⊕○○○ Very low
False positives	**4** per 100000 (2 to 9 per 100000)	**10** per 100000 (3 to 20 per 100000)		

CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a **LR+** of 32.3 (IC 95% 13.4 to 77.8) and a **LR-** of 0.35 (IC 95% 0.28 to 0.44). **DOR** 92.2 (IC 95% 47.8 to 176.8)

Footnotes:

[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)[(1)]
[2] LR+ 5,4. LR - 0,4
[3] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohorts]	Serious	No serious	serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohorts]	No serious	No serious	serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence.

Inconsistency: Unexplained inconsistency in sensitivity, specificity, and likelihood ratios.

Imprecision: Some limitations because the study shows significative outcomes with a small sample size (low baseline risk). And showed wide confidence intervals for estimates of test accuracy

Publication Bias: Not explored, but there are evidence from small studies for new intervention or test.

Musculoskeletal Screening Examination (pGALS) for School-Age Children with Signs and Symptoms Suggestive of Chronic Arthropathy

Patients or population: School-age children (median age 13 years, range 5–17 years) attending a pediatric rheumatology clinics.
Setting: pediatric rheumatology clinics
New Test: The pGALS musculoskeletal screening tool
Reference Test: Pediatric rheumatologist's assessment
Threshold:

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 38 per 1000000:[1] Prevalence of juvenile chronic arthritis in a Chinese population	Prevalence 4000 per 1000000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia		
Sensitivity range 0.97 to 100			65 participants; (1 study)	
True positives	**37 to 38 per 1000000**	**3880 to 4000 per 1000000**		⊕○○○
False negatives	**0 to 1 per 1000000**	**0 to 120 per 1000000**		Very low
Specificity range 0.98 to 100				
True negatives	**37 to 38 per 1000000**	**3920 to 4000 per 1000000**		⊕○○○
False positives	**0 to 1 per 1000000**	**0 to 80 per 1000000**		Very low

CI: Confidence interval,

Footnotes:
[1]. Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 observational study	serious	serious	serious	serious	No	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 observational study	serious	serious	serious	serious	No	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clinical data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the study (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Referral of Children and Adolescents With Signs and Symptoms Suggestive of Chronic Arthropathy

Patients or population: Children and adolescents (ages 1–16 years) from Sao Paulo, Brazil.
Setting: Pediatric rheumatology outpatient unit
New Test: Questionnaire to identify children and adolescents with signs and symptoms that suggest chronic arthropathy
Reference Test: Presence of arthritis on rheumatologic at physical examination
Threshold: score ≥ 5

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 38 per 1000000:[1] Prevalence of juvenile chronic arthritis in a Chinese population	Prevalence 4000 per 1000000:[1] Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia		
ROC area for Children with score ≥ 5				
ROC Curve 0.98	**37** per 1000000	**3932** per 1000000	129 participants; (1 study)	⊕○○○ Very low

CI: Confidence interval, Sensitivity (95% CI): 0.896 (0.865 to 0.92), Specificity (95% CI): 0.92 (0.906 to 0.942)

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 observational study	serious	serious	No serious	Serious	Non serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 observational study	serious	serious	Non serious	Serious	Non serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations to, uninterpetable results, clinical data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: Unexplained inconsistency in sensitivity, specificity, and likelihood ratios.

Imprecision: Some limitations because the study shows significative outcomes with a small sample size (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but there are evidence from small studies for new intervention or test.

Delay in Access to Appropriate Care for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis

Patient or population: patients with 1 to 18 years old with JIA, who were assesment for a pediatric rheumatology multidisciplinary team (PRhMDT)
Settings: Regional Paediatric Rheumatology (PRh) service in Newcastle, UK
Intervention: pathways of care, management, and interval from onset of symptoms to first pediatric rheumatology multidisciplinary team (PRhMDT) assessment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk Repeat courses of rituximab	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Interval from symptom onset to first PRhMDT assessment Interval of time /weeks (range) Follow-up: 3 years	Median Interval from onset to first PRhMDT assesment in the intervention groups was **20 weeks (range 0 – 416)**		152 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	variation between JIA subtypes (*P*= 0.0097)
Referal Pathway Pathways of care / Median of different specialties involved prior to the first PRh assessment Follow-up: mean 3 years	The median of different specialties involved prior to the first PRh assessment in the intervention groups was **3 (0 – 5)**		152 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	General pediatrics (56%) and orthopedics (24%)
Baseline assessment at initial pediatric rheumatology assessment Patients with active disease/Active joint, CHAQ score Follow-up: mean 48 weeks	The mean patients with active disease at initial PRhMDT assessment in the intervention groups was **89 per cent**		152 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil?

ILAR 2001 classification criteria for the prognostic of the patients with JIA

Patients or population: arthritis of unknown etiology that begins before the 16th birthday and persists for at least 6 weeks; other known conditions are excluded.
Setting: referral clinics
New Test: ILAR 2001 classification criteria
Reference Test: Juvenile Idiopathic Arthritis diagnosed by an expert pediatric rheumatologist
Threshold: NSAID prescription

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	**Prevalence 71 per 100.000:** Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (95% CI): **0.96**				
True positives	**29** per 100.000	**68** per 100.000	101 participants; (1 study)	⊕○○○ VERY LOW
False negatives	**1** per 100.000	**3** per 100.000		
Specificity (95% CI): **1.00**				
True negatives	**31** per 1000	**71** per 100.000		⊕○○○ VERY LOW
False positives	**0** per 100.000	**0** per 100.000		

CI: Confidence interval, **OCT**: Optical coherence tomography, **ETDRS**: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort study]	Very serious	Serious	No serious	Very serious	No seriuous	⊕○○○ VERY LOW
True Negatives False Positives	1 [Cohort study]	Very serious	Serious	No serious	Very serious	No serious	⊕○○○ VERY LOW

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains. Some limitations in the representative spectrum, acceptable reference standard, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, and withdrawals explained.

Indirectness: use of surrogate outcomes (i.e., NSAID prescription) instead of health outcomes.

Inconsistency: No apply

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the study.

Publication Bias: Apparently not

ILAR 2001 classification criteria for the prognostic of the patients with JIA

Patients or population: arthritis of unknown etiology that begins before the 16th birthday and persists for at least 6 weeks; other known conditions are excluded.
Setting: referral clinics
New Test: ILAR 2001 classification criteria
Reference Test: Juvenile Idiopathic Arthritis diagnosed by an expert pediatric rheumatologist
Threshold: DMARD prescription

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	**Prevalence 71 per 100.000:** Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (95% CI): **0.40**			101 participants; (1 study)	
True positives	**12** per 100.000	**28** per 100.000		⊕○○○ VERY LOW
False negatives	**19** per 100.000	**43** per 100.000		
Specificity (95% CI): **1.00**				
True negatives	**31** per 1000	**71** per 100.000		⊕○○○ VERY LOW
False positives	**0** per 100.000	**0** per 100.000		

CI: Confidence interval, **OCT**: Optical coherence tomography, **ETDRS**: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort study]	Very serious	Serious	No serious	Very serious	No seriuous	⊕○○○ VERY LOW
True Negatives False Positives	1 [Cohort study]	Very serious	Serious	No serious	Very serious	No serious	⊕○○○ VERY LOW

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains. Some limitations in the representative spectrum, acceptable reference standard, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, and withdrawals explained.

Indirectness: use of surrogate outcomes (i.e., DMARD prescription) instead of health outcomes.

Inconsistency: No apply

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the study.

Publication Bias: Apparently not

PREGUNTA 3: ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil?

Performance of C-reactive protein in assessing active disease in pacients with JIA

Patients or population: Children with 1,8–20 years old (mean 11,6) with persistente oligoarthritis, duration mean 4 year (range 0,16 -14,5)
Setting: All setting
New Test: C-reactive protein.
Reference Test: The physician global assessment score on the visual analog scale
Threshold: CRP ≥ 2mg/dl

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	**Prevalence 71 per 100.000:** Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (95% CI): **0.29** (0.11-0.52)			32 patients (1cohort study)	
True positives	**9** per 100,000 (3 to 16 per 100,000)	**21** per 100,000 (9 to 37 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	**22** per 100,000 (15 to 28 per 100,000)	**50** per 100,000 (24 to 62 per 100,000)		
Specificity (95% CI): **0.94** (0.74-0.99)				
True negatives	**29** per 100,000 (23 to 31 per 100,000)	**67** per 100,000 (53 to 70 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False positives	**2** per 100,000 (0 to 8 per 100,000)	**4** per 100,000 (1 to 18 per 100,000)		

Footnotes:
[1]Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)

Performance of erythrocyte sedimentation rate (ESR) in assessing active disease in pacients with JIA

Patients or population: Children with 1,8–20 years old (mean 11,6) with persistente oligoarthritis, duration mean 4 year (range 0,16 -14,5)
Setting: All setting
New Test: ESR (erythrocyte sedimentation rate)
Reference Test: The physician global assessment score on the visual analog scale (PhGA)
Threshold: ESR >30mm/h

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	Prevalence 71 per 100.000: Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (95% CI): **0.57** (0.34- 0.78)			32 patients (1cohort study)	
True positives	**18** per 100,000 (11 to 24 per 100,000)	**40** per 100,000 (24 to 50 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	**13** per 100,000 (7 to 20 per 100,000)	**31** per 100,000 (21 to 47 per 100,000)		
Specificity (95% CI): **0.79** (0.54-0.93)				
True negatives	**24** per 100,000 (23 to 31 per 100,000)	**56** per 100,000 (38 to 66 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False positives	**7** per 100,000 (0 to 8 per 100,000)	**15** per 100,000 (5 to 33 per 100,000)		

Footnotes:
[1]Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	(1 cohort studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	(1 cohort studies)	Not serious	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, There are certain limitations of the study. They could not use the MRI as the gold standard for identification of active disease

Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between observer.
Inconsistency: The study showed substantial heterogeneity between results. Unexplained inconsistency in sensitivity, specificity, and the authors recognized that there were limitations in the interpretation of results.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the study and, showed wide confidence intervals for estimates of test accuracy (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored.

Usefulness of Serum Ferritin in the diagnosis of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis

Patients: Participants were children 2 – 15 years old with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Evolution of symptoms: mean 4,1 month (1-21 month)
Setting: All setting
Test: Serum Ferritin
Reference Test: Durban criteria
Threshold: Male and female with 1-5 years old > 24 ng/ml, both with 5-10 years >55 ng/ml; male with10-16 years > 70 ng/ml, and female with 10 .16 > 40 ng/ml

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[2]	Prevalence 71 per 100.000: Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[3]		
Sensitivity (95% CI): **Non estimable**			15 participants (1cohort studies)	⊕○○○ Very low
True positives	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		
False negatives	**0** per 10,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		
Specificity (95% CI): **Non estimable**				⊕○○○ Very low
True negatives	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		
False positives	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		

CI: Confidence interval. Pooled data: non estimable. Substantial heterogeneity. The presence of positive ACPA was associated with the development of articular erosions during the follow-up with a OR range from 2,5 to 4,8.

Footnotes:

1. Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	(1 cohort studies)	Not serious	Not serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	(1 cohort studies)	Not serious	Not serious	Serious	Serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.
Inconsistency: The studies showed substantial heterogeneity between results. Different cutoff points were used, and the authors recognized that there were limitations in the interpretation of results.

Imprecision: Some limitations about the number of participants

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size

Performance of Antinuclear Antibody Test for the diagnostic of Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with JIA
Reference Test: JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: range Titer > 1:40 to Titer > 1:320

Test result	Number of results per 100.000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000:[1] Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	Prevalence 71 per 100.000:[1] Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.01 to 0.62	0.01 to 0.62	1,382 children (8 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	0 to 19 per 100,000	7 to 44 per 100,000		
False negatives	22 to 31 per 100,000	27 to 64 per 100,000		
Specificity (Range):	0.73 to 1	0.73 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	23 to 31 per 100,000	52 to 71 per 100,000		
False positives	0 to 12 per 100,000	0 to 19 per 100,000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] LR+: 0 to 0.01 LR- : 99,38 to 136.97
[3] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Antinuclear Antibody Test for the diagnostic of oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with oligoarticular Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with oligoarticular JIA
Reference Test: Oligoarticular JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: range Titer > 1:40 to Titer > 1:320

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 46 per 1000000:[1] Minimum prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 168 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.00 to 0.77[2]	0.00 to 0.77	1,382 children (8 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	0 to 35 per 1000000	0 to 129 per 1000000		
False negatives	11 to 46 per 1000000	39 to 168 per 1000000		
Specificity (Range):	0.73 to 1	0.73 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	34 to 46 per 1000000	123 to 168 per 1000000		
False positives	0 to 12 per 1000000	0 to 45 per 1000000		

Footnotes:

[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).

[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Antinuclear Antibody Test for the diagnostic of polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with polyarticular Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with polyarticular JIA
Reference Test: Polyarticular JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: range Titer > 1:40 to Titer > 1:320

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 16 per 1000000:[1] Minimum prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 63 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in a systematic review[1]		
Sensitivity (Range):	0.03 to 0.67[2]	0.03 to 0.67	1,382 children (8 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	0 to 11 per 1000000	2 to 42 per 1000000		
False negatives	5 to 16 per 1000000	21 to 61 per 1000000		
Specificity (Range):	0.73 to 1	0.73 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	12 to 16 per 1000000	46 to 63 per 1000000		
False positives	0 to 4 per 1000000	0 to 17 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Antinuclear Antibody Test for the diagnostic of systematic onset Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with systematic onset Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with systematic onset JIA
Reference Test: Systematic onset JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: range Titer > 1:40 to Titer > 1:320

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 27 per 1000000:[1] Minimum value of IC 95% of pooled prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 31 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.00 to 0.37[2]	0.00 to 0.37	1,382 children (8 case-control studies)	
True positives	0 to 10 per 1000000	0 to 11 per 1000000		⊕○○○ Very low
False negatives	17 to 27 per 1000000	20 to 31 per 1000000		
Specificity (Range):	0.73 to 1	0.73 to 1		
True negatives	19 to 27 per 1000000	23 to 31 per 1000000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 8 per 1000000	0 to 8 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	8 [case-control]	Very serious	Serious	Not serious	Serious	Not serious	⊕○○○ Very low
True Negatives	8 [case-control]	Very serious	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors. Lack of adequate reporting of selection criteria, used a mixed group of healthy children and children with other autoimmune diseases as their comparator

Indirectness: use of surrogate outcomes (i.e., test performance) instead of health outcomes.

Inconsistency: Different cutoff points were used. The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. The CI do not overlap and the inconsistency was not explain

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies.

Publication Bias: Apparently not.

Performance of Rheumatoid Factor Test (IgM) for Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Rheumatoid Factor Test (IgM) in children with JIA
Reference Test: JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
PositiveThreshold: Mean of control group +2 or +3 sd or range Titer > 1:9 to Titer > 1:160

Test result	Number of results per 100.000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000:[1] Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	Prevalence 71 per 100.000:[1] Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.00 to 0.35	0.00 to 0.35	1,647 children (15 case-control studies)	
True positives	0 to 11 per 100,000	0 to 25 per 100,000		⊕○○○ Very low
False negatives	20 to 31 per 100,000	46 to 71 per 100,000		
Specificity (Range):	0.94 to 1	0.94 to 1		
True negatives	29 to 31 per 100,000	67 to 71 per 100,000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 2 per 100,000	0 to 4 per 100,000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] LR+ LR-
[3] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Rheumatoid Factor Test (IgM) for the diagnostic of oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with oligoarticular Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with oligoarticular JIA
Reference Test: Oligoarticular JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: Mean of control group +2 or +3 sd or range Titer > 1:9 to Titer > 1:160

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 46 per 1000000:[1] Minimum prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 168 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.03 to 0.32[2]	0.03 to 0.32	1,647 children (15 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	1 to 15 per 1000000	5 to 54 per 1000000		
False negatives	31 to 45 per 1000000	114 to 163 per 1000000		
Specificity (Range):	0.93 to 1	0.93 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	43 to 46 per 1000000	156 to 168 per 1000000		
False positives	0 to 3 per 1000000	0 to 12 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Rheumatoid Factor Test (IgM) for the diagnostic of polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with polyarticular Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with polyarticular JIA
Reference Test: Polyarticular JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: Mean of control group +2 or +3 sd or range Titer > 1:9 to Titer > 1:160

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 16 per 1000000:[1] Minimum prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 63 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in a systematic review[1]		
Sensitivity (Range):	0.00 to 0.55[2]	0.00 to 0.55	1,647 children (15 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	0 to 9 per 1000000	0 to 35 per 1000000		
False negatives	7 to 16 per 1000000	28 to 63 per 1000000		
Specificity (Range):	0.93 to 1	0.93 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	15 to 16 per 1000000	59 to 63 per 1000000		
False positives	0 to 1 per 1000000	0 to 4 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Rheumatoid Factor Test (IgM) for the diagnostic of systematic onset Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with systematic onset Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with systematic onset JIA
Reference Test: Systematic onset JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: Mean of control group +2 or +3 sd or range Titer > 1:9 to Titer > 1:160

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 27 per 1000000:[1] Minimum value of IC 95% of pooled prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 31 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.00 to 0.44[2]	0.00 to 0.44	1,647 children (15 case-control studies)	
True positives	0 to 12 per 1000000	0 to 14 per 1000000		⊕○○○ Very low
False negatives	15 to 27 per 1000000	17 to 31 per 1000000		
Specificity (Range):	0.93 to 1	0.93 to 1		
True negatives	25 to 27 per 1000000	29 to 31 per 1000000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 2 per 1000000	0 to 2 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	15 [case-control]	Very serious	Serious	Serious	Serious	Not serious	⊕○○○ Very low
True Negatives	15 [case-control]	Very serious	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors : Lack of adequate reporting of selection criteria, used a mixed group of healthy children and children with other autoimmune diseases as their comparator

Indirectness: use of surrogate outcomes (i.e., test performance) instead of health outcomes.

Inconsistency: Different cutoff points were used. The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. The CI do not overlap and the inconsistency was not explain

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies.

Publication Bias: Apparently not.

Performance of Cyclic-Citrullinated Peptide Test for Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Cyclic-Citrullinated Peptide Test in children with JIA
Reference Test: JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
PositiveThreshold: range: Titer 5 to 20 units/ml or 2,5 to 5 RU

Test result	Number of results per 100.000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000:[1] Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	Prevalence 71 per 100.000:[1] Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.02 to 0.42	0.02 to 0.42	1,643 children (7 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	1 to 13 per 100,000	1 to 30 per 100,000		
False negatives	18 to 30 per 100,000	41 to 70 per 100,000		
Specificity (Range):	0.93 to 1	0.93 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	29 to 31 per 100,000	66 to 71 per 100,000		
False positives	0 to 2 per 100,000	0 to 5 per 100,000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] LR+ LR-
[3] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Cyclic-Citrullinated Peptide Test for the diagnostic of oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with oligoarticular Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with oligoarticular JIA
Reference Test: Oligoarticular JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: range: Titer 5 to 20 units/ml or 2,5 to 5 RU

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 46 per 1000000:[1] Minimum prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 168 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.00 to 0.36[2]	0.00 to 0.36	1,643 children (7 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	0 to 17 per 1000000	0 to 60 per 1000000		
False negatives	19 to 46 per 1000000	108 to 168 per 1000000		
Specificity (Range):	0.96 to 1	0.96 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	44 to 46 per 1000000	161 to 168 per 1000000		
False positives	0 to 2 per 1000000	0 to 7 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Cyclic-Citrullinated Peptide Test for the diagnostic of polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with polyarticular Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with polyarticular JIA
Reference Test: Polyarticular JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: range: Titer 5 to 20 units/ml or 2,5 to 5 RU

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 16 per 1000000:[1] Minimum prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 63 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in a systematic review[1]		
Sensitivity (Range):	0.02 to 0.43[2]	0.02 to 0.46	1,643 children (7 case-control studies)	
True positives	0 to 7 per 1000000	1 to 27 per 1000000		⊕○○○ Very low
False negatives	9 to 16 per 1000000	36 to 62 per 1000000		
Specificity (Range):	0.96 to 1	0.96 to 1		
True negatives	15 to 16 per 1000000	60 to 63 per 1000000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 1 per 1000000	0 to 3 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Performance of Cyclic-Citrullinated Peptide Test for the diagnostic of systematic onset Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children with systematic onset Juvenile idiopathic arthritis
Setting: All setting
New Test: Antinucear Antibody Test in children with systematic onset JIA
Reference Test: Systematic onset JIA defined by ACR or equivalent classification criteria
Threshold: range: Titer 5 to 20 units/ml or 2,5 to 5 RU

Test result	Number of results per 1000000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 27 per 1000000:[1] Minimum value of IC 95% of pooled prevalence reported in a systematic review[1]	Prevalence 31 per 1000000:[1] Pooled prevalence of oligoarticular JIA in the World[1]		
Sensitivity (Range):	0.00 to 0.55[2]	0.00 to 0.55	1,643 children (7 case-control studies)	⊕○○○ Very low
True positives	0 to 15 per 1000000	0 to 17 per 1000000		
False negatives	12 to 27 per 1000000	14 to 31 per 1000000		
Specificity (Range):	0.96 to 1	0.96 to 1		⊕○○○ Very low
True negatives	26 to 27 per 1000000	28 to 31 per 1000000		
False positives	0 to 1 per 1000000	0 to 3 per 1000000		

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013).
[2] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	7 [case-control]	Very serious	Serious	Serious	Very serious	Not serious	⊕○○○ Very low
True Negatives	7 [case-control]	Very serious	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors: Lack of adequate reporting of selection criteria, used a mixed group of healthy children and children with other autoimmune diseases as their comparator

Indirectness: Use of surrogate outcomes (i.e., test performance) instead of health outcomes.

Inconsistency: Different cutoff points were used. The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. The CI do not overlap and the inconsistency was not explain. It`s not clear from the reported methods which anti-CCP assays were used in the studies.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies.

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the Plain Radiography for assessing joint damage in Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients: Participants were children <17 years old with juvenile idiopathic arthritis. Participants were treated with DMARDs or corticosteroids or NSAIDs.
Setting: All setting
Test: Plain Radiography
Reference Test: Clinical measures of disease activity
Threshold: Poznanski, Sharp and Larsen, adapted Sharp Van der Heljde or van Rossum/Dijkstra scores
Follow-up: 6 month to 5 years

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[2]	Prevalence 71 per 100.000: Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[3]		
Sensitivity (95% CI): **Non estimable**			389 ptes (5 cohort studies)	
True positives	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	**0** per 10,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		
Specificity (95% CI): **Non estimable**				
True negatives	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False positives	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 0 per 100,000)		

CI: Confidence interval. Pooled data: non estimable. Substantial heterogeneity. The presence of positive ACPA was associated with the development of articular erosions during the follow-up with a OR range from 2,5 to 4,8.

Footnotes:

1. Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013

For the purpose of this analysis, correlations > 0.7 were considered high, correlations ranging from 0.4 to 0.7 were considered moderate, and correlations < 0.4 were considered low.[8]

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	(5 cohort studies)	Not serious	Not serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	(5 cohort studies)	Not serious	Not serious	Serious	Serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.
Inconsistency: The studies showed substantial heterogeneity between results. Different cutoff points were used, and the authors recognized that there were limitations in the interpretation of results.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size

Performance of Ultrasound for the diagnosis and management of synovitis in Juvenile Idiopathic Arthritis

Patients or population: Children 5–16 years old with JIA with with joint swelling, duration 1 year or less (mean 5,1 month)
Setting: All setting
New Test: US definition of synovitis: synovial hypertrophy, effusion, and Doppler signal.
Reference Test: Clinical active synovitis[1]
Threshold: synovial thickness ≥ 3 mm or synovial volume ≥ 3 mL

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[2]	**Prevalence 71 per 100.000:** Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[2]		
Sensitivity for all joints (95% CI): **0.53** (0.36 to 0.69)[3]				
True positives	**16** per 100,000 (11 to 21 per 100,000)	**38** per 100,000 (26 to 49 per 100,000)	(12 cross-sectional and cohort studies)	⊕○○○ Very low
False negatives	**15** per 100,000 (10 to 20 per 100,000)	**33** per 100,000 (22 to 45 per 100,000)		
Specificity for all joints (95% CI): **0,99** (0.98 to 1.00)				
True negatives	**31** per 100,000 (30 to 31 per 100,000)	**71** per 100,000 (70 to 71 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False positives	**0** per 100,000 (0 to 1 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 1 per 100,000)		
Sensitivity *for knee joint* (95% CI): **0.73** (0.43 to 0.90)[4]			(12 cross-	

True positives	**23** per 100,000 (26 to 31 per 100,000)	**52** per 100,000 (54 to 70 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	**8** per 100,000 (0 to 5 per 100,000)	**19** per 100,000 (17 to 1 per 100,000)		
Specificity *for knee joint* (95% CI): **0,91** (0.73 to 0,98)				
True negatives	**28** per 100,000 (23 to 30 per 100,000)	**65** per 100,000 (52 to 70 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False positives	**3** per 100,000 (1 to 8 per 100,000)	**6** per 100,000 (1 to 19 per 100,000)		

Footnotes:

[1] joint swelling, with or without pain and limittation of motion
[2] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)
[3] LR+: 57,4 (24-136). LR-: 0,47 (0,33-0,69)
[4] LR+: 8,4 (2.1-33). LR-: 0,3 (0,1-0,8)

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	(12 cross-sectional and cohort studies)	Not serious	Not serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	(12 cross-sectional and cohort studies)	Not serious	Not serious	Serious	Serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.
Inconsistency: The studies showed substantial heterogeneity between results. Different cutoff points were used, and the authors recognized that there were limitations in the interpretation of results.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size.

Performance of MRI to discriminate between patients with JIA and control subjects

Patients or population: Children 5–16 years old with JIA with with joint swelling, duration 1 year or less
Setting: All setting
New Test: MRI of the knee joint.
Reference Test: Abnormal (>0) Pettersson score in conventional Radiographs
Threshold: synovial proliferation and joint effusions

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	**Prevalence 71 per 100.000:** Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
ROC area for distinguish patients with JIA from control subjects(*Criterion Validity*)				
ROC 0,60 (0,47-0,73	**19 per 100,000** (15 to 23 per 100,000)	**43 per 100,000** (33 to 52 per 100,000)	248 Patients (2 cohort studies)	⊕○○○ Very low

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohorts]	Not serious	Not serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohorts]	Not serious	Not serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: The studies showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size.

Performance of MRI of the knee joint for the diagnosis of synovitis in pacients with JIA

Patients or population: Children 5–16 years old with JIA with with joint swelling, duration 1 year or less (mean 5,1 month)
Setting: All setting
New Test: MRI of the knee joint.
Reference Test: Clinical active synovitis[1]
Threshold: synovial thickness ≥ 3 mm or synovial volume ≥ 3 mL

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[2]	**Prevalence 71 per 100.000:** Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[2]		
Sensitivity for *synovial thickness ≥ 3 mm* (95% CI): **0.77** (0.59 to 0.88)				
True positives	**24** per 100,000 (18 to 27 per 100,000)	**55** per 100,000 (42 to 62 per 100,000)	(5 cohort studies)	⊕○○○ Very low
False negatives	**7** per 100,000 (4 to 13 per 100,000)	**16** per 100,000 (9 to 29 per 100,000)		
Specificity for *synovial thickness ≥ 3 mm* (95% CI): **1.00** (0.76 to 1.00)				
True negatives	**31** per 100,000 (24 to 31 per 100,000)	**71** per 100,000 (54 to 71 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False positives	**0** per 100,000 (0 to 7 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 17 per 100,000)		
Sensitivity *synovial volume ≥ 3 mL* (95% CI): **0.97** (0.83 to 0.99)				
True positives	**30** per 100,000 (26 to 31 per 100,000)	**69** per 100,000 (54 to 70 per 100,000)	(5 cohort studies)	⊕○○○ Very low
False negatives	**1** per 100,000 (0 to 5 per 100,000)	**2** per 100,000 (17 to 1 per 100,000)		
Specificity *synovial volume ≥ 3 mL* (95% CI): **1.00** (0.76 to 1.00)				

True negatives	**31** per 100,000 (24 to 31 per 100,000)	**71** per 100,000 (54 to 71 per 100,000)		⊕○○○ Very low
False positives	**0** per 100,000 (0 to 7 per 100,000)	**0** per 100,000 (0 to 17 per 100,000)		

Footnotes:

[1] joint swelling, with or without pain and limittation of motion

[2] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)[2]

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohorts]	Not serious	Not serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohorts]	Not serious	Not serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: The studies showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, the autor say: the included studies showed significative outcomes with a small sample size.

Performance of biomarkers in the synovial fluid (SF) to identify children with JIA whose disease is likely to extend to a more severe phenotype

Patients or population: Children who met the ILAR criteria for oligoarticular JIA; mean age of 8.8 years (range 1.3–13 years) and median disease duration of 7 months (range 2–16 months). None of the children had yet received methotrexate, steroids, or any other DMARD.
Setting: All setting
New Test: CD4:CD8 ratio
Reference Test: CD4+Tcell–B cell model derived from logistic regression (ROC 0.90)
Threshold: CD4:CD8 ratio <0,67

Test result	Number of results per 100,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence 31 per 100.000: Prevalence of juvenile chronic arthritis in Costa Rica[1]	**Prevalence 71 per 100.000:** Standardized and pooled prevalence by gender and age of JIA in the World[1]		
ROC area for identify children with JIA whose disease is likely to extend to a more severe phenotype				
ROC 0,79 (0,61-0,83)	**24 per 100,000** (19 to 26 per 100,000)	**56 per 100,000** (43 to 59 per 100,000)	38 patients (1 case–control study)	⊕○○○ Very low

Footnotes:
[1] Thierry S, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine (2013)

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	(1 cohort studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	(1 cohort studies)	Not serious	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained.
Indirectness: The population of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between observer.
Inconsistency: The study showed substantial heterogeneity between results.
Imprecision: Some limitations about the number of participants in the study and, showed wide confidence intervals for estimates of test accuracy (low baseline risk).
Publication Bias: Not explored.

HLA Class II (+) compared to HLA Class II (-) for assess RISK of oligoarticular or RF-negative polyarticular Juvenile Idiopathic arthritis

Patient or population: patients with oligoarticular or RF-negative polyarticular Juvenile Idiopathic arthritis
Settings: All setting
Intervention: HLA Class II (+)
Comparison: HLA Class II (-)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk HLA Class II (-)	Corresponding risk HLA Class II (+)	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Risk of oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA, onset at Age <6 years Haplotypes DRB1*0801; DQA1*0400, DQB1*0402 / OR			**OR 7.14** (3.82 to 13.36)	0 (1 study[1,2])	See comment	125 cases and 11 controls in case-control studies
Risk of oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA, onset at age > 6 years old haplotypeDRB1*0801; DQA1*0400, DQB1*0402/OR			**OR 4.08** (2.10 to 7.92)	0 (1 study[1,2])	See comment	50 cases and 11 controls in case-control studies
Risk of oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA, onset at Age <6 years Haplotypes DRB1*1103/1104; DQA1*0500, DQB1*030/OR			**OR 5.99** (3.19 to 11.24)	0 (1 study[1,2])	See comment	24 cases and 0 controls in case-control studies
Risk of oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA, onset at age > 6 years old DRB1*1103/1104; DQA1*0500, DQB1*030/OR			**OR 3.55** (1.18 to 6.95)	0 (1 study[2])	See comment	13 cases and 0 controls in case-control studies
Risk of oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA, onset at age < 6 years old Haplotype DRB1*1501; DQA1*0102; DQB1*0602/			**OR 0,28** (0.19 to 0.42)	0 (1 study[2])	See comment	45 cases and 80 controls in case-control studies
Risk of oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA, onset at age > 6 years old Haplotypes DRB1*1501; DQA1*0102; DQB1*0602 /OR			**OR 0.61** (0.43 to 0.87)	0 (1 study[2])	See comment	61 cases and 80 controls in case-control studies
Risk of persistent oligoarticular JIA, onset at any Age Haplotype DRB1*1301;DQA1*0103;DQB1*0603 /OR			**OR 2.30** (1.50 to 3.52)	0 (1 study[2])	See comment	86 cases and 31 controls in case-control studies
Risk of persistent oligoarticular JIA, onset at Age <6 years Haplotypes DRB1*0401; DQA1*0300;DQB1*0301/OR			**OR 0.21** (0.08 to 0.54)	0 (1 study[2])	See comment	5 cases and 27 controls in case-control studies
Risk of persistent oligoarticular JIA, onset at age < 6 years old Haplotypes DRB1*0701;DQA1*0201;DQB1*0201/OR			**OR 0.20** (0.09 to 0.42)	0 (1 study[2])	See comment	8 cases and 44 controls in case-control studies

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] OR>2.5
[2] OR<0.5

HLA class I (+) compared to HLA class I (-) for RISK of oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA

Patient or population: patients with oligoarticular or RF-negative polyarticular JIA
Settings: All setting
Intervention: HLA class I (+)
Comparison: HLA class I (-)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk HLA class I (-)	Corresponding risk HLA class I (+)	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Risk of extended oligoarticular JIA HLA-A*0201 /OR			**OR 1.96** (1.44 to 2.67)	0 (1 study[1,2])	See comment	127 cases and 273 controls in case-control studies
Risk of extended oligoarticular JIA HLA-A*0101 /OR			**OR 0.46** (0.27 to 0.77)	0 (1 study[1,2])	See comment	127 cases and 273 controls in case-control studies
Risk of persistent oligoarticular JIA Haplotype HLA-C*0202 /OR			**OR 2.05** (1.14 to 3.69)	0 (1 study[2])	See comment	360 cases and 273 controls in case-control studies

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] OR<0.5
[2] OR>2.5

PREGUNTA 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

Methotrexate compared to Placebo for Juvenile idiopatic Arthritis polyarticular active

Patient or population: patients with 2,5 to 17,8 years old with Juvenile Idiopathic Arthritis active type polyarticular or oligoarticular.
Settings: ambulatory USA, France, UK and Soviet Union
Intervention: Methotrexate, 10 mg/m^2/week or 15 mg/m^2/week
Comparison: Placebo
Cointervention: NSAID or Prednisone

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Corresponding risk Methotrexate	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Joints with limited range of motion. Range of movement of joint/ Mean joints with limited range of motion. Scale from: 0 to 10. Follow-up: 4 to 6 months	The mean joint with limited range of motion in control groups was **-4.1 joints**	The mean joint with limited range of motion in the intervention groups was **-12.2 joint**	**MD -1.51 (-2.97, -0.06)**	181 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[2,3,4]	The MTX treatment improved the limited joint range score by 6.3 points
Joints with Swelling (synovitis) Number of Joints with Swelling/ Mean number of joint with swelling. Follow-up: 4 to 6 months	The mean joint with swelling in the control groups was **0 joint**	The mean joint with swelling in the intervention groups was **-3.25 joint**	**MD -1.71 (-2.0, -1.41)**	243 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ **high**[5]	The number of joints with swelling decreased by 3.2 joints with MTX treatment
Global assessment of current status Parent Global Assessment/ Patient who improve 20% in Visual Analog Scale, Scale from: 0 to 100 mm. (0 mm = "Very Well"; 100 mm = "very poorly") Follow-up: 4- 6 months	Patient who improve 20% in VAS in the control group was **26/72**	Patient who improve 20% in VAS in the intervention group was **37/76**	**OR 1.69** (0.87, 3.27)	148 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ **high**[1]	The relative percentage difference was 13% in favour of MTX.
Global assessment of current status Physicians' Global Assessment/ Patient who improve 20% in Visual Analog Scale, Scale from: 0 to 100 mm. (0 mm = "Very Well"; 100 mm = "very poorly") Follow-up: 4 - 6 months	Patient who improve 20% in VAS in the control group was **42/112**	Patient who improve 20% in VAS in the intervention group was **70/116**	**OR 2.66** (1.54, 4.58)	228 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ **high**[6]	The relative percentage difference was 23% in favour of MTX.
Joints with pain on motion Improvement in Number of Joints with pain on motion. Scale from: 0 to 71. Follow-up: mean 4 months	The mean Joints with pain on motion in the control groups was **-7.1 joints**	The mean Joints with pain on motion in the intervention groups was **-11 joints**[7]	**MD -3.90 (-4.66, -3.14)**	77 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[8]	With MTX treatment There were on average 2.7 joints with less pain on motion
Safety and Toxicity withdrawal/number of withdrawals by AEs Follow-up: 4-6 months	Number of withdrawals by AEs in the control group was **7/129**	Number of withdrawals by AEs in the control group was **12/134**	**OR 1.68** (0.63 to 4.44)[13]	263 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[9,10]	no difference between MTX and placebo in terms of safety and side effects

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] P = 1.00; I2 =0.0%
[2] Both included studies scored the maximum 5 points on the Jadad checklist
[3] P = 0.00004; I2 =94%
[4] Differences in magnitude of the effect of the two studies
[5] (p=0,95), I2= 0,0%
[6] P = 0.40; I2 =0.0%
[7] Indicate Small to moderate effect in favour to Methotrexate
[8] Only 1 study reported
[9] (P = 0.31); I2 =3%
[10] Differences in magnitude of the effect of the two studies

Sulfasalazine compared to Placebo in Juvenile Idiopathic Arthritis oligoarticular or polyarticular

Patient or population: Age between 2-18 years JIA oligoarticular or polyarticular, with At least 1 joint with active arthritis (defined as the presence of swelling or limitation of motion, with either pain on movement or tenderness), An insufficient response to NSAID therapy at an optimal dosage for at least 3 months and, if applicable, to intraarticular corticosteroid injections
Settings: Pediatric rheumatology center in Netherlands
Intervention: Sulfasalazine - 50 mg/kg/day in 2 doses; max 2 g/day
Comparison: Placebo
Additiional arthritis Medication: NSAID, corticosteroids (oral or intraarticular) and other DMARDs not permitted

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Corresponding risk Sulfasalazine	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Active joint count Active joint count. Scale from: 0 to 71. Follow-up: mean 24 weeks	The mean change in Active joint count in the control groups was **-0.78 joints**	The mean change in Active joint count in the intervention groups was **-5.54 joints**		69 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	p=0.005
Global assessment of current status Physician Global Assessment/ Median Change in Visual Analog Scale . Scale from: 0 to 100. (0= "remission", 100= "very Severe") Follow-up: mean 24 weeks	The mean change in global assessment of current status in the control groups was **-0.99 mm**	The mean change in global assessment of current status in the intervention groups was **-1.95 mm**		69 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	P=0,0002
Global assessment of current status Parent Global Assessment (PGA)/ Visual Analog Scale, Scale from: 0 to 100. (VAS)100 mm VAS (0= "remission", 100= "very Severe") . Follow-up: mean 24 weeks	The mean change in Parent Global Assessment in the control groups was **-0.44 mm**	The mean change in Parent Global Assessment in the intervention groups was **- 0.98mm**		69 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	P=0.010
Laboratory measures of inflammation ESR/decrease in mm/h in ESR Follow-up: mean 24 weeks	The mean decrease in ESR in the control groups was **-0.04 mm/h**	The mean decrease in ESR in the intervention groups was **-0.74mm/h**		69 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	P< 0.0001
X-ray findings x-ray findings/ Mean number of improved joints Follow-up: mean 24 weeks	The mean improved joints by x-ray findings in the control groups was **-0.53**	The mean improved joints by x-ray findings in the intervention groups was **-0.71**		69 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	P=NS
Adverse events Adverse events/ Number of adverse events Follow-up: mean 24 weeks	The Number of adverse events in the control groups was **26**	The Number of adverse events in the intervention groups was **50**	**OR 1.94** (0.73, 5.17)	69 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	Events (Placebo vs SSZ): Gastrointestinal(18 vs 24), dermatologic (3 vs 9), neurologic (5 vs 9), hematologic abnormalities (0 vs 2), laboratory abnormalities (0 vs 4), Elevated liver enzymes (0 vs 2), serious AEs (0 vs 1)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Small sample size (69)
[2] Significant dropouts [17, (10 for AEs in SSZ group)]

Azathioprine in patients with Active and progressive, polyarticular JIA

Patient or population: Children 2 to 15 years old with JIA polyarticular, pauciarticular active and progressive (with severe systemic features) and Insufficient response to previous adequate therapy with slow acting antirheumatic drugs for 6 months.[1]
Settings: Oslo Norway
Intervention: Azathioprine (2.5 mg/kg rounded to nearest 12.5 mg, given daily)
Comparison: Placebo
Cointervention allowed: prednisolone 0,2 mg/kg reduced until withdrawal by study end, NSAIDs

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Corresponding risk Azathioprine	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Active Joint Count Active Joint Count/median change at 16 weeks. Scale from: 0 to 71. Follow-up: mean 16 weeks	The median change in active joint count in the control groups was **-1**	The median change in active joint count in the intervention groups was **-7** [2]		32 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4]	P=0,45
Global assessment of current status Physician Global Assessment (PGA)/ Median Change in Visual Analog Scale (1-20 scale, 20 maximum activity). Scale from: 1 to 20. Follow-up: mean 16 weeks	The mean PGA in the control groups was **-2**	The mean PGA in the intervention groups was **-5**[5]		32 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[3,4]	p=0.12
Joints with limited range of motion Joints with limited range of motion/Median Change at 16 weeks. Scale from: 0 to 16. Follow-up: mean 16 weeks	The median change in joints with limited range of motion in the control groups was **-2** [6]	The median change in joints with limited range of motion in the intervention groups was **-1** [7]		32 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[3,4]	P=0.51
Laboratory measures of inflammation ESR/Proportion with ≥50% improvement in ESR at 8 and16 week Follow-up: mean 16 weeks	**Study population, 16 week** Proportion with >50% improvement in ESR in the control group **2/11 18 %**	Proportion with ≥50% improvement in ESR in the intervention group **4/13 28 %**	**RR 1.53** (0.33 to 7.11)	32 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[3,4]	P=0,36
Pain control Pain on movement/ median change (1 – 20 scale, 20 maximum activity) at 16 weeks. Follow-up: mean 16 weeks	The median change in pain on movement in the control groups was **-1**	The median change in pain on movement in the intervention groups was **-2**		32 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4]	P=0.10
Intolerance/AEs Dropout due to AEs/ patients who dropout due to AEs at 16 weeks. Follow-up: mean 16 weeks	Patients who dropout due to AEs in the control groups was **0**	Patients who dropout due to AEs in the intervention groups was **3 (18%)**		32 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4]	3 (18%) had Infection, 2 (12%) had renal events and 2 (12%) had reversible leukopenia

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.
[1] Systemic disease patients were included if their responses to previous therapy with corticosteroids were Insufficient [2] p= 0,45 [3] important baseline differences and significant dropouts [4] Small Sample Size [5] p=0,12 [6] baseline: 16. [7] Baseline: 9

Oral Leflunomide compared to Oral methotrexate in patients with JIA (Active polyarticular disease)

Patient or population: Children 3 to 17 years old (female 75%) with JIA (Active polyarticular disease) not received methotrexate or Leflunomide
Settings: Multinational
Intervention: Oral Leflunomide (if < 20 kg, 100 mg loading x 1 day and then 10 mg every other day; if 20-40 kg, 100 mg loading x 2 days, then 10 mg daily; if > 40 kg, loading 100 mg x 3 days, then 20 mg daily)
Comparison: Oral methotrexate 0.5 mg/kg/week (max 25 mg)
Cointervention: Folic acid or folinic acid, NSAIDs, prednisone, up to 2 doses of intraarticular costicosteroid at the discretion of de clinician

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Oral methotrexate	Corresponding risk Oral Leflunomida	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Active Joint Count Active Joint Count (AJC)/Mean decrease in Active Joint count Follow-up: mean 16 weeks	The mean active joint count in the control groups was **-8.9 Active joint**	The mean active joint count in the intervention groups was **-8.1**[1]		86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[2]	p= NS
Quality of life/functional Status CHAQ/ Mean Change in the CHAQ Score. *(0.2 to 0.3 small effect, 0.4 to 0.7 median effect, and ≥ 0.8 high effect)* Follow-up: mean 16 weeks	Mean Change in the CHAQ Score in the control groups was **-0.39**	Mean Change in the CHAQ Score in the intervention groups was **-0.44**[3]		84 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	p= NS
Global assessment of current status Physician Global Assessment (PGA)/ Median Change in Visual Analog Scale. Scale from: 0 to 100.(0= "remission", 100= "very Severe") Follow-up: mean 16 weeks	The mean change in PGA in the control groups was **-32.1 mm**	The mean change in PGA in the intervention groups was **-31.5 mm**		86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[4]	p= NS
Laboratory measures of inflammation Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)/mean decrease in mm/h at 16 weeks	The mean change in ESR in the control groups was **-7.2 mm/h**	The mean change in ESR in the intervention groups was **-6.5**[5]		86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[6]	p= NS
Laboratory measures of inflammation C-Reactive protein concentrations/Improve in mg/L at 16 weeks Follow-up: mean 16 weeks	The mean change in C-Reactive protein in the control groups was **-11.4 mg/L**	The mean change in C-Reactive protein in the intervention groups was **-3.9mg/L**[7]		86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[8]	p=0.04
Improve ACR Pedi 30, 50,70/Percent of patients who meet ACR 30,50 70 criteria) Follow-up: mean 16 weeks	Percent of patients who meet ACR Pedi 30 criteria		**OR 0.29** (0.09 to 0.89)	86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[10]	p=0.02
	control groups **89 per 100**	intervention groups **69 per 100**				p= NS
	Percent of patients who meet ACR **Pedi 50 criteria**					p=NS
	control groups **77 per 100**	intervention groups **60 per 100**				
	Percent of patients who meet ACR **Pedi 70 criteria**					
	control groups **60 per 100**	intervention groups **43 per 100**				
Serious Adverse Event Serious Adverse Events (AEs)/Number of serious AEs at 16 weeks Follow-up: mean 16 weeks	The mean serious AEs in the control groups was **0**	The mean serious AEs in the intervention groups was **1**		86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[8]	Salmonellosis

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] p= NS
[2] Percent improvement index lacks validation
[3] p=NS
[4] Sample Size
[5] p=NS
[6] Sample Size
[7] p=0.04
[8] Small Sample Size
[9] p=0.02
[10] Percent improvement index lacks validation

Hydroxychloroquine compared to Placebo for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Polyarticular and pauciarticular not controlled

Patient or population: patients with Age 18 months to 17 years (female 75,3%) with JIA Polyarticular, pauciarticular severe, clinically active and, poorly controlled with NSAIDs. Duration of disease: mean 3,2 years
Settings: 18 pediatric rheumatology centers (USA, SOVIET UNION)
Intervention: Hydroxychloroquine (3 mg/kg/day, increased at 2 month to 6 mg/kg/day)[1]
Comparison: Placebo
Cointervention: NSAIDs given per protocol, antibiotics, acetaminophen and codeine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk **Placebo**	Corresponding risk **Hydroxychloroquine**				
Active Joint Count Active Joint Count, AJC/Mean of change, scale 0 to 71; (71 is worse). Scale from: 0 to 71. Follow-up: mean 12 months	The mean active joint count in the control groups was **-5.4 joints**[2] (95%IC, -8 to -2,8)	The mean active joint count in the intervention groups was **-6.7joints**[3] (95%IC, -9,4 to -4)		108 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[4,5]	P=NS
Number of Joint with limited range of motion Number of joints with limited range of motion/Mean of change. Scale from: 0 to 71. Follow-up: mean 12 months	The mean change of joint with limited range of motion in the control groups was **-3.4 joints**[6] (95%IC, -5.8 to -0,9)	The mean change of joint with limited range of motion in the intervention groups was **- 1.9 joints** (95%IC, -4.4 to -0,5)		108 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[4,5]	P=NS
Global assessment of current status Physician Global Assessment (PGA)/Percent with improve the status Follow-up: mean 12 months	Percent with improve the PGA in the control groups was **53 per 100**	Percent with improve the PGA in the intervention groups was **72 per 100**	**RR 1.36** (0.94 to 1.95)	108 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[4,5]	
Laboratory measures of inflammation ESR/mean decrease at 12 months (mm/h). Scale from: 0 to 99. Follow-up: mean 12 months	The mean ESR in the control groups was **-10 mm/h**	The mean ESR in the intervention groups was **-10mm/h**		108 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[4,5]	
Intolerance /Adverse events Adverse events/ number Follow-up: mean 12 months	Number of Adverse Events in the control group was **12/51**	Number of Adverse Events in the intervention group was **27/57**	**RR 1.59** (1.13 to 2.23)	108 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[4,5]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Cointerventions: NSAID, Antibiotics, acetaminophen and codeine
[2] 95%IC: -8 to -2,8

[3] 95%IC: -9,4 to -4
[4] Loss of follow up 24%
[5] Suported by Industry
[6] 95%IC: -5.8 to -0.9

Penicillamine compared to Placebo for JIA Polyarticular or pauciarticular severe and clinically active

Patient or population: patients with 18 months to 17 years old with JIA Polyarticular or pauciarticular severe, clinically active and, poorly controlled with NSAIDs, Duration of disease: Mean 3.2 years
Settings: 18 pediatric rheumatology centers (USA, SOVIET UNION)
Intervention: Penicillamine - 5 mg/kg/day, Increased at 2 months to 10 mg/kg/day
Comparison: Placebo
Cointervention: NSAIDs, Antibiotics, acetaminophen and codeine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Corresponding risk Penicillamine	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Active Joint Count Active Joint Count/ Mean Active joint Count at 12 months. Scale from: 0 to 71. Follow-up: mean 12 months	The mean active joint count in the control groups was **-5.4** **(-8 to -2.8)**	The mean active joint count in the intervention groups was **-3.7** (-5.6 to -1.9)		77 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	P=NS
Physician Global Assessment Physician Global Assessment (PGA)/ Percent who improve PGA on VAS Follow-up: mean 12 months	Percent who improve PGA in the control groups was **53 per 100**	Percent who improve PGA in the intervention group was **59 per 100**	**RR 1.12** (0.61 to 2.07)	77 (1 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	
Erythrocyte Sedimentation Rate Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)/mean decrease in mm/h at 6 month Follow-up: mean 12 months	The mean erythrocyte sedimentation rate in the control groups was **9.4 mm/h**	The mean erythrocyte sedimentation rate in the intervention groups was **10 mm/h**		77 (1 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	P=NS
Intolerance /Adverse events Adverse events/ number Follow-up: mean 12 months	Number of Adverse Events in the control group was **12/51 (23.5%)**	Number of Adverse Events in the intervention group was **20/54 (37%)**	**RR 1.34** (0.93 to 1.93)	105 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Losses to followup: 24%

Intravenous Immunoglobulin vs Placebo in patients with Active, refractory Systemic JIA

Patient or population: patients with Mean 9 years old with Active, refractory Systemic JIA,(at least 1 day of fever of 38,5 within 30 days before, at least 1 of the following: Hb<10,5 g/dL, albumin <35 mg/dL, ESR > 20 mm/h, platelet count >450000, Active articular disease.) Duration of disease 1,55 years
Settings: 9 sites in US
Intervention: Intravenous Immunoglobulin (1,5 g/kg, max 75 g every two weeks for the first 2 month then monthly for an aditional 4 months)
Comparison: Placebo.
Aditional arthritis Medication: no more than 2 NSAIDs, Corticosteroids

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk **Placebo**	Corresponding risk **Intravenous Immunoglobulin**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Active Joint Count (AJC) Active Joint Count/ median change in AJC. Scale from: 0 to 71. Follow-up: mean 6 months	The median change in active joint count in the control groups was **-1**[2]	The median change in active joint count in the intervention groups was **-2**[3]		15 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[4,5,6]	P= NS
Global assessment of current status Physician Global Assessment (PGA)/ Percent of improved in Visual Analog Scale (VAS)10 cm VAS (0= "remission", 10= "very Severe") Follow-up: mean 6 months	Percent of improved in Visual Analog Scale in the control group was **27 per 100**	Percent of improved in Visual Analog Scale in the Intervention group was **50 per 100**		15 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[5,7,8]	p>0,3
Adverse event Adverse events/ Number and name Follow-up: mean 6 months	Number of Adverse Events in the control group was **7**	Number of Adverse Events in the intervention group was **10**		15 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[5,6,7]	Macrophage activation syndrome in 1 patient (7%), elevated liver enzymes in another (7%) related to IgIV group

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Aditional arthritis Medication allowed: no more than 2 NSAIDs and up to 2 SAARDs, Corticosteroids.
[2] 30% increase
[3] 3 percent decrease in the active joint count
[4] Method not described or validated
[5] Heterogeneity,high dropout rate (50%)
[6] Small sample size
[7] Method of allocation not described o validated
[8] No satistical inference testing

Methotrexate + Sulphasalazine + Hidroxychloroquine compared to Methotrexate alone for DMARD-naive early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patient or population: patients with 4–15 years with DMARD-naive early (6 weeks to 6 months) Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
Settings: Tertiary care units
Intervention: Methotrexate (15 mg/m 2 weekly, up to 25 mg)+Sulphasalazine (mg/kg/day up to 2000 mg) + Hidroxychloroquine (5 mg/kg/day, up to 300 mg)
Comparison: Methotrexate alone (15 mg/m 2weekly, up to 25 mg)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk **Methotrexate alone**	Corresponding risk **Methotrexate + Sulphasalazine + Hidroxychloroquine**				
ACR Pedi 75 Improvement of at least 75% in three of the six core criteria with no more than one of the criteria worsening by 75% or more/percent who achieved ACR Pedi 75 Follow-up: mean 54 weeks	**50 per 100** (22 to 63)	**65 per 100** (44 to 86)	**RR 1.3** (0.75 to 2.23)	40 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	
Clinically Inactive Disease no active synovitis, uveitis, fever, rash, serositis, or other manifestation of active rheumatic disease, ESR less than 20 mm/h, no need for oral steroids, and a minimum of 6 weeks from the last intra-articular corticosteroid injection/Percent of Patients Follow-up: mean 54 weeks	**25 per 100**	**40 per 100** (16 to 100)	**RR 1.6** (0.63 to 4.05)	40 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	
Adverse Events All Adverse Events/Number of events/patient-year Follow-up: mean 54 weeks	The mean adverse events in the control groups was **111 AEs**	The mean adverse events in the intervention groups was **106 AEs**		40 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Open label study
[2] Sample size= 40

Methotrexate, Etanercept, Prednisolone compared to Methotrexate for Patients with active JIA polyarthritis (rheumatoid factor positive or negative) less than 12 months in duration

Patient or population: patients with Patients aged 2 to 17 years, with active JIA polyarthritis (rheumatoid factor positive or negative) less than 12 months in duration
Settings: 15 sites in the United States
Intervention: Methotrexate 0.5 mg/kg/wk SQ (40 mg max), Etanercept 0.8 mg/kg/wk (50 mg max), Prednisolone 0.5 mg/kg/d (60 mg max) tapered to 0 by 17 weeks
Comparison: Methotrexate 0.5 mg/kg/wk SQ (40 mg max)
Cointervention: Intraarticular corticosteroids

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk **Methotrexate**	Corresponding risk **Methotrexate + Etanercept + Prednisolone**				
ACR Pedi 70 Improvement of at least 70% in three of the 6 ACR Pediatric Core Set of variables with no more than one of the criteria worsening by 70% or more/percent who achieved ACR Pedi 70 Follow-up: mean 4 months	**Study population** **44 per 100**	**74 per 100** (49 to 100)	**RR 1.67** (1.1 to 2.38)	85 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	
	Moderate					
Clinical Inactive Disease CID, defined as (1) no joints with active arthritis, (2) no fever, rash, serositis. splenomegaly or generalized lymphadenopathy attributable to JIA, (3) no active uveitis, (4) ESR in the normal range in the laboratory where tested, and (5) a physician's global assessment of disease activity score of 0 / percent who meet CID Follow-up: mean 6 months	**Study population** **23 per 100**	**40 per 100** (21 to 78)	**RR 1.74** (0.90 to 3.35)	85 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	
	Moderate					
Adverse Events Grade 3 or higher adverse events/Number Follow-up: mean 6 months	The mean adverse events in the control groups was **2 AEs**	The mean adverse events in the intervention groups was **2 AEs**		85 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,3]	P=NS

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The study was limited to only 2 of the 7 categories of JIA: rheumatoid factor positive and negative polyarticular JIA
[2] This study did not meet its primary endpoint
[3] > 30% patients discontinued due to inadequate response to therapy prior to the 6 month

Triamcinolone Hexacetonide compared to Triamcinolone Acetonide for children with juvenile idiopathic arthritis, persistent or extended Oligoarticular type.

Patient or population: Children with 1 to 15 years old (81% females) with juvenile idiopathic arthritis, persistent or extended Oligoarticular or polyarticular subtypes and inadequate response to NSAIDs. The disease duration was 2,6 year
Settings: Pediatric Rheumatology Unit of Padua University
Intervention: Triamcinolone Hexacetonide 1mg/Kg up to 40 mg
Comparison: Triamcinolone Acetonide 2mg/Kg up to 80 mg
Cointervention: NSAIDs and Methotrexate

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk: Triamcinolone acetonido	Corresponding risk: Triamcinolone Hexacetonide	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Clinical Response Remission rates/absence of synovitis or as decrease in joint inflammation leading to a reduction of the articular score of grater than 60% from baseline Follow-up: mean 24 months	Remission rates at 6 month **61.5 per 100**	**89.7 per 100** (76 to 95)	**OR 5.3** (2.08 to 13.53)	86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	P=0.008
	Remission rates at 12 month **48.7 per 100**	**84.6 per 100** (66 to 93)				P=0.001
	Remission rates at 24 month **38.5 per 100**	**76.9 per 100** (57 to 89)				P=0.001
Relapsed Relapse/reappearance of active arthritis after a period of response Follow-up: mean 24 months	**53.8 per 100**	**15.4 per 100** (6 to 35)	**OR 0.16** (0.05 to 0.46)	78 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1]	
Remission Remission/Probability of achieving joint remission Follow-up: mean 24 months	Probability of achieving joint remission at 12 months **47.5 per 100**	**80 per 100** (60 to 91)	**OR 4.43** (1.7 to 11.54)	86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	P=0.003
	Probability of achieving joint remission at 24 months **32.4 per 100**	**63.6 per 100** (45 to 85)				
Adverse Events Adverse Events/Number of Adverse events Follow-up: mean 24 months	The mean adverse events in the control groups was **1**	The mean adverse events in the intervention groups was **1**		86 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1]	Skin Atrophy

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Small Sample Size

High dose Alternate day corticosteroids for active systemic onset Juvenile idiopathic Arthritis and NSAIDs or aspirin failure

Patient or population: patients with patientes with 1.2 to 18,6 years old with active systemic onset Juvenile idiopathic Arthritis (fever, rash, serositis, coagulopathy) and NSAIDs or aspirin failure after 4,5 months of therapy, duration of disease: mean 8.4 months
Settings: Two Pediatrics Rheumatology Centers in Hackensack and New York
Intervention: Prednisone 1 to 5,8 mg/Kg alternate day (mean 3,8 ± 1,4 mg/Kg)
Cointervention: Methotrexate 0,6 mg/kg/wk and, NSAID

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk **Prednisone alternate day**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Improvement of systemic symptoms No systemic Symptoms/Patients without fever, rash, serosytis or coagulopathy Follow-up: mean 12 months	Patients with No systemic Symptoms in the intervention groups was **18**		20 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	2 patients developed rash and fever
Active Joint Count Active joint coun/mean of active joint count Follow-up: mean 12 months	The mean active joint count in the intervention groups was **- 6.2**		20 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	9 patients had no active joints
Laboratory of disease activity Erithrocyte sedimentation Rate (ESR)/mean ESR mm/h Follow-up: mean 12 months	The mean ESR in the intervention groups was **18.8 mm/h (-77.1%)**		20 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	Improvement 77.1%, p<0.0001
Side effects Adverse events/Number of patients Follow-up: mean 12 months	The mean side effects in the intervention groups was **2**		20 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	Cataract (1), cushingoid habitus (1)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Methylprednisolone pulse therapy for Children With juvenile idiopathic arthritis, polyarticular or systemic severe

Patient or population: patients with Children with 4 months to 12 years and 6.5 years at the onset of pulse therapy. With polyarticular (88.3%), or systemic (11%) juvenile idiopathic arthritis severe or failure to respond to methotrexate 10mg/m2 for 2 years.
Settings: Pediatrics Rheumatology Clinic in Iran
Intervention: methylprednisolone infusion at a dose of 3mg/kg,
Cointervention: Low-dose prednisolone, Tolmetine, Methotrexate, Iboprufen

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk **Prior to pulse therapy**	Corresponding risk **Methylprednisolone pulse**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Swollen joint Number of swelling and tender joint/mean Follow-up: mean 1 year	The mean swollen joint prior to pulse therapy was **10.9**	The mean swollen joint in the intervention groups was **4.2 higher**		120 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	P<0.001
Tender Joint Number of tender joints/mean Follow-up: mean 1 year	The mean Tender prior to pulse therapy was **12.9**	The mean tender joint in the intervention groups was **4.2 higher**		120 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	P<0.001
Morning stiffness Duration of morning stiffness in minutes/mean Follow-up: mean 1 year	The mean Duration of morning stiffness prior to pulse therapy was **85.9 min**	The mean morning stiffness in the intervention groups was **19.7 min**		120 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	P<0.001
CRP Mean of CRP rate / mean Follow-up: mean 1 year	The mean CRP rate prior to pulse therapy was **2.3 mm/L**	The mean CRP rate in the intervention groups was **0.9 mm/L**		120 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	P<0.001
Remission Number of patients with cure Follow-up: mean 1 year	Number of patients with cure **41/120= 34.2 per 100**			120 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	The mean period of remission was 3.3 ± 0.7 months
Adverse events AES	The mean adverse events in the intervention groups was **30**			120 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	Tachycardia(16), Hypertension (10), headache (2), and flashing (2)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Combined hydrotherapy and land-based physiotherapy compared to Land-based physiotherapy for Patients with juvenile idiopathic arthritis

Patient or population: Patients aged 4–19 years diagnosed more than 3 months with juvenile idiopathic arthritis

oligoarticular or polyarticular type , onset before their 16th birthday, stable on medication with at least one active joint
Settings: Outpatient of Three Tertiary centres in the UK
Intervention: 16 1-hour sessions of Combined hydrotherapy and land-based physiotherapy
Comparison: 16 1-hour sessions of Land-based physiotherapy

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Land-based physiotherapy	**Combined hydrotherapy and land-based physiotherapy**				
Improvement in Disease Status ACR Pedi 30/Patients who meet ACR Pedi 30 criteria Follow-up: mean 6 months	**Study population**		**OR 0.57** (0.22 to 1.45)	72 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	Differences in proportion was –0.11 (95% CI, –0.34 to 0.12).
	61 per 100	**47 per 100** (26 to 69)				
	6 meses		**OR 0.37** (0.12 to 1.17)			
	68 per 100	**48 per 100** (32 to 75)				
Worsened disease Disease Flare/Worsening of ≥ 30% in three or more of the six core outcome variables and a minimum of two active joints Follow-up: mean 6 months	**Study population**		**RR 2.35** (0.78 to 7.03)	72 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	
	5 per 100	**11 per 100** (4 to 39)				
	6 meses					
	0 per 100	**0.08 per 100** (0 to 1)				
Pain Pain/100-mm VAS. Scale from: 0 to 100 (0= not pain) Follow-up: mean 6 months	The mean pain in the control groups was **-4.6** (-21.1 to 11.8)	The mean pain in the intervention groups was **2.6** (-16.8 to 22)		72 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	Mean Difference 7.2 (95% CI, – 32 to 17.6)
Patient satisfaction Patient satisfaction/Patients and Parents were asked about therapy Follow-up: mean 6 months	88% preferred hydrotherapy to land-based exercise	90% preferred hydrotherapy to land-based exercise		55 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	P=NS
CHQ psychological CHQ/ 0 – 100 scale. Scale from: 0 to 100 (0= good health.) Follow-up: mean 6 months	The mean CHQ psychological in the control groups was **1.8** (-21.1 to 11.8)	The mean CHQ psychological in the intervention groups was **1.4** (-16.8 to 22)		72 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	Mean Difference 0.4 (95% CI, – 7.4 to 8.2, p =0.5)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Physiotherapist and physician not was blinded
[1] Risk of bias

Psychological therapies for Children and adolescents with chronic pain

Patient or population: Children and adolescents ≤ 18 years old with chronic or recurrent pain for abdominal pain, fibromyalgia, sickle cells disease or JIA

Settings: Community and secondary care
Intervention: Psychological therapies
Comparison: Other psychological therapies, active treatment, waiting list, or medical care

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Control	Corresponding risk Psychological therapies	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Pain Pain/VAS scale 0 – 100 mm Follow-up: 3 to 6 hours	The mean pain in the control groups was **0**	The mean pain in the intervention groups was **-0.55** [4] (0.84 to 0.26 lower)		709 (12 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	SMD -0.55 (-0.84 to -0.26) z = 3.70, P <0.05
Disability Disability/SMD Follow-up: 3 to 6 hours		The mean disability in the intervention groups was **-0.29**[4] (0.49 to 0.1 lower)		588 (9 studies)	⊕⊕⊕⊕ **high**	SMD -0.29 (-0.49 to -0.1) z = 2.99, P <0.05
Mood Mood/SMD Follow-up: 3 to 6 hours	The mean mood in the control groups was **0**	The mean mood in the intervention groups was **-0.14**[4] (0.42 lower to 0.15 higher)		435 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[3]	SMD -0.14 (-0.42 to 0. 15) z = 0.92, P> 0,05
Pain at follow-up Pain/VAS scale Follow-up: 3 to 12 months	The mean pain in the control groups was **0**	The mean pain in the intervention groups was **-0.17**[4] (0.6 lower to 0.26 higher)		357 (5 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[2]	SMD -0.17 (-0.6 to 0.26) z = 0.77, P > 0.05
Disability at follow-up Disability/SMD Follow-up: 3 to 12 months		The mean disability in the intervention groups was **-0.19**[4] (0.51 lower to 0.13 higher)		292 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ **high**	SMD -0.19 (-0.51 to 0. 13) z = 1.14; P > 0.05
Mood at Follow-up Mood/SMD Follow-up: 3 to 12 months	The mean mood in the control groups was **0**	The mean mood in the intervention groups was **-0.09**[4] (0.32 lower to 0.14 higher)		292 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ **high**	SMD -0.09 (-0.32 to 0. 14) z = 0.74, P > 0.05

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
2
CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] A proportion of studies had poor descriptions of randomization
[2] Heterogeneity Tau: (P = 0.00018); I^2 =69%
[3] Heterogeneity Tau: (P = 0.08); I^2 =49%, variance can be explained
[4] Effect sizes can be interpreted as follows; small = 0.2, medium = 0.5, large = 0.8

Exercise therapy compared to Placebo or Standard medical care for Juvenile Idiopathic Arthritis
Patient or population: Children with 4 to 19 years old with all subgroups of Juvenile idiopathic arthritis **Settings:** University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands **Intervention:** Exercise therapy

Comparison: Any therapy that can be considered as a placebo exercise therapy or Standard medical care

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo or Standard medical care	Corresponding risk Exercise therapy	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Functional ability CHAQ/mean difference Scale from: 0 to 3, higher score indicating greater disability Follow-up: 2 weeks to 6 months	The mean Functional ability ranged across control groups from **-0.11 to -0.01**	The mean Functional ability in the intervention groups was **-0.07** **(-0.22 to 0.08)**		198 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,2]	P= NS
Quality of Physical life Physical summary score (CHQ-PhS)/ Mean difference Scale from: 0 to 50 Follow-up: 2 weeks to 6 months	The mean Quality of Physical life ranged across control groups from **1.85 to 4**	The mean Quality of Physical life in the intervention groups was **-3.96** **(-8.91 to 1.00)**		115 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,3]	P= 0.09 High scores = poorer health
Quality of Psychosocial life Phycosocial summary score (CHQ-PsS)/Mean difference Scale from: 0 to 50 Follow-up: 2 weeks to 6 months	The mean Quality of Psychosocial life ranged across control groups from **-0.7 to 0.41**	The mean Quality of Psychosocial life in the intervention groups was **2.57** **(-0.69 to 5.82)**		112 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,4]	P= 0.13 High scores = poorer health
Quality of life JAQQ or Qol/Standard mean difference Scale from: not provided Follow-up: 2 weeks to 6 months	The mean Quality of life ranged across control groups from **-0.5 to -0.04**	The mean Quality of life in the intervention groups was **0.24 Std** **(-0.11 to 0.60)**		124 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1,5]	High scores correspond to poorer health-related quality of life P= 0.47
Adverse events Adverse events/ Number Follow-up: 2 weeks to 6 months	The mean Adverse events in the control groups was **0**	The mean Adverse events in the intervention groups was **0**		198 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] None of the studies described blinding of the participants or therapists who administered the therapy
[2] Heterogeneity: Chi2 = 1.00, df = 2 (P = 0.61); I2 =0.0%
[3] Heterogeneity: Chi2 = 0.82, df = 1 (P = 0.37); I2 =0.0%
[4] Heterogeneity: Chi2 = 0.09, df = 1 (P = 0.77); I2 =0.0%
[5] Heterogeneity: Chi2 = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I2 =0.0%

PREGUNTA 5: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el manejo del dolor en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

Ibuprofen suspension compared to acetylsalicylic Acid for juvenile idiopatic arthritis

Patient or population: patients with juvenile idiopatic arthritis
Settings: outpatients
Intervention: Ibuprofen suspension
Comparison: acetylsalicylic Acid

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Acetylsalicylic Acid	Corresponding risk Ibuprofen suspension	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Global evaluations of the patient's response to therapy Patients/overall severity score[1] Follow-up: mean 12 weeks	**Study population** 900 per 1000	585 per 1000 (117 to 1000)	RR 0.65 (0.13 to 3.2)	46 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[2,3,4]	
	Low 850 per 1000	552 per 1000 (110 to 1000)				
	High 950 per 1000	617 per 1000 (123 to 1000)				
Global evaluations of the patient's response to therapy Investigator/overall severity score[1] Follow-up: mean 12 weeks	**Study population** 771 per 1000	771 per 1000 (339 to 1000)	RR 1.00 (0.44 to 2.27)	79 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[2,3,4]	
	Low 670 per 1000	670 per 1000 (295 to 1000)				
	High 870 per 1000	870 per 1000 (383 to 1000)				
Global evaluations of the patient's response to therapy Parent/overall severity score Follow-up: mean 12 weeks	**Study population** 829 per 1000	663 per 1000 (257 to 1000)	RR 0.80 (0.31 to 2.02)	77 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[2,3,4]	
	Low 720 per 1000	576 per 1000 (223 to 1000)				
	High 920 per 1000	736 per 1000 (285 to 1000)				
Mean changes from baseline in the primary articular response variables Investigator/No. of active joints. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 12 weeks	See comment	See comment	Not estimable	79 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[2,3,4]	
Mean changes from baseline in the primary articular response variables Investigator/No. of swollen joints. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 12 weeks	See comment	See comment	Not estimable	79 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[2,3,4]	
Mean changes from baseline in the primary articular response variables Investigator/No. of joints with pain on motion. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 12 weeks	See comment	See comment	Not estimable	79 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[2,3,4]	
Safety and tolerability Investigator/significant adverse effects, considered drug-related, that resulted in the investigator's either temporarily or permanently discontinuing the study medication, or decreasing the dose Follow-up: mean 12 weeks	**Study population** 277 per 1000	80 per 1000 (28 to 232)	RR 0.29 (0.1 to 0.84)	92 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[2,3,4]	
	Low 170 per 1000	49 per 1000 (17 to 143)				
	High 370 per 1000	107 per 1000 (37 to 311)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] (1) the duration of morning (inactivity) stiffness, (2) the number of joints with swelling, (3) the number of joints with pain on motion, (4) the total number of joints with active arthritis, and (5) the overall severity score (sum of all the individual severity ratings).
[2] Per protocol analysis: patients had to be at least 60% compliant to be considered for analysis.
[3] Not optimal information size. Low rate of events. Confidence interval cross appreciable damage or benefit.
[4] Study sponsored by industry.

Naproxen compared to acetylsalicylic acid for juvenile idiopatic arthritis

Patient or population: patients with juvenile idiopatic arthritis
Settings: outpatients
Intervention: naproxen
Comparison: acetylsalicylic acid

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Acetylsalicylic acid	Corresponding risk Naproxen	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Improvement Improvement/Active joints graded by size and seventy Follow-up: mean 24 weeks	**Study population** **211 per 1000**	**244 per 1000** (187 to 322)	**RR 1.16** (0.89 to 1.53)	78 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
	Low **110 per 1000**	**128 per 1000** (98 to 168)				
	High **310 per 1000**	**360 per 1000** (276 to 474)				
Pain on movement Pain on movement/Active joints graded by size and seventy. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 24 weeks	The mean pain on movement in the control groups was **-0.5 Number of joints with pain on movement**[3]	The mean pain on movement in the intervention groups was **0 higher** (0 to 0 higher)		41 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
Functional capacity Functional capacity/Assessed by graphic rating scales (values 1-20, 20 = maximum activity). Scale from: 0 to 20. Follow-up: mean 24 weeks	The mean functional capacity in the control groups was **0 Assessed by graphic rating scales (values 1-20, 20 = maximum activity)**	The mean functional capacity in the intervention groups was **0 higher** (0 to 0 higher)[3]		41 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
Number of swollen joints Number of swollen joints/Active joints graded by size and seventy. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 24 weeks	The mean number of swollen joints in the control groups was **-1 Number of swollen joints**	The mean number of swollen joints in the intervention groups was **1 lower** (0 to 0 higher)[3]		41 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
Physician's overall assessment Physician's overall assessment/Assessed by graphic rating scales (values 1-20, 20 = maximum activity). Scale from: 1 to 20. Follow-up: mean 24 weeks	The mean physician's overall assessment in the control groups was **-2 Assessed by graphic rating scales (values 1-20, 20 = maximum activity)**	The mean physician's overall assessment in the intervention groups was **2 lower** (0 to 0 higher)[3]		41 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
Elevated ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) Elevated ALATIASAT (SGPT/SGOT)/More than twice the upper normal value Follow-up: mean 24 weeks	**Study population** **400 per 1000**	**960 per 1000** (148 to 1000)	**RR 2.40** (0.37 to 15.54)	25 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
	Low **300 per 1000**	**720 per 1000** (111 to 1000)				
	High **500 per 1000**	**1000 per 1000** (185 to 1000)				
Adverse reactions Adverse reactions/Reason for stopping therapy Follow-up: mean 24 weeks	**Study population** **526 per 1000**	**121 per 1000** (47 to 295)	**RR 0.23** (0.09 to 0.56)	78 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
	Low **420 per 1000**	**97 per 1000** (38 to 235)				
	High **620 per 1000**	**143 per 1000** (56 to 347)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Some limitations in allocation concealment and follow-up loss
[2] Not optimal information size. Low rate of events. Confidence interval cross appreciable damage or benefit.
[3] No significant differences were detected between naproxen and aspirin (p > 0.05)

Meloxicam compared to naproxen for juvenile idiopatic arthritis

Patient or population: patients with juvenile idiopatic arthritis
Settings: outpatients
Intervention: meloxicam
Comparison: naproxen

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Naproxen	Corresponding risk Meloxicam	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
ACR pediatric 30 ACR pediatric 30/at least 30% improvement from baseline in at least 3 of any 6 JIA core set variables, with no more than 1 of the remaining variables worsening by 30% Follow-up: mean 12 months	**Study population** **744 per 1000**	**684 per 1000** (424 to 1000)[1]	**RR 0.92** (0.57 to 1.49)	225 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
	Low **640 per 1000**	**589 per 1000** (365 to 954)[1]				
	High **840 per 1000**	**773 per 1000** (479 to 1000)[1]				
ACR pediatric 50 ACR pediatric 50/at least 50% improvement from baseline in at least 3 of any 6 JIA core set variables, with no more than 1 of the remaining variables worsening by 50% Follow-up: mean 12 months	**Study population** **679 per 1000**	**652 per 1000** (435 to 965)[1]	**RR 0.96** (0.64 to 1.42)	225 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
	Low **570 per 1000**	**547 per 1000** (365 to 809)[1]				
	High **770 per 1000**	**739 per 1000** (493 to 1000)[1]				
No. of active joints No. of active joints/Active joints graded by pain. Scale from: 0 to 75. Follow-up: mean 12 months	The mean no. of active joints in the control groups was **2.9 No. of active joints**	The mean no. of active joints in the intervention groups was **2.5 higher** (0 to 0 higher)[4]		151 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
No. of limited joints No. of limited joints/Active joints graded by pain on movement. Scale from: 0 to 67. Follow-up: mean 12 months	The mean no. of limited joints in the control groups was **2.3 No. of limited joints**	The mean no. of limited joints in the intervention groups was **2.8 higher** (0 to 0 higher)[4]		151 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
Physician's global assessment of disease activity Physician's global assessment of disease activity/ VAS (0–100mm). Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 12 months	The mean physician's global assessment of disease activity in the control groups was **14.4 VAS in mm**	The mean physician's global assessment of disease activity in the intervention groups was **15.4 higher** (0 to 0 higher)[4]		151 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
Disability index of the C-HAQ Disability index of the C-HAQ/(0–3 points). Scale from: 0 to 3. Follow-up: mean 12 months	The mean disability index of the c-haq in the control groups was **0.3 points**	The mean disability index of the c-haq in the intervention groups was **0.3 higher** (0 to 0 higher)[4]		151 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
Discontinued therapy prematurely due to an adverse event Discontinued therapy prematurely due to an adverse event Follow-up: mean 12 months	**Study population** **128 per 1000**	**241 per 1000** (104 to 555)[1]	**RR 1.88** (0.81 to 4.33)	225 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
	Low					
	High					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] This represents the combination of two meloxicam groups: 0.125 mg/kg and 0.25 mg/kg.
[2] Unclear risk of bias for allocation concealment and some limitations for follow-up loss.
[3] Not optimal information size. Low rate of events. Confidence interval cross appreciable damage or benefit.
[4] No statistical difference (P > 0.05)

Celecoxib compared to naproxen for juvenile idiopatic arthritis

Patient or population: patients with juvenile idiopatic arthritis
Settings: outpatients
Intervention: celecoxib
Comparison: naproxen

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Naproxen	Corresponding risk Celecoxib	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
ACR pediatric 30 ACR pediatric 30/at least 30% improvement from baseline in at least 3 of any 6 JIA core set variables, with no more than 1 of the remaining variables worsening by 30% Follow-up: mean 12 weeks	**Study population** **807 per 1000**	**613 per 1000** (363 to 1000)[1]	**RR 0.76** (0.45 to 1.28)	242 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
	Low **700 per 1000**	**532 per 1000** (315 to 896)[1]				
	High **900 per 1000**	**684 per 1000** (405 to 1000)[1]				
Physician's global assessment of disease activity Physician's global assessment of disease activity/ VAS (0–100mm). Scale from: 0 to 00. Follow-up: mean 12 weeks	The mean physician's global assessment of disease activity in the control groups was **-21.8 VAS in mm**	The mean physician's global assessment of disease activity in the intervention groups was **21.0 lower** (0 to 0 higher)[4]		160 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
No. of joints with active arthritis No. of joints with active arthritis/Active joints graded by size and seventy. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 12 weeks	The mean no. of joints with active arthritis in the control groups was **-2.93 No. of joints with active arthritis**	The mean no. of joints with active arthritis in the intervention groups was **1.94 higher** (0 to 0 higher)[4]		160 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
No. of joints with limited range of motion No. of joints with limited range of motion/Active joints graded by size and seventy. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 12 weeks	The mean no. of joints with limited range of motion in the control groups was **-1.56 No. of joints with limited range of motion**	The mean no. of joints with limited range of motion in the intervention groups was **1.14 lower** (0 to 0 higher)[4]		160 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
Any side effects Any side effect/reported side effects Follow-up: mean 12 weeks	**Study population** **723 per 1000**	**781 per 1000** (658 to 925)[1]	**RR 1.08** (0.91 to 1.28)	242 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
	Low **620 per 1000**	**670 per 1000** (564 to 794)[1]				
	High **820 per 1000**	**886 per 1000** (746 to 1000)[1]				
Serious adverse events Any serious adverse events/death, life-threatening, required inpatient hospitalization, resulted in persistent or significant disability/incapacity, or resulted in congenital anomaly/birth defect. Follow-up: mean 12 weeks	**Study population** **12 per 1000**	**4 per 1000** (0 to 38)[1]	**RR 0.37** (0.04 to 3.18)	242 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	
	Low **10 per 1000**	**4 per 1000** (0 to 32)[1]				
	High **100 per 1000**	**37 per 1000** (4 to 318)[1]				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] This represents the combination of two celecoxib groups: 3 mg/kg and 6 mg/kg.
[2] Some limitations for selective reporting and follow-up loss.
[3] Not optimal information size. Low rate of events. Confidence interval cross appreciable damage or benefit.
[4] No statistical difference (P > 0.05)

Sulindac compared to acetylsalicylic acid for juvenile idiopatic arthritis

Patient or population: patients with juvenile idiopatic arthritis
Settings: outpatients
Intervention: sulindac
Comparison: acetylsalicylic acid

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Acetylsalicylic acid	Corresponding risk Sulindac	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Disease activity Disease activity/4-point scales for pain, stiffness, tenderness and swelling Follow-up: mean 3 weeks	**Study population** 273 per 1000	256 per 1000 (180 to 360)	RR 0.94 (0.66 to 1.32)	44 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2]	
	Low 170 per 1000	160 per 1000 (112 to 224)				
	High 370 per 1000	348 per 1000 (244 to 488)				
No. of joints with pain No. of joints with pain/Joint count Follow-up: mean 3 weeks	**Study population** 773 per 1000	641 per 1000 (224 to 1000)	RR 0.83 (0.29 to 2.33)	44 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2]	
	Low 670 per 1000	556 per 1000 (194 to 1000)				
	High 870 per 1000	722 per 1000 (252 to 1000)				
No. of joints with swelling No. of joints with swelling/Joint count Follow-up: mean 3 weeks	**Study population** 545 per 1000	491 per 1000 (262 to 916)	RR 0.90 (0.48 to 1.68)	44 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2]	
	Low 440 per 1000	396 per 1000 (211 to 739)				
	High 640 per 1000	576 per 1000 (307 to 1000)				
Extra-articular manifestations Extra-articular manifestations Follow-up: mean 3 weeks	**Study population** 91 per 1000	106 per 1000 (82 to 138)	RR 1.17 (0.9 to 1.52)	44 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2]	
	Low 10 per 1000	12 per 1000 (9 to 15)				
	High 170 per 1000	199 per 1000 (153 to 258)				
Any side effect Any side effect/reported side effects Follow-up: mean 3 weeks	**Study population** 45 per 1000	45 per 1000 (40 to 51)	RR 1.00 (0.87 to 1.13)	44 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2]	
	Low 30 per 1000	30 per 1000 (26 to 34)				
	High 60 per 1000	60 per 1000 (52 to 68)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Some limitations for selective reporting and follow-up loss.
[2] Not optimal information size. Low rate of events. Confidence interval cross appreciable damage or benefit.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol for people receiving methotrexate for inflammatory arthritis

Patient or population: people receiving methotrexate for inflammatory arthritis
Settings: outpatient
Intervention: non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Control	Corresponding risk Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Pulmonary adverse events on aspirin Methotrexate pneumonitis on aspirin Timing of exposure: mean 8 years[1]	See comment	See comment	**OR 1.13** (0.21 to 5.86)	0 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3]	8 cases and 26 controls in case-control studies
Pulmonary adverse events on NSAIDs Methotrexate pneumonitis on NSAIDs Timing of exposure: mean 8 years[1]	See comment	See comment	**OR 2.36** (0.55 to 10.01)	0 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[2,3,4]	19 cases and 17 controls in case-control studies
Hepatic adverse events on aspirine Hepatic enzyme abnormalities/mean SGOT. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 3.5 years[1]	The mean hepatic adverse events on aspirine in the control groups was **21.59 units/ml**	The mean hepatic adverse events on aspirine in the intervention groups was **33.20 higher** (0 to 0 higher)[5]		232 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4,6]	
Hepatic adverse events on NSAIDs[7] - not reported	See comment	See comment	Not estimable[7]	-	See comment	
Renal adverse events on aspirine Renal adverse events/plasma clearance of EDTA labelled with chromium-51. Scale from: 0 to 120. Follow-up: mean 6 weeks	The mean renal adverse events on aspirine in the control groups was **87 ml/min**	The mean renal adverse events on aspirine in the intervention groups was **76 higher** (0 to 0 higher)[8]		22 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4,9]	
Renal adverse events on NSAIDs[10] - not reported	See comment	See comment	Not estimable[10]	-	See comment	
Haematological adverse events on NSAIDs[11] - not reported	See comment	See comment	Not estimable[11]	-	See comment	
Withdrawals due to adverse events on NSAIDs Withdrawals due to adverse events Follow-up: mean 6 months	**Study population**		**RR 1.10** (0.77 to 1.58)	118 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4,12]	
	475 per 1000	**522 per 1000** (365 to 750)				
	Low					
	370 per 1000	**407 per 1000** (285 to 585)				
	High					
	570 per 1000	**627 per 1000** (439 to 901)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] taken from reference
[2] Some limitations in selection of controls, ascertainment of exposure and non response rate.
[3] This systematic review included people at least 18 years of age with a diagnosis of inflammatory arthritis receiving treatment with methotrexate, any dose, duration or route.
[4] Not optimal information size. Low rate of events. Confidence interval cross appreciable damage or benefit.
[5] P = 0.002
[6] Some limitations in ascertainment of exposure, comparability of cohorts, assessment of outcome and adequate length follow-up.
[7] In Fathi 2002, 18 out of 40 participants were taking NSAIDs. No relationship was seen between histological characteristics of liver damage (using Roenigk and Iowa classifications) and NSAID use. Neither multiple linear regression nor logistic regression analysis showed an effect of concurrent NSAID on liver histology, although data were not given separately for medication with methotrexate compared with methotrexate and NSAIDs. In addition, no significant changes in the mean values of biochemical liver function tests occurred.
[8] P < 0.001. This effect was reversible as Cr-EDTA increased to 85 ml/min during continued treatment with methotrexate alone (P < 0.01).
[9] Some limitations on blinded assessment of primary outcomes, protection against contamination and follow-up of patients.
[10] Svendsen 2005 evaluated the effect of methotrexate alone or in combination with NSAIDs on the urinary excretion of glutathione S-transferase (GST), a marker of renal tubular injury, and on urinary albumin, a marker of glomerular or combined glomerular and tubular injury. No differences were seen in the urinary excretion of GST or albumin between participants undergoing concurrent NSAID treatment and those without NSAIDs, although the specific data were not given.
[11] There was a significant correlation between thrombocytopenia on the day of administration of the weekly dosage of methotrexate with combined NSAID use (r = 0.6, P < 0.05). A continuously low platelet count was not seen if NSAIDs were withheld the day of methotrexate administration.
[12] Some limitations on ascertainment of exposure, demonstration that outcome of interest was not present at start of study, comparability of cohorts, assessment of outcome and adequacy of follow up of cohorts.

PREGUNTA 6: ¿Cuáles son las alternativas más efectivas y seguras para el manejo de la falla terapéutica en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil?

Abatacept for Children with Juvenile Idiopatic Arthritis and inadequate response to or intolerance to at least one DMARD

Patient or population: patients with 6 to 17 years old (female 72%) with Juvenile Idiopathic Arthritis and inadequate response to or intolerance to at least one DMARD (including etanercept,infliximab, adalimumab). Duration of disease mean 3,8 year
Settings: Pediatric rheumatology center in Europe, Latin America, USA
Intervention: Abatacept 10mg/kg (max 1000 mg) on day 1,15,29, 57, and 85)[1]
Cointerventions: Methotrexate, folinic or folic acid, stable oral corticosteroids (10 mg/day or 0.2 mg/kg/day), NSAIDs or analgesics for pain control

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk Abatacept	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Met ACR Ped 30 ACR Ped 30/Proportion meeting ACR ped 30 criteria Follow-up: mean 4 months	Proportion meeting ACR ped 30 criteria **72.4%**		170 (1 studyopen label phase[3])	⊕⊕⊖⊖ **low**[3]	
Adverse Events Serious AEs/number Follow-up: mean 4 month	The mean adverse events was **37 events**[2]		122 (1 study open label phase)	⊕⊕⊖⊖ **low**[3]	No serious AEs. headache (13%), nausea (10%), cough (9%), diarrhea (9%), upper respiratory tract infection (7%), fever (6%)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **HR:** Hazard ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Cointerventions: Methotrexate folinic or folic acid, stable oral corticosteroids (10 mg/day or 0.2 mg/kg/day), NSAIDs or analgesics for pain control
[2] No serious AEs No serious AEs. headache (13%), nausea (10%), cough (9%), diarrhea (9%), upper respiratory tract infection (7%), fever (6%).
[3] Open label phase and Potential conflict of interest with funding source

ADALIMUMAB compared to ADALIMUMAB + Methotrexate in Children with Active polyarticular JIA

Patient or population: Children 4 to 17 years old with Active polyarticular JIA that had not responded adequately to NSAIDs. Either previously treated with MTX or had AEs or no response to MTX
Settings: Multiple centers in US, Italy, France, Czech Republic, Belgium, Germany, and the Slovak Republic
Intervention: ADALIMUMAB (24 mg/m2 subcutaneously)
Comparison: ADALIMUMAB (24 mg/m2 subcutaneously every other week) + Methotrexate (MTX) 10 mg/m2/week)
Cointerventions: Stable dosages of NSAIDs and low-dose corticosteroids (≤ 0.2mg/Kg/day of prednisone or prednisone equivalent to a maximum of 10 mg/day) pain medication were also allowed.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk ADALIMUMAB + MTX	Corresponding risk ADALIMUMAB	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
ACR PEDI 30 ACR PEDI 30 /Proportion who meet ACR PED 30 criteria. Follow-up: 16 weeks	**94 per 100**[1]	**74 per 100**	**RR 0.79** (0.69 to 0.9)	171 (1 study[2])	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[3]	P=0,02
Serious Adverse Events Serious Adverse events /number of adverse events. Follow-up: 32 to 56 weeks	The mean adverse events in the control groups was 3/85	The mean adverse events in the intervention groups was 7/86	**RR 1.43** (0.92 to 2.2)	171 (1 study[2])	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[3]	Leukopenia, neutropenia, Abdominal pain, Herpes zoster, hydrocephalus

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] p=0,02
[2] Randomized discontinuation trial with open label follow up, stratified by MTX use
[3] Open label fase, conflict of interest with funding source

Anakinra, for Patients poliarticular course JRA,

Patient or population: Patients between 2 and 17 years of age, with a minimum weight of 10 kg, and poliarticular course JRA, with ≥5 swollen joints due to active arthritis and three joints with limitation of motion. Inadequate response to a stable dose of MTX and not receiving biologic therapy within 4 weeks of initiating study drug
Settings: USA, Canada, Australia, New Zealand, and Costa Rica
Intervention: Anakinra, 1.0 mg/kg/day (max dose 100 mg/day) [1]
Additional arthritis medications allowed[1]: Methotrexate (minimum dose of 10 mg m^2 /week and a maximum dose of 40 mg/week) and Prednisone (≤10 mg/day or 0.2 mg kg/day)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk **Anakinra**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Responder ACR Pedi 30/Percent of patients who meet ACR Pedi 30 Criteria Follow-up: mean 12 weeks	Percent of patients who meet ACR Pedi 30 Criteria **50/86,** **58%**		86 (1 study[2])	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4,5,6]	
Adverse Events Adverse Events Follow-up: mean 12 weeks	Percent of Patients with adverse evente **80/86** **90%**		86 (1 study[2])	⊕⊖⊖⊖ **very low**[3,4,5,6]	ISRs (74%), upper respiratory Infections (23%), and headache (22%)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] additional arthritis medications allowed: Methotrexate and Corticosteroids
[2] Open Label Phase
[3] No report screening for inclusion, elegible for inclussion
[4] Small sample size
[5] Losses of follow up 38%
[6] conflict of interest with funding source

Anakinra compared to Placebo for active systemic disease

Patient or population: patients with Age 2–20 years, a diagnosis of SJIA, more than 6 months disease duration, active systemic disease despite oral prednisone or prednisolone ≥0.3 mg/kg or 10 mg/day for 3,3 years, Methotrexate and etanercept
Settings: Six Centres in Belgium, France and USA
Intervention: Anakinra (2 mg/kg subcutaneous daily, maximum 100 mg)
Comparison: Placebo
Cointervention: Prednisone initial dose 0.52 mg/Kg/day was tappering in 12 months to 0.13 mg/Kg/dia

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	**Anakinra**				
Clinical response Clinical response/modified ACRpedi 30 Follow-up: mean 1 months	**Study population**		**OR 22** (2 to 236)	24 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	P=0.003
	8 per 100	**67 per 100** (15 to 96)				
Adverse events Adverse events/N° Events Follow-up: mean 1 months	The mean adverse events in the control groups was **13 events**	The mean adverse events in the intervention groups was **14 events**		24 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	Pain to injection, Post-injection erythema, Infections (laryngitis and Gastroenteritis)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Short Time to Follow-up
[2] Small Sample Size, and widespread CI

Canakinumab with systemic JIA, including active systemic features and arthritis

Patient or population: Patients with 2 to 19 years of age, with systemic JIA, including active systemic features and arthritis (intermittently spiking temperatures of >38°C, ≥2 active joints,21 and C-reactive protein level of >30 mg per liter.
Settings: 63 centers that were members of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)22 and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)
Intervention: Canakinumab 4 mg/kg c/4 sem
Other Medication Allowed: Prednisone up to 1.0 mg/Kg/day, Stable doses of NSAIDs and methotrexate (≤20 mg/m²/week)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk **Canakinumab 4 mg/kg c/4 sem**	Relative effect (90% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Clinical Response Adapted JIA ACR 50/Patients who meet Adapted JIA ACR 50 criteria (3) Follow-up: mean 113 days	Patients who meet Adapted JIA ACR 50 criteria intervention groups was **128/175 (73%)**		175 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	
Glucocorticoid Tapering Glucocorticoid tapering/Glucocorticoid tapering from a mean dose of 0.34 mg per kilogram per day to 0.05 mg per kilogram per day Follow-up: mean 32 weeks	Patient with glucocorticoid tapering in the intervention groups was **57/128 (45%)**	(37 to 52)	128 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	(P<0.001)
Discontinued Glucocorticoids Discontinued glucocorticoids/Discontinued Glucocorticoids Completely Follow-up: mean 32 weeks	Patients who discontinued glucocorticoids Completely in the intervention groups was **42/128 (33%)**		128 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	
Inactive disease Inactive Disease/Wallace criteria Follow-up: mean 32 weeks	Patients with inactive disease in the intervention groups was **55/176(31%)**		176 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	
Serious Adverse events Serious Adverse Events/ Number of Serious Adverse events Follow-up: mean 32 weeks	Nª serious adverse events in the intervention groups was **15 (8%)**		175 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	Serious nonopportunistic infections, macrophage activation síndrome, thrombocytopenia, neutropenia and, 1 death

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Open label Phase, Patients without fever were excluded
[2] Supported by Industry
[3] Absence of fever and an improvement of ≥50% in at least three of the six core criteria for JIA, with a worsening of >30% in no more than one of the criteria

Etanercept for children with Active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis

Patient or population: Children 4 to 17 years old with active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (five o more swollen joints and three or more joints with limitation of motion and pain tenderness, or both) who did not tolerate or had an inadequate response to methotrexate
Settings: multiple sites in US and Canada
Intervention: Etanercept 0.4 mg per kilogram of body weight subcutaneously twice weekly
Concomitant therapy: Corticosteroids (5,6 mg/day) and NSAIDs

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Etanercept	Corresponding risk	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Improve ACR Pedi 30 Response/ Percent who meet ACR pedi 30 criteria. Follow-up: mean 3 months	Percent who meet ACR Pedi 30 criteria all patients was **51/69 (73,9%)**			69 (1 study open label phase)	⊕⊕⊖⊖ **low**	
Response ACR Pedi 50 Response/ Percent who meet ACR pedi 50 criteria Follow-up: mean 3 months	Percent who meet ACR Pedi 50 criteria in all patients was **44/69 (64%)**			69 (1 study open label phase)	⊕⊕⊖⊖ **low**	
Adverse events Adverse events/ Number of adverse events (percent) Follow-up: mean 3 months	Number of adverse events **27(39,1%)**			69 (1 study open label phase)	⊕⊕⊖⊖ **low**	Injection-site reactions (39%), upper respiratory tract infections (35%), headache (20 %), rhinitis (16 %), abdominal pain (16%), vomiting (14 %), pharyngitis (14 %), nausea (12 %), gastrointestinal infection (12 %), and rash (10 %).

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Methotrexate compared to Infliximab + Methotrexate in Children with Polyarticular-course Juvenile Rheumatoid Arthritis.

Patient or population: Children 4 to 18 years old with Polyarticular-course Juvenile Rheumatoid Arthritis, ≥5 active joints, no active systemic symptoms, and suboptimal response to Methtrexate (MTX) after 3 months
Settings: North America, South America and Europe
Intervention: Infliximab 3 mg/kg + Methotrexate (10 -15mg/m2/sem)
Comparison: Methotrexate + placebo for 14 weeks followed by Infliximab 6 mg/kg + Methotrexate (10 -15mg/m2/sem)
Concomitant treatment: Low-dose corticosteroids (up to 0.2 mg/kg/day), 1 NSAID, 1 analgesic that was not an NSAID, folic acid prophylaxis (required for all patients taking MTX)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk	Corresponding risk	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Placebo + Methotrexate	**Infliximab 3 mg/kg + Methotrexate**				
Meet ACR ped 30 criteria ACR Pedi 30/Proportion of patients meeting ACR Pedi 30 at week 14 Follow-up: mean 14 weeks	Proportions of patients meet ACR pedi 30 in patients with Methotrexate + Placebo was **49,2 per 100**	Proportions of patients meet ACR pedi 30 in the intervention group was **63,8 per 100**	**RR 1.3** (0.94 to 1.79)	117 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	p=0.12
	Infliximab6mg/kg + Methotrexate	**Infliximab 3 mg/kg + Methotrexate**				
Active Joint Count Active joints /proportions of patients with 0 active joints at 52 weeks[3] Follow-up: mean 52 weeks	Proportions of patients with 0 active joints in the control group was **43 per 100**	Proportions of patients with 0 active joints in the intervention group was **44 per 100**	**RR 1.02** (0.68 to 1.54)	117 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	p=NS
Response ACR Pedi 50/Proportion of patients who achieve ACR Pedi 50 at week 52 Follow-up: mean 52 weeks	ACR Pedi 50 response was achieved in 69,6% of all patients			117 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	
Adverse events Serious Adverse events/ Percent of Serious Adverse events at 52 weeks Follow-up: mean 52 weeks	The Percent of serious adverse events in the control groups was **24.0%**	The Percent of serious adverse events in the intervention groups was **62.4%**	**RR 2.1** (1.5 to 3.2)	120 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1]	The nature of the serious adverse event was not reported

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Results inconsistently, incompletely, and inadequately reported

Repeat courses of Rituximab for severe polyarticular and systemic JIA

Patient or population: patients with 2.3 to 17 years old with severe polyarticular and systemic JIA, who did not respond to glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and at least two other immunosuppressant (including methotrexate) and were also non-responsive to TNF inhibitors
Settings: Scientific Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences
Intervention: Repeat courses of rituximab (375 mg/m2/week for 4 weeks)
Cointervention: oral prednisolone (10–30 mg/día), pulses of methylprednisolone (100 mg IV), intraarticular GC injections, NSAID, methotrexate (16.4±2.1 mg/m2/sem) and biologic DMARD

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk **Repeat courses of rituximab**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Clinical response ACR pedi 30 criteria/Percent who meet ACR Pedi 30 criteria Follow-up: mean 24 weeks	The mean clinical response in the intervention groups was **98 percent**		55 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	
Remission Clinical remission/absence of disease activity for six successive months during treatment Follow-up: mean 48 weeks	The mean remission in the intervention groups was **52 percent**		55 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	
Laboratory parameters of inflammation Erythrocyte Sedimentation Rate/mean ESR in mm/h Follow-up: mean 48 weeks	The mean ESR in the intervention groups was **5.8±0.5 mm/h**		55 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	p<0.05
Laboratory parameters of inflammation C-reactive protein (CRP)/mean CRP in mg% Follow-up: mean 48 weeks	The mean CRP in the intervention groups was **0.2± 0.44 mg%**		55 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **Very Low**	p<0.05
Adverse event report Adverse events report/Number Follow-up: mean 48 weeks	The mean adverse event report in the intervention groups was **101 events**		55 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **Very Low**	67 mild (transfusion reactions) 22 moderate (adenoiditis, sinusitis, and otitis), and 12 severe (severe neutropenia and pneumonia),

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Tocilizumab compared to Placebo for Juvenile Idiopathic Arthritis

Patient or population: Children (21 boys, 35 girls) with 2 to 19 years old, with active systemic Juvenile Idiopathic Arthritis of 4,6 years of evolution, onset of disease before 16th birthday, defined by an increase in CRP >15 mg/L and inadequate clinical response to > 0.2 mg/kg/day of prednisone.
Settings: 8 university hospitals and children´s hospitals in Japan
Intervention: Tocilizumab 8 mg/kg IV c/2 weeks
Comparison: Placebo
Additional arthritis medication allowed: Doses of oral corticosteroids had to be stable for 2 weeks before trial

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk Tocilizumab	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Responder ACR Pedi 30/Percent of patients who meet ACR Pedi 30 Criteria Follow-up: mean 6 weeks	Percent of patients who meet ACR Pedi 30 Criteria 51/56 (91%)		56 (1 study, open-label lead-in phase)	⊕⊖⊖⊖ Low[1]	
Responder CRP concentration/ Percent of improve CRP concentration at the end Follow-up: mean 6 weeks	The mean CRP concentration at the end of open-label phase was (Percent of improve) **0,5 mg/L** (90%)		56 (1 study, open-label lead-in phase)	⊕⊖⊖⊖ Low[1]	Baseline: 43,5 mg/L
Adverse Events Serious Adverse Events/number of serious Adverse events Follow-up: mean 6 weeks	Number of serious adverse events 2/56 (4%)		56 (1 study, open-label lead-in phase)	⊕⊖⊖⊖ Low[1]	1 anaphylaxis and 1 gastrointestinal hemorrhage

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] open-label phase of the RCT

Autologous Hematologic Stem Cell Transplantation for children with severe progressive systemic o polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Patient or population: Children 4 to 18 years with severe progressive systemic o polyarticular juvenile idiopathic arthritis, Not responded to treatment with steroids in combination with at least 2 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), The median disease duration was 70 months
Settings: 3 centers in Netherlands
Intervention: Autologous Hematologic Stem Cell Transplantation (ASCT)
Immunosuppressive pretreatment: Antithymocyte globulin administered intravenously on days 9 to 6 (cumulative dose 20 mg/kg), cyclophosphamide (cumulative dose 200 mg/kg) administered IV on days 5 to 2, and total body irradiation (4 Gy, single dose) administered on day 1. This was followed by reinfusion of the T cell-depleted graft on day 0. DMARDs were stopped prior to this conditioning regimen. Steroids were slowly tapered and cumulatively discontinued in 3 to 12 months after ASCT.
Posttransplantation supportive care. All patients received selective antimicrobial suppression of the intestinal microflora and had received prophylactic treatment with aerosolized pentamidine. Antiviral prophylaxis with valacyclovir (1,500 mg/m2 per day) during the first 6 months after ASCT

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk	Corresponding risk **Hematologic Stem Cell Transplantation**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Remission complete remission/Proportion of patients who meet criteria for remission of JIA as described by Wallace et al. Follow-up: mean 80 months		The proportion of patients with remission in the intervention groups was **8/22= 36.4%**		22 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	
Adverse events Adverse events/ number of patients with adverse events Follow-up: mean 80 months		The mean adverse events in the intervention groups was **18**		22 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	4 deaths, 15 viral infections, 3 Bacterial infections

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **HR:** Hazard ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Long-Term Follow up of a Prospective Clinical trial, Not control group
[2] Small Sample size

PREGUNTA 7:¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil en remisión?

Continued Therapy with methotrexate for 6 month compared to Continued Therapy for 12 month in Patients with any subtype of JIA with clinical remission

Patient or population: patients with Patients with any subtype of JIA with clinical remission (Persistent oligoarthritis (26.4%), Extended oligoarthritis (15.4%), Polyarthritis, negative rheumatoid factor (37.1), Polyarthritis, positive rheumatoid factor (4.7%), Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (9.6), Enthesitis-related arthritis (2.7%) and Psoriatic arthritis (4.1%)
Settings: 61 centers from 29 countries
Intervention: Continued Therapy with methotrexate 10 mg/m^2/sem for 6 month
Comparison: Continued Therapy with methotrexate 11 mg/m^2/sem for 12 month

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk: Continued Therapy with methotrexate for 12 month	Corresponding risk: Continued Therapy with methotrexate for 6 month	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Flare rate within 2 years after the patients' inclusion into the Study Relapse/Relapse rate Follow-up: median 34.2 months	**Study population** **51.9 per 100**	**53,5 per 100** (47 to 58)	OR 1.02 (0.82-1.27)	364 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	P=0.86
Time to Flares relapse-free interval/median Follow-up: median 34.2 months	The mean time to flares in the control groups was **21 months**	The mean time to flares in the intervention groups was **22 months**	HR 1.07 (0.82-1.41)	364 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	P=0.61

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **HR:** Hazard ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Continued compared to Discontinued a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) for Juvenile Idiopathic Arthritis with inadequate response to conventional therapy

Patient or population: patients with 2 to 17 years old (female 72,5%) with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), Type Polyarticular (87,7%), Systemic (8,8%) and pauciarticular (3.5%) and, inadequate response to conventional therapy
Settings: Pediatric rheumatology Centers
Intervention: Continued a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)[1]
Comparison: Discontinued a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
Cointerventions: Methotrexate, NSAIDs, oral corticosteroids

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk: Discontinued a Biologic DMARD	Corresponding risk: Continued a Biologic DMARD	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Flare of disease Flares of disease after discontinuation/Risk Ratio of Flare Follow-up: 4 to 24 months	**Study population** **61 per 100**	**29 per 100**	**RR 0.48** (0.36 to 0.63)	354 (4 studies[2])	⊕⊕⊕⊖ **Moderate**[3,4]	
	Low Risk of Flare (Anakinra) **40 per 100**	**17 per 100**	**RR 0.43** (0.16 to 1.20)			
	High Risk of Flare (Etanercept) **81 per 100**	**28 per 100**	**RR 0.35** (0.18 to 0.67)			

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] DMARDs (abatacept, adalimumab, anakinra and, etanercept)
[2] Randomized discontinuation trials
[3] $\chi 2 = 3.18, p = 0.36$; $I^2 = 6\%$
[4] There were Differences in the intervention, comparator and duration of follow up amog the four studies

ANEXO NO. 7.8 RESULTADO DE LA INVESTIGACIÓN CUALITATIVA

Experiencias de vida relacionadas con artritis:

- **Percepciones de vivir con Artritis**

La percepción acerca de la enfermedad está relacionada con tolerancia a la enfermedad. A su vez se percibe temor a la progresión de la enfermedad y a crear dependencia en otros personas para desarrollar las actividades cotidianas.

Adicionalmente, los pacientes reportan síntomas relacionados con la enfermedad a dolor, fatiga, depresión, cambios de ánimo, baja autoestima, disminución de la libido y dificultades sexuales.

La enfermedad causa en los pacientes y cuidadores cambios importantes en la vida social, perdida de la individualidad y reconocen aumento progresivo en la dificultad de realizar actividades diarias.

Las mujeres se adaptan más fácil a la enfermedad, en especial deben dejar sus actividades laborales por restricciones de movilidad.

- **Percepción de las causas de artritis**

Los pacientes consideran que la identificación de la causas de artritis es importante para comprender la enfermedad. Entre las causas percibidas como desencadenantes de artritis están las relacionadas con: humedad, bajas temperaturas, edad, dieta (carne, café, azúcar, comida chatarra), herencia familiar.

- **Percepciones de vivir con los síntomas de Artritis**

El dolor es considerado uno de los síntomas más importantes, incluso para los pacientes es más importante que la enfermedad. Las percepciones con relación al dolor son:

1. El dolor no es predecible. No se presentan signos de alerta de su aparición
2. Existe variabilidad en la progresión, severidad y áreas de dolor
3. El dolor produce fatiga que a su vez causa más dolor
4. El dolor causa reducción de calidad de vida en general

Los pacientes suelen asociar los dolores en una etapa previa a un golpe, no obstante, existen imaginarios frente al dolor articular asociado a dinámicas cotidianas del hogar, como por ejemplo: abrir la nevera después de estar expuesto al calor, lavar la loza con agua caliente, entre otras. Lo que se une con las dificultades de interconsultas en los distintos niveles de atención.

La mayoría de los pacientes consideran que no están bien diagnosticados hasta que no se comprueban los signos clínicos con exámenes médicos. Se establece relación directa con el imaginario de la necesidad de realizar exámenes y pruebas con tecnología de punta, asociándose únicamente con RMN.

- **Percepciones y experiencias del tratamiento**

Los pacientes y cuidadores reportan preferencia por el uso de medicinas alternativas y por tomar el menor número de medicamentos posibles. Los pacientes reconocen que deben aprender a vivir con la enfermedad en sus propios términos y si les es posible toman la opción de pagar por ayuda de profesionales a cambio de recibirla informalmente de sus familiares.

Los pacientes también reportan que prefieren continuar con su vida social sobre algunas limitaciones de tratamiento asociado a la enfermedad. También prefieren

desarrollar actividades que impliquen practicar más ejercicio y mantener movimiento continuo. Adicionalmente, se reportó un aumento en la autodeterminación y resistencia a la progresión de la enfermedad.

Los pacientes quieren conocer los eventos adversos del tratamiento y cómo éstos pueden afectar la funcionalidad de su organismo y si producirá cambios en su estructura familiar y social. En el momento de brindarles información sobre el tratamiento, quieren conocer el balance riesgo beneficio de la intervención terapéutica ofrecida. También expresan frustración a lo que llaman "impotencia médica" relacionada con las limitaciones de las alternativas terapéuticas en eliminar la enfermedad.

Los pacientes reportan preocupación en acceso a los medicamentos por los costos, en los tiempos de acceso a los especialistas, cambios en el especialista tratante, en el diagnóstico tardío y en el manejo poco efectivo del dolor y de la progresión de la enfermedad.

Los pacientes solicitan que se les informe adecuadamente de las diferentes fases de la enfermedad y su manejo, también les gustaría contar con apoyo psicológico. Estas acciones aumentan la adherencia al tratamiento. Varios pacientes han detenido los tratamientos por no sentir u observar mejoría inmediata y frente a los efectos secundarios de los medicamentos. Los pacientes solicitan claridad sobre los criterios de suspensión de un esquema de tratamiento.

Existen diversos programas de acompañamiento a pacientes, por lo que se requiere que el profesional de la salud direccione a los pacientes hacia estas actividades. En Colombia, las alternativas para el manejo del dolor dependen de los recursos y disponibilidad de los servicios de atención, muchos no se encuentran en territorios distintos a los cascos urbanos centrales. Los pacientes rurales no pueden acceder a

estos servicios, lo que puede generar dificultades frente a las percepciones de atención.

Se reportaron imaginarios frente a la restricción de alimentos para generar cambios en el comportamiento de la enfermedad, por ejemplo, eliminar el consumo de proteína animal y verduras como la espinaca y de coles. Así, como la necesidad de mantener actividad física permanente.

CUIDADORES DE PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Los cuidadores manifestaron reiteradamente que los síntomas y solicitudes de exámenes especiales para identificar el dolor, siempre se tienen a "solucionar con el argumentos de que es el crecimiento". Se evidencia que existe temor generalizado de los cuidadores frente al consumo de corticoides, en relación a los cambios físicos que producen. No existe claridad frente a la forma de administración de los medicamentos. Se asume que los corticoides son siempre suministrados por vía intramuscular.

No existe claridad frente a los síntomas que indican que el tratamiento no está siendo efectivo, y se suelen aclarar las dudas en los citas de controles, que por lo general son muy distantes entre sí y en ese tiempo, los cuidadores y pacientes generan estados de ansiedad y dudas frente a la efectividad de los medicamentos y no saben cómo manejar los efectos secundarios. Frente al uso del metotrexate existen diferentes dudas en relación a lo que se puede consumir (medicamentos y alimentos).

---

[1] **República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. 2013.**

[2] **Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993;1342 (8883):317-22**

[3] **Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.**

[4] **Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ. 1997;157:408-416**

[5] Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282(15):1458-65

[6] Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02

[7] Scottish Intercollegiate Guidelines Network.SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011

[8] **New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001**

[9] **vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. QualSaf Health Care 2003; 12(3):215-220**

[10] **Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using cualitative methods. BMC Health Serv res, 2003:3(1):3**

[11] Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, VAchon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. J CritCare. 2005;20(3):214-23

[12] **Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. Rev PanamSaludPública. 2003;14(3):186-92**

[13] **Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. J ClinNurs. 2008;17(2):168-74**

[14] **Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facitilators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. QualSaf Health Care. 2007;16(6):409-14**

[15] Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary hearth disease prevention in primary care.Br J Gen Pract. 2003;53(494):684-9

[16] **Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary hearth disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. FamPrac. 2002;19(6):596-604**

[17] **Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. Qual Health Care. 1996;5(1):51-4**

[18] Flores G, Lee M, Bauchner H, KAstner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):496-501

[19] Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. Int J ClinPract. 2008;62(6):905-11

[20] **Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. J FamPract. 2004;49(6):507-12**

[21] Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case stady in primary care. BMC FamPract. 2008;9:32

[22] **DeGroff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program.PrevCrhronic Dis. 2008;5(2):A39**

[23] Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. Journal of general internal medicine

[Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Nov 1];21 Suppl 2:S14–20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2557130&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil