

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Pediatría**



TESIS DOCTORAL

**Neopterina urinaria como marcador en la artritis crónica  
juvenil**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Dulce Nombre Ramírez Puerta**

DIRECTOR:

**Ángel Nogales Espert**

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5331026415

17

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**NEOPTERINA URINARIA COMO MARCADOR  
EN LA ARTRITIS CRONICA JUVENIL**

**TESIS DOCTORAL**

**Dulce Ramírez Puerta  
Madrid 1993**

**A mi esposo e hijo**

## **AGRADECIMIENTOS:**

- \* Al Profesor D. Angel Nogales Espert, por la supervisión de este trabajo, por su ayuda, dedicación y, muy especialmente por su apoyo constante.
  
- \* Al Dr. D. Francisco Valverde, por facilitar la realización de esta Tesis, por sus enseñanzas, y sobre todo por su desinteresada colaboración.
  
- \* A Luisa Larrodera, ante todo por su amistad, cariño y comprensión, además de su ayuda y apoyo incondicional.
  
- \* A Francisco Alonso, por sus muchas horas de dedicación, por su paciencia, su estímulo constante y, en especial, por ser mi amigo.
  
- \* A Arancha, M<sup>a</sup> José, Javier y Jose Luís, por facilitar esta investigación con sus trabajos precedentes.
  
- \* A Rafael Alvarez, por su ayuda en el estudio estadístico de este trabajo, por su interés y colaboración.

- \* A todas las personas que me han ayudado aportando desinteresadamente las muestras, a los niños y sus familiares por la constancia y confianza demostrada.
  
- \* A mis padres y hermanas, por su apoyo y cariño.
  
- \* A Julio, por su impulso para la realización de este trabajo, por sus palabras de ánimo y, muy especialmente por estar ahí como siempre, como mi amigo.

# **INDICE**

<b><u>I.- INTRODUCCION</u></b> .....	1
<b>I.A.- ARTRITIS CRONICA JUVENIL (A.C.J.)</b>	
I.A.1.- A.C.J.: ALGUNAS CONSIDERACIONES .....	
* Concepto	
* Frecuencia .....	4
* Formas clínicas .....	5
* Pronóstico .....	8
* Anatomía Patológica .....	12
* Diagnóstico .....	13
* Tratamiento .....	16
I.A.2.- A.C.J. E INMUNIDAD .....	20
<b>I.B.- NEOPTERINA</b> .....	27
I.B.1.- CONCEPTO Y SINTESIS .....	27
I.B.2.- ASPECTOS FISIOLÓGICOS .....	31
I.B.3.- NEOPTERINA E INMUNIDAD .....	34
I.B.4.- METODOS DE DETERMINACION .....	37
I.B.5.- VALORES NORMALES EN LA INFANCIA .....	42
I.B.6.- NEOPTERINA COMO MARCADOR DE DIVERSAS PATOLOGIAS .....	44
I.B.7.- POSIBLE UTILIDAD DE LA NEOPTERINA EN EL SEGUIMIENTO DE LA A.C.J. ....	50
<b><u>2.- OBJETIVOS</u></b> .....	53
<b><u>3.- MATERIAL Y METODOS</u></b> .....	55
<b>3.A.- MATERIAL BIOLÓGICO</b> .....	56
3.A.1.- POBLACION ESTUDIADA .....	56
<b>3.B.- INSTRUMENTAL Y REACTIVOS</b> .....	57

3.B.1.- INSTRUMENTAL . . . . .	57
3.B.2.- REACTIVOS . . . . .	58
<b>3.C.- METODO . . . . .</b>	<b>60</b>
3.C.1.-RECOGIDA Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS . . . . .	60
3.C.2.- REVISIONES DE LOS PACIENTES . . . . .	60
3.C.3.- REALIZACION DEL RIA DE NEOPTERINA . . . . .	64
3.C.4.- DETERMINACION DE CREATININA . . . . .	69
3.C.5.- DETERMINACION DEL FACTOR NEOPTERINA . . . . .	69
3.C.6.- METODO ESTADISTICO . . . . .	70
* Introducción . . . . .	70
* Comparación de dos medias . . . . .	72
.- T de Student . . . . .	74
.- Comparación de varianzas . . . . .	74
.- Varianzas homogéneas . . . . .	75
.- Varianzas no homogéneas . . . . .	78
* Análisis de la varianza . . . . .	79
* Análisis de la covarianza . . . . .	80
* Regresión lineal simple . . . . .	81
* Procesamiento de datos . . . . .	81
 <b><u>4.- RESULTADOS . . . . .</u></b>	 <b>82</b>
 <b>4.1.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION . . . . .</b>	 <b>83</b>
4.1.A.- EDAD DE LOS PACIENTES . . . . .	83
4.1.B.- SEXO DE LOS PACIENTES . . . . .	85
4.1.C.- DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO . . . . .	87
 <b>4.2.- FORMAS CLINICAS . . . . .</b>	 <b>89</b>
4.2.A.- FORMAS CLINICAS SEGUN EDAD . . . . .	89
4.2.B.- FORMAS CLINICAS SEGUN SEXO . . . . .	91
4.2.C.- DETERMINACIONES DE NEOPTERINA SEGUN LA FORMA CLINICA . . . . .	93
 <b>4.3.- TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD . . . . .</b>	 <b>94</b>

4.3.A.- TIEMPO DE EVOLUCION SEGUN FORMA CLINICA . . . . .	94
4.3.B.- TIEMPO DE EVOLUCION SEGUN EDAD . . . . .	96
4.3.C.- VARIACION DE LOS VALORES DE NEOPTERINA SEGUN TIEMPO DE EVOLUCION . . . . .	98
<b>4.4.- RESULTADOS CLINICOS . . . . .</b>	<b>99</b>
4.4.A.- EPISODIOS CON MANIFESTACIONES CLINICAS . . . . .	99
4.4.B.- PACIENTES ASINTOMATICOS . . . . .	101
<b>4.5.- SITUACION CLINICA Y BIOQUIMICA vs VALORES DE NEOPTERINA . . . . .</b>	<b>102</b>
4.5.A.- RELACION ENTRE CLINICA, BIOQUIMICA Y VALORES DE NEOPTERINA . . . . .	102
4.5.B.- DETERMINACIONES DE NEOPTERINA EN LAS DISTINTAS FORMAS CLINICAS . . . . .	103
4.5.C.- PACIENTES CON CLINICA POSITIVA E INCREMENTOS DE NEOPTERINA . . . . .	104
4.5.D._ VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA FORMA DE CLINICA POSITIVA . . . . .	105
4.5.E.- PACIENTES ASINTOMATICOS E INCREMENTOS DE NEOPTERINA . . . . .	107
4.5.F.- PACIENTES CON CLINICA NEGATIVA E INCREMENTOS NEOPTERINA . . . . .	109
4.5.G.- INCREMENTO DE NEOPTERINA EN PACIENTES CON IMPORTANTES SECUELAS . . . . .	110
4.5.H.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LAS MANIFESTACIONES CLINICAS . . . . .	112
4.5.I.- ESTUDIO BIOQUIMICO: RELACION CON LOS VALORES DE NEOPTERINA . . . . .	115
* Proteína C reactiva . . . . .	115
* Velocidad de sedimentación . . . . .	116
* Factor Reumatoide . . . . .	117
* Complemento . . . . .	118
* Inmunoglobulinas . . . . .	119
* Anticuerpos antinucleares . . . . .	120

<b>4.6.- TRATAMIENTO</b>	121
4.6.A.- DETERMINACIONES SEGUN EL TIPO DE TRATAMIENTO	121
4.6.B.- TRATAMIENTO SEGUN LA FORMA CLINICA	122
4.6.C.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL TRATAMIENTO	122
* Valores de Neopterina en pacientes tratados con Acido-acetil-salicílico	124
* Valores de Neopterina en pacientes tratados con otros A.I.N.E.S.	126
* Valores de Neopterina en pacientes tratados con Corticoides	127
* Valores de Neopterina en pacientes tratados con Sales de Oro	128
<b>4.7.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA EDAD           Y MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	131
<b>4.8.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA FORMA           CLINICAS</b>	134
<b>4.9.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL SEXO</b>	137
<b>4.10.- CASUISTICA</b>	140
<b><u>5.- DISCUSION</u></b>	192
5.1.- POBLACION ESTUDIADA	193
5.2.- TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD	194
5.3.- RESULTADOS CLINICOS	196
5.4.- SITUACION CLINICA Y VALORES DE NEOPTERINA	197
5.5.- ESTUDIO BIOQUIMICO: RELACION CON LOS VALORES DE NEOPTERINA	200
5.6.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL TIPO DE TRATAMIENTO	202
5.7.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA EDAD	204

5.8.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA FORMA CLINICA . . . . .	205
5.9.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL SEXO . . . . .	207
<b><u>6.- CONCLUSIONES</u></b> . . . . .	208
<b><u>7.- BIBLIOGRAFIA</u></b> . . . . .	213
<b><u>ANEXO</u></b> . . . . .	227

## **1.- INTRODUCCION**

# **I.A.I.- ARTRITIS CRONICA**

## **JUVENIL: ALGUNAS**

## **CONSIDERACIONES**

### **\* CONCEPTO**

La A.C.J. pertenece al grupo de las **COLAGENOSIS**, siendo una enfermedad sistémica del tejido conectivo de carácter inflamatorio **(1)**. Tiene especial predilección por la sinovial articular, aunque también puede afectar a otras estructuras del aparato locomotor, así como a diversos órganos **(2)**.

La primera descripción de A.C.J. la realizó Cornil en 1864, publicando un caso de una mujer de 29 años afecta de poliartritis desde los 12, aunque es Still, en 1897, el que diferencia esta patología de la artritis reumatoide del adulto, sugiriendo la posibilidad de que se tratara de una entidad diferente. Hoy en día la forma sistémica se conoce como **enfermedad de Still (3)**.

Para **definir** esta patología , la Liga Europea Contra las Enfermedades Reumáticas y la Organización Mundial de la Salud (EULAR-OMS) establecieron unos

criterios diagnósticos (3): (Tabla I).

**TABLA I:** Criterios de EULAR-OMS:

---

- 1.- Inicio de la enfermedad antes de los 16 años
  - 2.- Persistencia de signos inflamatorios articulares durante un mínimo de 3 meses. Para el American College of Rheumatology (A.C.R.) la duración de la artritis antes de establecer el diagnóstico ha de ser de al menos de 6 semanas. (4)
  - 3.- Descartar otras enfermedades localizadas o sistémicas que puedan provocar artritis en un niño.
  - 4.- Según la evolución de la enfermedad durante los primeros 6 meses, se establecieron unas formas de inicio: sistémico (cuando existe artritis y fiebre intermitente), poliarticular (cuando se afectan 5 o más articulaciones) y oligoarticular (cuando se afectan 4 o menos articulaciones).
-

## **\* FRECUENCIA DE LA A.C.J.**

La A.C.J. es una enfermedad de distribución universal y afecta a todas las razas. Su incidencia y prevalencia no están bien precisadas, pues difieren según los estudios y países donde se han realizado. Alrededor del 5% de todos los casos de Artritis Reumatoide (A.R.) se inician en la edad pediátrica **(5)**.

Su incidencia anual en EEUU es de 9,2-13,9 por 100.000 niños. Su prevalencia en este país se sitúa, según datos de la clínica Mayo, en 113,4 casos por 100.000 niños. En Inglaterra, según el estudio de Bywaters, es de 65 casos por 100.000 niños.

En España, según el Instituto Nacional de Estadística, en 1990 existían 10 millones de niños menores de 16 años. Extrapolando datos, la prevalencia de la ACJ en nuestro país puede situarse en una cifra superior a 6.000 niños **(3)**.

En cuanto a la edad de comienzo se observan dos claros picos de mayor frecuencia, el primero entre los 2 y los 5 años, y el segundo entre los 7 y los 11 años. El sexo femenino presenta una clara predilección respecto al masculino **(3:1)** **(6)**; aunque esto varía según la forma clínica de inicio de esta enfermedad.

## **\* FORMAS CLINICAS**

La clínica se puede expresar de distinta forma según la edad. Los niños más pequeños dan muestras de irritabilidad, anorexia y se niegan a andar. Puede haber pérdida de peso, retraso en el crecimiento y regresión en cuanto a los hábitos. En general el dolor como síntoma se considera menos frecuente en el niño que en el adulto **(7)**. El síntoma que no suele faltar es una rigidez matutina de la o las articulaciones afectadas.

Basándose en criterios puramente clínicos se reconocen tres formas de comienzo de la ACJ **(8)**: la forma sistémica, o enfermedad de Still, la poliarticular y la pauci u oligoarticular. Para catalogar a un paciente dentro de una de estas formas es conveniente observarlo al menos durante 6 meses y tener en cuenta dos reglas que propone Mozziconacci **(9)**:

a.- Considerar como sistémica toda ACJ que presente en un momento cualquiera de su evolución un período duradero de fiebre elevada con grandes oscilaciones.

b.- Considerar como pauciarticular sólo aquellas formas en las que la afectación está limitada como máximo a 4 articulaciones. Todas las articulaciones se cuentan individualmente, exceptuando raquis y las articulaciones del carpo y del tarso **(10)**.

En la actualidad se distinguen subgrupos en las formas poliarticular y pauciarticular, quedando reflejadas las distintas formas clínicas en la **tabla 2 (II)**.

**TABLA II:** Clasificación de las formas de inicio de la ACJ:

---

**1.- ACJ DE COMIENZO POLIARTICULAR:**( Afectación de 5 o más articulaciones en los 6 primeros meses)

I.a.- Con Factor Reumatoide IgM +

I.b.- Con Factor Reumatoide IgM -

**2.- ACJ DE COMIENZO PAUCIARTICULAR:** (Afectación de 4 o menos articulaciones en los 6 primeros meses)

2.a.- Asociada a iridociclitis crónica y anticuerpos antinucleares (ANA +)

2.b.- Asociada HLA B27

2.c.- Asociada a Factor Reumatoide +

**3.- ACJ DE COMIENZO SISTEMICO.**

---

La forma **poliarticular** constituye el 20 a 40% de los casos según los distintos autores, del total de las ACJ. La variedad que cursa con **factor reumatoide positivo** representa el 10% dentro de éstas, siendo la forma más parecida a la A.R. del adulto, y apareciendo con mayor frecuencia en niñas a partir de los 8 a 10 años. La forma asociada a **factor reumatoide negativo** es también más frecuente en niñas, pero en edades algo más tempranas (6 a 7 años).

La ACJ de comienzo **pauciarticular** es la más frecuente, constituyendo el 40 a 50% de todas las ACJ, según las distintas estadísticas, siendo la causa más frecuente de monoartritis crónica en la infancia, y afectando preferentemente a rodillas. La variedad que cursa con **iridociclitis crónica** afecta sobre todo a niñas en edades tempranas, mientras que la forma que se asocia a **HLA B27** es más frecuente en niños de 8 a 10 años. El grupo de niños con ACJ asociada a **Factor Reumatoide positivo** es de reciente observación, correspondiendo en su mayoría a niñas mayores de 10 años.

El inicio **sistémico o enfermedad de Still** constituye el 10 a 20% de las ACJ. Afecta por igual a ambos sexos, y es frecuente que aparezca antes de los 10 años, sobre todo entre los 1 y 4 años. Se caracteriza por un cuadro de **fiebre** alta e irregular, que suele acompañarse de un **exantema** en el 90% de los casos, y de **artritis** en forma de poliartritis en el 75% de los casos, con predilección por la afección de la

zona cervical, muñecas y articulación témporo-mandibular.

## **\* PRONOSTICO**

La ACJ es en la actualidad la enfermedad más invalidante de la infancia.

De ella, el 75% de los enfermos llegan a la edad adulta sin una invalidez suficientemente manifiesta, pero el otro 25% presentan deformidades. El 10% no van a poder caminar (12). La evolución de esta enfermedad depende de una serie de factores, entre otros, de un diagnóstico y un tratamiento farmacológico y fisioterapéutico precoz, correcto y vigilado, de la forma clínica de comienzo, de la edad de inicio de la enfermedad y finalmente, de la colaboración de los padres y del apoyo psicosocial.

Con respecto a las secuelas articulares, el grado de invalidez se relaciona con la forma de inicio clínico (13):

\* En la forma sistémica, el 40% de los niños se autolimita en los primeros 6 meses. En el 25%, los síntomas sistémicos desaparecen y persiste una poliartritis crónica seronegativa, y en el 35% restante la enfermedad evoluciona en forma de brotes sistémicos. Este último grupo es el de peor pronóstico, pues un 2% de los casos desarrolla amiloidosis, como complicación extraarticular, a los 7 años de

evolución de la enfermedad.

\* En la forma poliarticular con factor reumatoide positivo, la remisión de la enfermedad es poco frecuente **(14)** comprobándose en un estudio a largo plazo que a los 5 años de evolución el 50% tenía una incapacidad funcional importante **(3)**. La variedad asociada a factor reumatoide negativo tiene mejor pronóstico que las seropositivas (F.R. +), y algunas remiten antes de llegar a la edad adulta. A los 7 años de evolución, el 15% tenía incapacidad funcional importante.

\* En el inicio pauciarticular asociado a iridociclitis, la enfermedad puede remitir o evolucionar en forma de: a) oligoartritis persistente, b) brotes oligoarticulares que pueden persistir en la edad adulta o c) volverse poliarticular en un pequeño porcentaje de casos. Suelen aparecer disimetrías en las extremidades inferiores, que si no se corrigen, favorecen las escoliosis. Es la forma de inicio que tiene mejor pronóstico para el aparato locomotor, mientras que en la forma pauciarticular asociada a HLA B27 la artritis puede remitir y, en algunos casos, evoluciona como una espondiloartritis anquilosante cuando llega a la edad adulta.

Las manifestaciones extraarticulares son también importantes por el grado de complicaciones que la A.C.J. puede llegar a desarrollar. Entre ellas

destacamos:

a) Retraso general del crecimiento: Existe un retraso del desarrollo pondostatural, que se agrava en los niños tratados con corticoides, y que por tanto es más acusado en los niños con un inicio sistémico.

b) Alteraciones locales del crecimiento: Pueden deberse a:

b.1) Retraso en el crecimiento óseo de la articulación afectada, siendo la más característica la micrognatia, por afección de la articulación temporomandibular, y que suele acompañarse de afectación de la columna cervical.

b.2) Prematura fusión de las epífisis de la articulación afectada, siendo frecuente en pequeñas articulaciones de pies y manos, provocando braquidactilia.

b.3) Aceleración del grado de maduración ósea de la articulación afectada, pudiendo producir asimetrías en las extremidades.

c) Nódulos subcutáneos: Aparecen en las artritis seropositivas, y son un signo de mal pronóstico, localizándose en zonas de roce, como codos, tendón de Aquiles, etc. Son nódulos duros, móviles y no dolorosos, que pueden desaparecer de forma espontánea. La aparición de estos nódulos puede asociarse a una complicación seria de esta patología, como es la vasculitis reumatoidea (15).

d)Afectación muscular: No hay una afectación muscular característica de la A.C.J., observándose en la mayoría de los casos una atrofia muscular alrededor de las articulaciones inflamadas.

e)Afectación cardíaca: Es frecuente la pericarditis en el inicio sistémico, cursando generalmente de forma asintomática. También se han descrito miocarditis y endocarditis.

f)Afectación pulmonar: Es rara en la A.C.J., pudiendo existir pleuritis en la forma sistémica.

g)Adenopatías: Son frecuentes también en el inicio sistémico, pudiendo simular una leucosis o linfoma.

h)Esplenomegalia: Sobre todo en la forma sistémica.

i)Afectación hepática: La hepatomegalia es menos frecuente que la esplenomegalia. También se asocia con preferencia al inicio sistémico, y a veces es secundaria a una complicación seria, como es el desarrollo de una amiloidosis(16)

j)Afectación renal: Puede manifestarse en forma de hematuria o proteinuria transitorias, al inicio de la forma sistémica; o persistente, pudiendo reflejar una amiloidosis secundaria.

k)Afectación ocular: La iridociclitis crónica puede dar lugar a complicaciones serias como sinequias, queratopatía en banda, cataratas y glaucoma.

## **\* ANATOMIA PATOLOGICA**

En la membrana sinovial de los pacientes con A.C.J. se observa una sinovitis crónica inespecífica similar a la que se produce en la artritis reumatoide del adulto, y en la mayoría de las artritis reactivas (17). Durante el curso de la A.C.J. el número de células sinoviales aumenta, y la capa celular se vuelve más profunda; además el tipo II de células sinoviales, que parecen pertenecer a la línea monocítica-macrófaga, se vuelven más prominentes. También se caracteriza por el infiltrado de células mononucleares, siendo el linfocito T el más frecuentemente existente (18), aunque hay también células plasmáticas en este infiltrado, productoras de inmunoglobulinas (19).

El líquido sinovial aparece en mayor cantidad, siendo menor su viscosidad, debido a la menor proporción de ácido hialurónico, poseyendo las

características de un líquido inflamatorio tipo II, con niveles bajos de glucosa, y conteniendo linfoquinas, inmunocomplejos y otras sustancias activadoras del sistema inmune (20).

## **\* DIAGNOSTICO**

No existe en la actualidad ningún test de laboratorio que sea específico de la enfermedad (21), por lo que el diagnóstico es clínico y de exclusión. El diagnóstico diferencial puede resultar laborioso, sobre todo en las primeras semanas, siendo por otra parte fundamental para la evolución de la enfermedad un diagnóstico precoz (22).

Biológicamente la ACJ cursa con una velocidad de sedimentación (VSG) más o menos elevada, según el grado de actividad; anemia normo o ligeramente microcítica y moderada trombocitosis (13,23,24). Debe tenerse en cuenta que un 30% de los niños con ACJ presentan títulos elevados de anticuerpos antiestreptolisina (ASLO), hecho que puede inducir a error y a confusión con la fiebre reumática. El significado de la proteína C reactiva (PCR), de manera semejante, no es más que el de un reactante de fase aguda, por lo que su elevación en las fases de actividad carece de especificidad (25). Otros parámetros biológicos que se manejan en el diagnóstico de la ACJ son los siguientes:

-Factor Reumatoide (F.R.): El F.R. es un anticuerpo que puede ser del tipo IgG, IgA, IgM o IgE contra otra inmunoglobulina del tipo G (IgG). Se sintetiza en células plasmáticas, pero su síntesis requiere la presencia de células T sensibilizadas frente al antígeno empleado **(26)**. Para su detección se usan fundamentalmente técnicas de aglutinación (Waaler Rose o Látex), por lo que se detecta F.R. tipo IgM, no atravesando éste la barrera placentaria **(27)**.

Existe una relación entre la positividad del F.R. y la ACJ. Lo más frecuente es que el F.R. no se detecte en suero hasta varios meses después del comienzo de la enfermedad, y algunos pacientes con clínica de A.C.J. persisten con F.R. (-) en los tests convencionales; no obstante la positividad de este parámetro se ha asociado con una mayor severidad y mayor actividad de la enfermedad **(28)** y forma parte de los signos que dan origen a la subdivisión de las distintas formas clínicas de la A.C.J. Así, en la forma sistémica el F.R. suele ser (-). En la poliarticular su presencia o no da origen a los dos subtipos, siendo más frecuente también la forma asociada a F.R. (-), al igual que en la oligoarticular, donde sólo un pequeño grupo de oligoartritis se asocian a F.R. (+), siendo éste negativo en las formas asociadas a iridociclitis y al HLA-B27 **(3)**.

.- Los anticuerpos antinucleares (ANA): Existe una clara asociación entre

los signos y síntomas de las distintas conectivopatías y cierta especificidad de ANA. Dentro de los más frecuentemente hallados en A.C.J. se encuentran: Ac. antinucleosoma de cadena simple (ss-DNA), Ac. antirribonucleoproteína (RNP), SSA (Ro), RANA; Ac. antimúsculo liso (Sm), antirreticulina, etc. **(29)**.

El 30 a 60% de las ACJ presentan ANA positivos, dependiendo de la naturaleza o tipo de la enfermedad. Son muy frecuentes en la poliartritis seropositiva (75%), menos en la seronegativa (20%), y muy raros en la sistémica. Por el contrario son muy frecuentes en pacientes con forma oligoarticular e iridociclitis crónica (90%), muy poco en la oligoarticular seropositiva, y generalmente negativos en la asociada a HLA-B27 **(30,31)**.

.-Inmunoglobulinas plasmáticas: (Ig). La elevación policlonal de Ig en suero ha sido frecuentemente observada en A.C.J., sobretodo en el comienzo sistémico y poliarticular. La determinación de los tipos de Ig elevadas muestra un predominio de la IgG3 seguido por IgG1 si los niños eran estudiados en fase activa. también parece clara la deficiencia selectiva de Ig A y su asociación a A.C.J. **(30)**.

.- Antígenos de histocompatibilidad (HLA): La susceptibilidad para padecer la A.C.J. parece estar ligada al HLA. Pueden ser un número de diferentes alelos ligados al HLA quienes transmitan dicha susceptibilidad a la enfermedad **(32)**; por este motivo

se han estudiado los HLA en las distintas formas de inicio de la A.C.J. (33,34,35). En la forma poliarticular seropositiva se ha hallado una mayor incidencia del antígeno DR4, y se ha estudiado la posible relación entre la aparición de este HLA con la severidad clínica, radiográfica y presencia de F.R (+) (36). La oligoartritis asociada a iridociclitis y ANA positivos, se ha relacionado con el HLA-DR5 y el HLA-DRW8. Existe otro tipo de oligoartritis asociado al HLA-B27, dando origen a una forma clínica de A.C.J., apreciándose en este grupo de niños una mayor tendencia a desarrollar espondilitis anquilopoyética en la edad adulta (37).

.- La radiografía convencional no tiene una sensibilidad suficiente para evidenciar los cambios sufridos en estadios tempranos de la enfermedad, de forma que al inicio sólo se observa tumefacción de partes blandas y osteoporosis yuxtaarticulares. Las imágenes de pinzamiento de la interlínea y las erosiones pueden tardar hasta 2 años en aparecer, dependiendo de la intensidad y persistencia de la artritis (3,38). La resonancia magnética nuclear (RMN) mejora este problema, pudiendo apreciarse más precozmente que en la radiografía los cambios del cartílago y tejidos blandos (38).

## **\* TRATAMIENTO**

El tratamiento de esta enfermedad debe cubrir varios objetivos, como

aliviar el dolor y la inflamación articular, mantener una buena funcionalidad articular, prevenir deformaciones y complicaciones y asegurar un normal desarrollo psicofísico, facilitando la integración del niño en la vida familiar, escolar y social. Por todo esto resulta evidente que conseguir estas metas resultará posible sólo gracias a una estrecha colaboración de pediatras, psicólogos, ortopedas, fisioterapeutas, oftalmólogos.... **(39,40)**.

De lo expuesto anteriormente se deduce que el tratamiento debe ser variado; y además de las medidas generales y de la necesaria fisioterapia, precisa un tratamiento medicamentoso y en contadas ocasiones de un tratamiento quirúrgico **(41)**.

El tratamiento farmacológico, aunque no es específico, pues se desconoce la etiología de esta enfermedad, sí ayuda a conseguir algunos de los objetivos antes mencionados. Existen una gran variedad de preparados empleados en el tratamiento de la A.C.J. **(42,43)**, como se muestra en la tabla III.

**TABLA III:** Principales fármacos utilizados en el tratamiento de la A.C.J.

---

**1. Antiinflamatorios no esteroideos: (AINE)**

- Salicilatos
- Indometacina
- Fenilbutazona
- Tolmetín
- Ibuprofén
- Naproxén
- Acido mefenámico
- Diclofenaco
- Piroxicán

**2. Antiinflamatorios esteroideos:**

- Prednisona

**3. Antirreumáticos de acción lenta:**

- Sales de oro
  - Antipalúdicos:
    - Hidroxicloroquina
    - Cloroquina
  - Penicilamina
  - Inmunosupresores:
    - Clorambucil
    - Ciclofosfamida
    - Azatioprina
  - Levamisol
  - Hormonas tímicas
  - Inmunoférón
  - Factor de transferencia
-

Actualmente, aunque son muchos los AINES que han demostrado su eficacia (44,45,46), el fármaco de primera elección en el tratamiento de la A.C.J. es el ácido acetilsalicílico (AAS), utilizando otras alternativas terapéuticas sólo cuando éste ha fracasado (47,48,49,50,51); apreciándose claramente la ventaja de realizar salicilemias en los pacientes que siguen este tratamiento, y debiendo mantenerse éstas entre 20-30 mg/dl (44,52).

Los corticoides se utilizan en casos de enfermedad sistémica grave, en uveítis crónicas que no responden al tratamiento tópico y en artritis graves que no mejoran con tratamiento conservador. Conviene asociarlos a otro fármaco y, posteriormente, ir disminuyendo paulatinamente la dosis de los corticoides (44,53).

En cuanto a la eficacia demostrada en publicaciones previas de las sales de oro, administradas tanto por vía oral como intramuscular (54,55,56), se ha puesto recientemente en discusión la eficacia de la primera (57). Por otra parte, se ha demostrado que, en presencia de AINE, ni la hidroxiclороquina, ni la penicilamina son superiores al placebo. Actualmente podemos considerar a dos fármacos como los más eficaces en este grupo, las sales de oro por vía intramuscular y el metotrexate oral, aunque este segundo parece ser el de elección debido a su eficacia, tolerancia y fácil administración (53,54,58,59).

Hay un grupo de fármacos que sólo se utilizan en situaciones clínicas especiales o que requieren más ensayos clínicos antes de que empiecen a usarse de un modo más amplio. Dentro de este grupo se encuentran: el clorambucil, la ciclofosfamida, la ciclosporina A, la azatioprina, la sulfasalazina, el interferón gamma y las gammaglobulinas intravenosas (53,60,61,62,63).

## **I.A.2.- A.C.J. E INMUNIDAD**

La causa de la enfermedad es desconocida. Se cree que inciden diversos factores desencadenantes que provocan la enfermedad en un niño con una predisposición genética. Los estudios de las distintas formas de inicio, inmunológicos y genéticos, hacen pensar que probablemente se trata de enfermedades distintas agrupadas bajo el nombre de ACJ (64); o que es una misma afección de causa multifactorial, con un presumible substrato constitucional (65).

Por una parte entre los **factores desencadenantes** se manejan diversas hipótesis como la infecciosa, debido a que con frecuencia después de una viriasis intercurrente aparece un brote de ACJ, e implicándose microorganismos como el virus de la rubéola o Ebstein Barr (66).

Así mismo se cree que existe una predisposición genética a padecer esta enfermedad, y por ello se han estudiado los antígenos de histocompatibilidad en las distintas formas de inicio de la ACJ **(32,67)**. Como se ha explicado en el apartado correspondiente, la susceptibilidad para padecer la A.C.J. está ligada al HLA. Además puede reconocerse que en la mayoría de los casos los haplotipos de ambos padres contribuyen para dicha susceptibilidad y que son o pueden ser un número de diferentes alelos ligados al HLA quienes pueden transmitir la susceptibilidad a la enfermedad. Esto es apoyado también por el hecho de que una misma forma clínica de la enfermedad se asocia con varios alelos HLA diferentes **(32)**. La asociación de las distintas formas clínicas a una forma específica de HLA ha sido descrita en cada variedad de A.C.J.

Las alteraciones inmunológicas encontradas en pacientes con A.R. y A.C.J. merecen un estudio más detallado:

Hay una fuerte evidencia de la participación de las células B y T, monocitos y macrófagos en la constitución local de las lesiones de la A.R. y A.C.J. Tales células pueden crear daños sinoviales, ya sea directa o indirectamente a través de la secreción de mediadores capaces de extender la respuesta inmune y dañar a las células vecinas **(68)**.

### **a.- Alteraciones en los linfocitos B:**

Se ha estudiado la cantidad de linfocitos B por inmunofluorescencia en la membrana sinovial de pacientes con A.C.J., observándose anomalías no específicas, descritas en otras enfermedades autoinmunes **(30)**.

Se ha asociado el incremento de Ig en suero de pacientes con A.C.J. con un aumento de linfocitos B en circulación así como de células que secretan espontáneamente IgG e IgM, lo que explicaría la aparición de autoanticuerpos (ANA) y F.R., ya descritos en otro apartado, en algunas formas clínicas de esta enfermedad **(69)**.

La elevación policlonal de inmunoglobulinas en suero ha sido frecuentemente observada en A.C.J., sobre todo en las formas de comienzo sistémica y poliarticular. La determinación de subclase de IgG elevadas en suero muestran un predominio de IgG3, seguido por IgG1 y en menor grado por IgG2; mientras la IgG4 no difiere significativamente con respecto a los controles. Así mismo se ha observado una mayor proporción de IgG2 e IgG4 en pacientes con remisión parcial de la enfermedad, lo que indicaría que éstas dos inmunoglobulinas tienen menos propiedades inflamatorias que la IgG1 e IgG3 **(30)**.

También se ha descrito más frecuentemente en niños con A.C.J. una deficiencia selectiva de IgA. Pelkonen y cols. notaron dos subgrupos en el déficit de IgA en A.C.J., uno persistente y otro transitorio, asociando el más prolongado con el tratamiento con sales de oro y antimaláricos **(30)**.

Por otra parte se han hallado alteraciones cualitativas en los linfocitos B de pacientes con A.C.J. con respecto a las células B normales, como es un gran efecto sobre la proteína A inducida por la formación de colonias de células B, en pacientes con A.C.J., no habiéndose observado este hecho en otras enfermedades inmunes, incluyendo la A.R. del adulto **(30)**. Así mismo se ha encontrado en pacientes con A.R. y A.C.J. una disminución en la galactosiltransferasa de células B, relacionándose este hecho con la actividad de la enfermedad. Los niños con A.C.J. participan también de un defecto de glucosilación de la IgG **(70)** .

#### **b.- Alteraciones en los linfocitos T:**

La cantidad de linfocitos T en sangre periférica de pacientes con A.C.J. parece ser normal **(30,69)**. Oen y cols. han encontrado un incremento en la relación entre linfocitos T4 inductores y T8 supresores (OKT4/OKT8), sobre todo en la forma sistémica de A.C.J, no relacionándose este hecho con la actividad de la enfermedad

**(30).** Otros autores coinciden en admitir la existencia de un fallo en la inmunorregulación, pero hallando en sus investigaciones un número normal de linfocitos T4 y T8, encontrando sin embargo un aumento en el número de linfocitos T activados (DR+) **(26).**

Otras alteraciones descritas en las células T en pacientes con A.C.J. son:

**(30)**

- .- Aumento de actividad mitógena de linfocitos T, comparados con los controles normales.
- .- Inhibición del estímulo de linfocitos normales ante agentes mitógenos y otros antígenos.
- .- Parece existir una disminución de la hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes con A.C.J., hecho que refleja también alteración en la inmunidad celular.

#### **c.- Inmunocomplejos y complemento:**

Se han detectado inmunocomplejos en sangre periférica de pacientes con A.C.J. de la forma sistémica y poliarticular, y parecen estar asociados con estadios más graves de la enfermedad. Pocas muestras de líquido sinovial, según el estudio realizado

por Miller y cols. (30) contenían inmunocomplejos.

Los niveles séricos de complemento total (CH50) y fracciones (C3 y C4) están generalmente normales o elevados en pacientes con A.C.J. Algunos autores hallan una relación entre la presencia de C3 y la actividad de la enfermedad en las formas sistémicas y poliarticular. Por otra parte Ryne y cols. (30), describen una disminución de uno o más componentes del complemento en líquido sinovial de todas las formas clínicas de A.C.J.; mientras otros hallan valores normales o incluso elevados de C3 en el líquido sinovial de niños con la forma poliarticular (30).

#### **d.- Monocitos y macrófagos:**

La interleucina-1 (IL-1) es una monoquina producida por los macrófagos, que evidencia la actividad de la inmunidad celular, al igual que la interleucina-2 (IL-2) y el interferón gamma (INF- $\gamma$ ), producidos ambos por los linfocitos T. La IL-1 sola no induce IL-2 o INF- $\gamma$ , pero sí tras el estímulo directo de los linfocitos T, que es marcado localmente. Entre las acciones posiblemente atribuibles a la IL-1 destacan (71):

- .- Estímulo de la síntesis de prostaglandinas (Pg), entre ellas la PgE.
- .- Activa el factor plaquetario y la tromboplastina.
- .- Causa adhesión de los leucocitos al endotelio.

Todos los tipos clínicos de A.C.J. y en particular la forma sistémica y pauciarticular tienden a producir mayores cantidades de IL-1 en sangre periférica que los controles (30). Por todas las acciones atribuidas a la IL-1 pueden explicarse la severidad de las complicaciones, tales como CID, que pueden ocurrir mayormente en la forma sistémica.

La IL-2 producida por los linfocitos T activados, es capaz de inducir la proliferación de linfocitos y de INF- $\gamma$  (71).

El INF- $\gamma$  es capaz de aumentar la síntesis de IL-1 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) en monocitos y macrófagos. (71)

El TNF es una monoquina capaz por sí sola, y junto a la IL-1 de estimular la resorción de hueso, e inhibir la síntesis de proteoglicanos. Es secretado por monocitos activados y es un potente mediador de las reacciones inflamatorias y de la fuerte producción de colagenasas activadas; de forma que puede representar un papel importante en la susceptibilidad de la enfermedad (32).

En el líquido sinovial de los pacientes con A.R. se ha hallado IL-1, así como INF- $\gamma$ , siendo discutida la presencia de IL-2 y TNF no sólo en líquido sinovial,

sino en otras lesiones reumatoideas (17).

## **I.B.- NEOPTERINA (N.P.)**

### **I.B.I.- CONCEPTO Y SINTESIS**

La neopterina pertenece a una familia de compuestos biológicos muy extendida en la naturaleza: las pteridinas. Estos compuestos se conocen desde hace tiempo formando parte de pigmentos de piel y ojos de insectos, anfibios y peces (72). Se investiga por primera vez su presencia en fluidos humanos en 1955, detectándose la biopterina y en 1972 se aísla la neopterina, ambas en orina humana (73). Es en 1979 cuando WACHTER observó la elevada eliminación en orina de neopterina que acompañaba a diversas patologías, que presentaban como elemento común una elevada proliferación celular (74,75). En el hombre los niveles encontrados de neopterina en sangre son elevados, a diferencia de otros mamíferos.

Las pterinas derivan estructuralmente de las pteridinas, y se sintetizan a partir del guanosín trifosfato (GTP), el cual por acción de la enzima GTP-ciclohidrolasa (GTP-CH) forma una pirimidina que en reacciones posteriores se transforma en 7,8 dihidropteridin trifosfato (NH<sub>2</sub>P<sub>3</sub>), punto inicial de la síntesis de biopterina, neopterina y otras pterinas naturales (76,77,78), (ver fig. 1). Para la síntesis

de neopterinina el NH<sub>2</sub>P<sub>3</sub> pasa a 7,8 dihidroneopterinina (NH<sub>2</sub>), produciéndose estos pasos fundamentalmente en los macrófagos. Por una reacción no enzimática (al oxidarse), el NH<sub>2</sub> se transforma en neopterinina (eritro-trihidroxi-propil-pterina), (ver fig.2). Dicha oxidación ocurre tanto en el interior del macrófago, como en el medio extramacrofágico, después de la secreción a éste nivel de NH<sub>2</sub> (79). Podría suceder que al determinar los niveles de neopterinina se determinararan conjuntamente los niveles de NH<sub>2</sub>, pero según se ha podido comprobar, la molécula no oxidada (NH<sub>2</sub>) es sumamente inestable y se degrada rápidamente fuera del organismo a productos diferentes a la neopterinina. Ésta la podemos encontrar en tres formas:

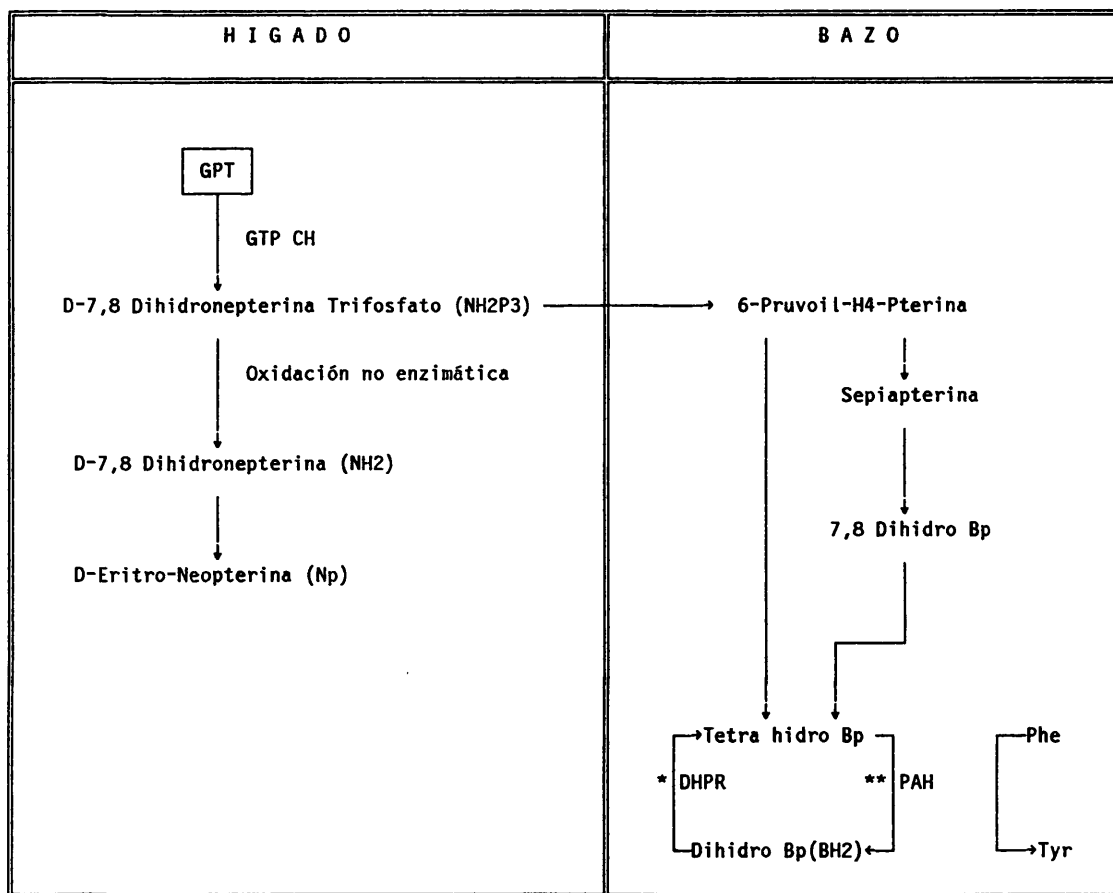
- a.- Trifosfato de 7,8 dihidroneopterinina, especie activa a nivel celular.
- b.- 7,8 dihidroneopterinina, predominante en líquidos corporales.
- c.- D-neopterinina, forma oxidada.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que la síntesis de las pteridinas se limitaba al sistema neuroendocrino y al hígado, pero recientemente se han descubierto otras localizaciones como riñón, corazón, intestino delgado, pulmón, bazo y médula ósea (76).

Se han descrito diversas interacciones farmacológicas en la vía de síntesis

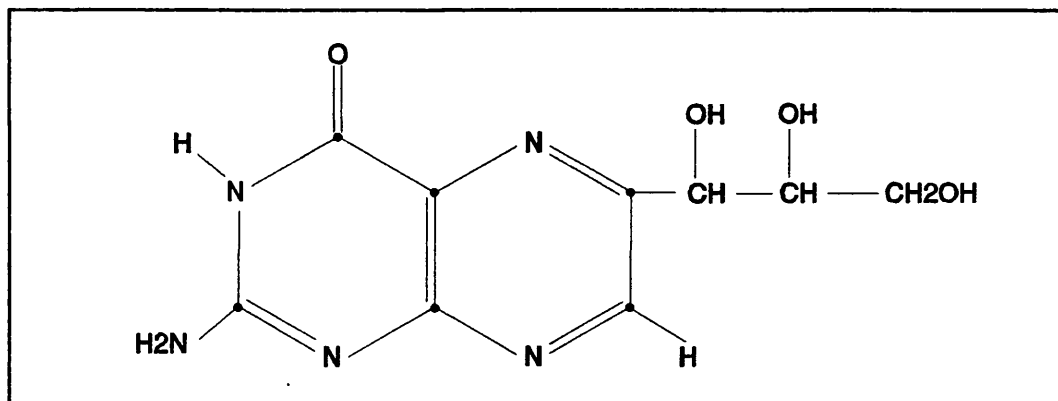
de las pteridinas, destacando la del metotrexate y el trimetoprim-sulfametoxazol, posiblemente por sus interacciones con el ácido fólico y la hidrofolato reductasa, así como la suspensión del tratamiento con aciclovir, por la competición que ejerce sobre la GTP CH por el GTP, de forma que parecen aumentar la producción de neopterina y biopterina respectivamente (80,81,82).

**FIGURA I:** Síntesis de pteridinas.



\* Dihidropteridin-reductasa  
 \*\* Fenil-alanina hidroxilasa

**FIGURA 2:** Estructura química de la neopterina.



Las funciones biológicas de la mayoría de las pteridinas se desconocen en la actualidad, en primer lugar por tratarse de sustancias investigadas desde hace poco tiempo; además por las dificultades analíticas al presentarse en muy bajas concentraciones (83), y finalmente por su fotolabilidad, que dificulta su manejo.

Ciertas pteridinas parecen ejercer una función reguladora sobre la biosíntesis de melatonina (84) y varios autores han propuesto la participación de las pteridinas en transporte de electrones en cloroplastos y bacterias fotosintéticas (85). ZIEGLER y cols. (86) demostraron que las pteridinas no son sólo producto de la proliferación celular, sino que también pueden ejercer una función reguladora en la activación de los linfocitos y proliferación de linfoblastos. A diferencia de la biopterina, la neopterina no ha sido implicada en ninguna función biológica y se considera como un

catabolito terminal, aunque actualmente se barajan diversas hipótesis al respecto.

## **I.B.2.- ASPECTOS FISIOLÓGICOS**

### **DE LA NEOPTERINA:**

En humanos la neopterina se ha estudiado en la práctica totalidad de los fluidos biológicos, siendo los más frecuentemente utilizados la sangre y sobre todo la orina, por su particular comodidad de extracción y sus niveles relativamente altos de neopterina. En la leche los niveles de neopterina son mas altos que en suero **(76,87)**. Por otra parte al secretar el riñón activamente pteridinas, las concentraciones de neopterina en orina son veinte veces superiores a las del plasma y líquido cefalorraquídeo **(88)**.

Al comparar los niveles séricos y urinarios de neopterina, se ha observado que el aclaramiento renal de éste compuesto es de 216 ml/mn; aproximadamente 1,8 veces superior al valor de 120 ml/mn del índice de filtración glomerular **(89)**, lo que podría deberse a la producción de neopterina por los macrófagos renales, o a la secreción activa de este compuesto por el riñón.

Los cambios en la concentración de la orina, podrían afectar a los valores

de neopterinina en las muestras de este fluido. Para evitarlo se determina otro parámetro, la creatinina, cuyo aclaramiento renal es prácticamente constante. De esta forma se maneja el **Factor Neopterinina** (F.N.), que resulta del cociente neopterinina/creatinina, en nmol de neopterinina por mmol de creatinina (o  $\mu\text{mol}$  por mol).

Existen algunos factores fisiológicos que influyen en los niveles normales de neopterinina:

**\*EDAD:** Los niveles séricos van descendiendo con la edad de forma progresiva hasta los 18 años **(89,90,91)**, registrándose un ligero aumento en dichos niveles en los mayores de 75 años.

**\*SEXO:** Los varones presentan niveles séricos superiores a las mujeres, aunque dicha diferencia es significativa sólo en el grupo de edad comprendida entre 18 a 30 años **(92)**.

**\*EMBARAZO:** Se ha descrito un aumento en la excreción urinaria de neopterinina durante el embarazo y puerperio, sobre todo durante el segundo y tercer trimestre de la gestación **(93)**; sin embargo, los niveles séricos no varían significativamente durante el período de embarazo **(94)**.

\*MENSTRUACION: Hay autores que observan elevación de neopterinina durante el ciclo menstrual, y otros que no objetivan diferencia alguna **(84)**.

\*RITMO CIRCADIANO: Existe controversia a este respecto. Hay autores que afirman que existen niveles urinarios de neopterinina mayores a primeras horas del día **(93,96)**; otros encuentran estas cifras más elevadas en la tarde y noche **(97)**; mientras otros defienden que no existe este ritmo circadiano **(95)**.

\*ESTRES: Parece existir una marcada disminución de neopterinina urinaria durante las fases de estrés, que puede deberse a los niveles aumentados de adrenalina **(98)**, ya que la biosíntesis de adrenalina depende enzimáticamente del cofactor biopterina, y el aumento en la producción de ésta conlleva un consumo elevado de trifosfato de neopterinina, que conduce a una disminución en los niveles de neopterinina.

Finalmente, es importante comentar la rápida degradación que sufren las pteridinas con la exposición de la luz solar **(92)**, así como las interferencias que un sobrecrecimiento bacteriano puede ocasionar.

### **1.B.3.- NEOPTERINA E INMUNIDAD**

La eliminación urinaria de neopterina se produce en distintos procesos patológicos con intensa proliferación celular (WACHTER, 1980), (73,74). Tres años después HUBBER observó que la proliferación celular era fundamentalmente de linfocitos T por activación inmunológica (99). Hoy se sabe que los macrófagos presentan los antígenos a las células T activándolas. Estas células T activadas producen, entre otras respuestas linfocinas, entre las que se encuentran el interferón gamma, que estimula así mismo el sistema mononuclear-fagocítico, el cual produce neopterina (100), a través de la activación del sistema GTP ciclohidrolasa (99).

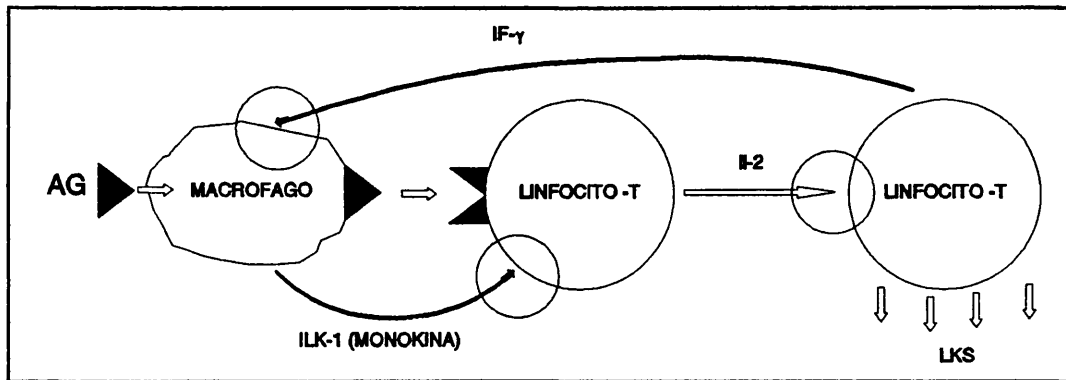
Los macrófagos activan los linfocitos T mediante la interleucina I (IL-1). Los linfocitos T activados producen interleucina 2 (IL-2), interferón gamma y otras linfocinas, que amplifican la respuesta inmune, al estimular más linfocitos y macrófagos (101), (ver figura 3).

La activación de linfocitos T y macrófagos por el interferón gamma produce un incremento celular de GTP, que según el tipo celular es usado en distintos procesos: En los linfocitos se produce maduración y proliferación (101), siendo utilizado el GTP para la síntesis de DNA, RNA y proteínas, y sólo una pequeña cantidad es

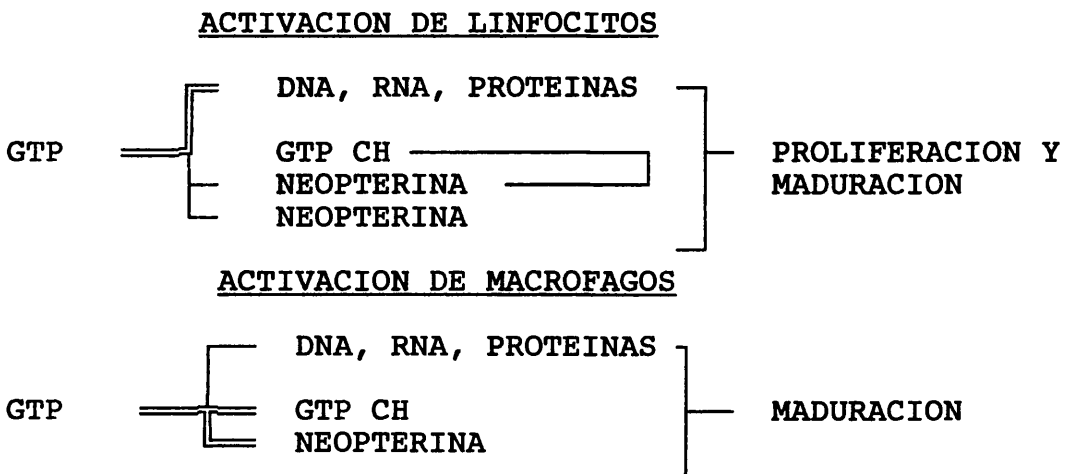
utilizada para la síntesis de biopterina y neopterin, ejerciendo el mecanismo de autocontrol la biopterina que actúa sobre el GTP-CH.

En los macrófagos el GTP sintetiza neopterin principalmente, produciendo muy poca cantidad de ácidos nucleicos y proteínas, ya que éstas células sólo maduran y no proliferan (103), (ver fig. 4)

**FIGURA 3:** Activación macrofágica por el interferón gamma.



**FIGURA 4:** Activación de macrófagos y linfocitos.



La producción de neopterina será cuantitativamente diferente según el tipo de interferón que estimule a los macrófagos. Varios trabajos realizados demuestran que hay liberación de tres tipos de interferones diferentes ante una infección viral o ante el estímulo de la respuesta inmune celular:

INTERFERON  $\alpha$ , producido por leucocitos.

INTERFERON  $\beta$ , producido por fibroblastos.

INTERFERON  $\gamma$ , producido por linfocitos T.

Se ha observado que todos ellos producen una respuesta inductora sobre la síntesis de pterinas por los macrófagos, siendo mucho más acentuada por el interferón gamma (58 pmol/ml de Np, ante el estímulo de 5000  $\mu$ /ml), que por el interferón alfa y el beta (24 y 22 pmol/ml de Np respectivamente) **(104)**.

Existen también otros compuestos que estimulan la síntesis de neopterina a partir del macrófago, pero en menor grado, destacando la IL-2 **(79,105)** y otras sustancias activadoras de los linfocitos T como la concavalina A, la fitohemaglutinina, zimosan, lipopolisacáridos y fracciones C3 de complemento humano **(106)**.

## **1.B.4.- METODOS DE DETERMINACION DE**

### **NEOPTERINA**

Existen varias técnicas para la determinación de pteridinas en los distintos fluidos biológicos, como la fluorometría, cromatografía de intercambio iónico, detección electroquímica, enzimoanálisis (ELISA), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y radioinmunoanálisis (RIA).

Los primeros métodos señalados miden sólo biopterina, el ELISA presenta menor sensibilidad que el RIA, por lo que los dos métodos más utilizados en la actualidad son el HPLC, que determina simultáneamente todas las pteridinas existentes en la muestra, y el RIA, con mayor sensibilidad y especificidad.

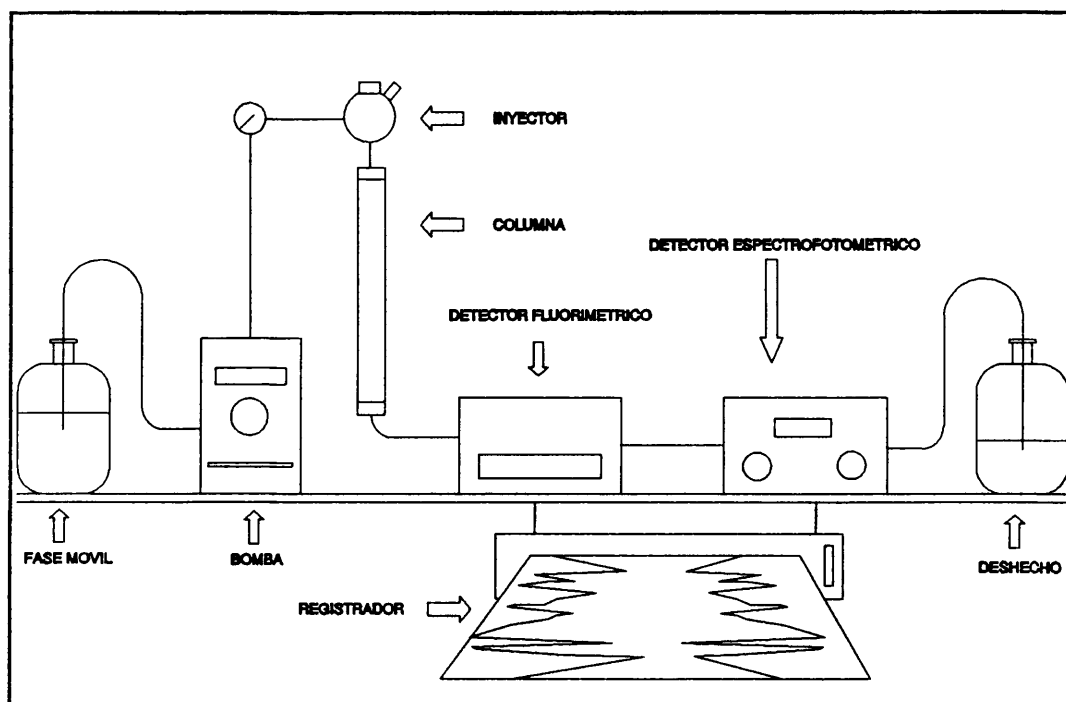
#### **\*HPLC: (Cromatografía líquida de alta resolución)**

Puede medirse pteridinas tanto en muestras urinarias como sanguíneas, pero éstas últimas resultan más complicadas de utilizar, por la necesidad de manejar dos columnas de separación en serie.

La muestra de orina se inyecta en la fase móvil del sistema (solución

acuosa en regulador de fosfatos 15 mM a pH=6,5) y se hace pasar a elevada presión, producida por una bomba, a través de la fase estacionaria (columna de fase inversa C18). El producto que va saliendo de la columna de separación es sometido a dos detectores diferentes: un espectrofotómetro de absorción que detecta a la creatinina por su capacidad de absorber radiación (máxima absorción con longitudes de onda de 235 nm), y un fluorímetro que mide la cantidad de neopterinina por su emisión de fluorescencia, previa excitación (máxima excitación con longitudes de onda de 438 nm). Ambos valores se registran simultáneamente obteniéndose diversos picos según las distintas características físico-químicas de las sustancias que componen la muestra (88) (ver fig. 5).

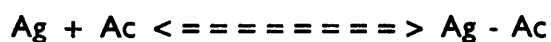
**FIGURA 5:** Componentes básicos de un cromatógrafo HPLC



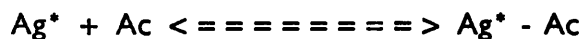
Debe señalarse que el HPLC no separa enantiómeros, y por tanto no discrimina entre la D-eritro y la L-eritroneopterina; aunque sí separa sin embargo las formas Treoneopterina (107).

**\*RIA: (Radioinmunoanálisis)**

Los métodos de RIA se basan en los descubrimientos de BERSON Y YALOW (108,109), de forma que una pequeña cantidad de anticuerpo (Ac) puede ligarse indistintamente a compuestos inmunógenos, ya sea al antígeno frío (sin marcar) o al caliente (marcado radioactivamente). Según los principios básicos de ésta técnica se produce una reacción antígeno-anticuerpo, en la que dos antígenos, el presente en las soluciones estándar o en los problemas (Ag) y el marcado (Ag\*) compiten por los lugares de unión del anticuerpo (Ac), alcanzándose finalmente una situación de equilibrio (110,111,112).



$$K = \frac{(Ag - Ac)}{(Ag)(Ac)}$$



$$K' = \frac{(Ag^* - Ac)}{(Ag^*)(Ac)}$$

Siendo  $K = K'$

Existen dos tipos de RIA:

\* RIA de competición: El antígeno marcado y no marcado se añaden a la vez junto al anticuerpo. Se utiliza para moléculas que no se degradan con facilidad y cuya concentración está por encima del pg/ml.

\* RIA de desplazamiento o secuencial: El antígeno no marcado se añade junto con el anticuerpo en una primera fase y se permite que se alcance el equilibrio; en una segunda fase se añade el antígeno marcado, que desplaza al primero de su lugar de unión al anticuerpo en una medida que es inversamente proporcional a la cantidad existente de antígeno no marcado. Se usa para moléculas lábiles o de muy baja concentración.

La técnica de RIA se ha venido utilizando en el análisis de la neopterinina sérica debido a la gran concentración de dicha sustancia en sangre. Se pensaba que podían existir numerosas reacciones cruzadas con otras sustancias presentes en la orina. Actualmente se ha demostrado que los valores medidos por este método, tanto en suero como en orina, son igualmente fiables (91).

El RIA de neopterinina es de desplazamiento, de forma que el antígeno alcanza el equilibrio en su unión con el anticuerpo antes de la adición del antígeno

marcado. La neopterina marcada desplaza a la no marcada de su lugar de unión con el antígeno, de manera inversamente proporcional a la cantidad existente de antígeno no marcado.

El antisuero obtenido de oveja es altamente específico para neopterina en sus formas hidrogenadas (dihidro-neopterina y tetrahidro-neopterina), pero puede medirse también el contenido de neopterina total por medio de una oxidación con iodo (113). La dihidro-neopterina es mucho menos estable que la neopterina y se descompone en otros productos a pH neutro, por lo que la determinación de neopterina sin el paso de la oxidación minimiza los artefactos causados por el manejo y el almacenaje de la muestra (114,115). El RIA es altamente específico para la D-eritro-neopterina y parece poseer el mejor potencial diagnóstico de pteridinas de todos los métodos examinados (107). Se espera obtener en un futuro próximo una reacción de anticuerpos que puedan discriminar entre todos los posibles isómeros.

Dado que en este trabajo se ha utilizado la técnica de RIA para la determinación de neopterina, el protocolo a seguir para la realización de dicha técnica se detallará en el apartado de Material y Métodos.

## **I.B.5.- VALORES NORMALES DE**

### **NEOPTERINA EN LA INFANCIA**

Se han estimado los valores normales de Factor Neopterina urinario en la infancia en una muestra de 100 niños. La valoración de los niveles de neopterina urinaria por el método RIA, en niños de ambos sexos y distintas edades, aparentemente sanos, se especifica en la tabla que sigue a continuación (139):

**TABLA IV:** Factor neopterina en la edad pediátrica, valorada por RIA.

<b>EDAD</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESV. ESTD.</b>	<b>ERROR ESTD.</b>
<b>1 año (n = 5)</b>	550,61	104,58	4,77
<b>2-3 años (n = 14)</b>	355,79	122,59	2,76
<b>4-5 años (n = 15)</b>	308,96	81,44	2,03
<b>6-7 años (n = 15)</b>	180,8	60,90	1,72
<b>8-9 años (n = 17)</b>	144,5	32,46	1,87
<b>10-11 años (n = 15)</b>	112,39	25,93	1,69
<b>12-13 años (n = 16)</b>	106,05	27,22	1,80
<b>14-15 años (n = 3)</b>	74,41	9,90	5,72
<b>N = 100 niñas = 45 niños = 55</b>	niñas = 214,25 niños = 209,11	Edad media niñas 7,37 Edad media niños 7	

Se han comparado los resultados de la tabla anterior con los obtenidos por otros grupos de trabajo (90, 140), que han utilizado el HPLC como método analítico, ya que en la literatura no se describen otros controles pediátricos de neopterina por RIA, y los resultados han sido equiparables, aunque se objetivan unos valores de Factor Neopterina por RIA ligeramente más bajos que por HPLC para todas las edades, manteniéndose la curva descendente de los mismos según nos acercamos a la edad adulta. Esto podría explicarse por la gran especificidad que muestra el método de RIA por la neopterina, evitando así las reacciones cruzadas con compuestos similares. No se atribuye este hecho a una baja capacidad de detección del método RIA, ya que diversos autores demuestran que su sensibilidad es incluso superior a otros análisis.

Por otra parte los valores normales de Factor Neopterina disminuyen claramente con la edad hasta los 15 años. Esto se explicaría bien por una disminución en la producción de neopterina o bien por aumento en la excreción de creatinina, o a ambos sucesos. No hay ningún dato que avale la disminución de la producción de neopterina con la edad. Es objetivo que la masa muscular aumenta con la edad y por tanto también lo hace la producción de creatinina, con lo que aumentaría el denominador del cociente del Factor neopterina, explicándose así los niveles más altos

en el sexo femenino. No obstante, no se puede descartar que exista algún mecanismo aún desconocido en la fisiología de la neopterinina que conlleve a una disminución en su producción a lo largo de la edad pediátrica (139).

## **1.B.6.- NEOPTERINA COMO**

## **MARCADOR DE DIVERSAS**

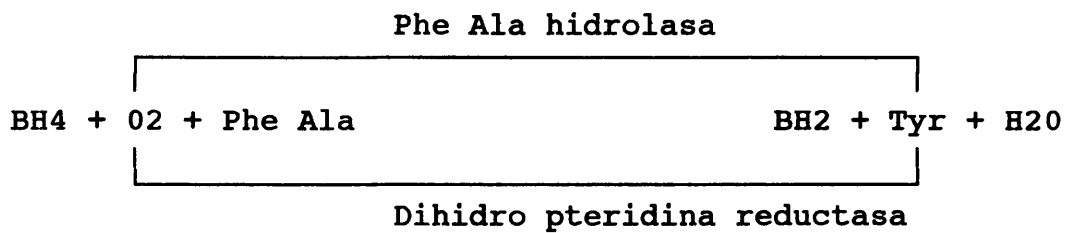
## **PATOLOGIAS**

Por lo incruento y cómodo de su recogida, la determinación de neopterinina, sobre todo en orina, se ha utilizado en clínica como marcador de dos tipos bien definidos de patologías:

1.- Hiperfenilalaninemias infantiles, producidas por un error en la síntesis de biopterina, que cursan con bajas concentraciones urinarias de ésta y altas de neopterinina (116).

El sistema hepático de hidroxilación de la fenilalanina (Phe Ala) es un complejo con al menos dos enzimas (Phe Ala hidrosilasa y dihidropteridina reductasa) y un coenzima (tetrahidro-biopterina o BH4) (ver figura 6) (117).

**FIGURA 6:** Hidroxilación de la fenilalanina



La fenilcetonuria clásica se debe a deficiencia de Phe Ala hidrosilasa, pero hay variantes de la misma debidas a deficiencia de dihidro-pteridina reductasa o de biopterina. A pesar del tratamiento con restricción de Phe Ala en la dieta, se encontraron pacientes con hiperfenilalaninemias y deterioro neurológico; detectándose en ellos un cociente neopterina/biopterina en orina mucho mayor que en los controles. Este hecho se explica por el bloqueo del paso de neopterina a biopterina, hallándose elevado el primer compuesto, y por ser la biopterina esencial en el metabolismo de tirosina y triptófano, y por tanto en la síntesis de neurotransmisores.

2- Procesos que conllevan una actividad macrofágica:

Se ha demostrado que existe un aumento de los niveles de neopterina en algunas enfermedades en las que la inmunidad celular juega un papel importante (ver tabla V). La neopterina puede considerarse un instrumento sensible para monitorizar la activación de la inmunidad celular (118). Sólo la deficiencia de dihidrobiopterina

(variante de la fenilcetonuria) causa un aumento en la neopterina sin activación de dicha inmunidad. Los niveles de neopterina presentan una buena correlación con la inmunidad celular, sin marcar diferencia entre un estado de mayor actividad o hacia un estado deficitario, como se demuestra en la siguiente tabla.

**TABLA V:** Patologías que pueden cursar con aumento de neopterina en orina.

---

<b>INFECCIONES:</b>	víricas, parasitarias intracelulares, bacterianas intracelulares.
<b>NEOPLASIAS:</b>	cervicales, ováricas, pulmonares, leucemias y linfomas.
<b>INMUNODEFICIENCIAS:</b>	SIDA, enfermedad de Wiskott-Aldrich, aganmaglobulinemia.
<b>RECHAZO DE INJERTOS:</b>	renales, médula ósea, cardíacos, hepáticos, pancreáticos
<b>PROCESOS AUTOINMUNES:</b>	artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, enf. de Chron, colitis ulcerosa

**EMBARAZO Y PUERPERIO**

**VACUNAS**

**TRATAMIENTO CON INTERFERON**

---

\* Actividad celular aumentada: rechazo de injertos, enfermedades autoinmunes, etc. La activación de la inmunidad celular conlleva invariablemente la liberación de interferón gamma por los linfocitos T, y los niveles de neopterin reflejan la cantidad de interferón liberado durante el estímulo (119).

\* Estado inmunodeprimido: neoplasias, inmunodeficiencias, embarazo, etc. Una persistente activación de linfocitos T provoca un predominio de T supresores. Se sigue produciendo interferón gamma y la autolimitación de los linfocitos T se compensa con la activación de una segunda respuesta inmunocompetente, observándose una proliferación de macrófagos periféricos y por tanto un aumento en los niveles de neopterin (119).

Pasamos ahora a analizar de forma escueta las condiciones que se dan en algunas de estas enfermedades:

\* Infecciones:

La neopterin se comporta como un marcador inespecífico, sobre todo de algunas enfermedades infecciosas, como las víricas, bacterianas intracelulares y parasitarias (120,121,122). Así mismo la neopterin puede ser utilizada en el

seguimiento de sujetos HIV positivos asintomáticos (123,124,125), o de individuos en grupos de riesgo (126).

Por lo general, los niveles más elevados de neopterinina se asocian con mayor frecuencia a infecciones víricas y parasitarias que a las bacterianas (124).

### **\* Neoplasias**

La neopterinina se halla aumentada en varias tumoraciones malignas, entre las que cabe destacar: carcinoma prostático, tumores vesicales (125), carcinoma de ovario (126,127), cáncer de pulmón (128), hepatocarcinoma, linfomas (129) y leucemias (130). Los aumentos de neopterinina en estas patologías reflejan el grado de alteración de la inmunidad celular, pero no la efectividad de los mecanismos de defensa. Parece deberse a la profunda supresión de los linfocitos T que responden con varios factores inhibidores, incluyendo el interferón gamma que facilita el crecimiento del tumor (131).

Hay tumores en los que a pesar de existir una depresión de la inmunidad no hay elevación de neopterinina, pero se debe a la producción de sustancias antagonistas del interferón (como en el sarcoma), a una barrera de glicosaminoglicanos alrededor de los linfocitos T que impide el ataque de la inmunidad celular (gliomas), etc. (131).

### **\* Rechazo de injertos:**

Se ha demostrado el valor del seguimiento de los niveles de neopterinina en el diagnóstico precoz del rechazo del trasplante de riñón (**132,133,134**), médula ósea (**120,135**), corazón (**136**) e hígado (**137,138**). El 95% de las crisis de rechazo son precedidas por aumento de la neopterinina, dos días antes de que sea posible el diagnóstico clínico (**119,138**).

### **\* Enfermedades autoinmunes:**

\* En la **enfermedad de Crohn** y en la **colitis ulcerosa**, acompañando a un aumento del cociente OKT4/OKT8, por disminución de los linfocitos supresores, se objetiva igualmente un incremento en la neopterinina; de forma que en los enfermos de larga duración se objetivan niveles relativamente más bajos que en los enfermos de reciente diagnóstico (**119**).

\* Los niños con **enfermedad celíaca** presentan una neopterinina urinaria muy elevada y su excreción se correlaciona estrechamente con el curso de la enfermedad: la dieta sin gluten se sigue de una rápida normalización de la neopterinina.

\* El papel de la neopterinina en la **artritis reumatoide** será estudiado con más detalle en el próximo apartado.

## **1.B.7.- POSIBLE UTILIDAD DE LA**

## **NEOPTERINA EN EL SEGUIMIENTO**

## **DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

No existen trabajos realizados sobre la neopterina urinaria como parámetro útil en el diagnóstico y seguimiento de enfermos con A.C.J. En el caso de la A.R. del adulto existen pocas referencias al respecto, que vamos a exponer a continuación.

HANNONEN y REIGNEGGER en estudios diferentes sobre pacientes con A.R. del adulto, midieron los niveles de neopterina urinarios, comparándolos con los niveles en pacientes con osteoartritis y enfermedades reumáticas degenerativas, así como comparando los resultados obtenidos en cuanto a los niveles de neopterina, con otros marcadores que se usan habitualmente en el diagnóstico de la A.R., fundamentalmente con PCR, VSG y F.R., llegando a las siguientes conclusiones (141,142):

\* El índice de neopterina urinaria de los pacientes diagnosticados de A.R. fue significativamente mayor que en las personas sanas de su misma edad y sexo, e incluso que en aquellos pacientes que sufrían osteoartrosis o artralgias de otra

etiología. La edad media de los enfermos estudiados fue de  $53 \pm 12$  años.

\* Los pacientes con actividad de la enfermedad tuvieron estadísticamente y de forma significativa mayores elevaciones del índice de neopterina que cuando se comparan dichos niveles con los de los pacientes con baja actividad clínica de la enfermedad; existiendo por tanto una correlación entre los niveles urinarios de neopterina y la actividad reumatoide.

\* Se ha demostrado previamente que los niveles en suero de PCR están más estrechamente relacionados con los índices subjetivos y semiobjetivos de valoración clínica y diagnóstica de la A.R. del adulto que la VSG. Estos autores encuentran que el índice de neopterina en orina de pacientes con A.R. siguen un comportamiento equiparable a la PCR.

\* Al comparar los niveles de neopterina de pacientes seropositivos (FR +) con los seronegativos (FR -) observaron que no existían diferencias significativas estadísticamente; al igual que con la PCR en suero.

KRAUSE y cols. realizan un estudio semejante y también en adultos, con edades medias de 57,5 años, al de HANNONEN, pero estudiando las concentraciones

de neopterinina en líquido sinovial de estos pacientes y comparándolos con los de PCR también en dicho fluido; llegando a la conclusión de que las concentraciones de neopterinina y PCR en líquido sinovial en estos enfermos reflejan el grado de actividad inflamatoria sistémica más que la actividad local de la enfermedad (142).

Por ello parece que, en efecto, la producción de neopterinina se ve incrementada en los períodos de actividad de la A.R., aunque los estudios hasta ahora realizados se refieren exclusivamente a pacientes adultos, con un período de seguimiento de dichos pacientes demasiado corto.

Así mismo hay que destacar el distinto comportamiento clínico y bioquímico, en tanto a los parámetros más habitualmente manejados para su diagnóstico, de esta enfermedad en el adulto y en el niño, hecho que llevó a pensar a algunos autores de que se trataban de diferentes patologías.

## **2.- OBJETIVOS**

Como hemos visto, la inmunidad celular desempeña un importante papel en la patogenia de la A.C.J. Así mismo se conoce la eficacia de la neopterina como marcador en patologías con alteraciones inmunológicas, así como la comodidad de su manejo al poder determinarla, entre otros fluidos biológicos, en la orina.

Por todo lo expuesto, y dada la importancia de la A.C.J., enfermedad crónica que impacta muy negativamente en la vida del niño, pudiendo llegar a producir importantes secuelas, y debido también al hecho de la escasez de parámetros biológicos eficaces para su diagnóstico, hemos desarrollado nuestro trabajo partiendo de los siguientes objetivos:

- 1.- Valorar la posible utilidad de la neopterina como uno de los parámetros orientativos del diagnóstico de la A.C.J.
- 2.- Estudiar la eficacia de la neopterina como marcador en la evolución de esta enfermedad.
- 3.- Si realmente la neopterina resulta ser un marcador útil en el diagnóstico y seguimiento de los niños con esta enfermedad, comparar su comportamiento con el de otros marcadores biológicos más comúnmente empleados en el diagnóstico de la A.C.J.

### **3.- MATERIAL Y METODOS**

## **3.A.- MATERIAL BIOLÓGICO**

### **3.A.1.- POBLACION ESTUDIADA**

Hemos estudiado durante dos años un grupo de pacientes con el diagnóstico de A.C.J. en el Departamento de Pediatría del Hospital Clínico de San Carlos. Diez eran varones y siete hembras, con edades comprendidas entre los 4 y 18 años.

El diagnóstico de los casos de A.C.J. se realizó mediante los criterios establecidos por la Liga Europea Contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR), correspondiendo dichos casos a las siguientes variedades clínicas de la enfermedad: Seis pertenecen a la forma **POLIARTICULAR** (dos varones y cuatro hembras); diez a la **PAUCIARTICULAR** (siete varones y tres hembras); y sólo un varón a la forma **SISTÉMICA o ENF.DE STILL.**

## **3.B.- INSTRUMENTAL Y**

### **REACTIVOS**

Todo el equipo necesario fue suministrado por el Servicio de Bioquímica del departamento de Hormonas del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

### **3.B.1.- INSTRUMENTAL**

- .- Congelador a -20°C
- .- Tubos de ensayo de poliestireno de 70 x 11 mm y 100 x 15 mm.
- .- Gradillas metálicas con capacidad para 50 tubos.
- .- Pipetas de 20, 100 y 500 µl.
- .- Pipetas de 1 y 5 ml.
- .- Decantador: pipeta Pasteur conectada a una bomba de vacío.
- .- Vasos de precipitado de 50 y 100 ml.
- .- Parafilm "M".
- .- Agitador eléctrico CENCO cat. nº345215-200
- .- Baño termostatzable DIN-12879
- .- Centrífuga IEC PR-600 con temperatura controlada.
- .- Contador Gamma automático: GAMMA COUNTER 1612.

### **3.B.2.- REACTIVOS**

**TABLA VI :** Componentes del RIA de Neopterin.

---

.- Neopterin-RIA Acid Henning Berlín conteniendo:

- \* Neopterin
- \* Antisuero
- \* Polietilenglicol
- \* Estándars de neopterin en concentraciones de 0, 3, 9, 27, 81, 243 y 729 nM/l.
- \* Dos controles de neopterin a concentraciones conocidas.

.- Agua bidestilada.

---

El RIA de neopterin contiene reactivos para realizar hasta cien determinaciones, y sus componentes son los siguientes:

.- Trazador: neopterin-1125. El vial contiene 11ml. con 3  $\mu$ Ci de neopterin marcada coloreada en rojo.

.- Antisuero anti-neopterin: un vial que contiene 11ml de anticuerpo anti-neopterin.

.- Polietilenglicol: un frasco que contiene 105 ml de este precipitante.

.- Estándars de neopterina: siete viales, conteniendo cada vial 0,4 ml de neopterina con las siguientes concentraciones: 0, 3, 9, 27, 81, 243, y 729 nmol/l; equivalentes a 0'8, 2'3, 6'8, 20'5, 61'5 y 184 ng/ml.

.- Controles: dos viales. Cada vial contiene neopterina liofilizada de suero humano con una concentración conocida.

Los reactivos son almacenados en la nevera a una temperatura entre 4 y 8°C, preservándolos de la luz hasta su utilización, y cuidando no sobrepasar su fecha de caducidad, establecida en un máximo de 6 semanas desde su fabricación.

## **3.C.- METODO**

### **3.C.1.- RECOGIDA Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS**

Se recoge la primera orina de la mañana, que es transportada por el paciente hasta el Hospital protegida de la luz, mediante papel de aluminio, y tras su recogida es igualmente almacenada en un congelador a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , hasta el momento de su estudio. El tiempo transcurrido desde la obtención de la muestra hasta su congelación es inferior a 6 horas.

Hemos seguido a estos niños durante dos años (enero 90 a enero 92), obteniendo 213 muestras problema, que se han procesado en un total de 6 RIAs.

### **3.C.2.- REVISIONES DE LOS PACIENTES**

Los criterios seguidos en cuanto a la periodicidad de recogida de las orinas han sido los siguientes:

- .- Los tres primeros controles se efectúan semanalmente, a partir de la visita en la que se incluye al niño en el estudio.
- .- Posteriormente las consultas se programan mensualmente, advirtiendo

a los pacientes de que en caso de presentar signos clínicos sugerentes de actividad de la enfermedad, que son previamente detallados a los acompañantes del niño, éste debe ser visto inmediatamente.

En cada cita además de la recogida de la muestra de orina se realiza a los pacientes una historia clínica, con anamnesis y exploración clínica completas, para descartar otras patologías que eventualmente pudiesen sufrir (sobre todo viriasis) y pudieran alterar los resultados.

Los signos clínicos valorados para descartar o no actividad clínica de la enfermedad, y por tanto indicar una revisión anticipada según se ha especificado anteriormente, han sido los siguientes:

- \* Estado general del paciente.
- \* Dolor articular.
- \* Signos inflamatorios articulares: rubor, calor y/o tumefacción.
- \* Fiebre.
- \* Rigidez de la/s articulaciones afectadas.
- \* Impotencia funcional.

En los resultados estadísticos se ha englobado la clínica en dos grupos:

- \* **CLINICA SUBJETIVA:** Considerando como tal los síntomas manifestados por el paciente como dolor.

- \* **CLINICA OBJETIVA:** Que engloba los signos clínicos manifiestos en la exploración física, como los derivados de un proceso inflamatorio, así como la rigidez y la impotencia funcional.

No se ha considerado requisito necesario para la inclusión de los pacientes diagnosticados de A.C.J. en el estudio la presencia de signos clínicos de actividad en el momento de dicha inclusión.

Además se ha realizado una exploración completa, para descartar patología añadida, que incluye:

- \* Examen de vías respiratorias altas.
- \* Exploración de las principales cadenas ganglionares.
- \* Exploración abdominal.

En caso de inactividad clínica se realizan controles sistémicos cada 6

meses (según protocolo habitualmente seguido en el Centro), volviéndose a realizar en el momento en que los datos clínicos evidencien muestra de actividad. En dichos controles los parámetros bioquímicos analizados han sido los siguientes:

- \* Recuento y formula celular (REC)
- \* Velocidad de sedimentación (VSG)
- \* Bioquímica general que incluye:
  - .- Glucemia
  - .- Colesterol
  - .- Creatinina
  - .- Ac. úrico
  - .- Transaminasas: AST (GOT) y ALT (GPT)
  - .- LDH
  - .- Fosfatasa alcalina
- \* Proteinograma
- \* Inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM
- \* Complemento (total:CH50 y fracciones: C3 y C4)
- \* Anticuerpos antinucleares (ANA)
- \* Factor Reumatoide (FR)
- \* Anticuerpos antiestreptolisina (ASLO)
- \* Prot. C Reactiva (PCR)
- \* Análisis de orina:
  - .- Elementos anormales
  - .- Sedimento

Todos estos parámetros han sido manejados según los límites establecidos por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico de San Carlos, considerándose positivos cuando sobrepasaban dichos límites.

Los valores de los Factores de Neopterina han sido calificados como elevados cuando sobrepasaban los valores según las distintas edades de los pacientes en la media más dos desviaciones estándar ( $\bar{x} + 2SD$ ).

### **3.C.3.- REALIZACION DEL RIA DE NEOPTERINA**

El fundamento y tipos de RIAs se han descrito previamente, perteneciendo el RIA de neopterina a los de desplazamiento o secuencial, de modo que se permite que el antígeno alcance el equilibrio en su unión con el anticuerpo antes de la adición del antígeno marcado; de forma que éste desplaza al antígeno no marcado de su lugar de unión al anticuerpo de manera inversamente proporcional a la cantidad existente de antígeno no marcado.

Este RIA utiliza la técnica del doble anticuerpo y para separar el antígeno libre del ligado al anticuerpo se realiza una precipitación química con polietilenglicol (PEG).

Previamente a la realización del RIA deben prepararse las muestras de orina, descongelándose los tubos a temperatura ambiente, se agitan y centrifugan a 3000 r.p.m. durante 10 minutos. El sobrenadante constituye la muestra problema, a partir de la cual se realizan las siguientes diluciones con agua destilada:

- \* Dilución 1/11, para la determinación de creatinina.
- \* Dilución 1/121, para la determinación de neopterina.

El RIA se realiza a temperatura ambiente y sólo las incubaciones se llevan a cabo en la oscuridad. Con las diluciones de orina 1/121 y los estándares de neopterina se procede de la siguiente forma:

**1.- Numeración de los tubos.** Se emplean tubos de plástico de 1x7 cm, y se numeran por duplicado, de forma que hay 14 tubos para los estándares (7 estándares x 2), 4 para los controles (2 controles x 2) y los restantes hasta 100, de orinas problema de la dilución 1/121. También se rotulan 2 tubos (T1 y T2), que contendrán únicamente el trazador (totales).

**2.- Pipetear 20 µl de estándares de neopterina:** en los tubos 1 a 14 a concentraciones crecientes comentadas y siempre por duplicado. Al igual se pipetea 20 µl de los controles que completan hasta el tubo 18, y desde éste 20 µl de la dilución

problema de los pacientes, hasta el tubo 100.

**3.- Pipetear el trazador.** En todos los tubos anteriores se añaden 100  $\mu$ l de neopterina marcada, así como a los tubos T1 y T2, que sólo contendrán éste trazador.

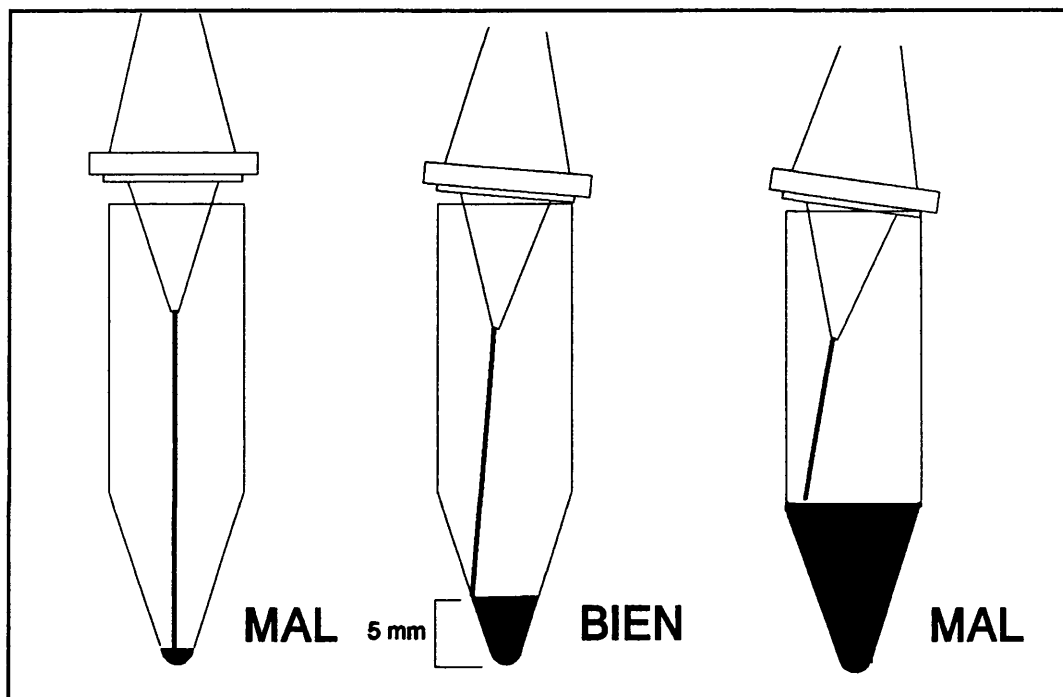
**4.- Pipetear el antisuero.** Se añaden 100  $\mu$ l de anticuerpo anti-neopterina en todos los tubos, tras agitar éste, excepto en los T1 y T2.

**5.- Agitar los tubos.** Se cubren con papel adhesivo y se **incuban** durante una hora a temperatura ambiente, preservándolos de la luz.

**6.- Pipetear el precipitante.** Se añade 1 ml de polietilenglicol a los tubos excepto a T1 y T2 que se guardan en las condiciones antes mencionadas hasta el final.

**7.- Agitar y centrifugar los tubos.** Se centrifugan a 3000 r.p.m. durante 20 minutos a 20°C.

**FIGURA 7:** Aspiración del sobrenadante:



**8.- Aspirar el sobrenadante** de todos los tubos con un dispositivo de succión.

Debe evitarse aspirar el precipitado manteniendo la pipeta a una distancia constante de 5 mm del fondo del tubo (fig.7).

**9.- Determinar la radioactividad** de cada tubo, incluyendo los T1 y T2 en el contador gamma automático durante 1 minuto.

Los contajes que presentan una diferencia entre los duplicados superior al 5% son desestimados y se repiten en otro análisis. Si esta diferencia es menor al 5% se halla la media.

Los resultados se expresan como  $B/T\%$ , siendo B el contaje del precipitado en cuentas por minuto (cpm) de cada tubo, y T la media del contaje obtenido en los tubos de actividad total.

Se dibuja la curva estándar representando en ordenadas  $B/T\%$  y en abscisas la concentración de neopterina en nm/l. Los contajes de las muestras problema se interpolan en esta curva para conocer el valor de neopterina correspondiente.

**TABLA VII:** RIA de neopterina.

1.- Numerar los tubos	1 a 14	15 a 18	18...	T1,T2
2.- Pipetear: estandars controles orina-problema	20 $\mu$ l -- --	-- 20 $\mu$ l --	-- -- 20 $\mu$ l	-- -- --
3.- Pipetear el marcador	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l
4.- Pipetear el antisuero	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l	--
5.- Agitar	SI	SI	SI	--
6.- Incubar	SI(*)	SI(*)	SI(*)	--
7.- Pipetear polietilenglicol	1 ml	1 ml	1 ml	--
8.- Centrifugar 20' a 20° a 3000 r.p.m.	SI	SI	SI	--
9.- Aspirar sobrenadante	SI	SI	SI	--
10.- Contaje de radioactividad	SI	SI	SI	SI

(\*) Incubar durante una hora a temperatura ambiente, preservando de la luz.

### **3.C.4.- DETERMINACION DE CREATININA**

Para la determinación de creatinina necesaria para el cálculo del cociente neopterina/creatinina, se ha utilizado un autoanalizador centrífugo de flujo discreto del Servicio de Bioquímica del Hospital "12 de octubre".

### **3.C.5.- DETERMINACION DEL FACTOR**

#### **NEOPTERINA**

El cociente entre la neopterina obtenida expresada en nM/l y la creatinina (Cr) en mM/l, representa el **FACTOR NEOPTERINA (FN)**, que evita estimaciones de neopterina erróneas por una eventual alteración de la función renal. Dado que la creatinina viene expresada por el laboratorio en mg/dl, la relación anterior se obtiene de la siguiente forma:

$$\frac{Np}{Cr} ; \frac{nM/l}{mM/l} = \frac{Np \times 11 \times 11}{Cr \times 11 \times 10} \times 113$$

$$\frac{Np}{Cr} \times 124,3 = F.N. (nM/mM)$$

Pm Cr= 113      Diluciones de de creatinina y neopterina 1/11 y 1/121  
respectivamente

### **3.C.6.- METODO ESTADISTICO**

#### **\* INTRODUCCION**

Las variables aleatorias utilizadas en este trabajo han sido estudiadas, en primer lugar, mediante técnicas de estadística descriptiva: tablas y gráficos.

El objetivo fundamental del trabajo es estudiar qué factores influyen en los niveles de NEOPTERINA.

El nivel de NEOPTERINA, variable cuantitativa, ha sido estudiado mediante tres métodos estadísticos distintos: Técnicas descriptivas, comparación de medias mediante la prueba de la  $t$  de STUDENT y análisis de la varianza de una vía.

Uno de los problemas estadísticos mas habituales, es la estimación de la media aritmética de una variable aleatoria cuantitativa, en una determinada población, a partir de una muestra estadísticamente representativa. En este caso la variable de interés es el nivel de NEOPTERINA. El conocimiento exacto de la media poblacional, solo es posible tenerlo si pudiéramos estudiar a todos los individuos de la población; como esto habitualmente no es posible, solo podemos estimar el valor de la media aritmética

poblacional  $\mu$ , a partir de la media aritmética muestral  $\bar{X}$ . En este trabajo, simbolizaremos la media aritmética poblacional por  $\mu$  y la media aritmética muestral por  $\bar{X}$ . La estadística nos permite realizar una estimación por intervalo de  $\mu$  según la siguiente expresión:

$$\mu = \bar{X} \pm t_{\gamma, \alpha/2} \frac{S}{\sqrt{n}} \quad P < \alpha$$

En la expresión anterior  $\bar{X}$  es la media muestral,  $t_{\gamma, \alpha/2}$  es la abscisa correspondiente a la distribución T de STUDENT,  $\gamma$  indica los grados de libertad. Los grados de libertad en este caso son iguales al tamaño de la muestra menos 1  $\gamma = n-1$  y  $\alpha$  es el nivel de error que asumimos, de que  $\mu$  no esté en el intervalo de confianza. S es la desviación típica muestral calculada según la siguiente expresión:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

Esta expresión indica la formula utilizada por SPSS y la mayoría de los autores actuales, para el cálculo de la desviación típica muestral. El error estándar de la media E.E.M (desviación típica de las medias muestrales) lo estimamos dividiendo la desviación típica muestral, por la raíz cuadrada del tamaño de la muestra, por lo tanto el E.E.M viene dado por la siguiente expresión:

$$E.E.M = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Los datos implicados en las comparaciones de media, fue comprobada su normalidad mediante la prueba de KOLMOGOROV-SMIRNOV.

### \* COMPARACION DE DOS MEDIAS

En la comparación de dos medias podemos distinguir dos situaciones:

\* Comparación de los datos de una muestra con los de una media de referencia, a fin de determinar si existen diferencias significativas entre la población mostreada y la media de referencia. En este caso planteamos el siguiente contraste de hipótesis:

$$H_0 \quad \mu_R = \mu_I \quad \alpha < 0.05$$

$$H_1 \quad \mu_R \neq \mu_I$$

$\mu_R$  es la media de referencia sobre la que queremos comparar  $\mu_I$  que es la media de la muestra.

El contraste anterior se resuelve evaluando el siguiente estadístico según el

criterio de la t de STUDENT.

$$T_{EXP} = \frac{\bar{X} - \mu_R}{\frac{S}{\sqrt{n}}}$$

En la expresión anterior  $\bar{X}$  es la media muestral y  $T_{EXP}$  la t de STUDENT experimental, cuyos valores nos servirán para resolver el contraste.

\* Comparación de dos muestras entre sí, a fin de establecer si existe criterio estadístico suficiente, para dilucidar si las poblaciones muestreadas tienen medias distintas. Este caso es el más frecuente y será abordado en el subapartado 2.1.

## **A.- COMPARACION DE DOS MEDIAS: PRUEBA DE LA t DE STUDENT**

Esta técnica de análisis estadístico nos permite dilucidar si las diferencias observadas entre las medias muestrales de una variable cuantitativa son significativas.

La prueba de la t de STUDENT tiene dos variantes, una aplicable si las varianzas son homogéneas y la segunda también llamada test de WELCH, aplicable en el caso de que las varianzas no sean homogéneas.

En el párrafo anterior hemos visto que la técnica a aplicar es distinta, dependiendo de si las varianzas son o no homogéneas. La comprobación de la homogeneidad de las varianzas ha sido realizada mediante la prueba de la F de SNEDECOR.

## **B.- COMPARACION DE VARIANZAS.**

Para comparar dos varianzas muestrales se realizó la prueba de la F de SNEDECOR; las hipótesis a contrastar son las siguientes:

$$H_0 \quad \sigma_1^2 = \sigma_2^2 \quad \alpha < 0.05$$

$$H_1 \quad \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

Las hipótesis nula  $H_0$  es que las varianzas poblacionales son iguales, la hipótesis alternativa  $H_1$  es que las varianzas poblacionales son distintas, el nivel de significación del contraste  $\alpha$  es 0.05.

En la terminología estadística el rechazar la hipótesis nula en el contraste de hipótesis anterior, es equivalente a decir que las varianzas no son homogéneas, y no rechazar la hipótesis nula es equivalente a decir que las varianzas son homogéneas.

En la comparación de medias para datos independientes distinguiremos dos pruebas distintas: cuando las varianzas sean homogéneas, y cuando las varianzas no sean homogéneas.

### **C.- VARIANZAS HOMOGENEAS**

Una vez que hemos comprobado que las varianzas son homogéneas, realizaremos el siguiente contraste de hipótesis:

$$H_0 \mu_1 = \mu_2$$

$$P < 0.05$$

$$H_1 \mu_1 \neq \mu_2$$

En el contraste anterior, si no podemos rechazar la hipótesis nula, aceptaremos que las medias de las dos poblaciones son iguales, en caso de rechazar la hipótesis nula, concluiremos que las medias son distintas en ambas poblaciones. La significación establecida para resolver el contraste es 0.05.

El estadístico que vamos a utilizar para resolver el contraste es el siguiente :

$$t_{EXP} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

En la expresión anterior  $\bar{X}_1$  es la media muestral de la primera muestra,  $\bar{X}_2$  es la media muestral de la segunda muestra,  $n_1$  es el número de elementos de la primera muestra,  $n_2$  es el número de elementos de la segunda muestra y  $S_p$  es la raíz cuadrada de la media aritmética ponderada, de las varianzas muestrales, y se calcula según la siguiente expresión:

$$S_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Los grados de libertad de la t de STUDENT ( $\gamma$ ) en este caso son iguales a la

suma de los tamaños de las dos muestras menos 2, esto es :  $\gamma = n_1 + n_2 - 2$ .

El estadístico de contraste definido por la expresión anterior, se fundamenta en que si las medias muestrales proceden de poblaciones con medias iguales, se distribuye según una *t* de STUDENT con los grados de libertad ya mencionados, por lo tanto si las medias de la variable, en las poblaciones de procedencia son iguales, esperamos obtener un valor de (*t*) experimental, que difiera de 0 en un margen que explique el azar, es decir que la probabilidad de obtener un valor de *t* como el observado sea mayor de 0.05 ,el valor de  $\alpha$  mas utilizado es 0.05 . En caso de que la probabilidad de obtener un valor de la (*t*) experimental menor de 0.05, rechazaremos la hipótesis nula y concluiremos que las medias poblacionales son distintas. Para el cálculo deduciremos los puntos críticos del contraste ayudados por una tabla de la distribución *t* de STUDENT: si la *t* observada está entre los puntos críticos esto indica que la probabilidad de obtener una *t* como la observada es mayor de 0.05 y no rechazaremos la hipótesis nula, si la *t* observada es menor que el punto critico menor, o mayor que el punto critico mayor, es decir su valor está fuera del intervalo entre los puntos críticos, indica que la probabilidad de obtener una *t* como la observada es menor de 0.05 y rechazaremos la hipótesis nula, concluyendo que las medias poblacionales son distintas.

## D.- VARIANZAS NO HOMOGENEAS

En caso de que las varianzas no sean homogéneas, las hipótesis se plantean igual que en el caso anterior:

$$H_0 \quad \mu_1 = \mu_2 \quad P < 0.05$$

$$H_1 \quad \mu_1 \neq \mu_2$$

El estadístico de contraste en este caso difiere del utilizado en el caso anterior.

El estadístico de contraste para este caso, también basado en la distribución t de STUDENT, viene dado por la siguiente expresión:

$$t_{\gamma, \alpha/2} = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

Los grados de libertad,  $\gamma$  de la t, lo cual se consigue, aplicando la siguiente expresión:

$$\gamma = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1 - 1} + \frac{\left(\frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2 - 2}}$$

Observe que en la anterior expresión el parámetro que nos va a proporcionar son los grados de libertad de la t.

Una vez calculada la t experimental, las consideraciones realizadas en el caso de las varianzas homogéneas, son validas en este caso.

### **\* ANALISIS DE LA VARIANZA**

Las técnicas de comparación de medias anteriores, solamente son aplicables para comparar de forma simultanea dos medias. En el caso de querer comparar mas de dos medias de forma simultanea, la técnica estadística aplicable es el análisis de la varianza. En este trabajo fue utilizada esta técnica a fin de comparar los niveles de NEOPTERINA, en los distintos tratamientos, (ACIDO ACETILSALICILICO, AINES, CORTICOIDES, SALES DE ORO), dado que en este estudio existen cuatro tratamientos distintos, debemos realizar el análisis de la varianza. También fue utilizada esta técnica estadística para comparar los niveles de NEOPTERINA en las distintas formas clínicas (SISTEMICA, OLIGOARTICULAR, POLIARTICULAR), tenemos tres medias la comparación simultanea de las mismas debe hacerse mediante el análisis de la varianza. Por ultimo, también se aplicó el análisis de la varianza para comparar los niveles de NEOPTERINA según la sintomatología (CLINICA POSITIVA, CLINICA NEGATIVA,

ASINTOMÁTICA, SECUELAS).

El modelo matemático planteado es el siguiente:

$$X_{ij} = \mu + \mu_i + e_{ij}$$

En el modelo anterior  $X_{ij}$ , es el valor de la variable cuantitativa dependiente, en este trabajo el nivel de NEOPTERINA,,  $\mu$  es la media del nivel de NEOPTERINA en la población general,  $\mu_i$  es el nivel medio de NEOPTERINA en el  $i$ ésimo grupo, y  $e_{ij}$  indica la influencia de factores no controlados por el modelo.

En los casos en los que se evidenciaban, diferencias estadísticamente significativas, se aplicó la prueba de STUDENT-NEWMAN-KEULS, a fin de dilucidar entre cuales grupos se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

#### \* **ANCOVA: ANALISIS DE LA COVARIANZA**

Sirve para comparar medias, igual que el análisis de la varianza, permitiendo controlar la influencia de una o más variables extrañas.

## \* REGRESION LINEAL SIMPLE

En este trabajo se ha estudiado la dependencia de los niveles de NEOPTERINA en función de la duración de la enfermedad, mediante un estudio de regresión simple.

El modelo aplicado es el siguiente:

$$Y = B_0 + B_1 X_1$$

Y es la variable dependiente, nivel de NEOPTERINA,  $B_0$  es el termino independiente,  $B_1$  es el coeficiente de regresión lineal simple, de la variable independiente  $X_1$  que en este caso corresponde a la duración de la enfermedad.

## \* PROCESAMIENTO DE DATOS

El procesamiento de los datos, incluidos en este trabajo, han sido realizados con el paquete estadístico SPSS, versión 4.0. Las comparaciones de los niveles de NEOPTERINA con los valores de referencia han sido realizados con el paquete estadístico RSIGMA.

## **4.- RESULTADOS**

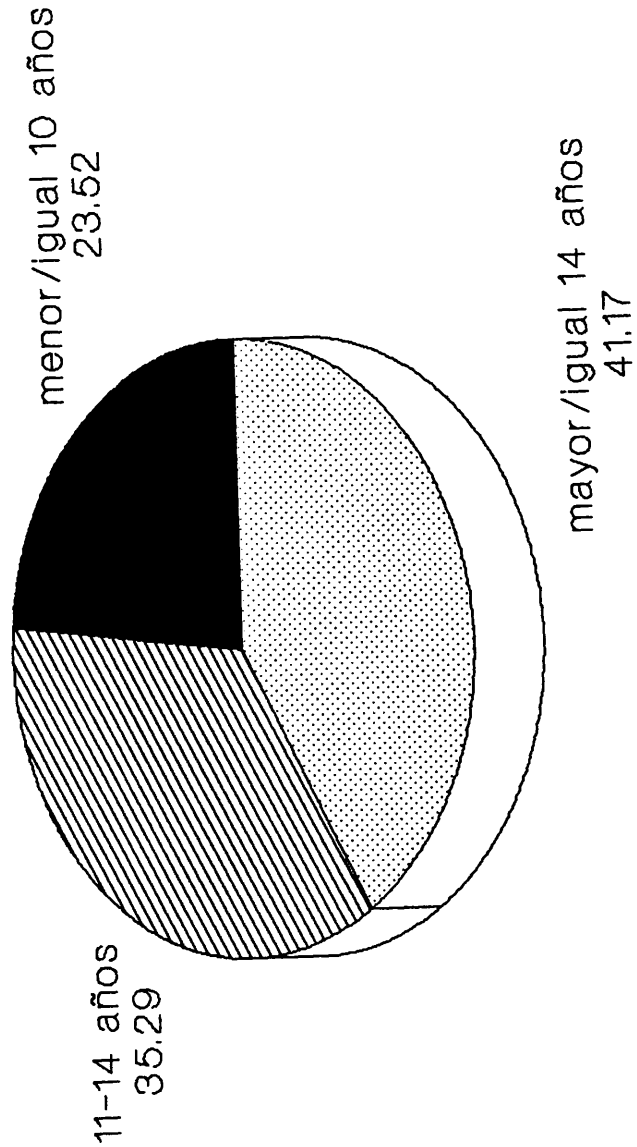
## **4.1.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION**

### **4.1.A.- EDAD DE LOS PACIENTES**

**TABLA VIII :** Distribución de la población por edades.

<b>EDAD</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>≤ 10 AÑOS</b>	<b>4</b>	<b>23,52%</b>
<b>11 A 14 AÑOS</b>	<b>6</b>	<b>35,30%</b>
<b>≥ 15 AÑOS</b>	<b>7</b>	<b>41,18%</b>

Gráfico nº 1  
**DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR EDAD**



#### **4.1.B.- SEXO DE LOS PACIENTES**

**TABLA IX :** Distribución de la población por sexos.

<b>SEXO</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>VARONES</b>	10	58,82%
<b>MUJERES</b>	7	41,17%

IV

IA

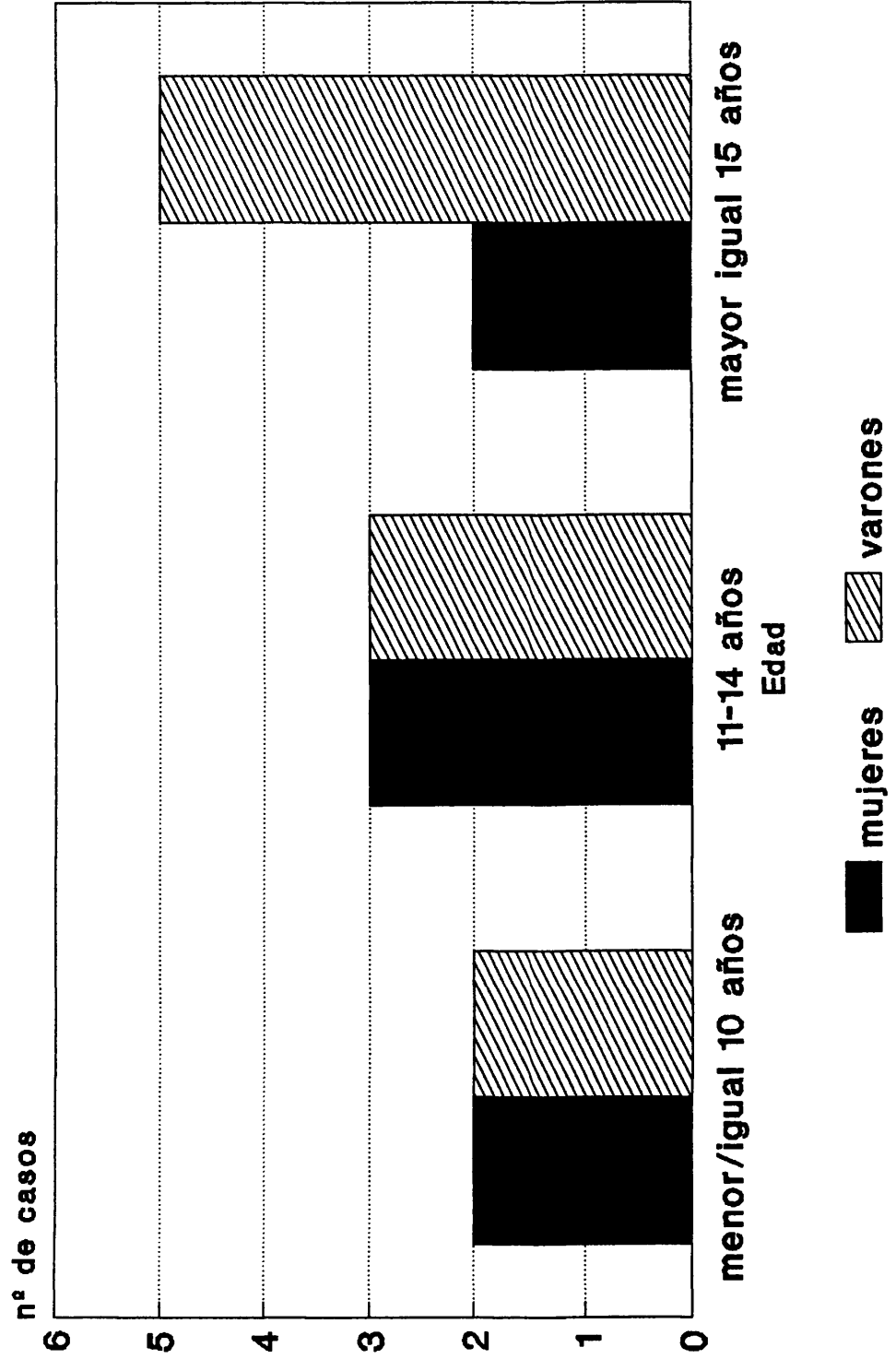
#### **4.1.C.- DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO**

**TABLA X:** Distribución de la población por edad y sexo.

<b>EDAD</b>	<b>MUJERES</b>	<b>VARONES</b>	<b>MUJERES (%)</b>	<b>VARONES (%)</b>
<b>≤ 10 AÑOS</b>	2	2	50%	50%
<b>11 A 14 AÑOS</b>	3	3	50%	50%
<b>≥ 15 AÑOS</b>	2	5	28,57%	71,42%

Gráfico nº 3

# DISTRIBUCION SEGUN EDAD/SEXO



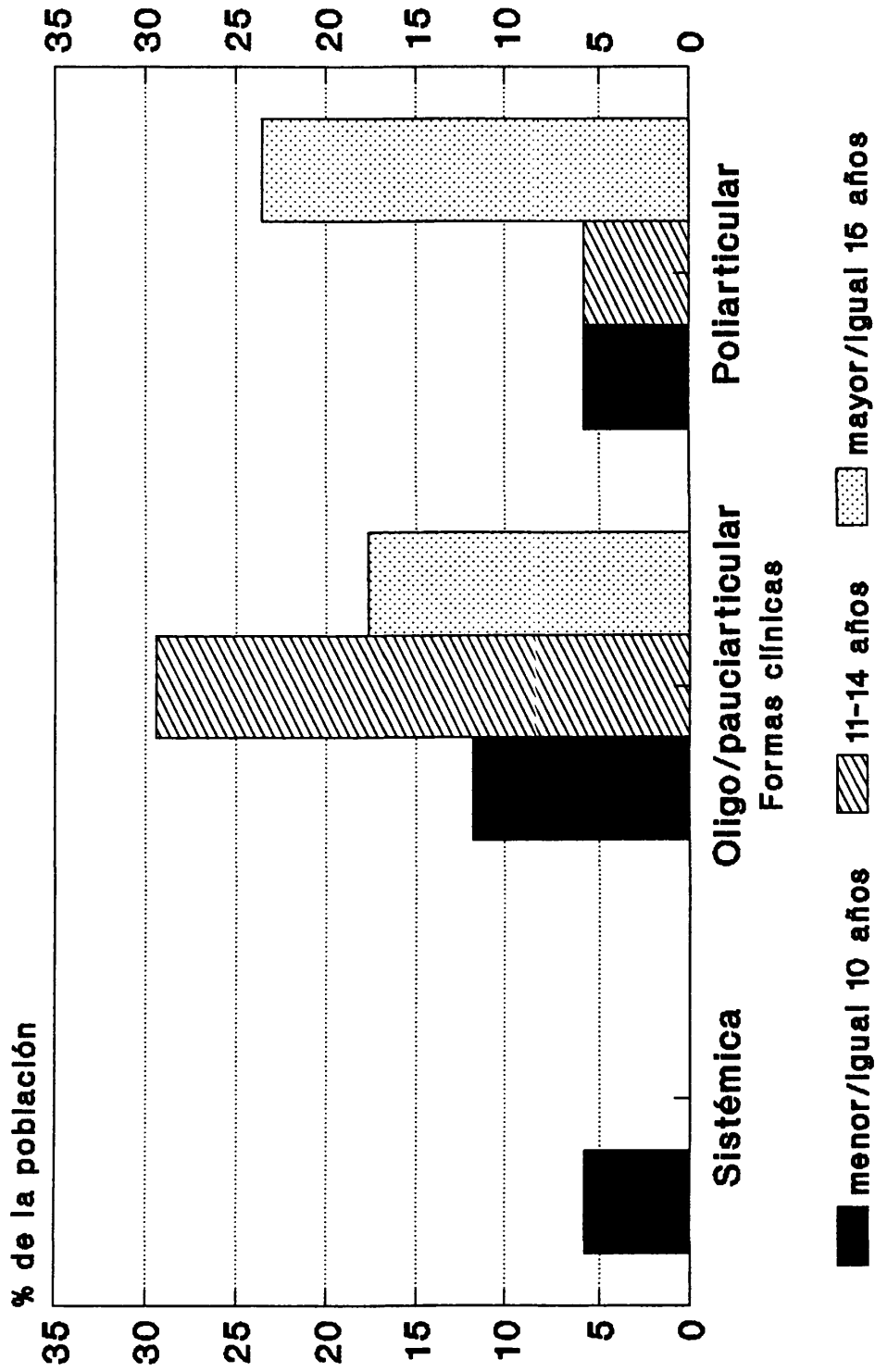
## **4.2.- FORMAS CLINICAS**

### **4.2.A.- FORMAS CLINICAS SEGUN LAS EDADES**

**TABLA XI:** Distribución de la población según forma clínica de la A.C.J y edades.

<b>FORMAS CLINICAS</b>	<b>≤ 10 AÑOS</b>	<b>11-14 AÑOS</b>	<b>≥ 15 AÑOS</b>	<b>TOTALES</b>
<b>SISTEMICA</b>	1 (5,88%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,88%)
<b>OLIGOARTI- CULAR</b>	2 (11,76%)	5 (29,41%)	3 (17,65%)	10 (58,8%)
<b>POLIARTI- CULAR</b>	1 (5,88%)	1 (5,88%)	4 (23,52%)	6 (35,29%)
<b>TOTALES</b>	4 (23,52%)	6 (35,29%)	7 (41,17%)	17 (99,97%)

# FORMAS CLINICAS POR EDADES

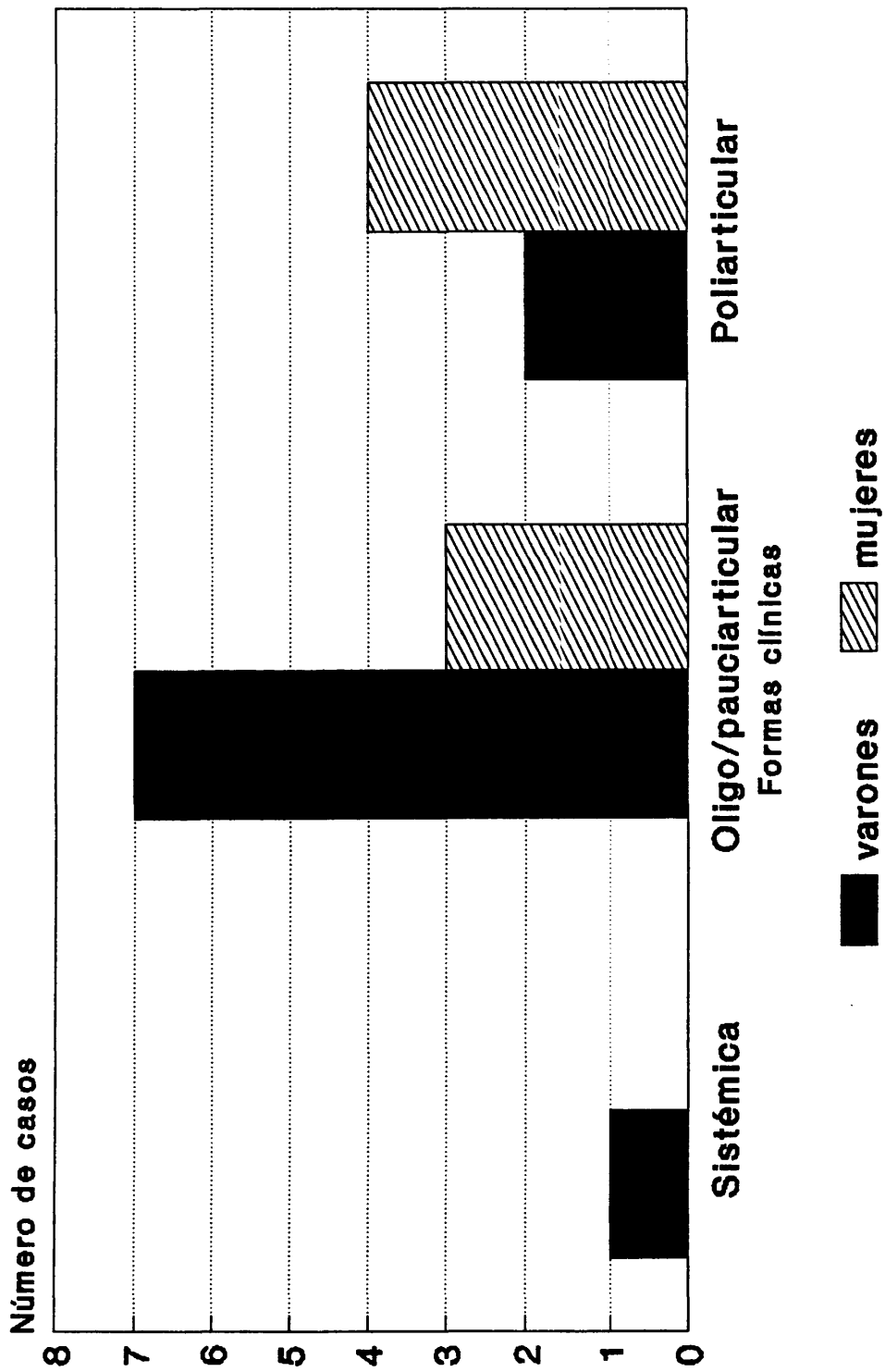


## **4.2.B.- FORMAS CLINICAS SEGUN EL SEXO**

**TABLA XII:** Distribución de la población según forma clínica de la A.C.J. y sexo.

<b>FORMA CLINICA</b>	<b>VARONES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>TOTAL</b>	<b>(%)</b>
<b>SISTEMICA</b>	1	0	1	5,8%
<b>OLIGOARTI-CULAR</b>	7	3	10	58,8%
<b>POLIARTI-CULAR</b>	2	4	6	35,29%
<b>TOTALES</b>	10	7	17	99,97%

# FORMAS CLINICAS POR SEXOS



**4.2.C.- DETERMINACION DE NEOPTERINA**  
**SEGUN FORMA CLINICA**

**TABLA XIII**

<b>FORMA CLINICA</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>SISTEMICA</b>	17	8%
<b>OLIGOARTICULAR</b>	119	55,9%
<b>POLIARTICULAR</b>	77	3

### **4.3.- TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**

#### **4.3.A.- TIEMPO DE EVOLUCION SEGUN FORMA CLINICA**

**TABLA XIV:** Tiempo de evolución de la enfermedad según las distintas formas clínicas de A.C.J.

<b>TIEMPO DE EVOLUCION</b>	<b>FORMA SISTEMICA</b>	<b>FORMA OLIGOARTIC.</b>	<b>FORMA POLIARTIC.</b>
<b>≤ 1 AÑO</b>	0 (0%)	5 (29,41%)	1 (5,88%)
<b>2 A 4 AÑOS</b>	1 (5,88%)	3 (17,64%)	2 (11,76%)
<b>5 A 9 AÑOS</b>	0 (0%)	2 (11,76%)	1 (5,88%)
<b>≥ 10 AÑOS</b>	0 (0%)	0 (0%)	2 (11,76%)

Gráfico nº 6  
**TIEMPO DE EVOLUCION SEGIUN FORMA CLINICA**

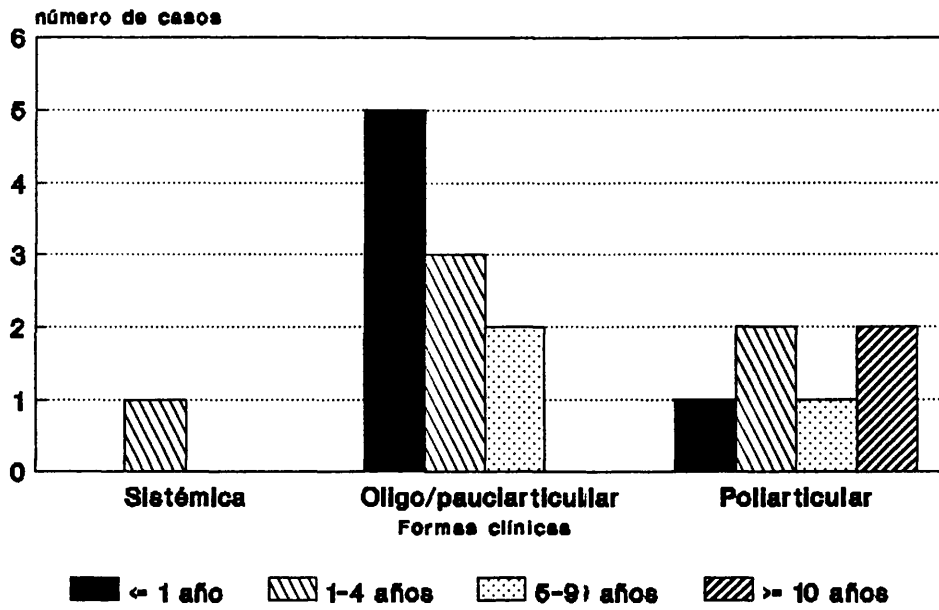
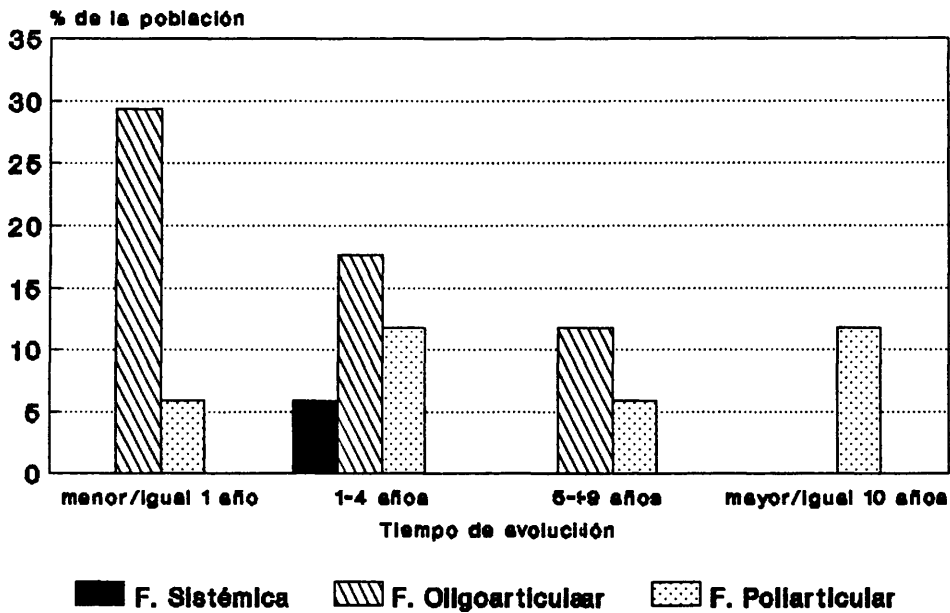


Gráfico nº 7  
**TIEMPO DE EVOLUCION SEGIUN FORMA CLINICA**

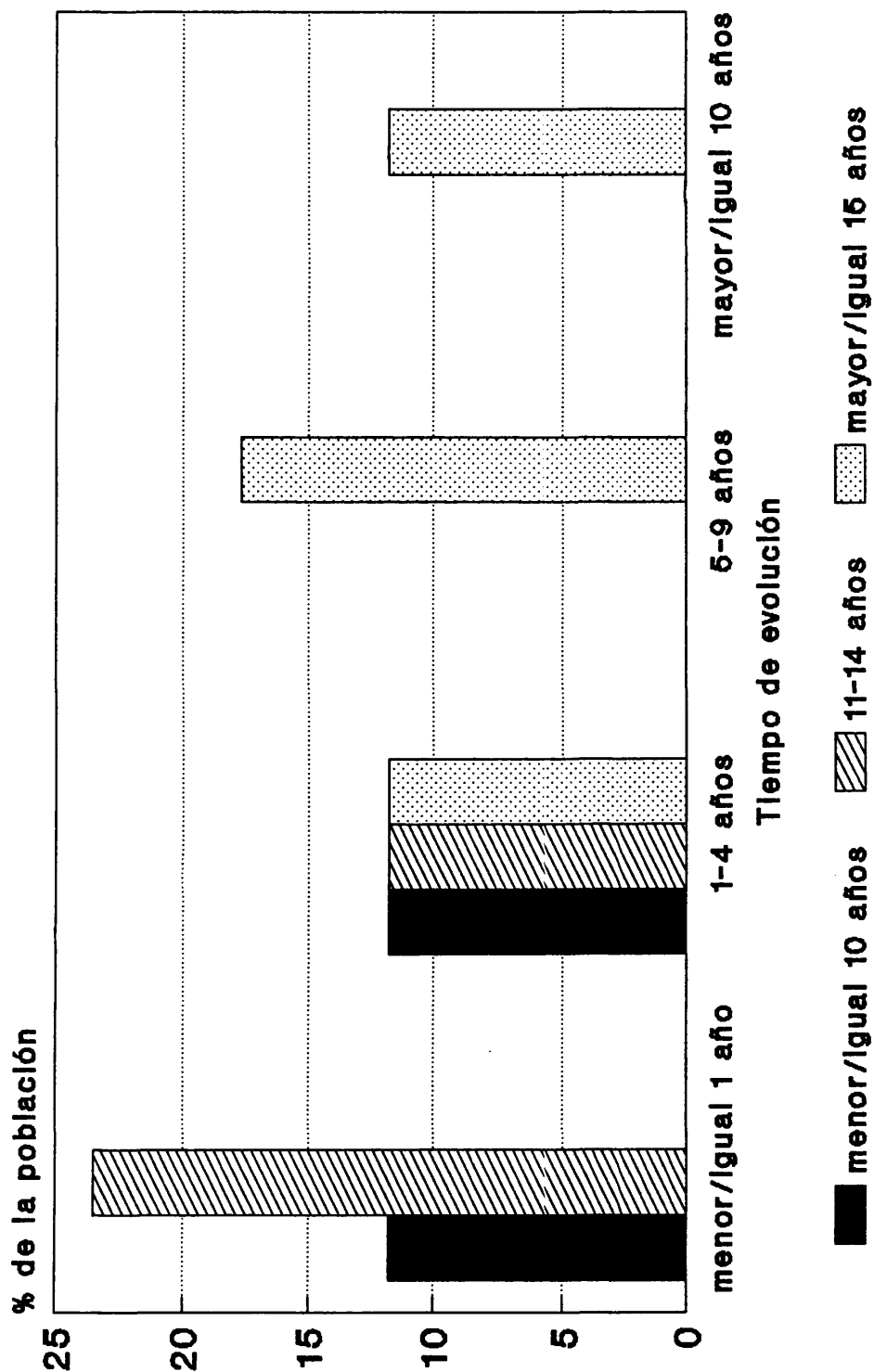


### **4.3.B.- TIEMPO DE EVOLUCION SEGUN LA EDAD**

**TABLA XV:** Tiempo de evolución de la enfermedad según las edades de los pacientes.

<b>TIEMPO DE EVOLUCION</b>	<b>≤ 10 AÑOS</b>	<b>11-14 AÑOS</b>	<b>≥ 15 AÑOS</b>
<b>≤ 1 AÑO</b>	2 (11,76%)	4 (23,52%)	0 (0%)
<b>2 A 4 AÑOS</b>	2 (11,76%)	2 (11,76%)	2 (11,76%)
<b>5 A 9 AÑOS</b>	0 (0%)	0 (0%)	3 (17,65%)
<b>≥ 10 AÑOS</b>	0 (0%)	0 (0%)	2 (11,76%)
<b>TOTALES</b>	4 (23,52%)	6 (35,29%)	7 (41,17%)

# TIEMPO DE EVOLUCION SEGUN EDAD



### 4.3.C.- VARIACION DE LOS VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL TIEMPO DE EVOLUCION

TEST DE REGRESION MULTIPLE (Consultar anexo)

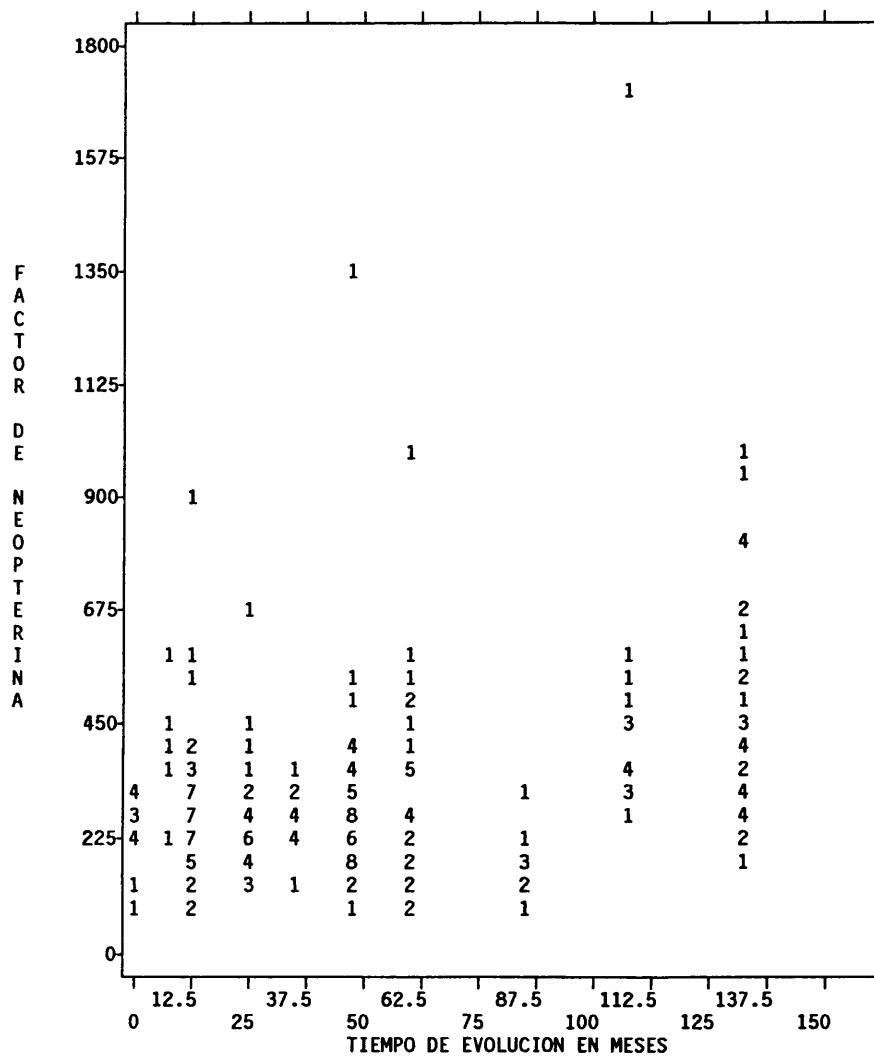
$$F.N. = 240,9 + [ 1,49 \times T. EVOLUCION \text{ (en meses) } ]$$

K = constante de la regresión: 240,9

R = correlación de la regresión: 0,39352

Significativo con  $p < 0,05$ .

**GRAFICO 8**



## **4.4.- RESULTADOS CLINICOS**

### **4.4.A.- EPISODIOS CON MANIFESTACIONES CLINICAS**

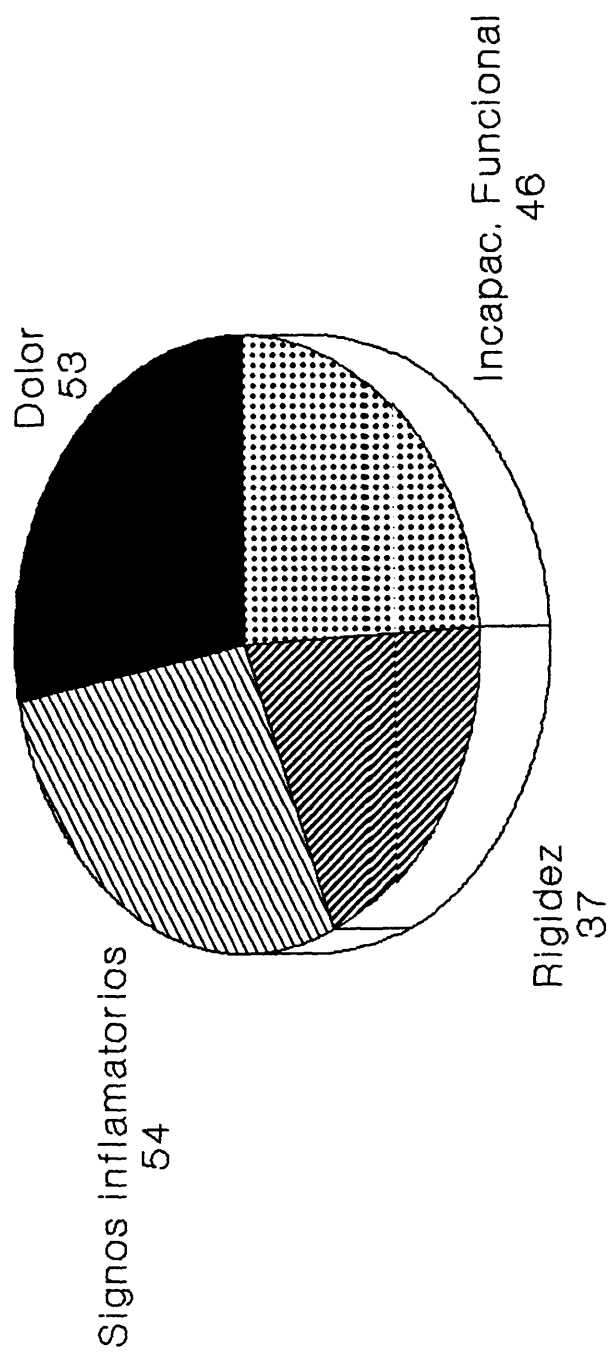
**TABLA XVI:** Manifestaciones clínicas de la enfermedad.

<b>SINTOMA/SIGNO</b>	<b>n</b>	<b>(%) (respecto al total de determinaciones:213)</b>
<b>DOLOR</b>	53	26,4%
<b>TUMOR/CALOR/RUBOR</b>	54	26,89%
<b>FIEBRE</b>	0	0%
<b>RIGIDEZ</b>	37	17,37%
<b>IMPOTENCIA FUNCIONAL</b>	46	21,6%

<b>CLINICA OBJETIVA</b>	80	39,8%
<b>CLINICA SUBJETIVA</b>	53	26,4%

<b>TOTAL EPISODIOS CON CLINICA MANIFIESTA</b>	93	43,66%
---	----	--------

# EPISODIOS CON MANIFESTACIONES CLINICAS



**Signos inflamatorios=tumor+calor+rubor**  
**No se registró ningún caso de fiebre**  
**Total determinaciones: 213**

#### **4.4.B.- PACIENTES ASINTOMATICOS**

\* Se considera asintomático a todo paciente que permanece sin manifestaciones clínicas durante al menos los seis meses anteriores al momento en que se califica.

\* Los pacientes sin manifestaciones clínicas durante un periodo de tiempo inferior al referido se han denominado pacientes con clínica negativa.

**TABLA XVII:** Pacientes asintomáticos.

<b>Nº TOTAL DE PACIENTES CON PERIODOS ASINTOMATICOS</b>	n = 11
<b>SEXO</b> * VARONES * MUJERES	n = 5 n = 6
<b>FORMAS CLINICAS:</b> * FORMA SISTEMICA * " " OLIGOARTICULAR * " " POLIARTICULAR	n = 1 n = 7 n = 3
<b>PERIODO TRANSCURRIDO DESDE LA REGRESION DE LA SINTOMATOLOGIA</b>	6 a 32 meses

## **4.5.- SITUACION CLINICA Y BIOQUIMICA vs VALORES DE NEOPTERINA**

### **4.5.A.- RELACION ENTRE CLINICA, BIOQUIMICA Y VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA XVIII**

	n	%
* N° TOTAL DE EPISODIOS CON MANIFESTACIONES CLINICAS.	94	43,66 *)
* N° TOTAL DE EPISODIOS CON MANIFESTACIONES CLINICAS Y ELEVACION DE NP.	92	98,5
* N° TOTAL DE CONTROLES REALIZADOS	45	100
* N° TOTAL DE EPISODIOS CON BIOQUIMICA ALTERADA	19	42,22
* N° TOTAL DE EPISODIOS CON BIOQUIMICA ALTERADA Y ELEVACION DE NP.	17	89,47
* N° TOTAL DE EPISODIOS CON CLINICA Y BIOQUIMICA ALTERADAS	14	73,63
* N° TOTAL DE EPISODIOS CON CLINICA Y BIOQUIMICA ALTERADAS Y ELEVACION DE NP.	13	92,85
* N° TOTAL DE EPISODIOS SIN MANIFESTACIONES CLINICAS (Clínicas negativas y asintomáticos)	107	50,23
* N° TOTAL DE EPISODIOS SIN MANIFESTACIONES CLINICAS Y ELEVACION DE NP.	89	83,17
* N° TOTAL DE REVISIONES REALIZADAS	213	100
* N° TOTAL DE REVISIONES CON ELEVACION DE NP.	192	90,14
* N° TOTAL DE EPISODIOS SIN MANIFESTACIONES CLINICAS Y BIOQUIMICA ALTERADA.	4	21,05
* N° TOTAL DE EPISODIOS CON CLINICA DUDOSA (Clínica mal definida)	13	6,1

(\*) % sobre el número total de determinaciones: 213

#### **4.5.B.- DETERMINACIONES DE NEOPTERINA EN LAS DISTINTAS FORMAS CLINICAS**

**TABLA XIX:**

	<b>N</b>	<b>% (*)</b>
<b>CLINICA POSITIVA</b>	58	28,9
<b>CLINICA NEGATIVA</b>	10	5
<b>ASINTOMATICA</b>	97	48,3
<b>SECUELAS GRAVES</b>	36	17,9
<b>CLINICA DUDOSA</b>	13	/
<b>TOTAL</b>	213	100

(\*) Porcentaje realizado excluyendo los episodios de clínica dudosa.

## 4.5.C.- PACIENTES CON CLINICA POSITIVA E INCREMENTOS DE NEOPTERINA

**TABLA XX:**

CASO	S •	FORMA CLIN.	EDAD años	VALORES DE NEOPTERINA	NP $\bar{x} \pm 2SD$ (2°)	INCR NP(3°)	INCR NP%
1	V	OLIGO.	16	156, 331, 225, 177, $\bar{x} = 222,25$	74±20	2,36	59,1
3	V	SISTEM	7	426, 1342(4°)	180±120	1,42	35,5
7	H	POLIAR	12	295, 234, 185, 210, 290, 281, 153, 269, 299, 187, 367,383,915 $\bar{x} = 312,92$	106±54	1,95	49,9
8	V	OLIGO.	12	371 (5°) 546, 201, 170, 321, $\bar{x} = 309,5$	106±54	1,93	48,3
9	V	OLIGO.	16	111, 496, 374, 214, 175, 103, 480, 284, 583, 157, 271, 368, 381, 342, 356, 992, 457, 220, $\bar{x} = 353,55$	74±20	3,70	34
10	H	POLIAR	17	458, 696, 424, 317, $\bar{x} = 473,75$	74±20	5,03	26
11	V	OLIGO.	15	247, 154, 232, 660, 269,457,345 $\bar{x} = 361,71$	74±20	3,59	89,8
12	V	OLIGO.	7	366, 592, 408, 429, $\bar{x} = 448,75$	180±120	1,49	77,4
17	V	OLIGO.	12	255	106±54	1,59	39,8

<b>MEDIA DE INCREMENTOS DE NEOPTERINA</b>	2,56 (3°)	64,3%
---	-----------	-------

(\*)Sexo; (2°)Valores normales de NP para la edad del paciente; (3°)Cociente entre la media obtenida en los valores de NP y los valores de NP correspondientes a la edad del paciente; (4°)Cifra excluida por coincidir con proceso infeccioso; (5°) Cifra excluida por alteración en la recogida de la muestra.

#### **4.5.D.- VALORES DE NP SEGUN LA FORMA DE CLINICA POSITIVA**

**TABLA XXI:**

	$\bar{x}$ DE NP	SD	Nº DE DETERM.
<b>CLINICA OBJETIVA</b> *SI	410,792	211,542	77
	*NO	266,623	91,922
<b>CLINICA SUBJETIVA</b> *SI	387,788	187,726	52
	*NO	300	152,022
<b>GLOBAL(*)</b>	323,845	166,437	194

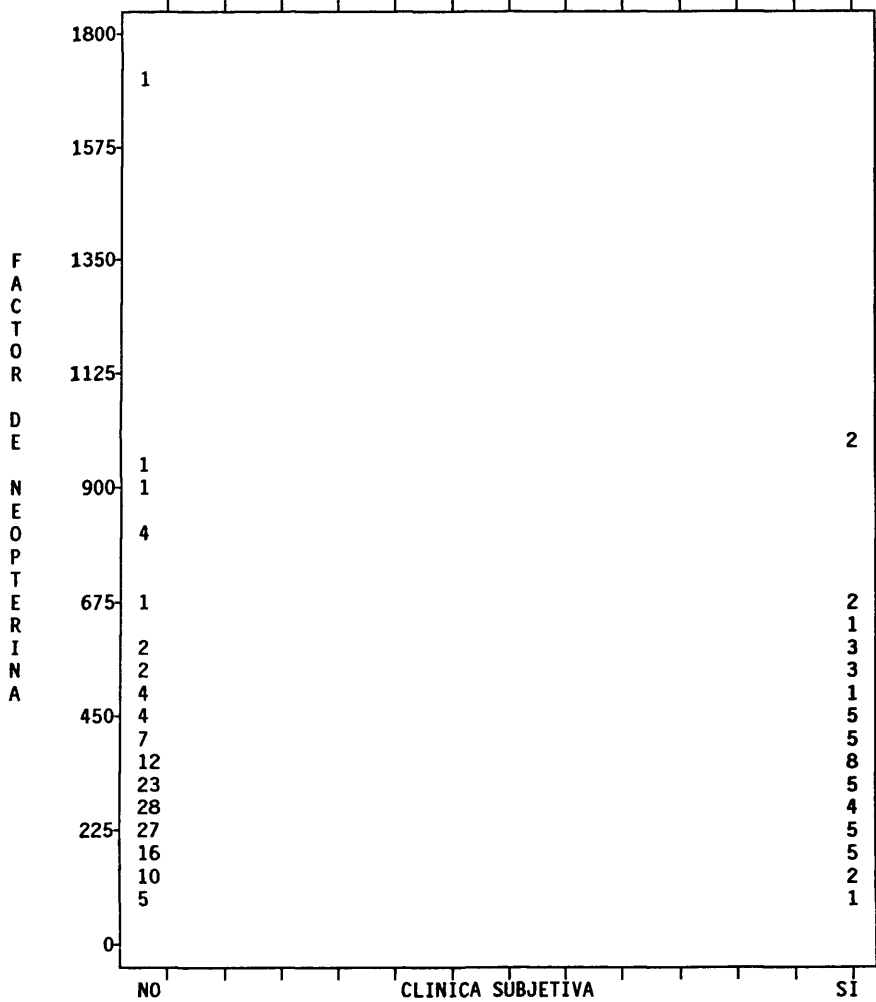
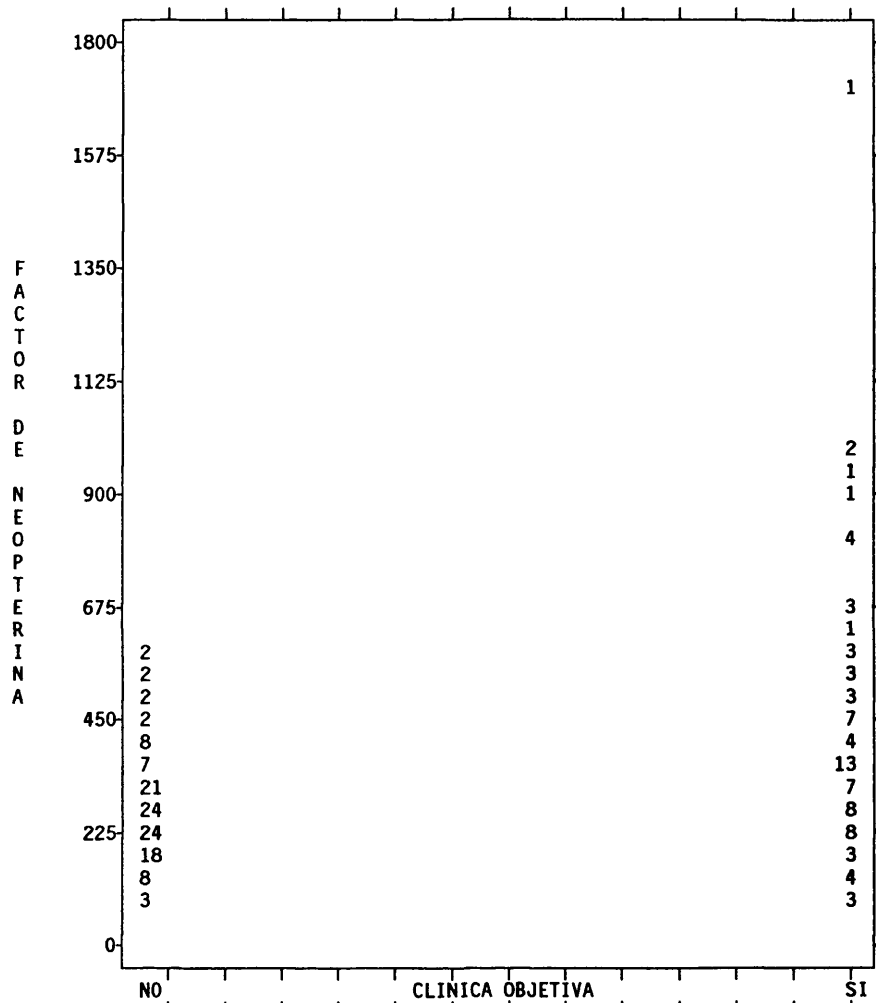
(\*) Media de todas las determinaciones, excluyendo las de clínica dudosa.

#### **COMPARACION DE VARIANZAS DE PACIENTES CON CLINICA POSITIVA:**

**TABLA XXI(Continuación) (Ver anexo)**

	<b>COCIENTE DE VARIANZAS</b>	<b>DIF. ESTADISTICAS SIGNIFICATIVAS</b>
<b>CLINICA OBJETIVA</b>	5,30	MAGNITUD: 144,17 p < 0,001 <b>SI SIGNIFICATIVO</b>
<b>CLINICA SUBJETIVA</b>	1,52	MAGNITUD: 87,36 p < 0,01 <b>SI SIGNIFICATIVO</b>

**GRAFICO 10: VALORES DE NP SEGUN CLINICA POSITIVA**



## 4.5.E.- PACIENTES ASINTOMATICOS E INCREMENTOS DE NEOPTERINA

**TABLA XXII:**

CASO	S	FORMA CLIN.	T. DE EVOL (*)	EDAD años	NP $\bar{x} \pm 2SD$	VALORES DE NP	INC DE NP	INC NP (%)
1	V	OLIGO	6 M.	16	74±20	114,160 110,160 $\bar{x} = 136$	1,44	35,1
3	V	SISTE	19M.	7	180±120	307,359 316,293 271,267 410,199 224,313 402,365 193,215 $\bar{x} = 259,3$	0	0
4	H	OLIGO	20M.	11	112±50	116,352 190,255 191,262 299,518 265,392 195,290 363 495(2*) $\bar{x} = 283,6$	1,75	-3,7
5	H	OLIGO	19M.	12	106±54	69,242 317,252 312,331 325,275 113,235 210,284 228 $\bar{x} = 245,6$	1,53	38,3
10	H	POLI.	6 M.	17	74±20	546(3*) 187,251 269,220 $\bar{x} = 231,7$	2,46	+1,6
11	V	OLIGO	12M.	15	74±20	244,198 303,142 251,246 276,291 330,231 $\bar{x} = 251,2$	2,67	+6,8

(SIGUE TABLA...)

(\*) T.EVOL: Periodo de tiempo en estado asintomático, expresado en meses.

(2\*) Cifra excluida por coincidir con bacteriuria.

(3\*) " " " " " " " " la menstruación de la paciente.

**TABLA XXII:** (Continuación)

CASO	S	FORMA CLIN.	T. DE EVOL.	EDAD años	NP ( $\bar{x} \pm 2SD$ )	VALORES DE NP	INC DE NP	INC. NP (%)
13	V	OLIGO	30M.	12	106±54	229,250 207,276 213,321 216,237 311,315 325,166 607(*) $\bar{x}=255,5$	1,59	39,9
14	H	OLIGO	12M.	4	308±162	425,366 $\bar{x}=395,5$	0	0
15	H	POLI.	8 M.	10	112±50	222,151 387 $\bar{x}=253,3$	1,56	39
16	V	POLI.	32M.	18	74±20	173,263 221,164 107,160 252,236 228 $\bar{x}=200,4$	2,13	53,3
17	V	OLIGO	17M.	12	106±54	239,236 336,216 252,364 284,252 306,114 $\bar{x}=259,9$	1,62	40,6

<b>MEDIA DE INCREMENTO DE NEOPTERINA</b>	1,52	38,11%
--	------	--------

(\*) Cifra excluida por coincidir con proceso de gastroenteritis aguda.

**4.5.F.- PACIENTES CON CLINICA NEGATIVA E INCREMENTOS DE LOS VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA XXIII**

CASO	S	FORMA CLIN.	EDAD años	NP $\bar{x} \pm 2SD$	VALORES DE NP	INC. DE NP	INC. NP (%)
8	V	OLIGO	12	106±54	243,272 $\bar{x} = 257,5$	1,6	40,2
9	V	OLIGO	16	74±20	179,129 $\bar{x} = 154$	1,6	40,2
10	H	POLI.	17	74±20	270,284 333 $\bar{x} = 295,6$	3,14	76,5
11	V	OLIGO	15	74±20	174	1,85	46,2
12	V	OLIGO	7	180±120	215	0	0

<b>MEDIA DE INCREMENTOS DE VALORES DE NEOPTERINA</b>	1,63	40,7 %
--	------	--------

#### **4.5.G.- INCREMENTO DE VALORES DE NEOPTERINA EN PACIENTES CON IMPORTANTES SECUELAS**

\* Incluimos en este apartado a dos pacientes cuya evolución muestra un carácter progresivo de la enfermedad, manifestado por rigidez importante de las articulaciones afectas, con marcada impotencia funcional.

\* Ambos pertenecen a la forma clínica **POLIARTICULAR**; tienen edades similares (16 y 17 años), con sexos diferentes, y un periodo de evolución de la enfermedad entre 9 y 11 años.

\* Entre las manifestaciones clínicas destaca la baja incidencia de signos inflamatorios y dolor, y la constante aparición de secuelas clínicas como retraso del crecimiento, rigidez articular, con impotencia funcional y deformación de varias articulaciones afectas.

\* En cuanto a los resultados bioquímicos obtenidos en estos pacientes: en uno de ellos se obtuvo incremento de PCR en tres de los cuatro controles realizados, y en el otro alteraciones del complemento y descenso de IgA en dos de los

tres controles bioquímicos realizados, siendo en ambos casos y en todo momento normal la VSG y negativo el FR.

**TABLA XXIV:** Incremento de NP en pacientes con secuelas importantes.

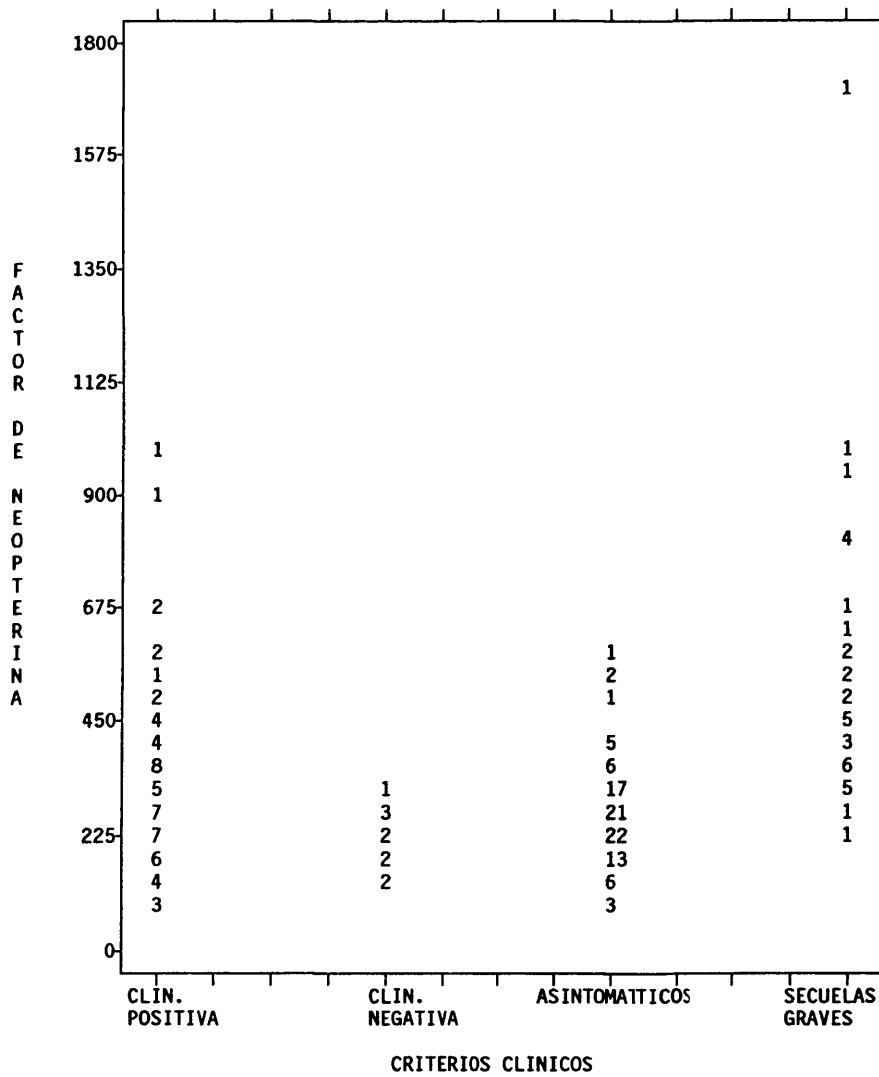
CASO	S	FORMA CLIN.	EDAD años	NP $\bar{x} \pm 2SD$	VALORES DE NP	INCR DE NP.	INCR. NP %
2	V	POLI.	17	74±20	236,522 456,338 382,442 618,417 569,413 335,687 956,816 802,313 505,397 795,1003 795 $\bar{x} = 561,7$	5,97	149,7
6	H	POLI.	16	74±20	470,338 309,344 362,446 481,533 332,288 446,360 596,313 1722(*) $\bar{x} = 401,2$	4,26	106,7
<b>MEDIA DE INCREMENTO DE NEOPTERINA</b>					5,11	128,05%	

(\*) Cifra excluida por coincidir con proceso infeccioso.

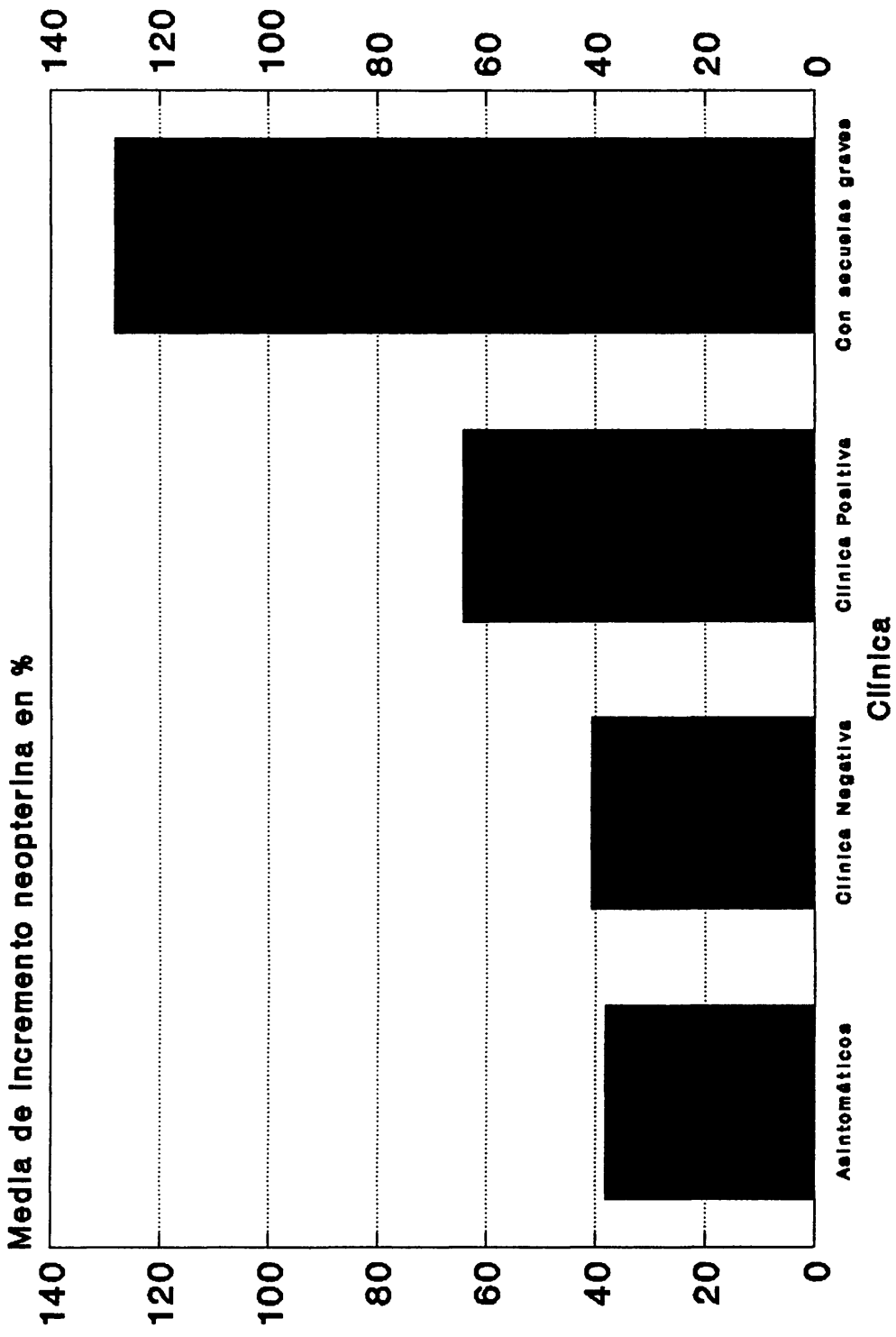
**4.5.H.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LAS MANIFESTACIONES CLINICAS: TABLA XXV**

MANIFESTACIONES CLINICAS	$\bar{x}$ DE NP	SD
CLINICA POSITIVA	344,535	180,447
CLINICA NEGATIVA	233,222	64,350
ASINTOMATICA	255,51	80,023
SECUELAS GRAVES	497,571	198,055
POBLACION TOTAL	323,845	166,437

**GRAFICO II**



# VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA CLINICA



**4.5.1.- DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN LOS VALORES DE NP, SEGUN LAS MANIFESTACIONES CLINICAS**

(ANALISIS DE LA VARIANZA. Ver anexo)

**TABLA XXVI**

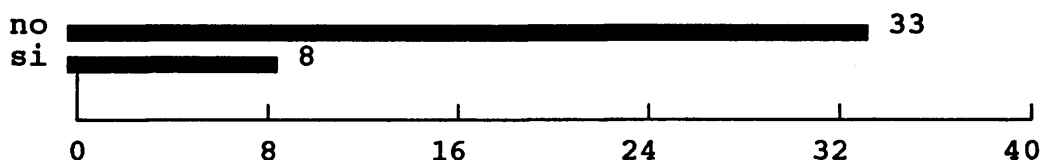
	<b>CLINICA POSITIVA</b>	<b>CLINICA NEGATIVA</b>	<b>ASINTOMATICA</b>
<b>CLINICA POSITIVA</b>	/	NO ( $p > 0,05$ )	SI ( $p < 0,05$ )
<b>SECUELAS GRAVES</b>	SI ( $p < 0,05$ )	SI ( $p < 0,05$ )	SI ( $p < 0,05$ )

## **4.5.J.- ESTUDIO BIOQUIMICO: RELACION CON LOS VALORES DE NEOPTERINA**

### **PROTEINA C REACTIVA**

**TABLA XXVII:** Episodios con realización de PCR.

<b>PCR ALTERADA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>NO</b>	33	80,5
<b>SI</b>	8	19,5
<b>TOTALES</b>	41	100%



**TABLA XXVIII:** Valores de NP vs PCR

<b>PCR</b>	<b><math>\bar{x}</math> DE NP(*)</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
<b>NORMAL</b>	278,212	127,003	33
<b>ALTERADA</b>	428	217,771	8

(\*) Media de los valores de NP de los 41 episodios con realización de PCR

**TABLA XXIX:** Diferencias estadísticamente significativas entre PCR y NP. (ANALISIS DE LA COVARIANZA)(\*) . Ver anexo.

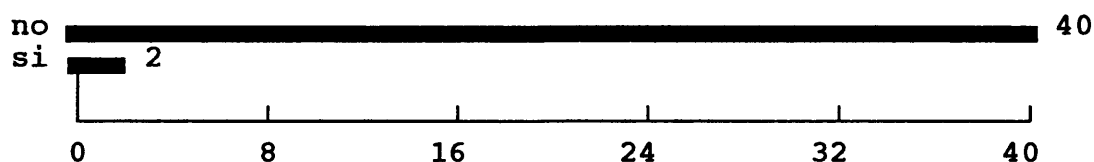
<b>MAGNITUD DE LA DIFERENCIA</b>	<b>PROBABILIDAD ESTADISTICA</b>
146,79	p=0.016 (p<0.05) <b>SI DIF. ESTAD. SIGNIFICAT.</b>

(\*) Se comparan las medias de neopterina obtenidas en pacientes con PCR normal y elevada, eliminando la influencia del factor edad del paciente.

## VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG)

**TABLA XXX:** Episodios con realización de VSG.

V.S.G.	N	%
<b>NORMAL</b>	40	95,2
<b>ELEVADA</b>	2	4,8
<b>TOTALES</b>	42	100



**TABLA XXXI:** Valores de VSG vs valores de NP

V.S.G	$\bar{x}$ DE NP	SD	N
	313,658	155,247	42
<b>NORMAL</b>	310,075	155,497	40
<b>ELEVADA</b>	457	0	2

**TABLA XXXII:** Diferencias estadísticamente significativas entre VSG y NP

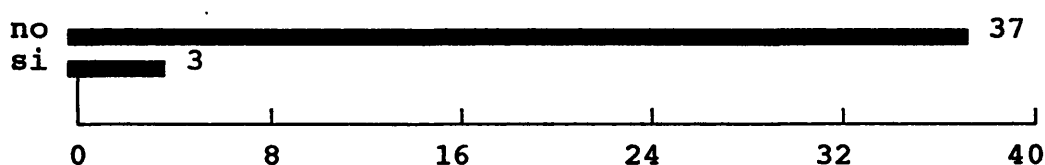
COCIENTE DE VARIANZAS	MAGNITUD DE LA DIFERENCIA	PROBABILIDAD ESTADISTICA
/(*)	146,93	NO ANALISIS REALIZADO

(\*) No se aplica análisis de la varianza por el pequeño tamaño de la segunda muestra.

## FACTOR REUMATOIDE (F.R.)

**TABLA XXXIII:** Episodios con realización de F.R.

F. R.	N	%
<b>NEGATIVO</b>	37	92,5
<b>POSITIVO</b>	3	7,5
<b>TOTALES</b>	40	100



**TABLA XXXIV:** Valores de F.R. vs NP.

F.R.	$\bar{x}$ DE NP	SD	N
	307,325	156,663	40
<b>NEGATIVO</b>	302,432	147,491	37
<b>POSITIVO</b>	367,666	284,823	3

(\*) El factor edad no se tiene presente en este análisis, al igual que en los siguientes, al comprobarse en el análisis de la covarianza realizado en la tabla XXXII, que no influye en los resultados, y tratarse del mismo grupo de pacientes.

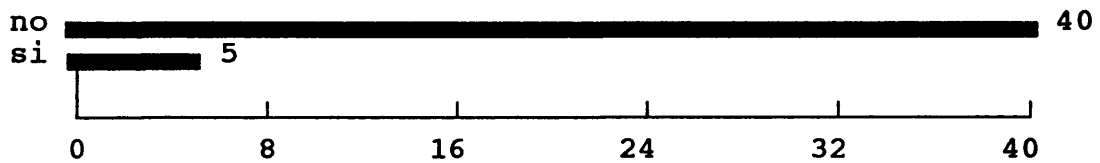
**TABLA XXXV:** Diferencias estadísticamente significativas entre F.R. y NP. Ver anexo.

COCIENTE DE VARIANZAS	MAGNITUD DE LA DIFERENCIA	PROBABILIDAD ESTADISTICA
3,73	65,23	p=0,49 (p>0,05) NO DIF. EST. SIG.

## COMPLEMENTO

**TABLA XXXVI:** Episodios con realización de complemento.

COMPLEMENTO	N	%
<b>NORMAL</b>	40	88,9
<b>ALTERADO</b>	5	11,1
<b>TOTALES</b>	45	100



**TABLA XXXVII:** Valores de NP vs Complemento

COMPLEMENTO	$\bar{x}$ DE NP	SD	N
	314,75	158,062	45
<b>NORMAL</b>	310,512	160,149	40
<b>ALTERADO</b>	347,8	152,907	5

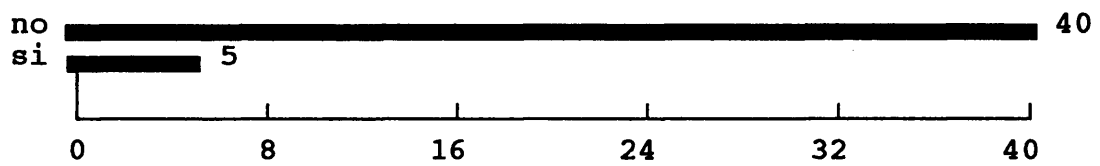
**TABLA XXXVIII:** Diferencias estadísticamente significativas entre NP y complemento

COCIENTE DE VARIANZAS	MAGNITUD DE LA DIFERENCIA	PROBABILIDAD ESTADISTICA
1,10	37,39	p=0,625 (p>0,05) NO DIF. EST. SIG.

## INMUNOGLOBULINAS (I.G.)

**TABLA XXXIX:** Episodios con realización de Ig.

INMUNOGLOBULINAS	N	%
NORMALES	40	88,9
ALTERADAS	5	11,1
TOTALES	45	100



**TABLA XL:** Valores de Ig. vs valores de NP.

INMUNOGLOBULINAS	$\bar{x}$ DE NP	SD	N
	314,75	158,062	45
NORMALES	307,923	160,018	40
ALTERADAS	368	146,018	5

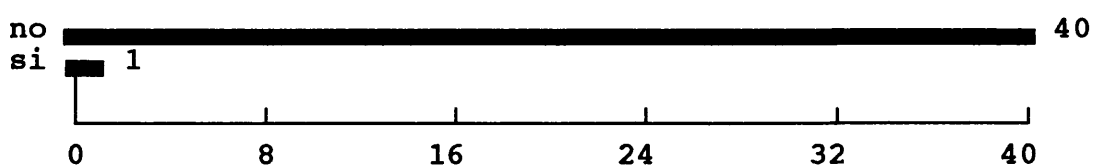
**TABLA XLI:** Diferencias estadísticamente significativas entre valores de Ig y NP.

COCIENTE DE VARIANZAS	MAGNITUD DE LA DIFERENCIA	PROBABILIDAD ESTADÍSTICA
1,20	60,08	p=0,43 (p>0,05) NO DIF. EST. SIG.

## ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (A.N.A.)

**TABLA XLII:** Episodios con realización de A.N.A.

A.N.A.	N	%
<b>NORMALES</b>	40	97,6
<b>ALTERADOS</b>	1	2,4
<b>TOTALES</b>	41	100



**TABLA XLIII:** Valores de A.N.A. vs valores de NP.

A.N.A	$\bar{x}$ DE NP	SD	N
	316,45	163,57	41
<b>NORMALES</b>	318,923	164,949	40
<b>ALTERADOS</b>	220	0	1

**TABLA XLIV:** Diferencias estadísticamente significativas entre A.N.A. y NP.

COCIENTE DE VARIANZAS	AMPLITUD DE LA DIFERENCIA	PROBABILIDAD ESTADISTICA
/(*)	98,92	NO ANALISIS REALIZADO

(\*) No se realiza análisis de la varianza debido al pequeño tamaño de la muestra.

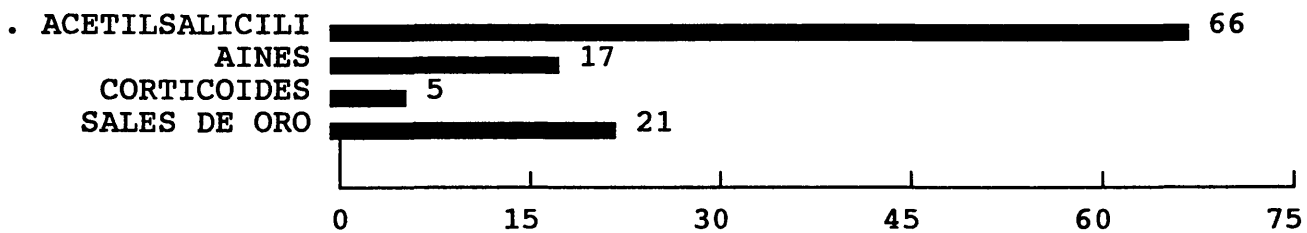
## **4.6.- TRATAMIENTO**

### **4.6.A.- DETERMINACIONES SEGUN EL TIPO DE TRATAMIENTO**

**TABLA XLV**

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>N</b>	<b>%(*)</b>
<b>AC. ACETIL-SALIC.</b>	66	60,6
<b>OTROS AINES</b>	17	15,6
<b>CORTICOIDES</b>	5	4,6
<b>SALES DE ORO</b>	21	19,3
<b>TOTALES</b>	107	100

(\*) Porcentaje realizado sobre los 107 episodios tratados (49,5% del total: 213 determinaciones)



#### **4.6.B.- TRATAMIENTO SEGUN LA FORMA CLINICA DE LA ENFERMEDAD**

**TABLA XLVI:** Tratamientos seguidos por los pacientes según la forma clínica de la A.C.J.

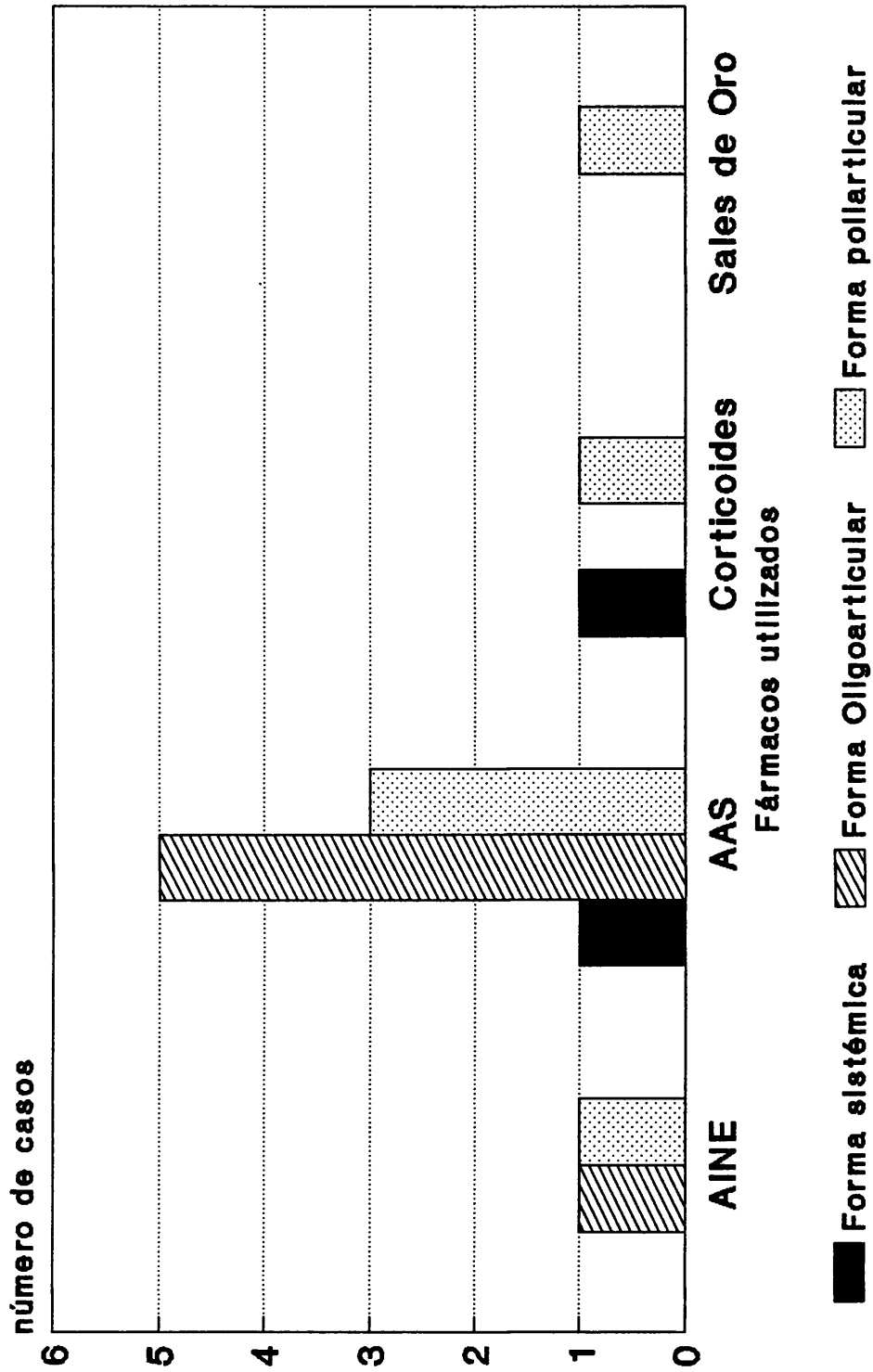
<b>F.CLINICA</b>	<b>AINEs</b>	<b>A.A.S</b>	<b>CORTICOIDE</b>	<b>SALES DE AU</b>
<b>SISTEMICA</b>	0 0%	1 7,1%	1 7,1%	0 0%
<b>OLIGOART.</b>	1 7,1%	5 25,7%	0 0%	0 0%
<b>POLIART.</b>	1 7,1%	3 21,4%	1 7,1%	1 7,1%
<b>TOTALES</b>	2 14,2%	9 64,2%	2 14,2%	1 7,1%

#### **4.6.C.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL TIPO DE TRATAMIENTO**

**TABLA XLVII**

<b>TRATAMIENTO</b>	<b><math>\bar{x}</math> DE NP</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
	349,858	193,553	107
<b>AC.ACETIL-SALIC.</b>	292,915	145,204	66
<b>AINES</b>	289,8	125,306	17
<b>CORTICOIDES</b>	302,5	97,926	5
<b>SALES DE ORO</b>	561,761	223,89	21

# TRATAMIENTOS SEGUN FORMA CLINICA







**TABLA XLIX:** Valores de neopterinina en pacientes tratados con otros AINEs

CASO	EDAD años	NP $\bar{x} \pm 2SD$	VALORES DE NP CON TTO.	VALORES DE NP. SIN TTO.	INCR. DE NP.	INCR NP %
2	17	74±20	236,522 456,338 382,442 618,417 569,413 335,687 956,816 802,313 505,397 795,795 1003 $\bar{x} = 561,75$	(2*)	(*)5,97	149,4
II	15	74±20	247,154 232,198 251,174 660,269 457,345 244,303 246,276 291 $\bar{x} = 289,8$	142,231 330 $\bar{x} = 234,3$	(*)3,08	77,07
					(#)2,49	62,32

(2\*) Estuvo en tratamiento con AINEs asociados a Sales de Oro durante todo el seguimiento.

(\*) Valores del incremento de Np en episodios con tratamiento.

(#) Valores del incremento de Np en episodios sin tratamiento.

**TABLA L:** Valores de neopterinina en pacientes tratados con corticoides.

CASO	EDAD años	NP $\bar{x} \pm 2SD$	VALORES DE NP CON TTO	VALORES DE NP SIN TTO	INCR DE NP.	INCR. NP %
3	7	180 $\pm$ 120	425,307 $\bar{x} = 366$	293,271 267,410 199,215 224,313 402,365 193. $\bar{x} = 286,5$	(*)1,22          (#)0	30,5          0
7	12	106 $\pm$ 54	290,187 $\bar{x} = 238,5$	(2*)	(*)1,49          (#) /	37,26          /

(2\*) El paciente estuvo durante todo el seguimiento en tratamiento con AAS, asociado o no con corticoterapia.

(\*) Valores del incremento de NP en episodios con tratamiento.

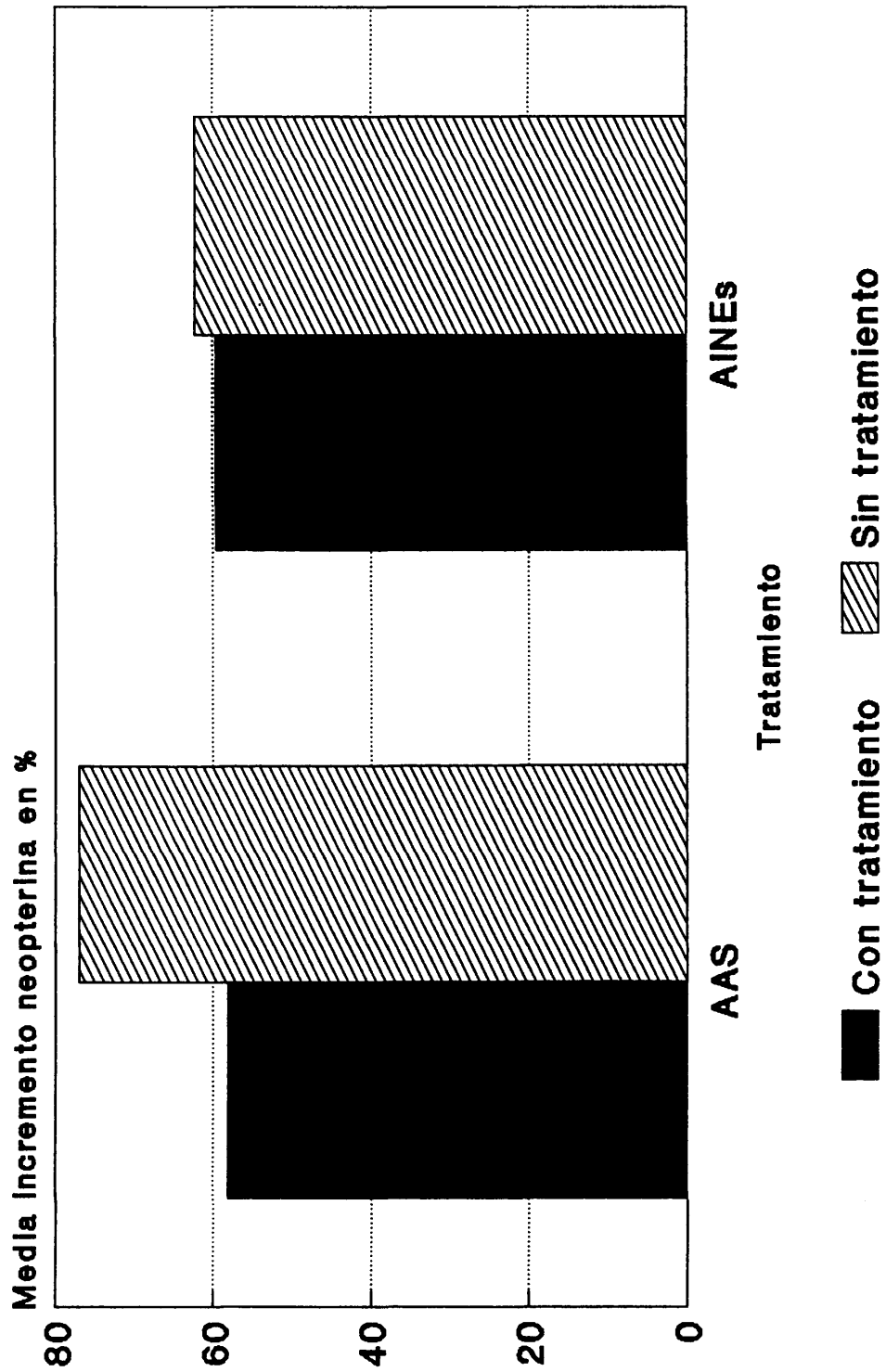
(/) Valores del incremento de NP en episodios sin tratamiento.

**TABLA LI:** Valores de neopterinina en pacientes tratados con Sales de Oro.

\* Existe un sólo caso, correspondiendo a un paciente que estuvo durante todo el seguimiento tratado con otros AINEs asociado a Sales de Au.

<b>MEDIA DE VALORES DE NP DURANTE EL TTO</b>	<b>VALORES DE NP SEGUN EDAD DEL PACIENTE (<math>\bar{x} \pm 2SD</math>)</b>	<b>INCREMENTO DEL VALOR DE NP.</b>	<b>INCREMENTO DEL VALOR DE NP. EN %</b>
$\bar{x} = 561,75$	$74 \pm 20$	5,97	149,4

# VALORES NEOPTERINA SEGUN TRATAMIENTO



**TABLA LII:** Diferencias estadísticamente significativas del F.N según el tipo de tratamiento ( $p < 0,05$ ). Análisis de la varianza (Ver anexo).

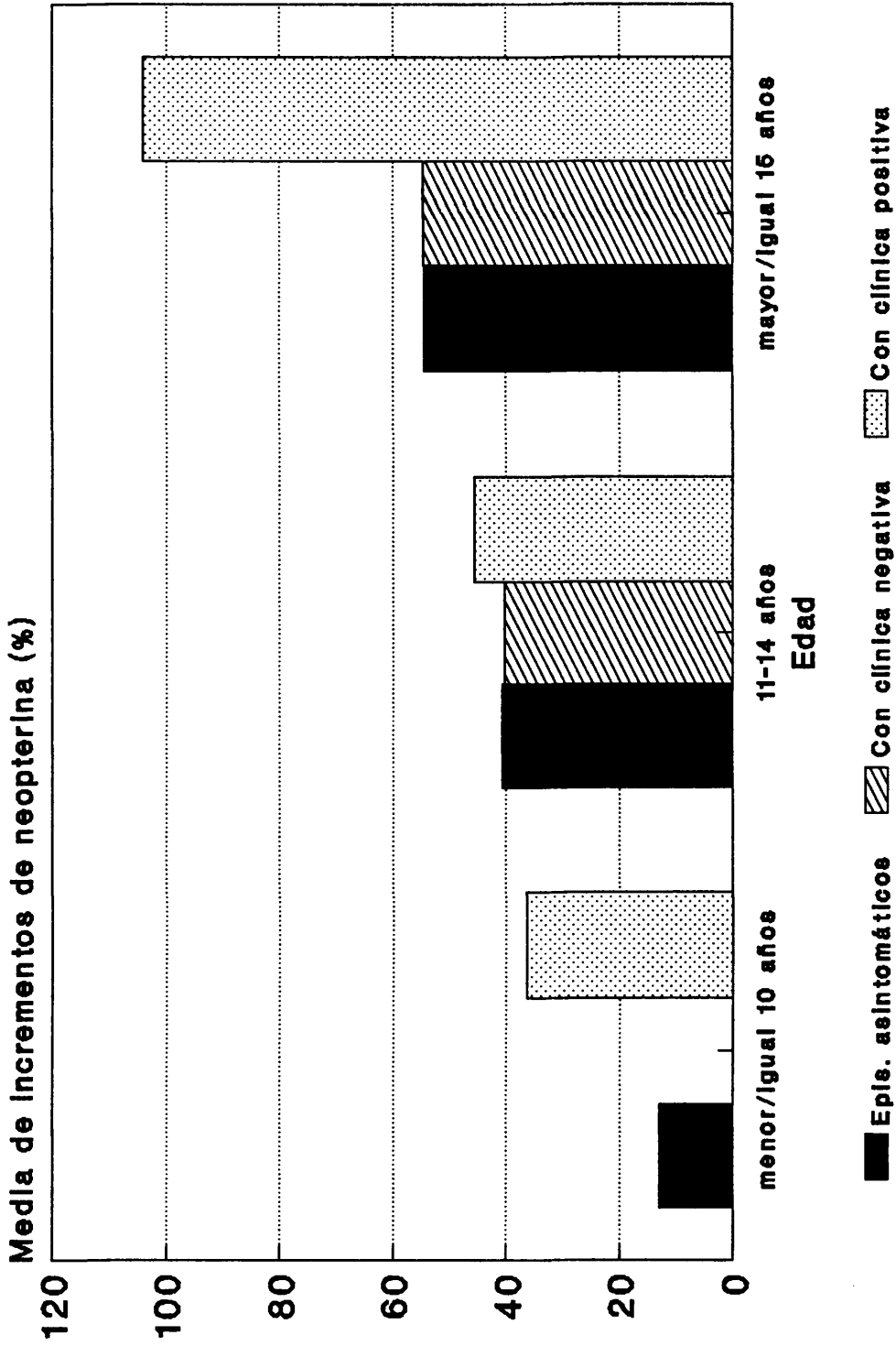
TRATAMIENTO	$\bar{x}$ DE NP	DIF. EST. SIG.		
		A.A.S.	AINES	CORTIC.
A.A.S	292,915	/	NO	NO
AINES	289,8	NO	/	NO
CORTICOIDES	302,5	NO	NO	/
SALES DE AU	561,761	SI	SI	SI

## **4.7.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA EDAD Y CLINICA**

**TABLA LIII:** Valores del incremento de Np (expresados en %) segun las distintas edades.

<b>EDAD</b>	<b>PERIODOS ASINTOMATICOS</b>	<b>PERIODOS CON CLIN NEGATIVA</b>	<b>PERIODOS CON CLIN POSITIVA</b>
<b>≤ 10 AÑOS</b>	0 , 39 0	0	35'5 , 37'4
<b>MEDIA</b>	<b>13%</b>	<b>0%</b>	<b>36'45%</b>
<b>11-14 AÑOS</b>	43'7, 39'9 38'3, 40'6	40'2	48'9, 39'8 48'3
<b>MEDIA</b>	<b>40'62%</b>	<b>40'2%</b>	<b>45'66%</b>
<b>≥15 AÑOS</b>	53'3, 61'6 36'1, 66'8	40'9, 46'2 76'6	149'4, 94 106'7, 126 59'1, 89'8
<b>MEDIA</b>	<b>54'45%</b>	<b>54'56%</b>	<b>104'16%</b>

# VALORES NEOPTERINA SEGUN EDAD



**TABLA LIV:**

Diferencias estadísticamente significativas del F.N. según la edad, con respecto a niños normales (control). Test de Student.

ESTIMACION DE NEOPTERINA EN NIÑOS CON A.R.J.			DIFER. SIGNIF. CON NIÑOS CONTROLES	
EDAD años	$\bar{x}$ de NP	SD	PROBAB. ESTAD.	DIF. EST. SIG.
7	349,869	248,095	p=0,0033  p < 0,01	SI
	LIM.SPR. 457,16	LIM.SPR. 350,859		
	LIM.INFR. 242,578	LIM.INFR. 191,825		
10-11	290,764	114,221	p=0,00001  p < 0,001	SI
	LIM.SPR. 349,494	LIM.SPR. 173,808		
	LIM.INFR. 232,034	LIM.INFR. 85,136		
12	269,725	123,842	p=0,00000  p < 0,001	SI
	LIM.SPR. 301,176	LIM.SPR. 151,315		
	LIM.INFR. 238,274	LIM.INFR. 105,547		
≥12	368,889	234,639	p=0,00000  p < 0,001	SI
	LIM.SPR. 413,479	LIM.SPR. 271,472		
	LIM.INFR. 324,3	LIM.INFR. 207,453		

## **4.8.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA FORMA CLINICA**

**TABLA LV:** Media de los valores de Np según las formas clínicas de la A.C.J.

<b>FORMA CLINICA</b>	<b><math>\bar{x}</math> DE NP</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
	323,845	166,437	213
<b>F.SISTEMICA</b>	304	76,974	17
<b>F. OLIGOART.</b>	282,5	130,444	119
<b>F. POLIART.</b>	390,929	204,684	77

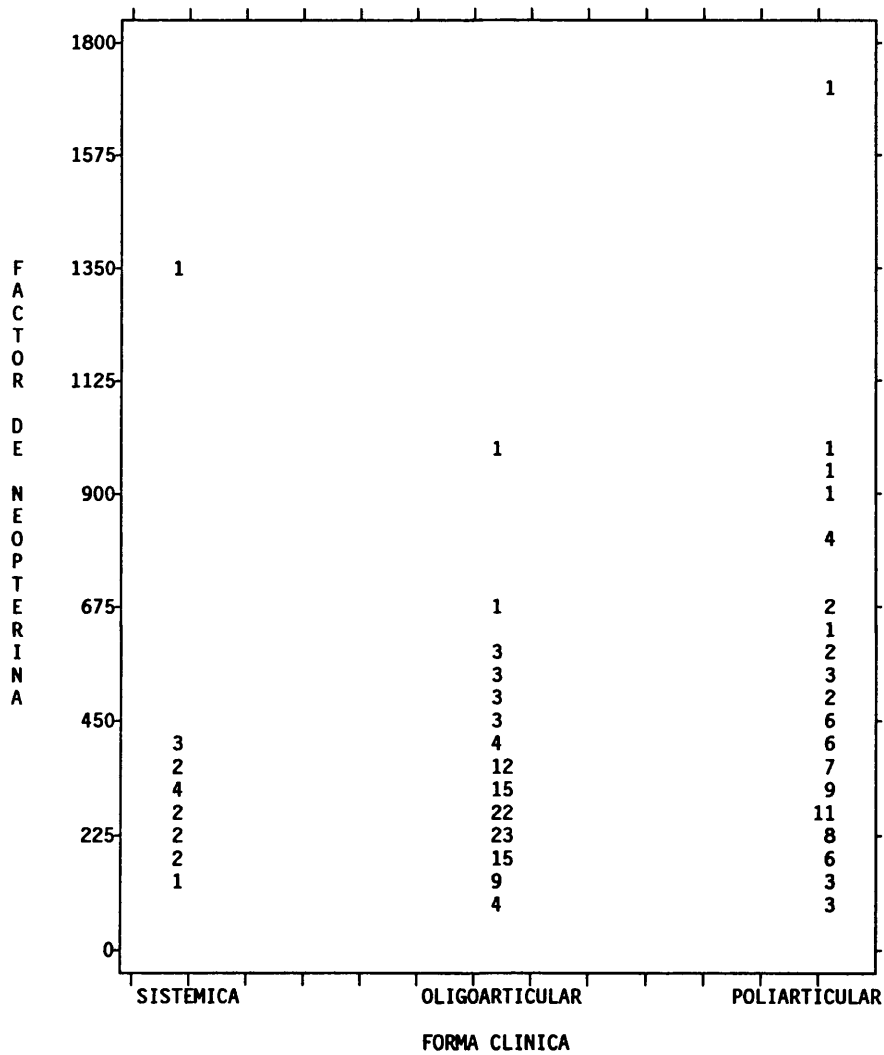
**TABLA LVI:** Valores del incremento de Np (expresado en %) según las formas clínicas de la A.C.J.

<b>FORMA CLINICA</b>	<b>PERIODOS ASINTOMATICOS</b>	<b>PERIODOS CON CLINICA NEGATIVA</b>	<b>PERIODOS CON CLINICA POSITIVA</b>
<b>F. SISTEMICA</b>	0%	<b>NINGUN CASO</b>	35,5%
<b>F. OLIGOART.</b>	36'1, 39'9 43'7, 0 38'3, 40'6 66'8	40'2, 46'2 40'9, 0	37'4, 94 89'8, 39'8 48'3, 59'1
<b>MEDIA</b>	<b>37'9%</b>	<b>31'8%</b>	<b>61'4%</b>
<b>F. POLIART.</b>	53'3, 61'6 39	76'6	48'9, 149'4 126, 106'7
<b>MEDIA</b>	<b>51'3%</b>	<b>76'6%</b>	<b>107'75%</b>

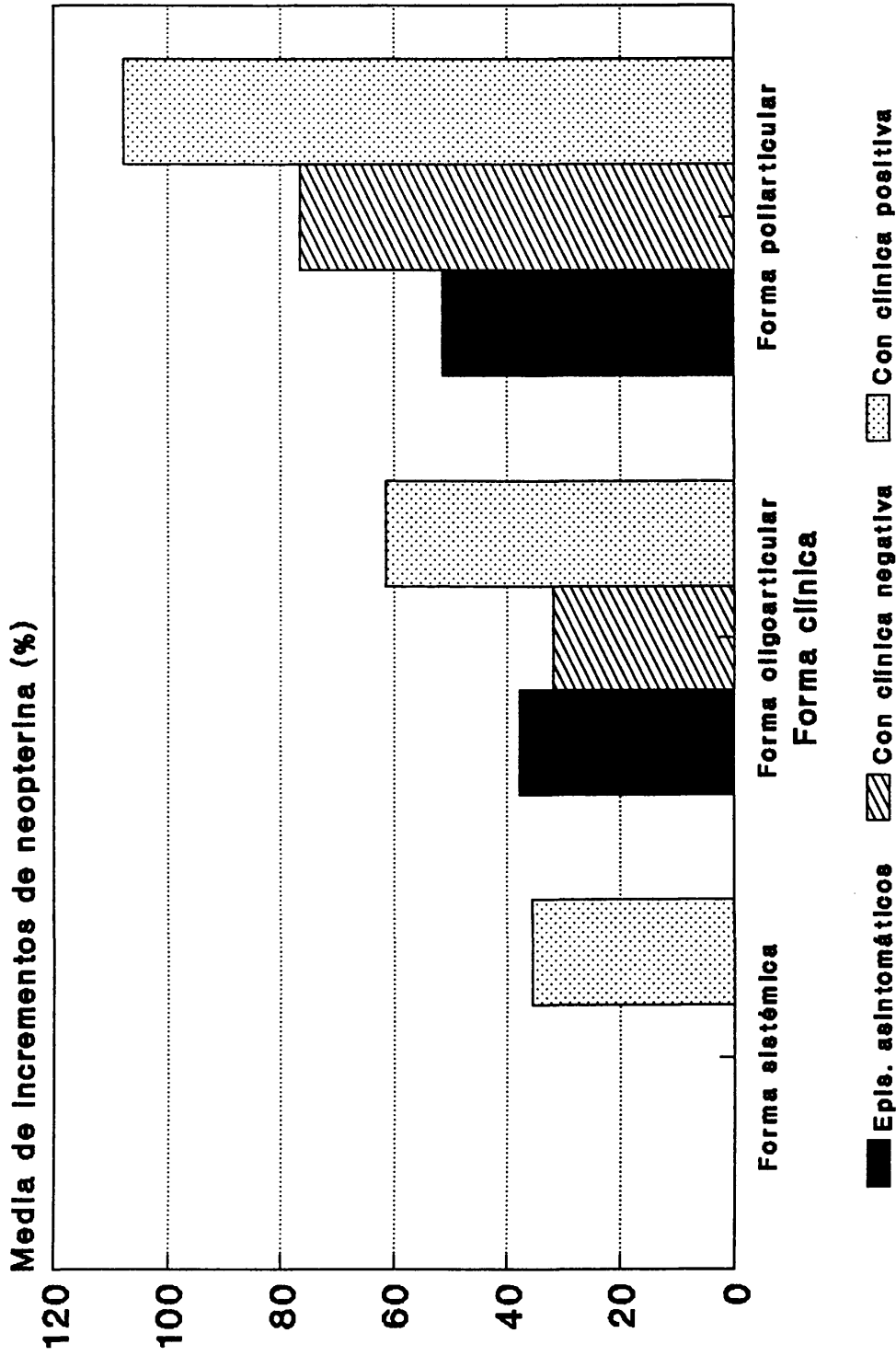
**TABLA LVII:** Diferencias estadísticamente significativas según la forma clínica de A.C.J. ( $p < 0,05$ ). Análisis de la varianza.

FORMA CLINICA	DIF. ESTAD. SIG.		
	F.SIST.	F.POLIART.	F.OLIGO.
F. SISTEMICA	/	NO	NO
F. POLIARTICULAR	NO	/	SI
F. OLIGOARTICULAR	NO	SI	/

**GRAFICO 16:** Valores de NP según la forma clínica



# VALORES NEOPTERINA SEGUN FORMA CLINICA

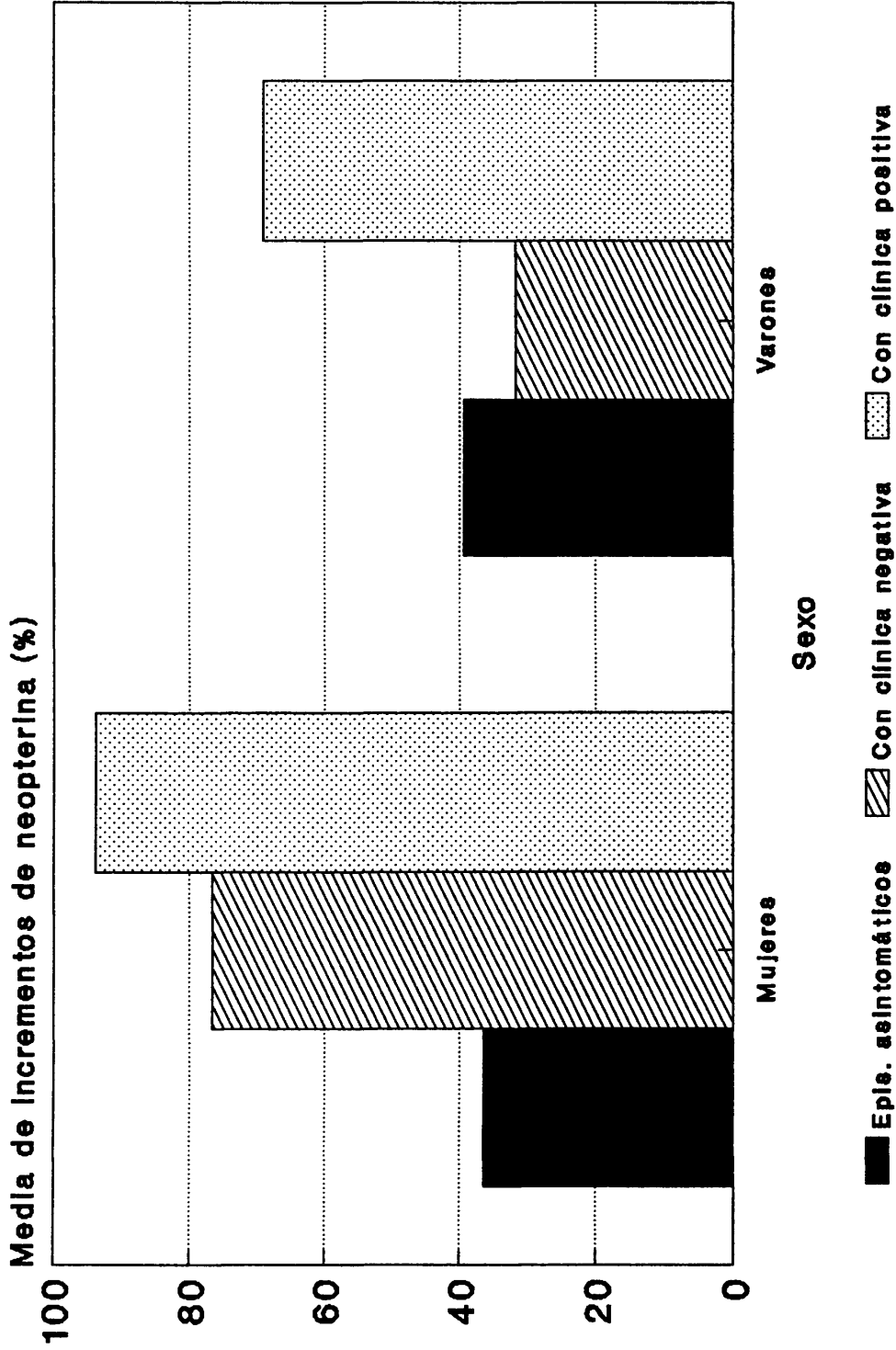


## **4.9.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL SEXO**

**TABLA LVIII:** Valores de Np (expresados en % ) según el sexo.

<b>SEXO</b>	<b>PERIODOS ASINTOMATICOS</b>	<b>PERIODOS CON CLINICA NEGATIVA</b>	<b>PERIODOS CON CLINICA POSITIVA</b>
<b>MUJER</b>	39, 0 43'7, 61'6 38'3	76'6	48'9, 126 106'7
<b>MEDIA DE NP</b>	<b>36'52%</b>	<b>76'6%</b>	<b>93'86%</b>
<b>VARON</b>	36'1, 39'9 0, 53'3 66'8, 40'6	40'2, 46'2 40'9, 0	59'1, 89'8 35'5, 37'4 48'3, 39'8 94
<b>MEDIA DE NP</b>	<b>39'45%</b>	<b>31'8%</b>	<b>69'2%</b>

# VALORES NEOPTERINA SEGUN SEXO



**TABLA LIX:** Diferencias estadísticamente significativas según el sexo.

<b>SEXO</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA DE NP</b>	<b>SD</b>
<b>HOMBRES</b>	125	327,992	182,289
<b>MUJERES</b>	68	318,117	134,108

<b>COCIENTE DE VARIANZAS</b>	<b>MAGNITUD DE LA DIFERENCIA</b>	<b>PROBABILIDAD ESTADISTICA</b>
1,85	9,875	p=0,695 (p>0.05) NO DIF.SIG.

## **4.10.-CASUISTICA**

## CASO I

PACIENTE:	J. R. A.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	10 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	9 AÑOS
EDAD ACTUAL: (*)	16 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	7 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	8
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	8
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

### a.- Clínica

* Dolor	2
* Tumefacción-Calor-Rubor	4
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia funcional	0

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA 4

### b.- Bioquímica

* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/o Ig )	0

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO: 2

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA: 0

c.- Clínica y bioquímica: 0

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	4
* Bioquímica	0
* Clínica y bioquímica	0

TRATAMIENTO: AAS DURANTE 7 MESES

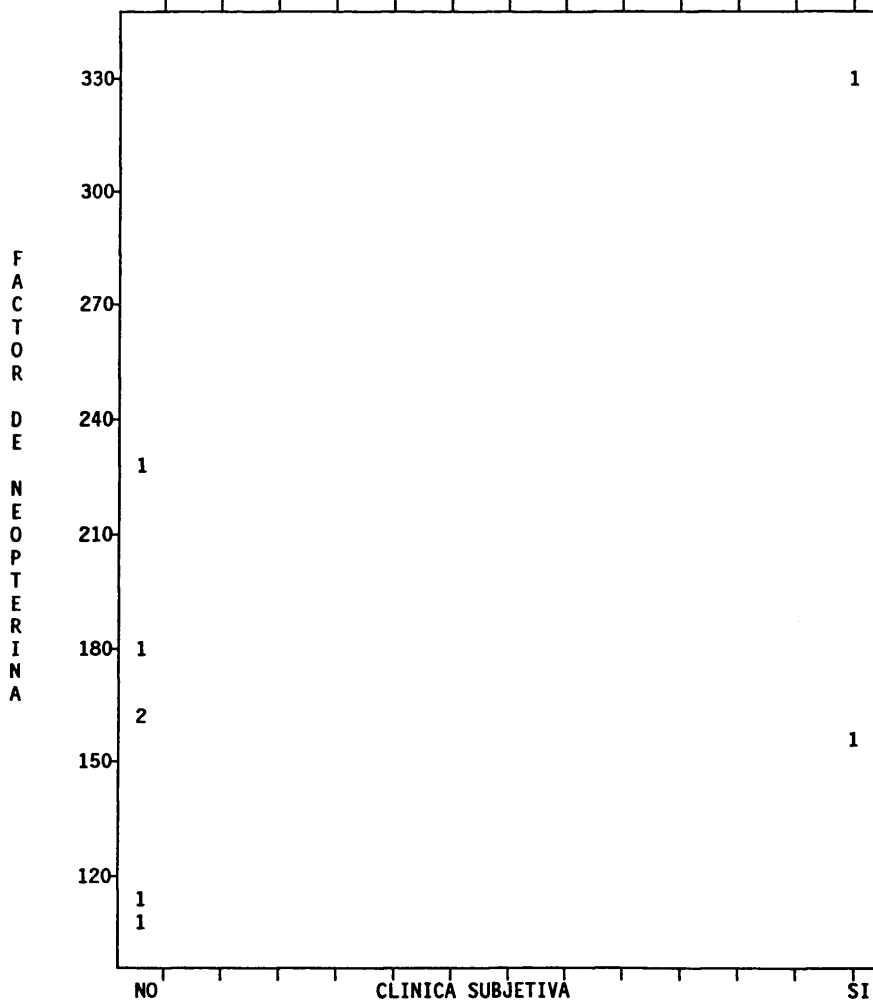
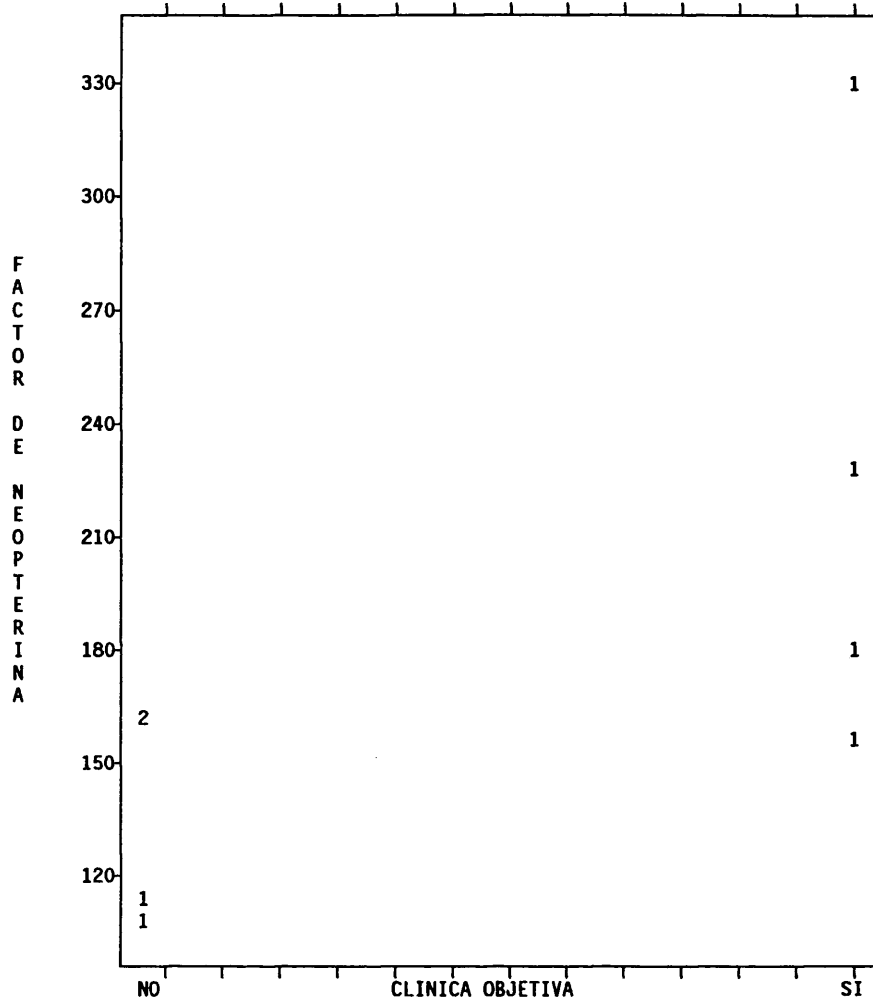
(\*) Edad al inicio del estudio.

## CASO I: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LX**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA		CLINICA SUBJETIVA	
	SI	NO	SI	NO
156,331,225, 177,114,160, 110, 160				
$\bar{x}$ DE NP 179,125	$\bar{x}$ DE NP 222,25	$\bar{x}$ DE NP 136	$\bar{x}$ DE NP 243,5	$\bar{x}$ DE NP 157,666
SD 71,174	SD 78.04	SD 27,76	SD 123,743	SD 42,655
Nº DE EPISODIOS 8	Nº DE EPISODIOS 4	Nº DE EPISODIOS 4	Nº DE EPISODIOS 2	Nº DE EPISODIOS 6

**GRAFICO 19: VALORES DE NEOPTERINA CASO 1**



## CASO 2

PACIENTE:	G.C.A.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. POLIARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	2 AÑOS
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	6 AÑOS
EDAD ACTUAL:	17 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	11 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	21
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	21
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

### a.- Clínica:

* Dolor	10
* Tumefacción-Calor-Rubor	10
* Fiebre	0
* Rigidez	21
* Impotencia funcional	21

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA 21

### b.- Bioquímica:

* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	3
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig)	0

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO: 5

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA: 3

c.- Clínica y bioquímica: 3

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	21
* Bioquímica	3
* Clínica y Bioquímica	3

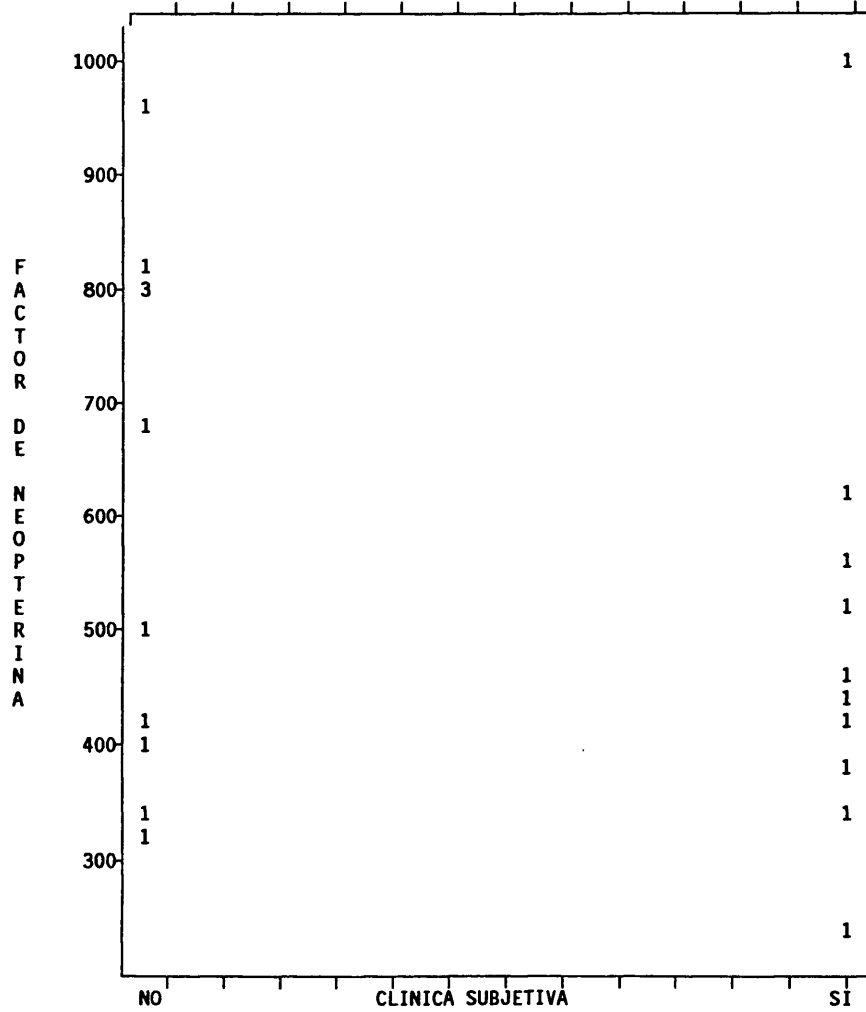
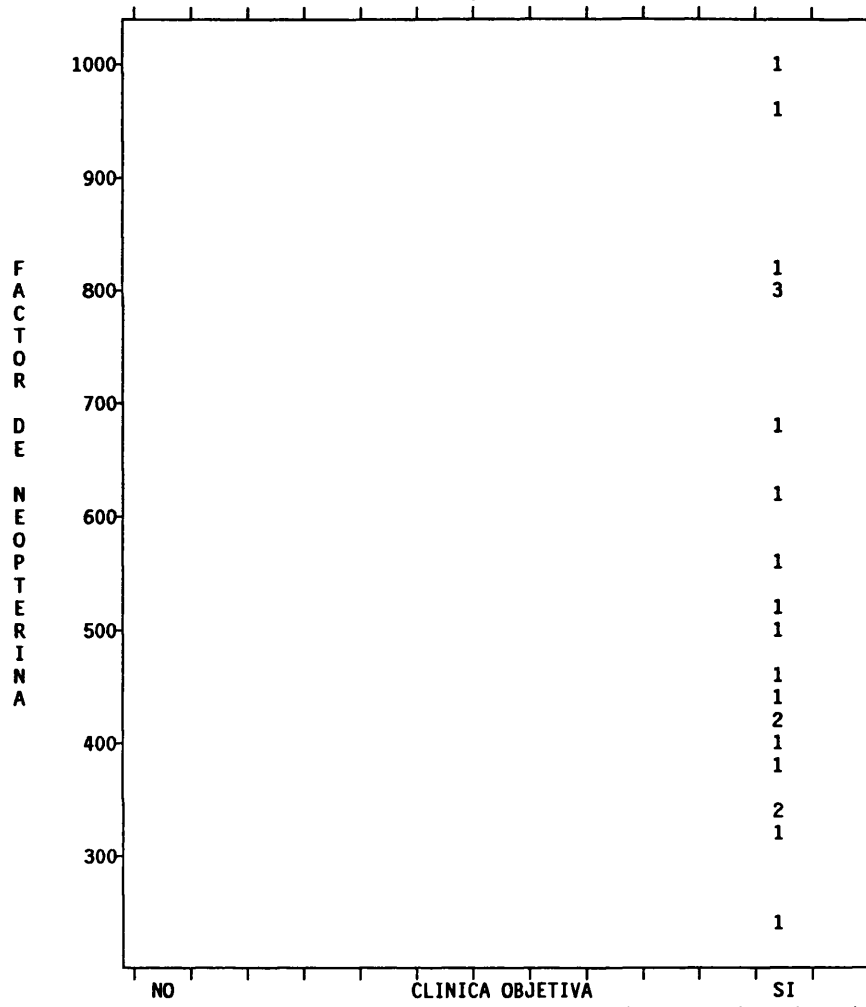
TRATAMIENTO: AINES + SALES DE ORO TODO EL SEGUIMIENTO

## CASO 2: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXI**

VALORES DE NP	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA	
236,522,456,338,382,442,618,417,569, 413,335,687,956,816,802,313,505,397, 795,795,1003	SI	SI	NO
$\bar{x}$ DE NP 561,761	$\bar{x}$ DE NP 561,761	$\bar{x}$ DE NP 498,3	$\bar{x}$ DE NP 619,454
SD 223,89	SD 223,89	SD 209,28	SD 230,531
Nº DE EPISODIOS 21	Nº DE EPISOD. 21	Nº DE EPISOD. 10	Nº DE EPISOD. 11

**GRAFICO 20: VALORES DE NEOPTERINA CASO 2**



### CASO 3

PACIENTE:	J.O.A.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. SISTEMICA- ENF. DE STILL
DURACION DEL ESTUDIO:	19 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	3 AÑOS
EDAD ACTUAL:	7 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	4 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	16
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	8
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica: (\*)

* Dolor	1
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA: 1

b.- Bioquímica:

* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	1
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/o Ig) (Elev C3)	1

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO: 3

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA: 1

c.- Clínica y bioquímica: 1

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	0
* Bioquímica	0
* Clínica y bioquímica	0

TRATAMIENTO: CORTICOTERAPIA (1 MES) AAS (6 MESES)

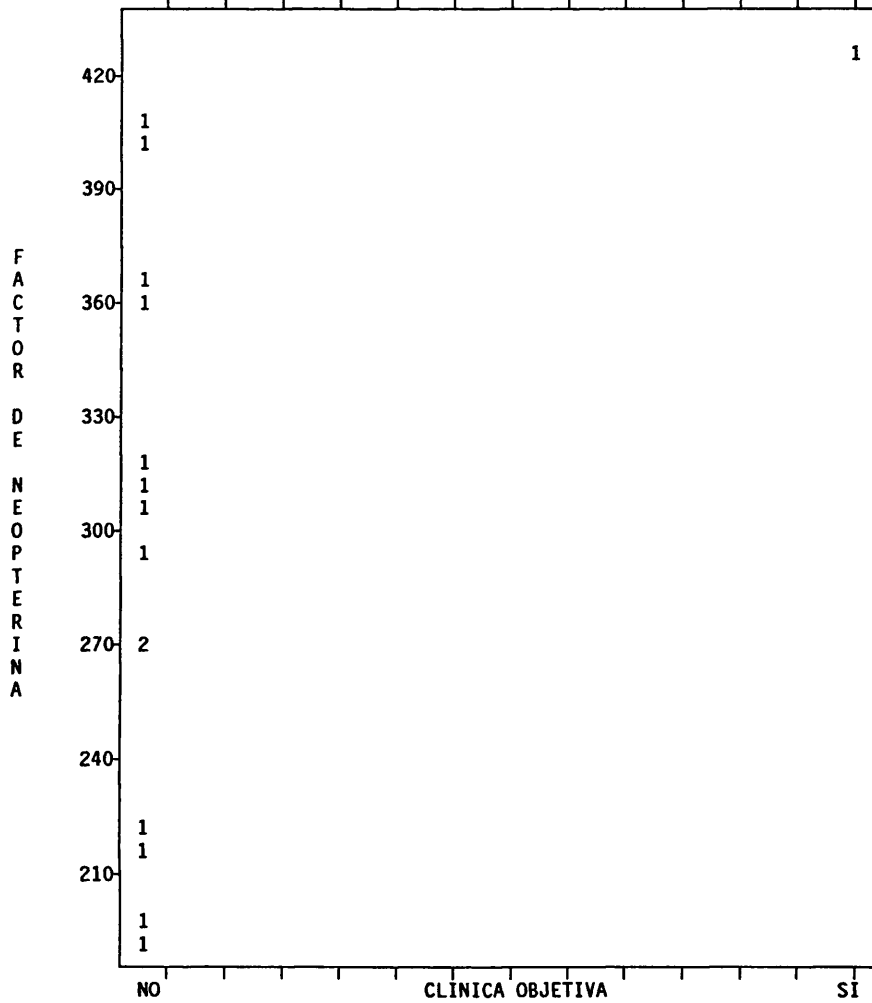
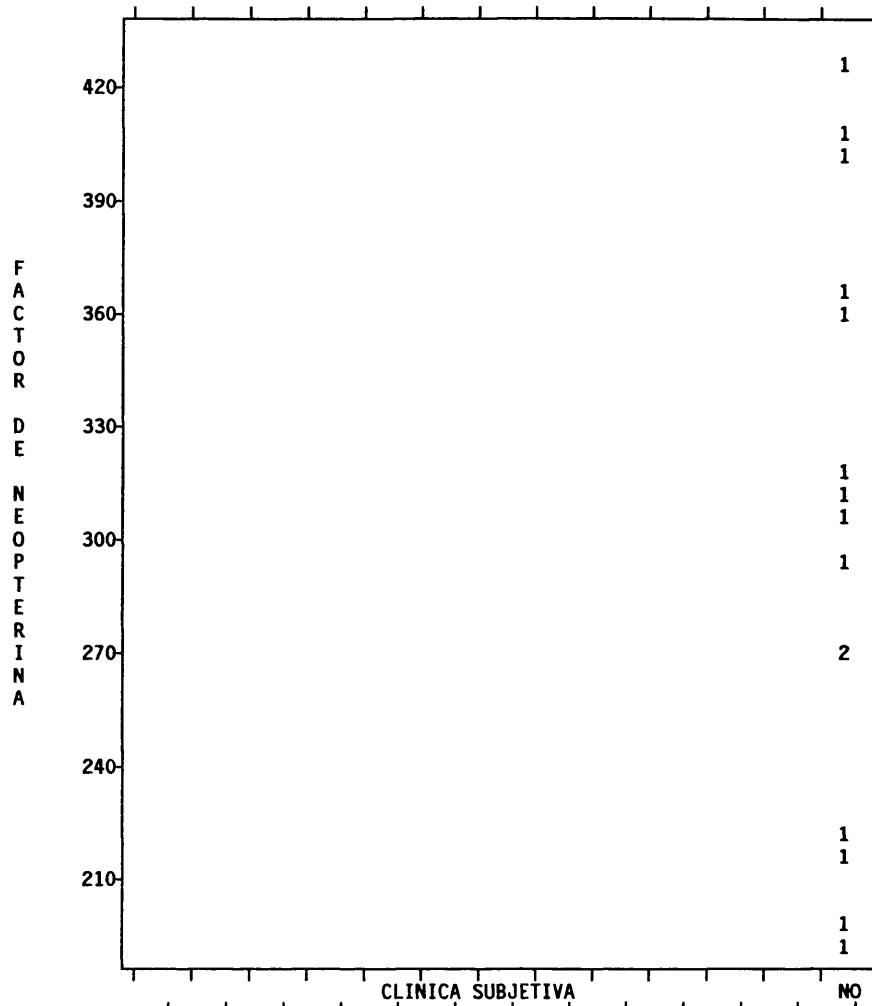
(\*) Existe un episodio catalogado como de clínica dudosa por presentar exantema y mialgia sin fiebre, diagnosticado como mialgia postesteroidea.

### **CASO 3: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXII**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA SUBJETIVA	CLINICA OBJETIVA	
426,307,359,316,293, 271,267,410,199,224, 313,402,365,193,215.	NO	SI	NO
$\bar{x}$ DE NP 304	$\bar{x}$ DE NP 304	$\bar{x}$ DE NP 426	$\bar{x}$ DE NP 295,285
SD 76,974	SD 76,974	SD 0	SD 71,791
Nº DE EPISODIOS 15	Nº DE EPISODIOS 15	Nº DE EPISOD. 1	Nº DE EPISOD. 14

**GRAFICO 21: VALORES DE NEOPTERINA CASO 3**



## CASO 4

PACIENTE:	A. R. P.
SEXO:	MUJER
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	20 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	7 AÑOS
EDAD ACTUAL:	11 AÑOS
TIEMPO EVOLUCION:	4 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	13
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	12
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica:(*)	
* Dolor	0
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA	0
-----------------------------	---

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/o Ig)	0

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	2
---	---

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	0
--	---

c.- Clínica y bioquímica:	0
---------------------------	---

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	0
* Bioquímica	0
* Clínica y Bioquímica	0

TRATAMIENTO:	NINGUNO
--------------	---------

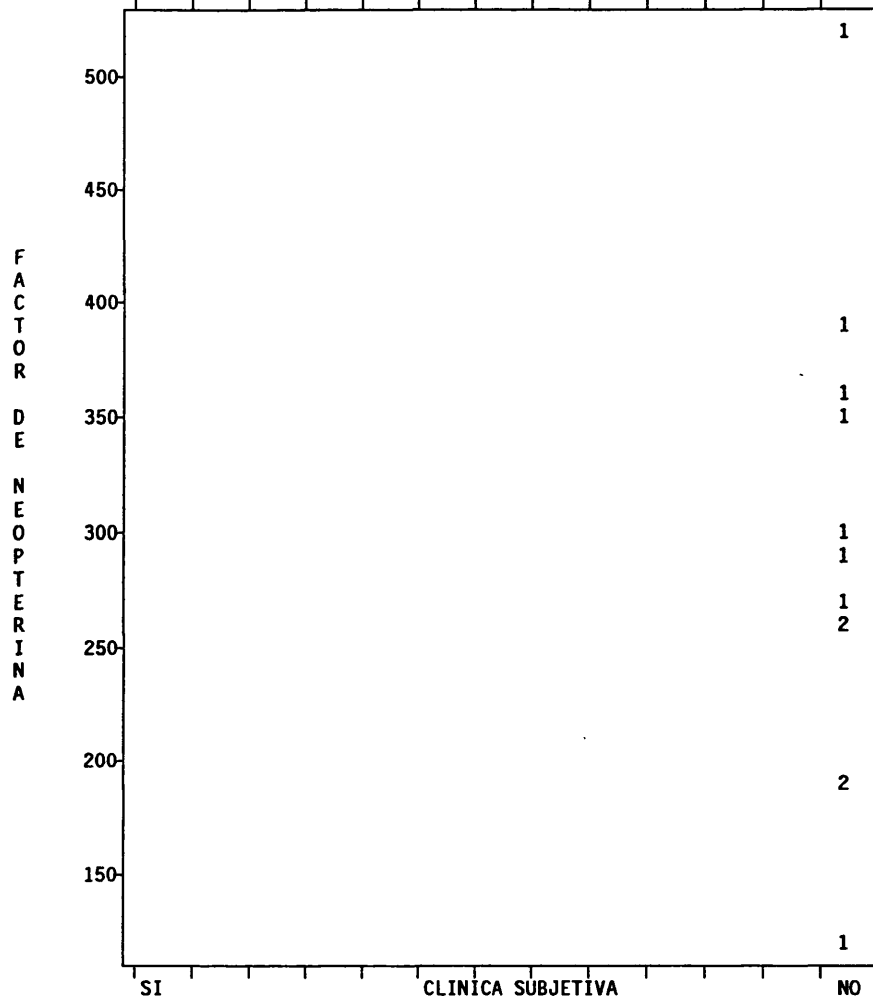
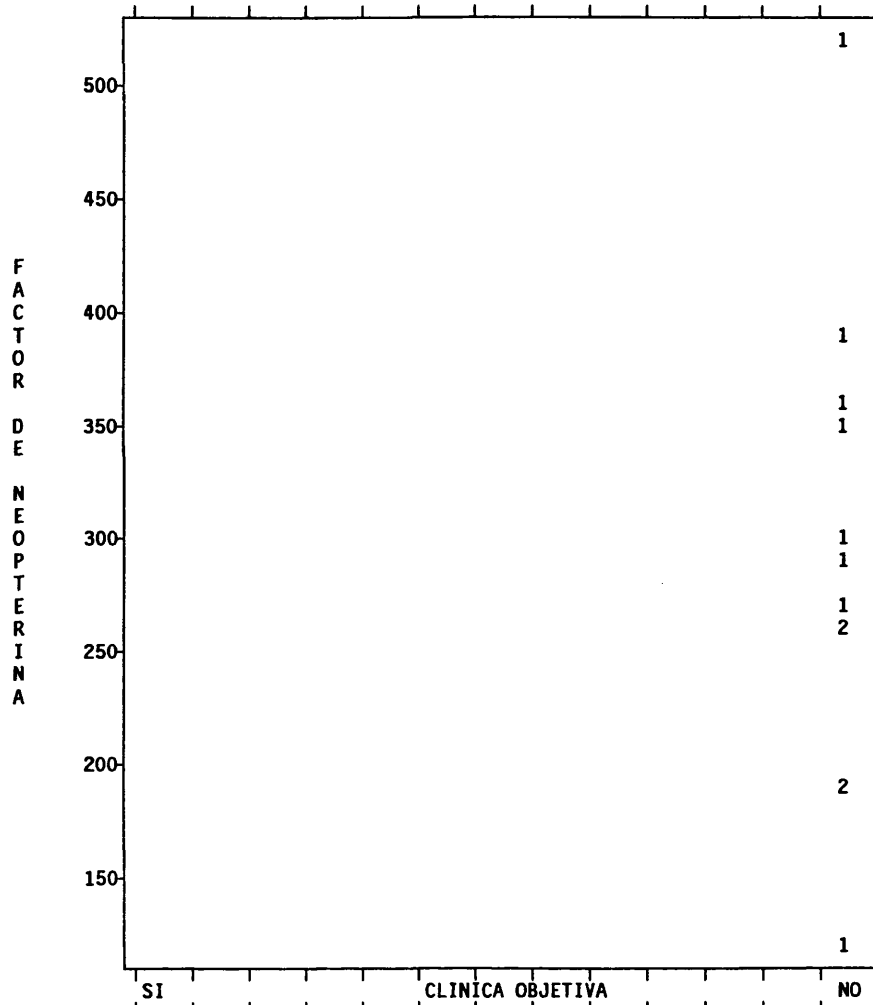
(\*) Existe un episodio calificado como clínica dudosa por presentar molestias inespecíficas y exploración no concluyente de actividad clínica.

## **CASO 4: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXIII**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA
116,518,352,190,265,255,392,191, 262,290,299,363	NO	NO
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 291,083	$\bar{x}$ DE NP 291,083	$\bar{x}$ DE NP 291,083
SD 106,318	SD 106,318	SD 106,318
Nº DE EPISODIOS 12	Nº DE EPISODIOS 12	Nº DE EPISODIOS 12

**GRAFICO 22: VALORES DE NEOPTERINA CASO 4**



## CASO 5

PACIENTE:	C.M.L.
SEXO:	MUJER
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	18 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	12 AÑOS
EDAD ACTUAL:	12 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	1 MES
Nº DETERMINACIONES DE NP:	13
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	11
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

### a.- Clínica:

* Dolor	0
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA 0

### b.- Bioquímica:

* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/o Ig) (Disminución de IgA)	1

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO: 3

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA: 1

### c.- Clínica y bioquímica:

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	0
* Clínica	0
* Bioquímica	1
* Clínica y Bioquímica	0

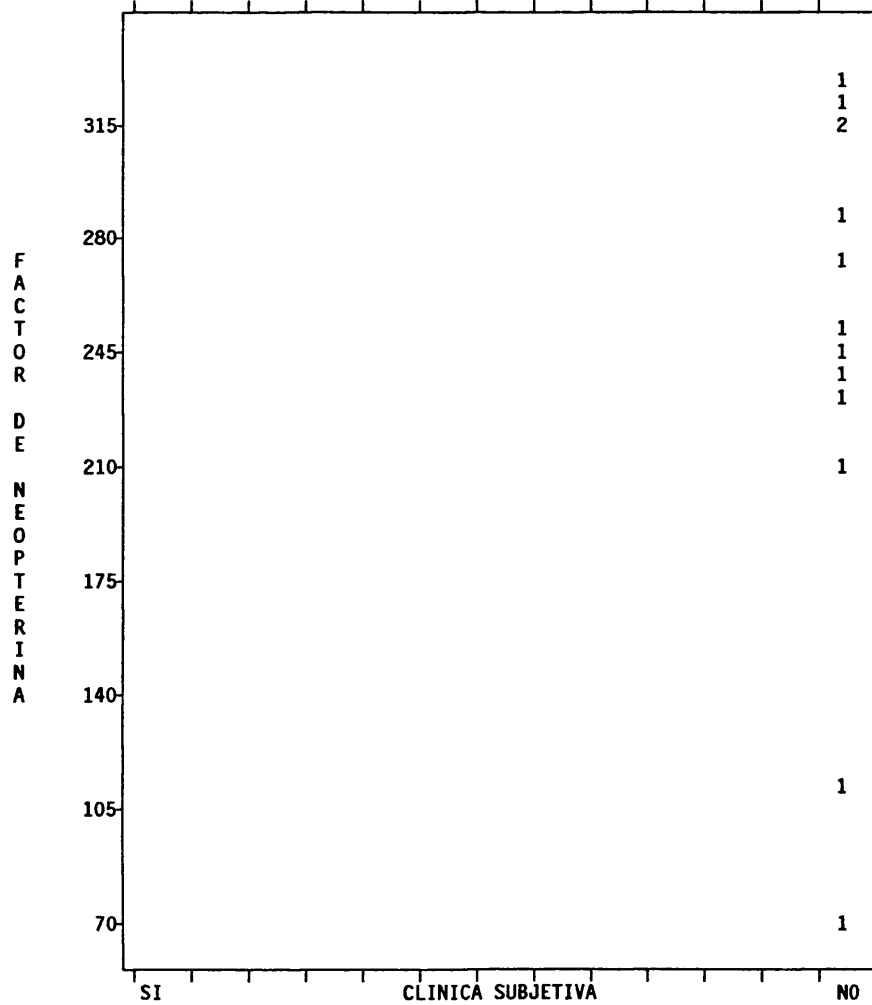
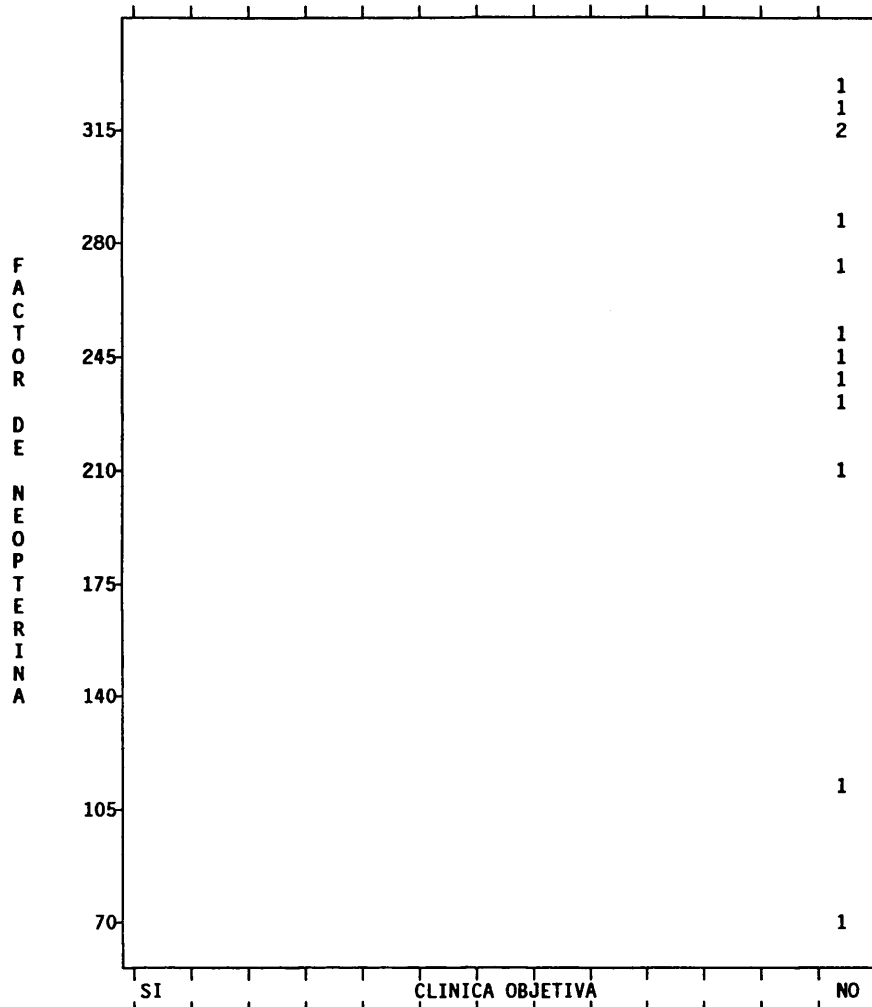
TRATAMIENTO: AAS DURANTE 6 MESES

## **CASO 5: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXIV**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA
69,242,317,235,252,210,312,284,331, 228,325,275,113.	NO	NO
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 245,615	$\bar{x}$ DE NP 246,615	$\bar{x}$ DE NP 246,615
SD 79,559	SD 79,559	SD 79,559
Nº DE EPISODIOS 13	Nº DE EPISODIOS 13	Nº DE EPISODIOS 13

**GRAFICO 23: VALORES DE NEOPTERINA CASO 5**



## CASO 6

PACIENTE:	M.G.A.
SEXO:	MUJER
DIAGNOSTICO:	A.R.J. POLIARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	2 AÑOS
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	7 AÑOS
EDAD ACTUAL:	16 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	9 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	15
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $> \bar{x} + 2SD$ )	15
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica:(*)	
* Dolor	2
* Tumefacción-Calor-Rubor	1
* Fiebre	0
* Rigidez	14
* Impotencia Funcional	14

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA: 14

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/o Ig) (Dismin C3/C4 e IgA)	2
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	3
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	2

c.- Clínica y bioquímica: 2

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	15
* Bioquímica	2
* Clínica y Bioquímica	2

TRATAMIENTO: REHABILITADOR

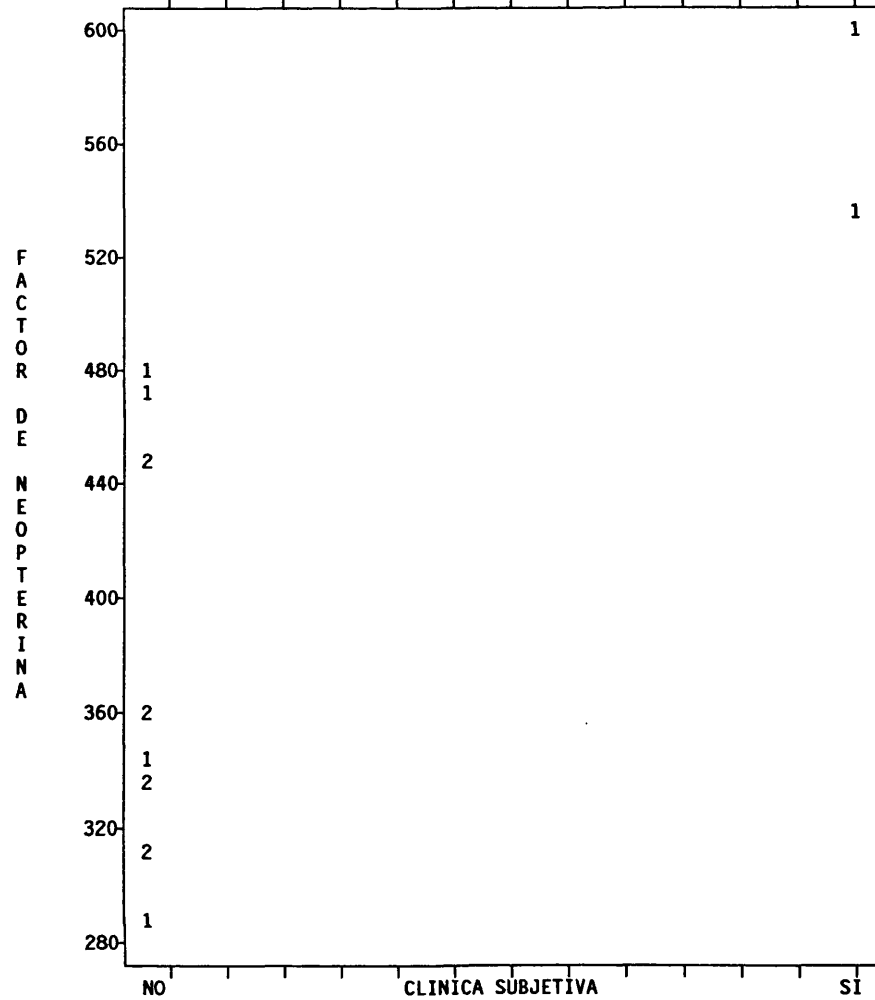
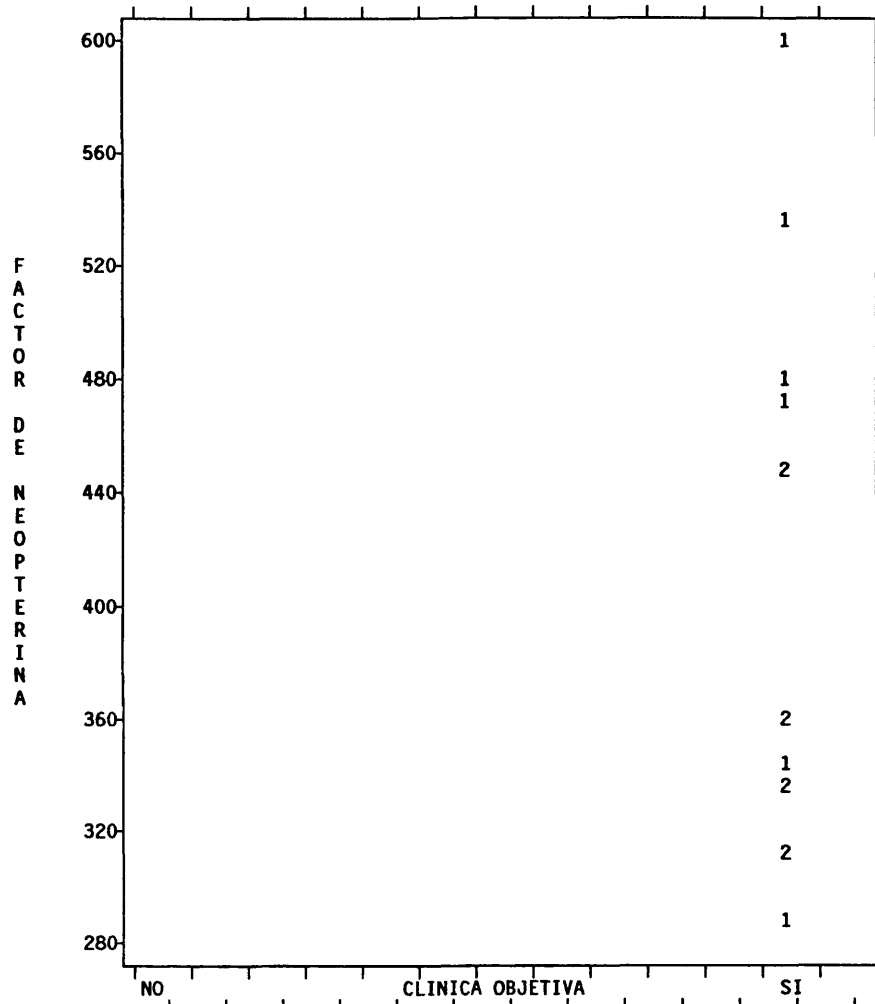
(\*) Existe una cifra de NP excluida por coincidir con proceso de infección respiratoria alta.

## CASO 6: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXV**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA	
470,338,309,344,362,446,481, 533,332,288,446,360,596,313.	SI	NO	SI
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 401,285  SD 93,979  N° DE EPISODIOS 14	$\bar{x}$ DE NP 401,285  SD 93,979  N° DE EPISODIOS 14	$\bar{x}$ DE NP 374,083  SD 67,873  N° DE EPISODIOS 12	$\bar{x}$ DE NP 564,5  SD 44,547  N° DE EPISODIOS 2

**GRAFICO 24: VALORES DE NEOPTERINA CASO 6**



## CASO 7

PACIENTE:	E.A.P.
SEXO:	MUJER
DIAGNOSTICO:	A.R.J. POLIARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	2 AÑOS
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	11 AÑOS
EDAD ACTUAL:	12 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	1 AÑO
Nº DETERMINACIONES DE NP:	17
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $> \bar{x} + 2SD$ )	13
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica: (*)	
* Dolor	11
* Tumefacción-Calor-Rubor	12
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	4
TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	13

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	1
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/o Ig) (Elevación de C3)	2
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	4
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	2

c.- Clínica y bioquímica:	2
---------------------------	---

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	12
* Bioquímica	1
* Clínica y Bioquímica	1

TRATAMIENTO: AAS DURANTE TODO EL SEGUIMIENTO

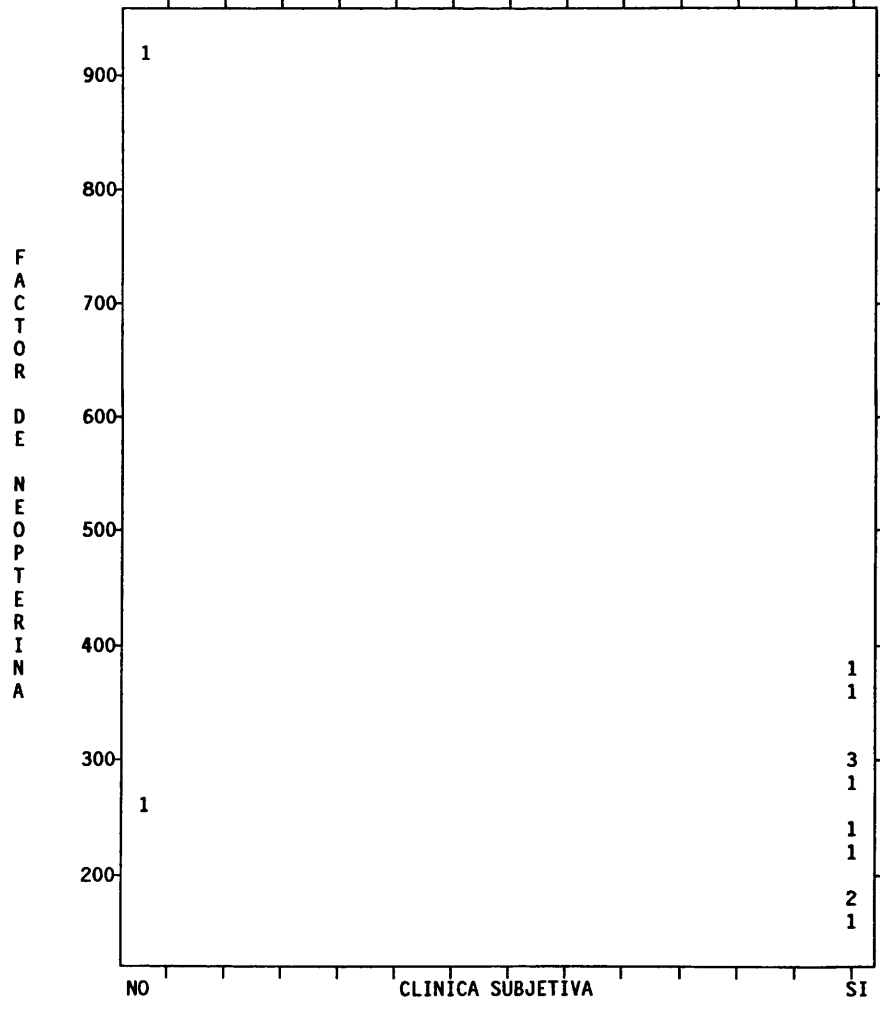
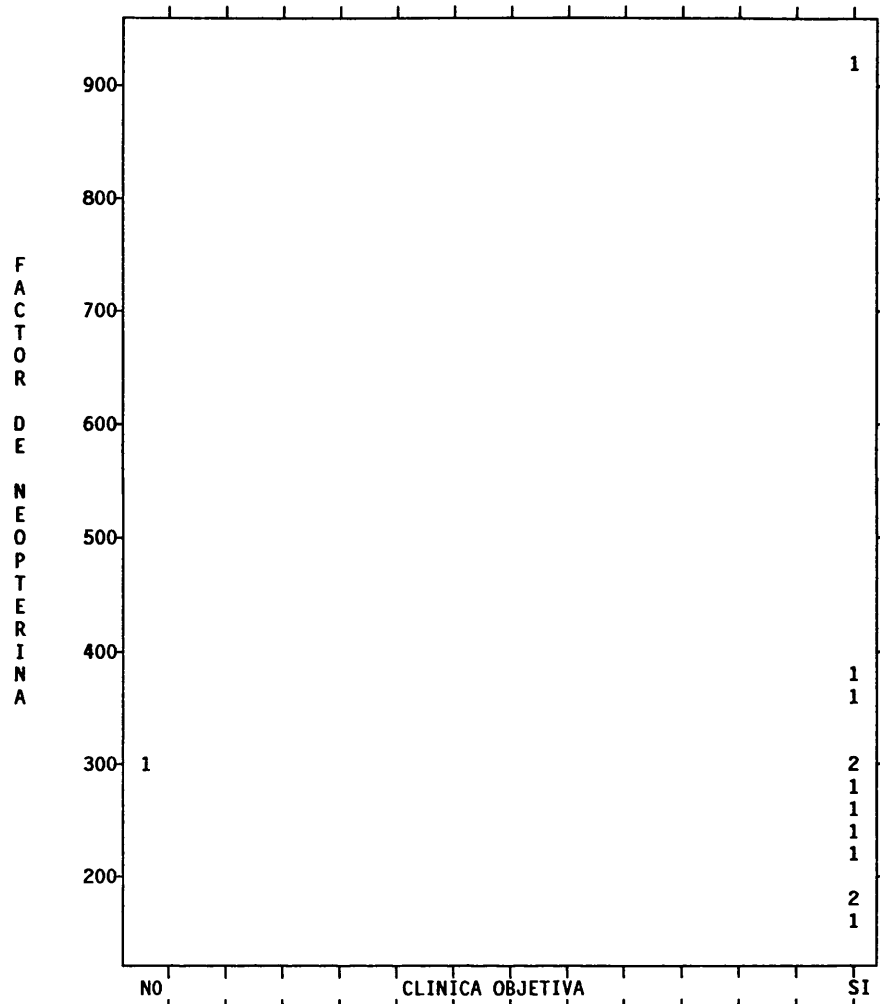
(\*) Existen cuatro episodios calificados como clínica dudosa por presentar molestias inespecíficas y exploración no concluyente de actividad clínica.

## CASO 7: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXVI**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA		CLINICA SUBJETIVA	
295,234,185,210,269, 299,187,290,367,281, 383,153,915.	NO	SI	NO	SI
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 312,923	$\bar{x}$ DE NP 295	$\bar{x}$ DE NP 314,416	$\bar{x}$ DE NP 592	$\bar{x}$ DE NP 262,181
SD 193,42	SD 0	SD 201,943	SD 456,791	SD 74,961
Nº DE EPISODIOS 13	Nº DE EPISODIOS 1	Nº DE EPISODIOS 12	Nº DE EPISODIOS 2	Nº DE EPISODIOS 11

# GRAFICO 25: VALORES DE NEOPTERINA CASO 7



## CASO 8

PACIENTE:	R.C.R.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	11 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	11 AÑOS
EDAD ACTUAL:	12 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	1 AÑO
Nº DETERMINACIONES DE NP:	7
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $> \bar{x} + 2SD$ )	7
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica:(*)	
* Dolor	4
* Tumefacción-Calor-Rubor	1
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	1
 TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	 4

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otro (ANA +, alteración del C y/o Ig)	0
* Otro (ANA +, alteración del C y/o Ig)	0
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	2
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	0

c.- Clínica y bioquímica:	0
---------------------------	---

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	4
* Bioquímica	0
* Clínica y Bioquímica	0

TRATAMIENTO: AAS DURANTE 5 MESES

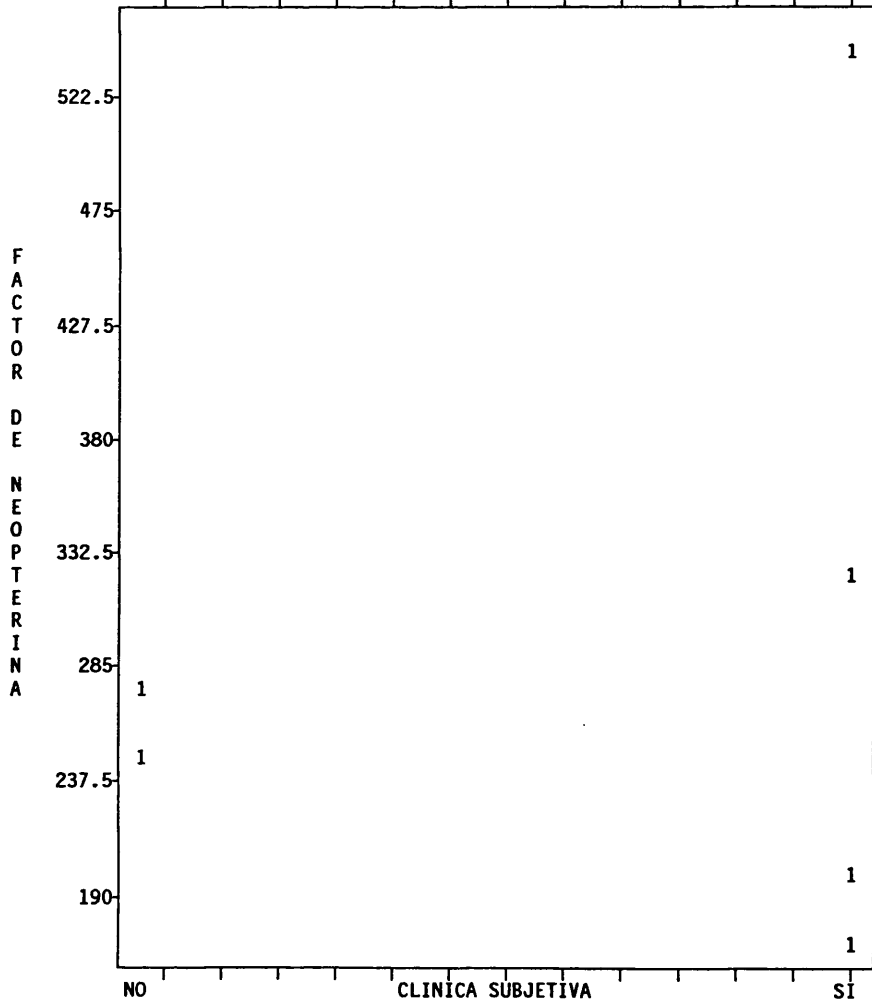
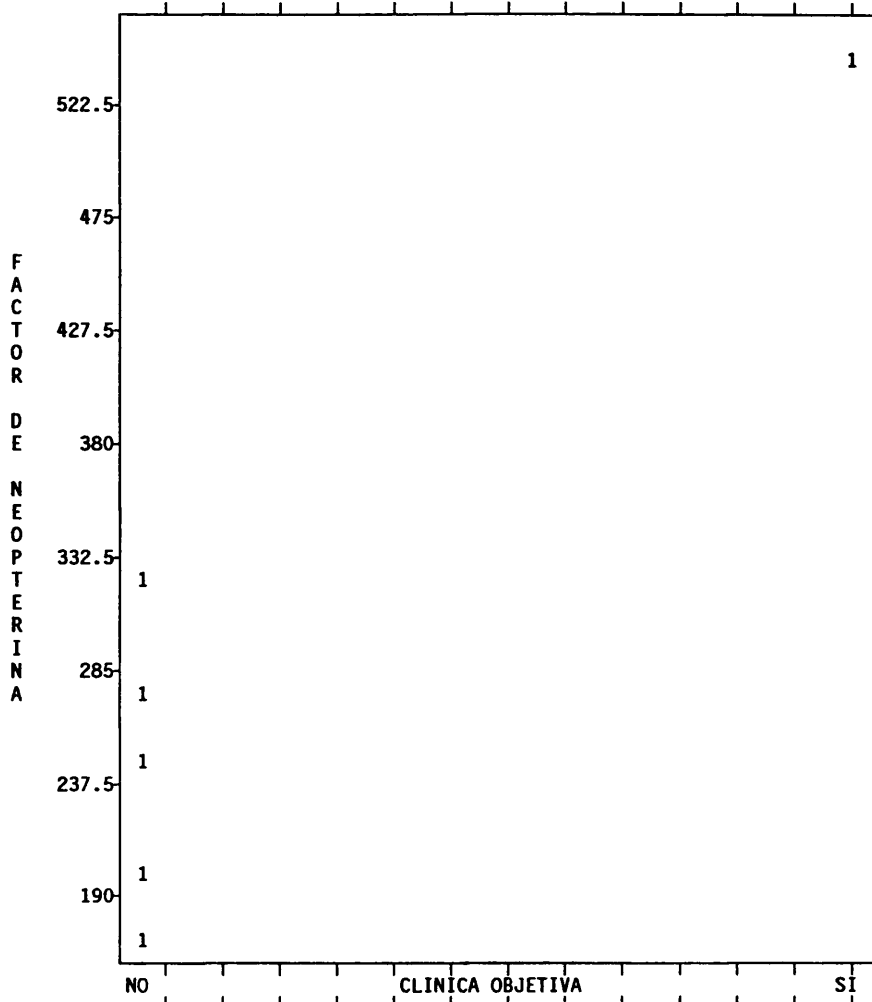
(\*) Existe un caso de clínica dudosa, por lo que se excluye dicha cifra de NP en el estudio estadístico.

## CASO 8: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXVII**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA		CLINICA SUBJETIVA	
	NO	SI	NO	SI
546,243,272,201,170, 321.				
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 292,166	$\bar{x}$ DE NP 241,4	$\bar{x}$ DE NP 546	$\bar{x}$ DE NP 257,5	$\bar{x}$ DE NP 309,5
SD 135,146	SD 59,171	SD 0	SD 20,506	SD 170,584
Nº DE EPISODIOS 6	Nº DE EPISODIOS 5	Nº DE EPISODIOS 1	Nº DE EPISODIOS 2	Nº DE EPISODIOS 4

# GRAFICO 26: VALORES DE NEOPTERINA CASO 8



## CASO 9

PACIENTE:	A.C.R.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	22 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	11 AÑOS
EDAD ACTUAL:	16 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	5 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	24
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	24
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica: (*)	
* Dolor	10
* Tumefacción-Calor-Rubor	16
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	2
TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	18

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig) (Elevación de IgM)	2
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	4
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	2

c.- Clínica y bioquímica:	2
---------------------------	---

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	18
* Bioquímica	2
* Clínica y Bioquímica	2

TRATAMIENTO: AAS DURANTE 1 AÑO

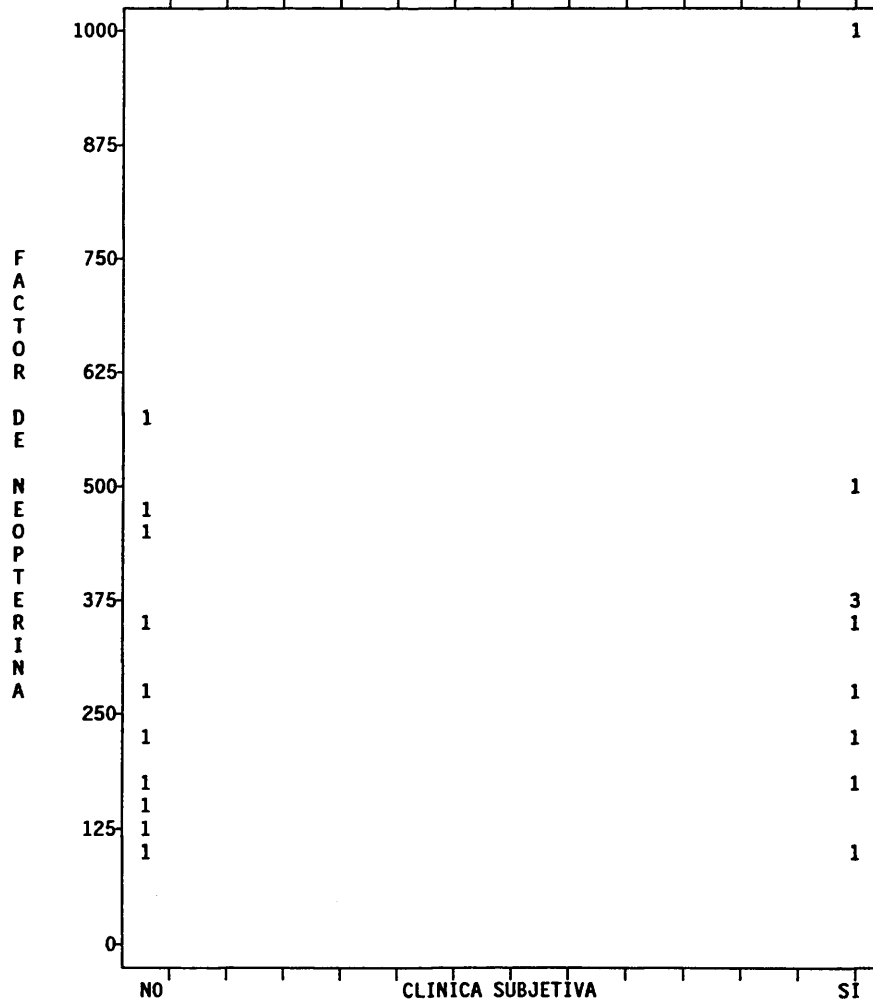
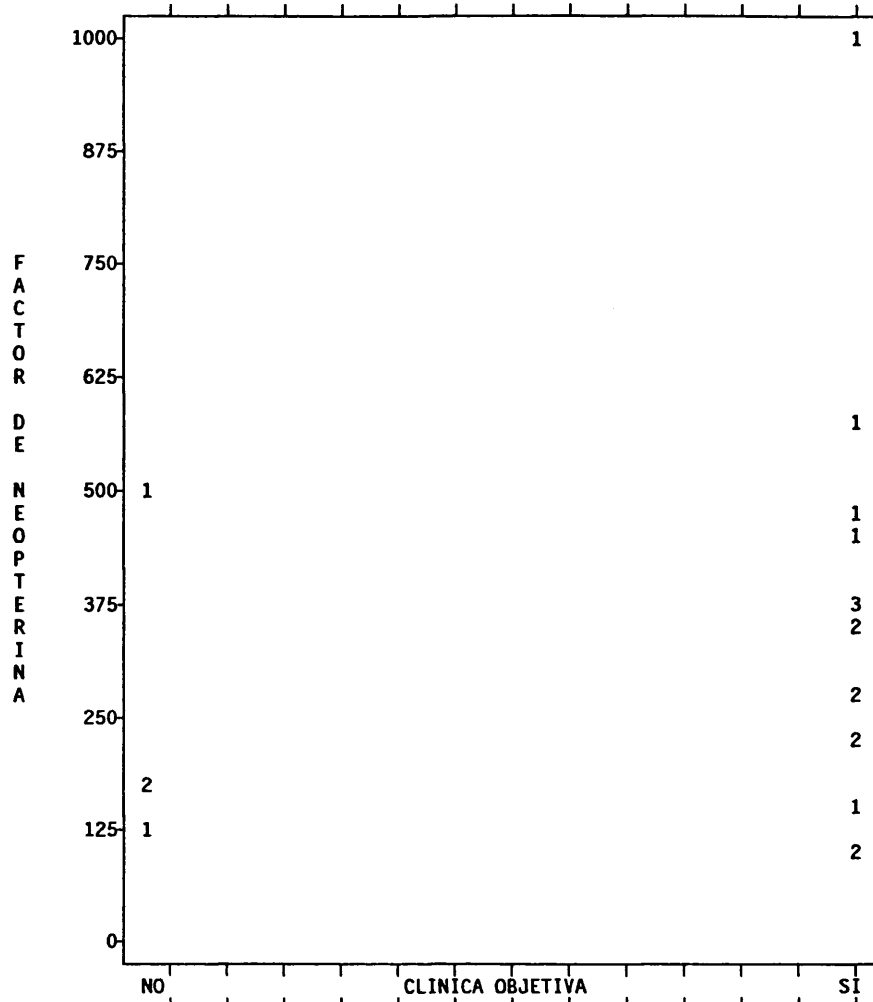
(\*) Existen cuatro episodios donde la clínica del paciente no se pudo valorar, al no ser éste explorado directamente, excluyéndose dichas cifras de NP en el estudio estadístico.

## CASO 9: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXVIII**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA		CLINICA SUBJETIVA	
111,179,129,496,374,214, 175,271,368,381,342,356, 103,480,284,992,457,583, 157,220.	NO	SI	NO	SI
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 333,6  SD 208,096  N° DE EPISODIOS 20	$\bar{x}$ DE NP 244,75  SD 169,029  N° DE EPISOD. 4	$\bar{x}$ DE NP 355,812  SD 215,653  N° DE EPISOD. 16	$\bar{x}$ DE NP 294,8  SD 166,599  N° DE EPISOD. 10	$\bar{x}$ DE NP 372,4  SD 245,599  N° DE EPISOD. 10

**GRAFICO 27: VALORES DE NEOPTERINA CASO 9**



## **CASO 10**

PACIENTE:	A.M.V.
SEXO:	MUJER
DIAGNOSTICO:	A.R.J. POLIARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	19 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	6 AÑOS
EDAD ACTUAL:	17 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	11 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	11
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $> \bar{x} + 2SD$ )	11
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

### a.-Clínica:

* Dolor	4
* Tumefacción-Calor-Rubor	1
* Fiebre	0
* Rigidez	1
* Impotencia Funcional	1

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA: 4

### b.- Bioquímica:

* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	3
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig) (Ac. antirreticulina +)	1

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO 3

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA: 3

c.- Clínica y bioquímica: 3

### NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	4
* Bioquímica	3
* Clínica y Bioquímica	1

TRATAMIENTO: AAS DURANTE 1 AÑO

## CASO 10: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXIX**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA		CLINICA SUBJETIVA	
187,251,269,220,458, 270,284,333,696,424, 317.	NO	SI	NO	SI
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 337,181  SD 143,879  N° DE EPISODIOS 11	$\bar{x}$ DE NP 301,3  SD 85,237  N° DE EPISOD. 10	$\bar{x}$ DE NP 696  SD 0  N° DE EPISOD. 1	$\bar{x}$ DE NP 259,142  SD 46,709  N° DE EPISOD. 7	$\bar{x}$ DE NP 473,75  SD 159,884  N° DE EPISOD. 4



## CASO II

PACIENTE:	V.C.M
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	2 AÑOS
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	13 AÑOS
EDAD ACTUAL:	15 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	2 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	20
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	20
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica:(*)	
* Dolor	3
* Tumefacción-Calor-Rubor	7
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0
TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	7

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	2
* Incremento de PCR	2
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig)	0
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	3
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	3

c.- Clínica y bioquímica:	2
---------------------------	---

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	7
* Bioquímica	3
* Clínica y Bioquímica	2

TRATAMIENTO: AINES DURANTE 18 MESES

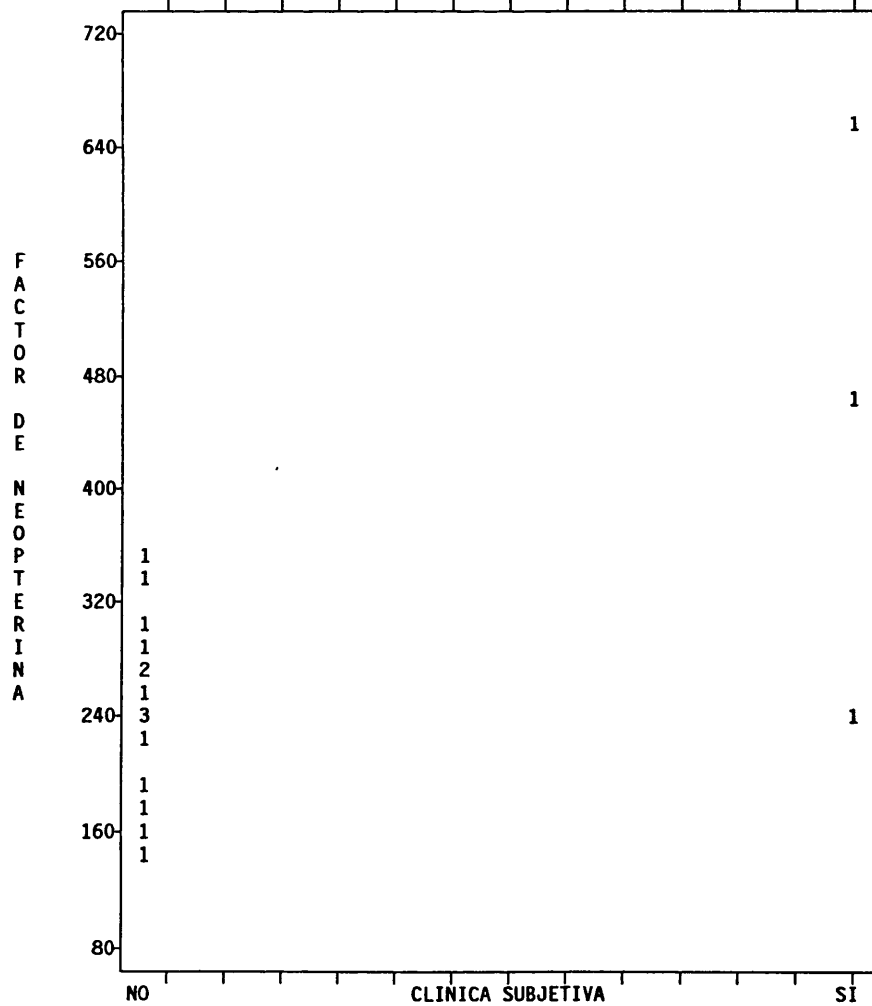
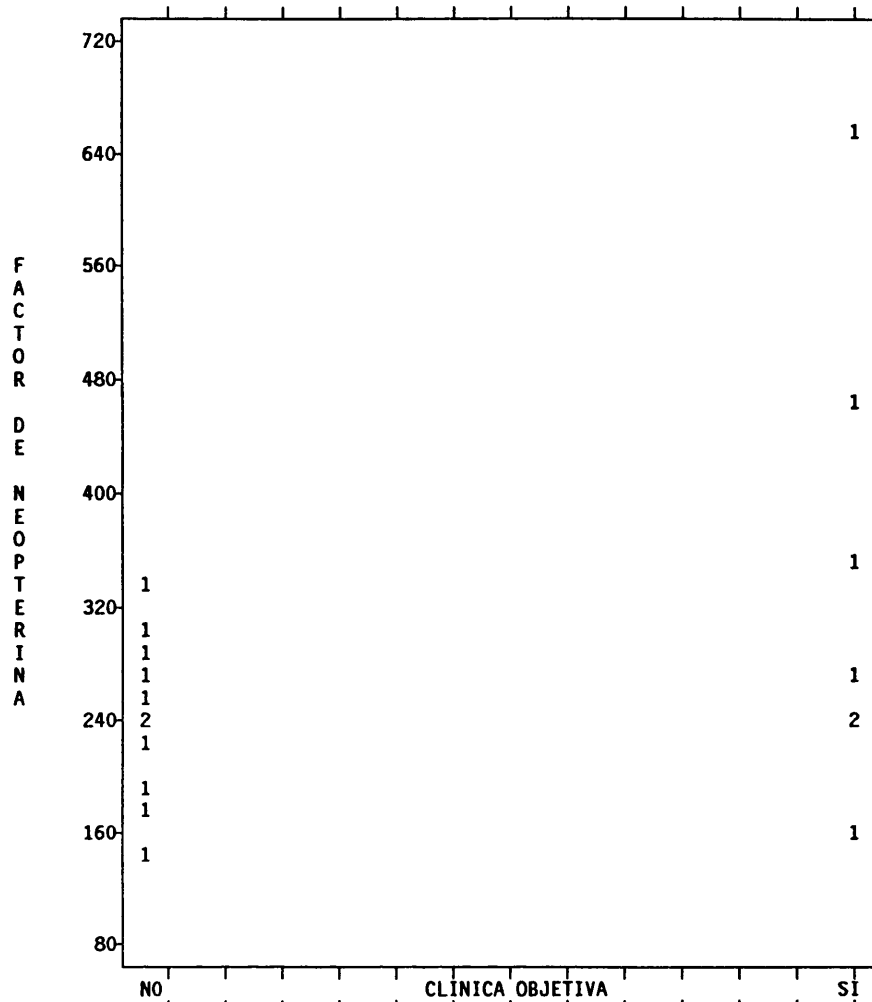
(\*) Existen dos episodios donde la clínica del paciente no se pudo valorar, al no ser explorado éste directamente, excluyéndose dichas cifras de NP en el estudio estadístico.

## **CASO II: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXX**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA		CLINICA SUBJETIVA	
247,154,232,174,660, 269,457,345,244,198, 303,142,251,246,276, 291,330,231.	NO	SI	NO	SI
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 280,555  SD 120,098  N° DE EPISODIOS 18	$\bar{x}$ DE NP 244,181  SD 56,348  N° DE EPISOD. 11	$\bar{x}$ DE NP 337,714  SD 171,283  N° DE EPISOD. 7	$\bar{x}$ DE NP 246,733  SD 60,104  N° DE EPISOD. 15	$\bar{x}$ DE NP 449,666  SD 214,094  N° DE EPISOD. 3

**GRAFICO 29: VALORES DE NEOPTERINA CASO II**



## **CASO 12**

PACIENTE:	D.A.S.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	9 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	7 AÑOS
EDAD ACTUAL:	7 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	7 MESES
Nº DETERMINACIONES DE NP:	5
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	4
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica:

* Dolor	4
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA: 4

b.- Bioquímica:

* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig)	0

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO: 2

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA: 0

c.- Clínica y bioquímica: 0

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	4
* Bioquímica	0
* Clínica y Bioquímica	0

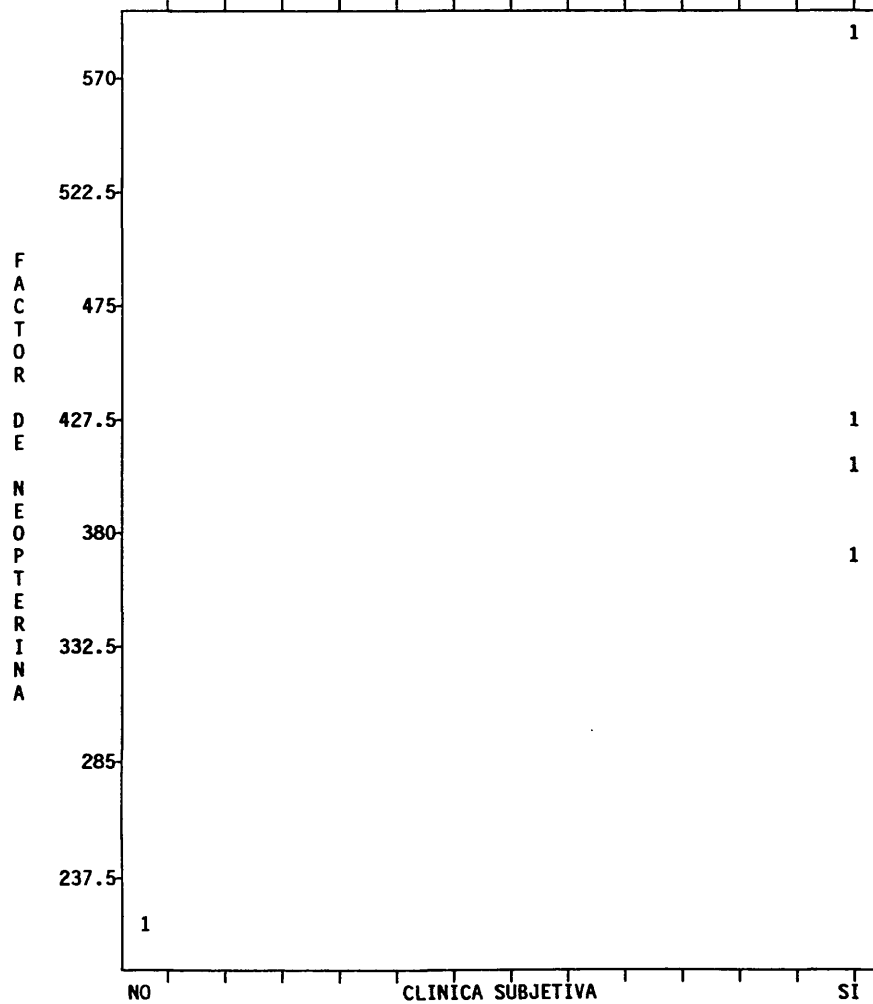
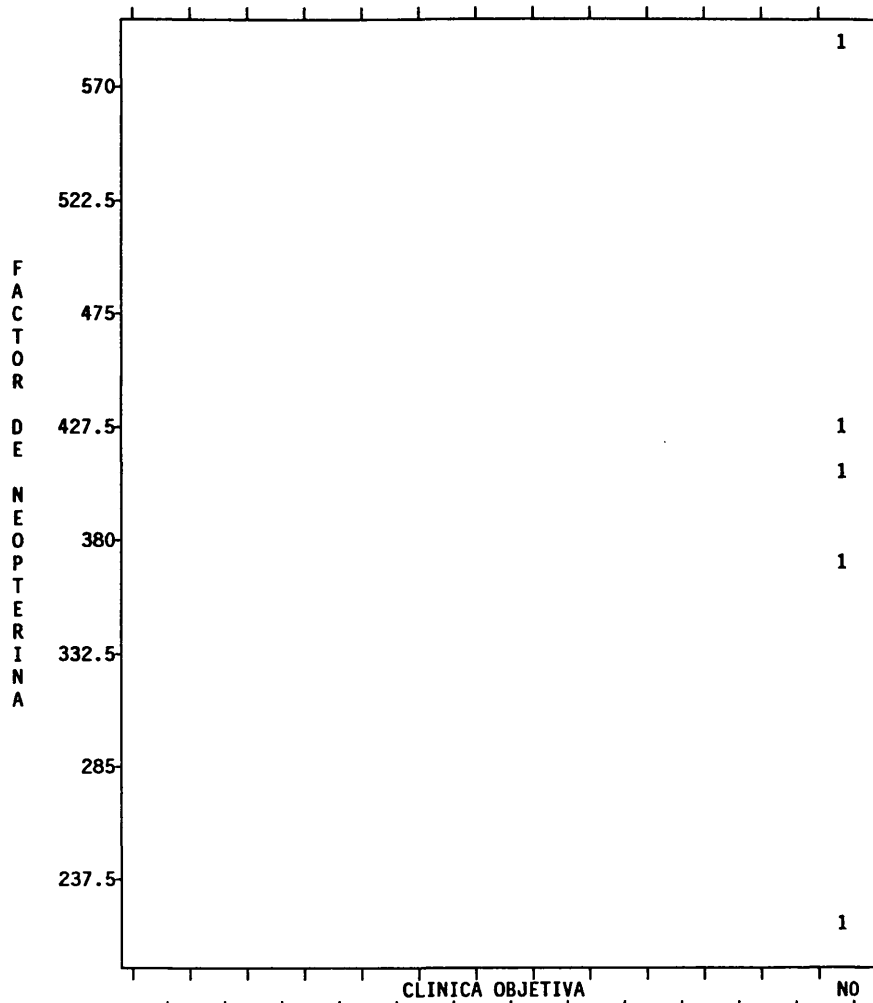
TRATAMIENTO: NINGUNO

## CASO 12: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXXI**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA	
366,592,408,429,215.	NO	NO	SI
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 402	$\bar{x}$ DE NP 402	$\bar{x}$ DE NP 215	$\bar{x}$ DE NP 448,75
SD 135,212	SD 135,212	SD 0	SD 99,026
Nº DE EPISODIOS 5	Nº DE EPISODIOS 5	Nº DE EPISODIOS 1	Nº DE EPISODIOS 4

# GRAFICO 30: VALORES DE NEOPTERINA CASO 12



## CASO 13

PACIENTE:	S.S.A.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	2 AÑOS
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	11 AÑOS
EDAD ACTUAL:	12 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	1 AÑO
Nº DETERMINACIONES DE NP:	13
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	13
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica:(*)	
* Dolor	0
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	0
------------------------------	---

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig)	0

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	3
---	---

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	0
--	---

c.- Clínica y bioquímica:	0
---------------------------	---

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	0
* Bioquímica	0
* Clínica y Bioquímica	0

TRATAMIENTO:	NINGUNO
--------------	---------

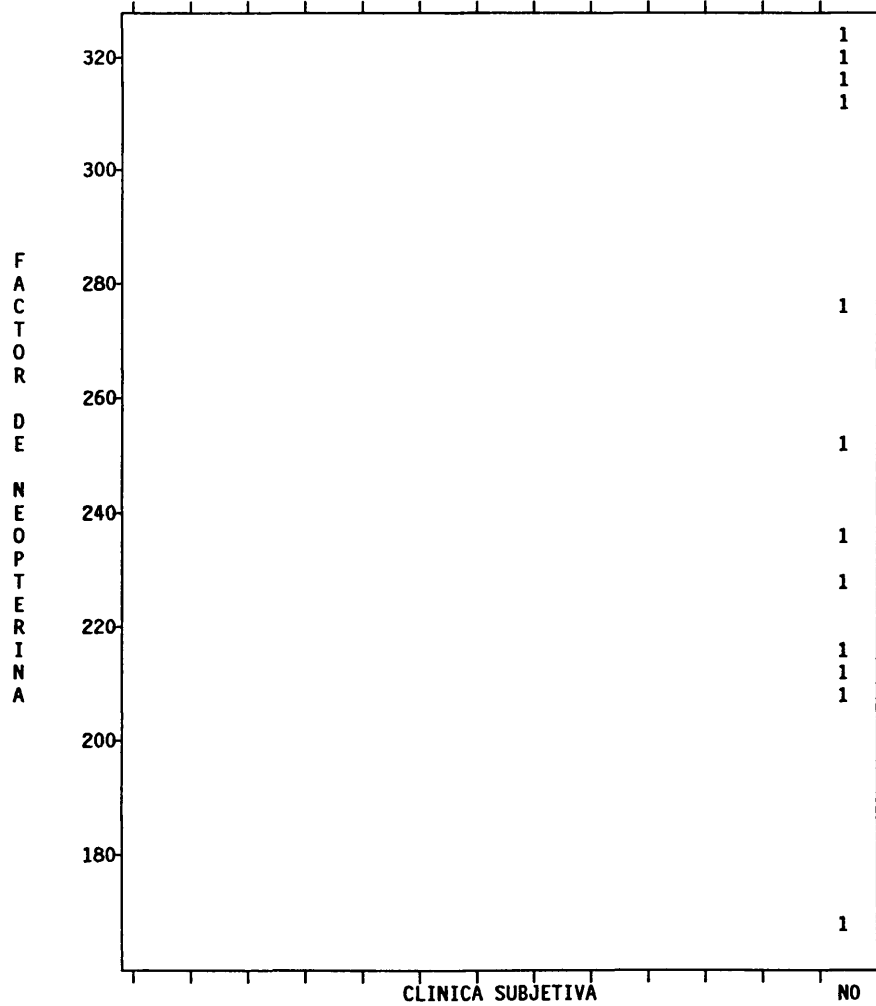
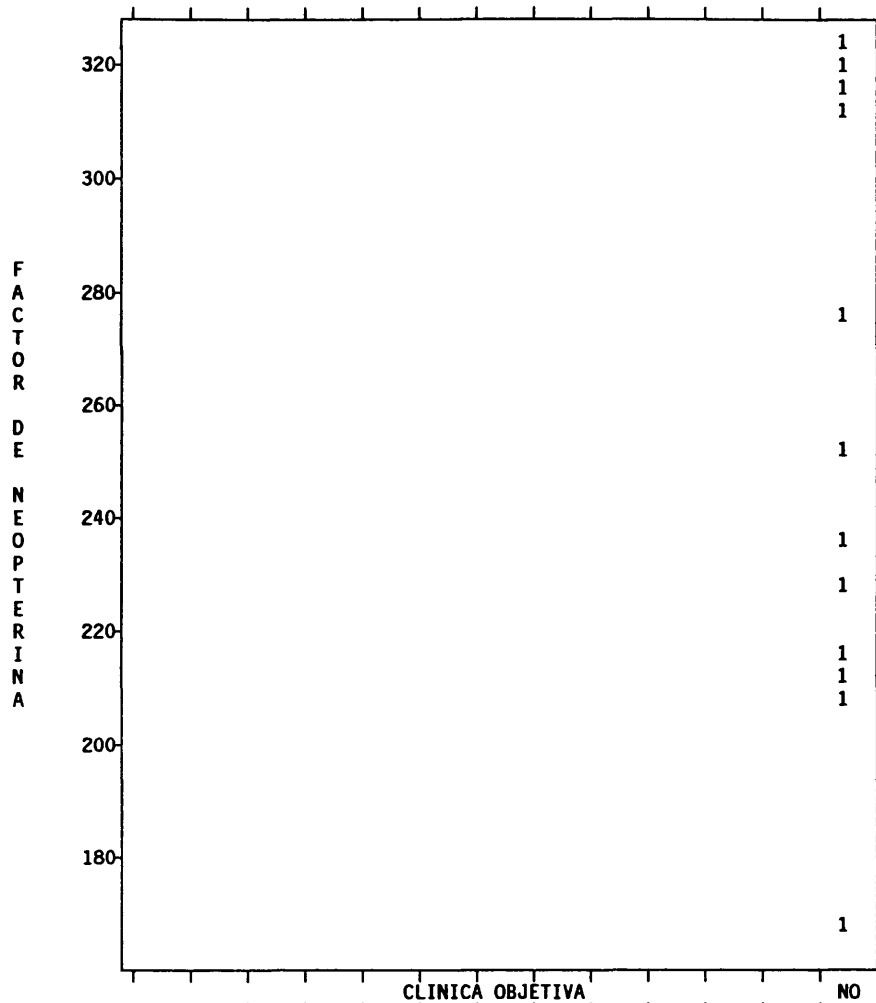
(\*) Existe un episodio donde se excluye la cifra de NP por coincidir con un proceso de gastroenteritis aguda.

### **CASO 13: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXXII**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA
229,250,207,276,213,221,216,237,311,315,325,166.	NO	NO
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 255,5	$\bar{x}$ DE NP 255,5	$\bar{x}$ DE NP 255,5
SD 53,056	SD 53,056	SD 53.056
Nº DE EPISODIOS 12	Nº DE EPISODIOS 12	Nº DE EPISODIOS 12

# GRAFICO 31: VALORES DE NEOPTERINA CASO 13



## **CASO 14**

PACIENTE:	E.T.O.
SEXO:	MUJER
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:(*)	1 MES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	3 AÑOS
EDAD ACTUAL:	4 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	1 AÑO
Nº DETERMINACIONES DE NP:	2
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	0
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica:

* Dolor	0
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0

TOTAL EPISODIOS CON CLINICA: 0

b.- Bioquímica:

* Elevación de VSG	/
* Incremento de PCR	/
* F.R. +	/
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig)	/

Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO: 0

Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA: /

c.- Clínica y bioquímica: /

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:

* Clínica	/
* Bioquímica	/
* Clínica y Bioquímica	/

TRATAMIENTO: NINGUNO

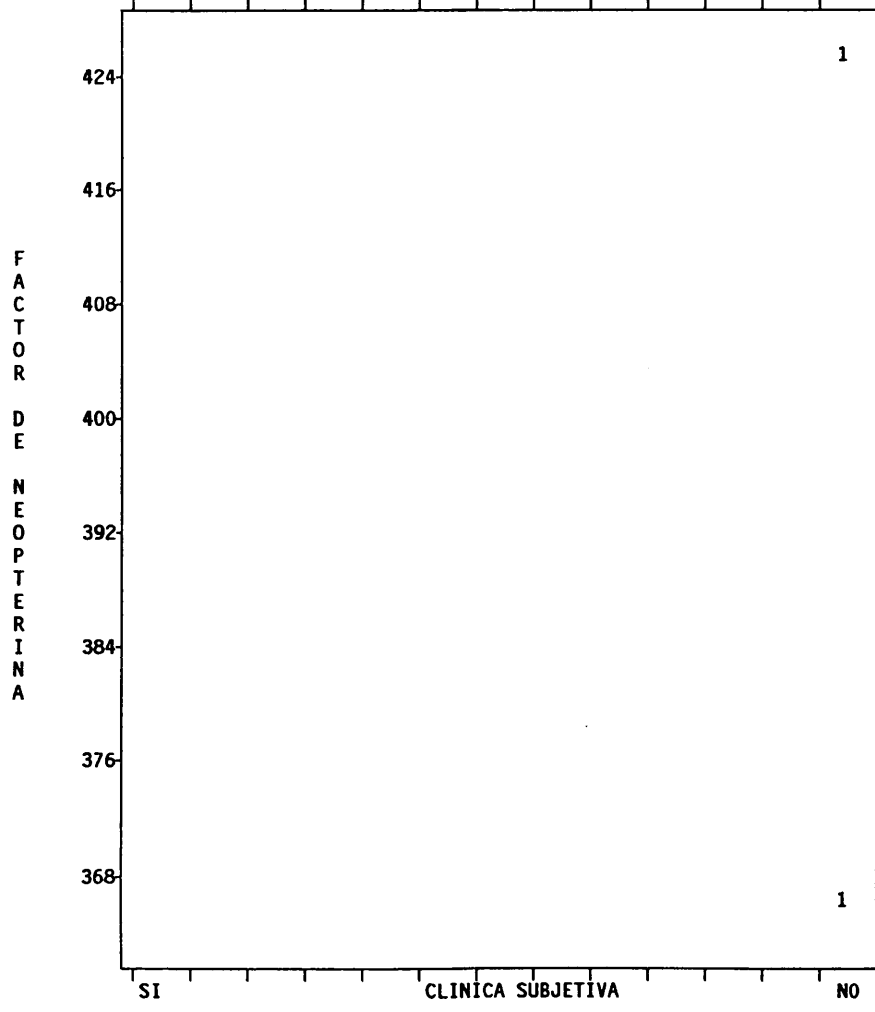
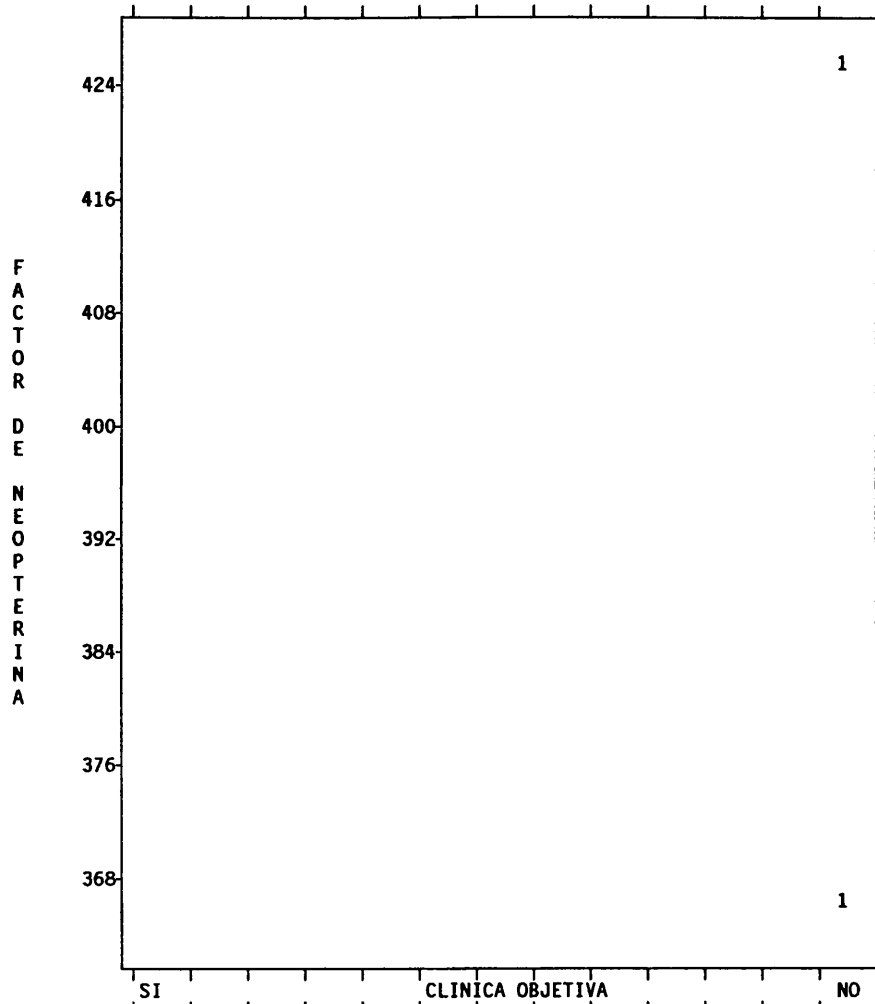
(\*) La paciente renuncia a la continuación del seguimiento, por lo que no se realiza bioquímica.

## **CASO 14: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXXIII**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA
425,366.	NO	NO
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 395	$\bar{x}$ DE NP 395	$\bar{x}$ DE NP 395
SD 41,719	SD 41,719	SD 41,719
Nº DE EPISODIOS 2	Nº DE EPISODIOS 2	Nº DE EPISODIOS 2

# GRAFICO 32: VALORES DE NEOPTERINA CASO 14



## **CASO 15**

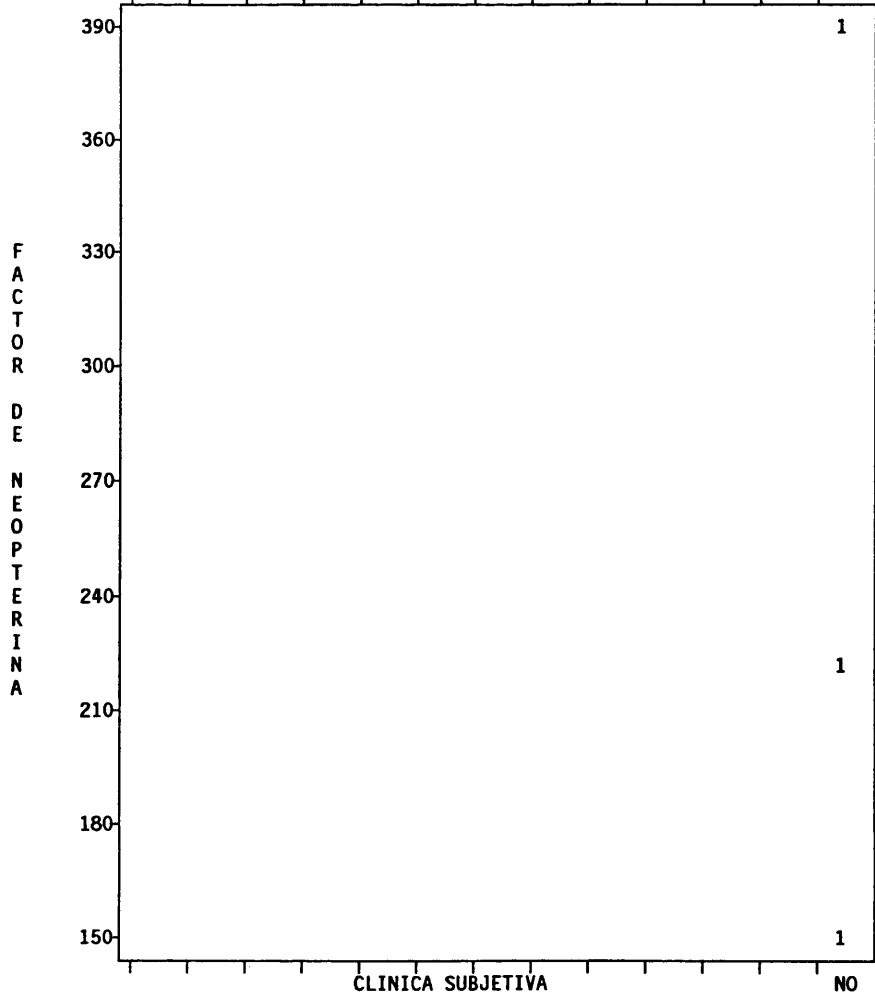
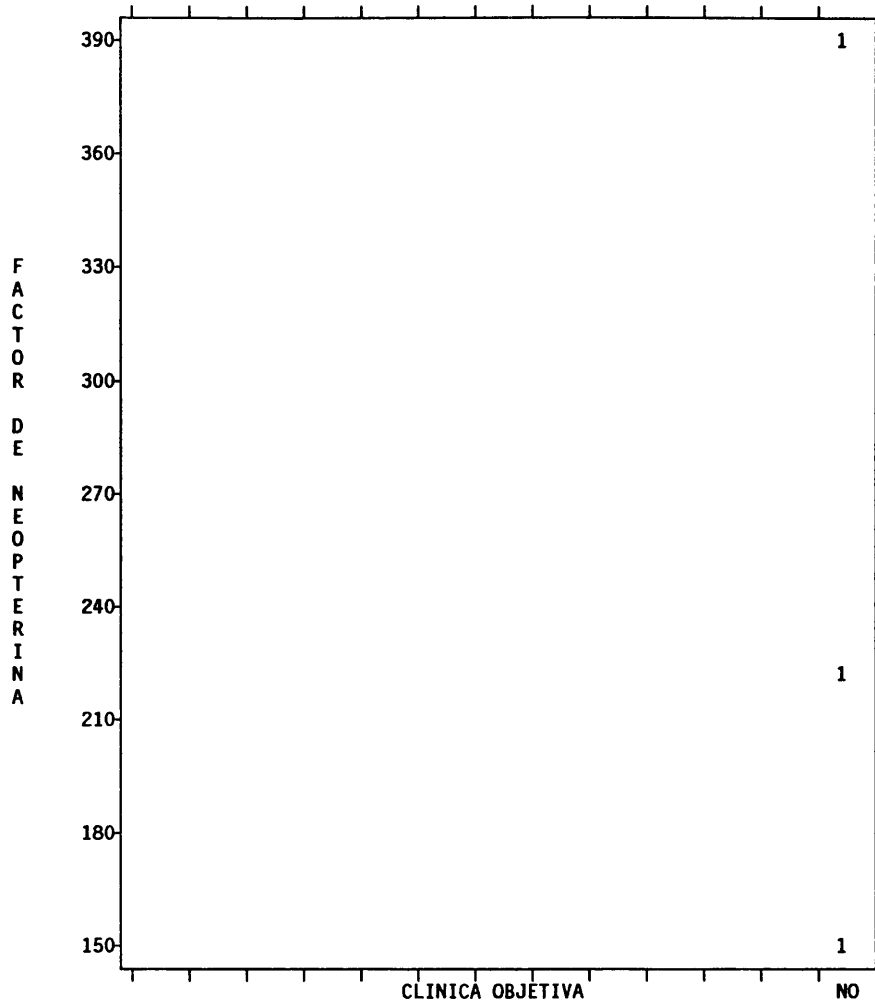
PACIENTE:	L.R.M.
SEXO:	MUJER
DIAGNOSTICO:	A.R.J. POLIARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	8 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	8 AÑOS
EDAD ACTUAL:	10 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	2 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	3
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x}+2SD$ )	2
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
a.- Clínica:	
* Dolor	0
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0
TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	0
b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/o Ig)	0
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	1
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	0
c.- Clínica y bioquímica:	0
NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	0
* Bioquímica	0
* Clínica y Bioquímica	0
TRATAMIENTO:	NINGUNO

## **CASO 15: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXXIV**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA	CLINICA SUBJETIVA
222,151,387.	NO	NO
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 233,333	$\bar{x}$ DE NP 233,333	$\bar{x}$ DE NP 233,333
SD 121,179	SD 121,179	SD 121,179
Nº DE EPISODIOS 3	Nº DE EPISODIOS 3	Nº DE EPISODIOS 3

# GRAFICO 33: VALORES DE NEOPTERINA CASO 15



## CASO 16

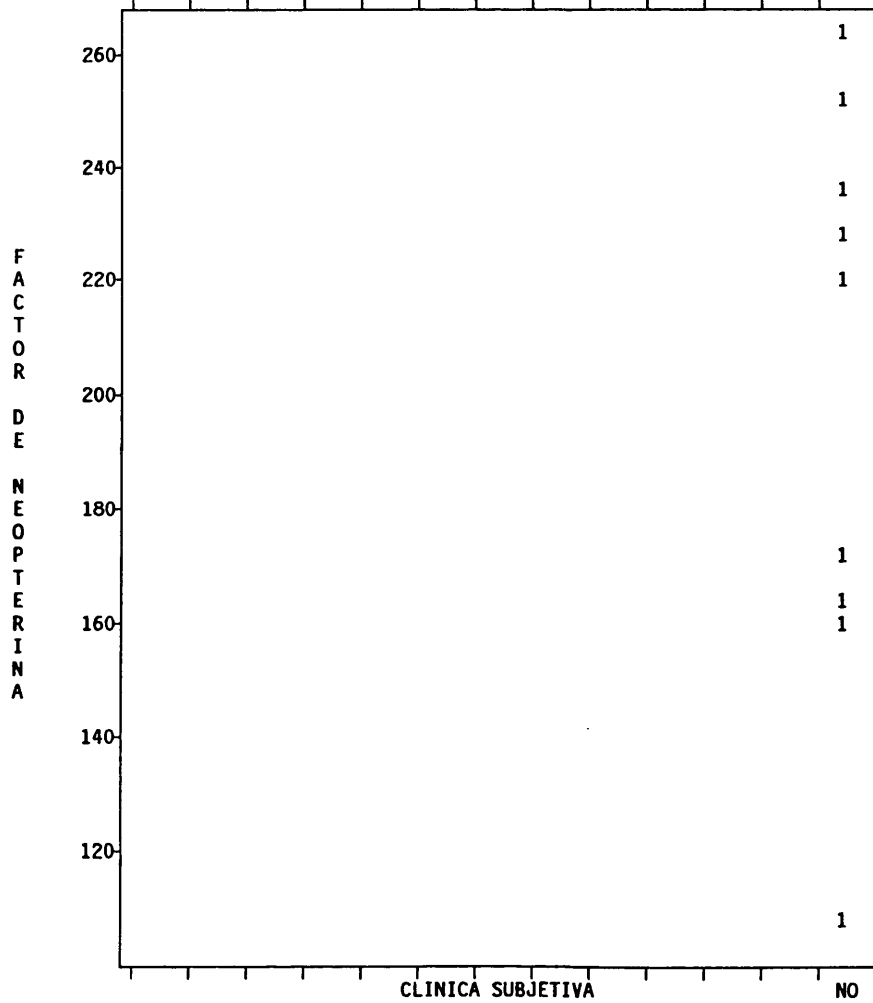
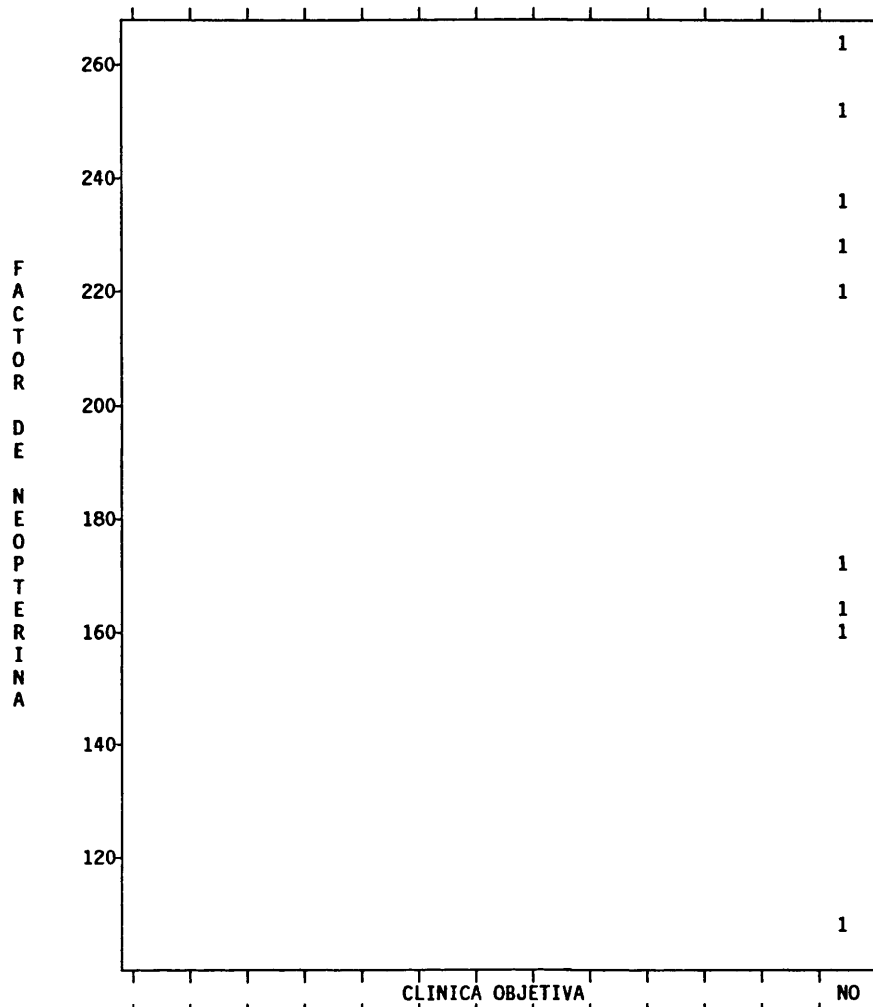
PACIENTE:	E.B.F.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. POLIARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	14 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	14 AÑOS
EDAD ACTUAL:	18 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	4 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	9
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $> \bar{x} + 2SD$ )	9
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
a.- Clínica:	
* Dolor	0
* Tumefacción-Calor-Rubor	0
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0
TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	0
b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	0
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig)	0
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	3
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	0
c.- Clínica y bioquímica:	0
NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	0
* Bioquímica	0
* Clínica y bioquímica	0
TRATAMIENTO:	NINGUNO

## **CASO 16: VALORES DE NEOPTERINA**

**TABLA LXXV**

<b>VALORES DE NEOPTERINA</b>	<b>CLINICA OBJETIVA</b>	<b>CLINICA SUBJETIVA</b>
<b>173,221,107,252,228,263,164,160,236</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>
<b><math>\bar{x}</math> DE NEOPTERINA 200,444</b>	<b><math>\bar{x}</math> DE NP 200,444</b>	<b><math>\bar{x}</math> DE NP 200,444</b>
<b>SD 51,8</b>	<b>SD 51,8</b>	<b>SD 51,8</b>
<b>Nº DE EPISODIOS 9</b>	<b>Nº DE EPISODIOS 9</b>	<b>Nº DE EPISODIOS 9</b>

**GRAFICO 34: VALORES DE NEOPTERINA CASO 16**



## CASO 17

PACIENTE:	O.L.S.
SEXO:	VARON
DIAGNOSTICO:	A.R.J. OLIGOARTICULAR
DURACION DEL ESTUDIO:	18 MESES
EDAD COMIENZO ENFERMEDAD:	9 AÑOS
EDAD ACTUAL:	12 AÑOS
TIEMPO DE EVOLUCION:	3 AÑOS
Nº DETERMINACIONES DE NP:	12
TOTAL DE DETERMINACIONES CON NP ELEVADA: ( $>\bar{x} + 2SD$ )	11
EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	

a.- Clínica: (*)	
* Dolor	1
* Tumefacción-Calor-Rubor	1
* Fiebre	0
* Rigidez	0
* Impotencia Funcional	0
TOTAL EPISODIOS CON CLINICA:	1

b.- Bioquímica:	
* Elevación de VSG	0
* Incremento de PCR	1
* F.R. +	0
* Otros (ANA +, alteración del C y/0 Ig)	0
Nº DE EPISODIOS CON CONTROL BIOQUIMICO:	2
Nº DE EPISODIOS CON ALTERACION BIOQUIMICA:	1

c.- Clínica y bioquímica:	1
---------------------------	---

NEOPTERINA ELEVADA EN EPISODIOS DE ACTIVIDAD:	
* Clínica	1
* Bioquímica	1
* Clínica y Bioquímica	1

TRATAMIENTO: AAS DURANTE 1 MES

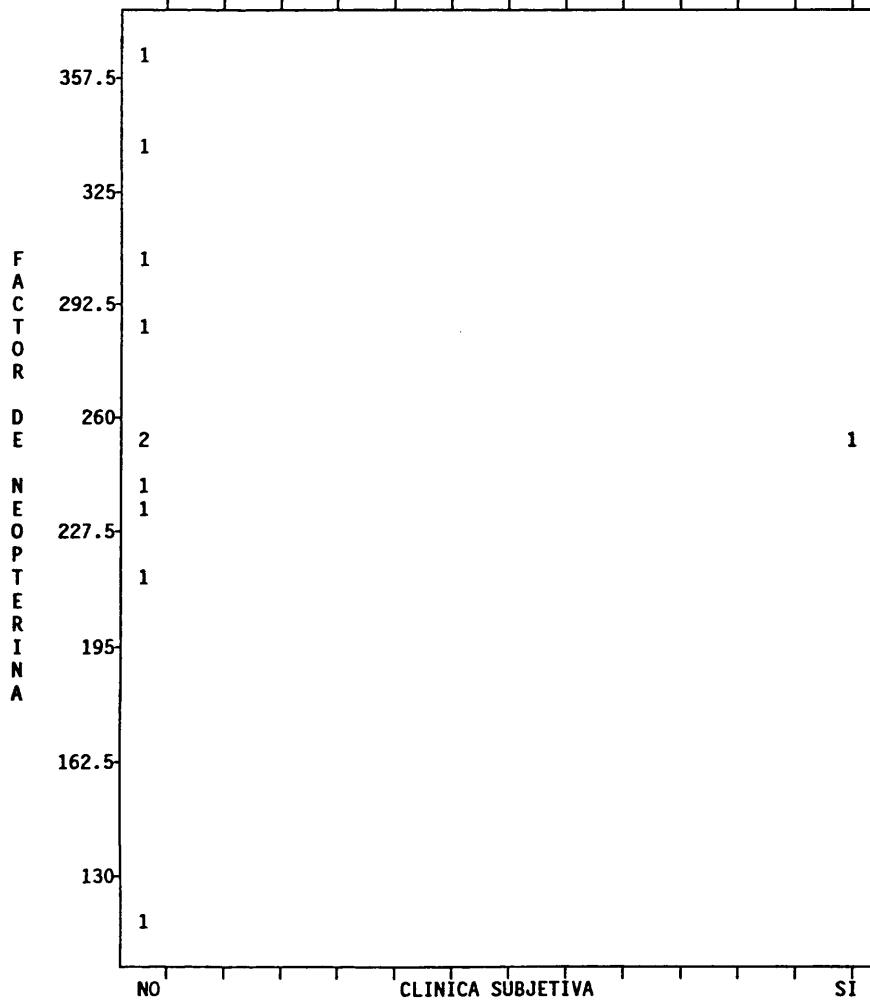
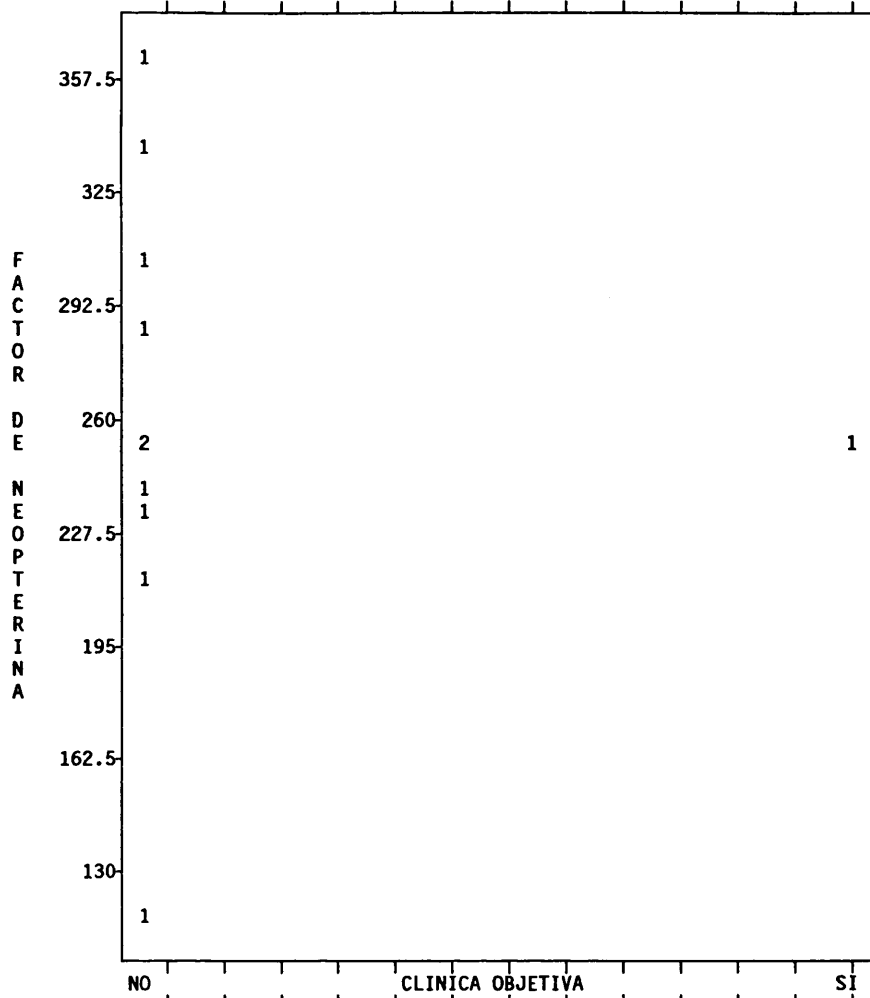
(\*) Presenta un episodio de clínica dudosa con molestias inespecíficas, sin signos en la exploración concluyentes de actividad clínica, por lo que se excluye dicha cifra de NP en el estudio estadístico.

## CASO 17: VALORES DE NEOPTERINA

**TABLA LXXVI**

VALORES DE NEOPTERINA	CLINICA OBJETIVA		CLINICA SUBJETIVA	
239,236,336,216,252, 364,284,255,252,306, 114.	NO	SI	NO	SI
$\bar{x}$ DE NEOPTERINA 259,454  SD 66,108  N° DE EPISODIOS 11	$\bar{x}$ DE NP 259,9  SD 69,66  N° DE EPISODIOS 10	$\bar{x}$ DE NP 255  SD 0  N° DE EPISODIOS 1	$\bar{x}$ DE NP 259,90  SD 69,66  N° DE EPISODIOS 10	$\bar{x}$ DE NP 259,90  SD 69,66  N° DE EPISODIOS 1

**GRAFICO 35: VALORES DE NEOPTERINA CASO 17**



## **5.- DISCUSSION**

## **5.1.- POBLACION ESTUDIADA**

Casi la mitad de la población estudiada (41,18%) corresponden a enfermos con 15 o más años de edad, de los que la mayoría eran varones (71,42%). El resto de la población está distribuida de forma homogénea en cuanto al sexo, correspondiendo el 35,3% a niños con edades comprendidas entre los 11 y 14 años y el 23,52% a menores de 10 años (tablas VIII y IX). Este predominio de la enfermedad en los niños de mayor edad en la población objeto de nuestro estudio puede deberse a la cronicidad de la misma, no correspondiendo por tanto al patrón descrito por la mayoría de los autores en cuanto a la frecuencia de edad y sexo (6).

En cuanto a la forma clínica la mayoría corresponden a la forma **oligoarticular o pauciarticular** (58,8%), de los que el 70% son varones; el 35,29% a la forma **poliarticular**, con un predominio en esta forma por el sexo femenino (66.6%), y el resto a la forma **sistémica** (tablas XI y XII). Esta distribución en cuanto a la forma clínica de la enfermedad sigue un patrón similar al descrito por la mayoría de los autores (8 y 9).

## **5.2.- TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**

En la forma **oligoarticular** el tiempo de evolución predominante en nuestro seguimiento ha sido inferior a un año ( en el 29,41% de los casos); mientras en la forma **poliarticular** existe una distribución homogénea entre los pacientes con un tiempo de evolución mayor a 10 años y aquéllos en el que éste está comprendido entre los 2 y 4 años. El único paciente de nuestro estudio que presentó una forma de comienzo **sistémico** (tabla XIV), lleva hasta el momento 4 años de evolución de la enfermedad, no correspondiendo pues al 40% de pacientes de la forma sistémica en los que se describe la autolimitación de la enfermedad en los 6 primeros meses (13), habiéndose producido en él varios brotes sistémicos.

Por otra parte, el tiempo de evolución de la A.C.J., y como es lógico pensar, es mayor en los niños de mayor edad ( $\geq 15$  años), donde la duración predominante es de 5 a 9 años en el 17,65% de los casos. A pesar de ello la mayor parte de la población estudiada (23,52%) presenta un periodo de evolución menor o igual a un año, siendo éste más frecuente en los niños con edades comprendidas entre los 11 y 14 años (tabla XV).

Estos resultados vienen a apoyar las descripciones existentes al respecto, al apreciarse mayor periodo de evolución en la forma **poliarticular**, variedad clínica donde la remisión de la enfermedad es menos frecuente (**14**), mientras que la forma **oligoarticular** es la de mejor pronóstico.

Se ha observado una correlación entre el incremento de los valores de neopterina y el tiempo de evolución de la enfermedad, de forma que cada mes de evolución de la A.C.J. el Factor Neopterina se eleva en 1,49 veces, según los resultados del test de regresión múltiple (pag.98, gráfico 8). Con respecto a estos resultados cabe comentar que si bien la correlación es significativa, el grado de la misma no es muy grande ( $r = 0,39$ ), lo que podría deberse al pequeño tamaño de la población estudiada; de forma que es posible que con una población mayor, el grado de correlación fuera superior.

### **5.3.- RESULTADOS CLINICOS**

Se observa un predominio de los signos clínicos objetivos (39,8% frente al 26,4 % de los signos subjetivos); y dentro de éstos son los signos inflamatorios articulares los más frecuentes (25,3% del total de los episodios), seguido de la impotencia funcional (21,6%) y de la rigidez articular (17,37%); mientras que no se ha registrado ningún caso de clínica asociada a fiebre (tabla XVI).

Estos resultados parecen apoyar el hecho de que en general el dolor como síntoma se considera menos frecuente en el niño (7), así como el hecho de que es la clínica articular: signos inflamatorios y rigidez la más frecuentemente descrita en estos pacientes.

## **5.4.- SITUACION CLINICA Y VALORES DE NEOPTERINA**

En casi la mitad de los controles registrados han existido manifestaciones clínicas (43,66%), y de ellos los valores de neopterina se han elevado en el 98,9% de los casos, frente al 83,17% de elevaciones cuando no existían dichas manifestaciones (tabla XVIII).

Esto puede reflejar, en principio, la gran sensibilidad de la neopterina como marcador de la A.C.J., aunque puede dejar dudas con respecto a su especificidad, dado el alto porcentaje de elevaciones sin clínica manifiesta. Sin embargo, el incremento de neopterina ha resultado ser mucho mayor en los pacientes con manifestaciones clínicas que en los que no las tenían, de forma que las diferencias son estadísticamente significativas, con una  $p < 0,05$ , entre los pacientes con clínica positiva y los asintomáticos. Incluso existen diferencias significativas con una  $p < 0,001$  según el tipo de manifestaciones clínicas: objetiva o subjetiva. Lo cual indica que si bien el dolor como síntoma es poco frecuente en este tipo de pacientes, debe ser considerado igualmente como manifestación de actividad clínica de la A.C.J.

No hemos podido observar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con y sin manifestaciones clínicas (pacientes con clínica positiva y clínica negativa), aunque sí entre los mismos cuando pasaban a la fase asintomática (seis meses sin manifestaciones clínicas).

Esto puede ser explicado por el pequeño número de episodios registrados como clínica negativa (10 determinaciones de las 213 totales), ya que los incrementos de neopterina obtenidos en este grupo clínico (incremento del 40,7%), han sido muy similares a la de los pacientes asintomáticos (incremento del 38,11%), (tablas XXII y XXIII). Los resultados pueden no ser concluyentes, quizás debido al pequeño tamaño de la muestra.

Por otra parte, se han observado diferencias significativas entre el grupo de pacientes con importantes secuelas y el resto de los grupos clínicos, incluso con el de pacientes con manifestaciones clínicas (clínica positiva), (tabla XXVI). Si bien en estos pacientes cabría esperar una elevación mayor del nivel de neopterina por el tiempo de evolución de la enfermedad ( entre 9 y 11 años), según la correlación anteriormente expuesta; también es cierto que son niños mayores de 15 años, por lo que los valores de neopterina normales esperados en ellos serían menores, ya que éstos van disminuyendo con la edad.

De todo lo expuesto anteriormente podemos afirmar que los valores de neopterina son significativamente más elevados en los pacientes con A.C.J. que presentan manifestaciones clínicas, ya sean éstas subjetivas o evidentes en la exploración física, que en estos mismos pacientes en fase asintomática. De la misma forma, el grado de elevación de neopterina podría tener un valor pronóstico en el seguimiento de los pacientes con A.C.J.



## **5.5.- ESTUDIO BIOQUIMICO: RELACION CON LOS VALORES DE NEOPTERINA**

No se han observado diferencias significativas con respecto al comportamiento de la neopterina y la mayoría de los parámetros bioquímicos estudiados (tablas XXVII a XLIV), exceptuando el de la PCR. Este hecho puede deberse a las pocas determinaciones bioquímicas que han resultado alteradas en el seguimiento de estos pacientes, ya que como se puede observar, existe en todos los casos valores de neopterina más altos coincidiendo con los episodios que tenían resultados bioquímicos alterados, que en aquellos en los que éstos eran normales.

Al comparar los valores de neopterina urinaria en pacientes con alteración de la **P.C.R.** éstos han resultado más elevados, de forma estadísticamente significativa, que en los mismos pacientes, cuando la P.C.R. era normal (tabla XXIX).

Existen diferencias en el incremento de los valores de neopterina entre las determinaciones con **V.S.G.** normal y elevada, con una magnitud de 146,93, es decir un incremento de 1,47 veces en el valor de neopterina cuando la V.S.G. estaba elevada (tabla XXXII). A pesar de ello no se ha podido comprobar si estas diferencias son o no estadísticamente significativas, al no ser posible aplicar el análisis de la

varianza, ya que sólo han resultado elevados los valores de la V.S.G. en dos de las 42 determinaciones realizadas (tabla XXX).

En el caso del F.R., complemento e Ig, las magnitudes de las diferencias en los valores medios de neopterina cuando éstos marcadores estaban alterados, con respecto a los mismos cuando eran normales, han sido respectivamente de 65'23, 37'39 y 60'08; por lo que, y a pesar de que el número de episodios con alteración de estos parámetros ( 3 de 40 en el caso del F.R. y 5 de 45 en el del complemento e Ig) (tablas XXXV a XLIV), es también muy escaso, no se puede sospechar con igual posibilidad de certeza que en el caso de la P.C.R. que sea ésta la causa de que no resulten estadísticamente significativas dichas diferencias.

A pesar de todo lo expuesto puede observarse como la diferencia en los valores de neopterina es mayor, y de forma casi equiparable, en los casos donde la P.C.R. y la V.S.G. resultaron alteradas, que en aquéllos donde las alteraciones encontradas corresponden a otros parámetros bioquímicos menos frecuentemente afectados en esta patología, como el F.R., el complemento, las Ig, y los A.N.A.

## **5.6.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL TIPO DE TRATAMIENTO**

Se han obtenido diferencias significativas en los valores de neopterina en el paciente tratado con sales de oro con respecto al resto de los tratamientos (tabla LII). Este hecho, sin embargo, no parece obedecer al tipo de tratamiento, sino a otros factores coincidentes, que han influido en este resultado, como son:

.- El paciente con este tipo de tratamiento corresponde al grupo de pacientes con graves secuelas, por lo que el alto incremento de los valores de neopterina puede obedecer a este hecho.

.- El paciente estuvo recibiendo este tratamiento durante todo el seguimiento. Además las sales de oro se asociaron de forma continua a fármacos del grupo de los A.I.N.E., por lo que no existe posibilidad de comparar los niveles de neopterina del mismo paciente sin tratamiento.

.- Los resultados obtenidos corresponden a un sólo paciente, por lo que no puede juzgarse si en otros pacientes y con distintas edades, manifestaciones y formas clínicas, los resultados serían semejantes.

Por otra parte, sólo existen datos suficientes para valorar diferencias en el comportamiento de los valores de neopterinina, con respecto al tratamiento en los pacientes que estaban tratados con ácido acetilsalicílico, ya que dicho tratamiento ha sido el seguido en la mayoría de los pacientes de quienes disponíamos (66 de las 107 muestras con tratamiento), y además teníamos también muestras de los mismos pacientes en episodios sin tratamiento, no obteniéndose diferencias significativas al respecto (media de incremento de neopterinina del 58,1% en los pacientes tratados con A.A.S, frente al 59,6% en los mismos pacientes sin dicho tratamiento), (tabla XLVIII).

## **5.7.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA EDAD**

Se han estudiado las diferencias en los valores de neopterina en los pacientes diagnosticados de A.C.J., con respecto a dichos valores en pacientes de su misma edad, pero sanos. Los resultados confirman que existen diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos de niños, en todos los subgrupos realizados según la edad, con una  $p \leq 0,01$  , en todos los casos (tabla LIV).

Así mismo, hemos observado como existe una mayor magnitud de la diferencia en los valores del incremento de neopterina entre las fases asintomáticas y los episodios con clínica, en los niños con edad igual o superior a los 15 años (incremento del 54,45% , frente al 104,16%, respectivamente). Esta diferencia existe aunque en menor proporción en los otros dos grupos de edad: incremento del 13% en fases asintomáticas frente al 36,45% en episodios con clínica en los niños con edad inferior o igual a 10 años; y del 40,62% frente al 45,66% respectivamente en el grupo de niños comprendido entre los 11 y 14 años (tabla LIII).

## **5.8.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN LA FORMA CLINICA**

No sólo se han observado diferencias significativas en los incrementos del valor de neopterina en las distintas formas de manifestación clínica, como se ha comentado anteriormente, sino que también se han visto dichas diferencias respecto a una de las formas clínicas de la enfermedad (tabla LVII).

Estas diferencias son estadísticamente significativas sólo entre los pacientes de la forma poliarticular cuyos valores del incremento de neopterina son significativamente mayores, que los pacientes de la forma oligoarticular, con una  $p < 0,05$ , no habiendo sido posible observar otras diferencias significativas entre ninguna otra forma clínica de la enfermedad.

Además, cabe preguntarse si estos resultados se deben al hecho de que los pacientes con graves secuelas (que según se ha expuesto anteriormente tienen elevaciones de neopterina significativamente mayores que los otros grupos clínicos), pertenecen a la forma poliarticular; o bien si, realmente, el incremento de neopterina se asocia a la forma clínica de la enfermedad.

Por otra parte, puede observarse cómo los valores del incremento de neopterina parecen tener una tendencia lineal al ascenso en las formas oligoarticular y poliarticular, con respecto a la sistémica, e independientemente de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (tabla LVI). Por ello, y aunque las diferencias no son significativas, este hecho podría deberse a que sólo existe en nuestro estudio un paciente diagnosticado de forma sistémica de A.C.J.

## **5.9.- VALORES DE NEOPTERINA SEGUN EL SEXO**

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo en nuestra población de pacientes (tabla LIX).

## **6.- CONCLUSIONES**

A la vista de los resultados anteriormente expuestos, podemos llegar a las siguientes conclusiones con respecto a los niveles de neopterina urinaria en el seguimiento de pacientes diagnosticados de A.C.J.

- 1.- Los valores de neopterina aparecen significativamente elevados en todos los niños con A.C.J.. Por ello pensamos que, unidos a las manifestaciones clínicas y, eventualmente, a la positividad de algunos otros marcadores, pueden constituir un indicador eficaz, no sólo en la orientación diagnóstica de la enfermedad, sino también en el seguimiento evolutivo de la misma.
- 2.- No encontramos diferencias con respecto al sexo en la elevación del factor neopterina en pacientes con A.C.J.
- 3.- El nivel de neopterina urinaria aumenta de forma progresiva con el tiempo de evolución de la enfermedad, siguiendo una correlación lineal con éste.
- 4.- Los valores de neopterina son significativamente más altos en los niños con manifestaciones de actividad de la enfermedad, tanto

si éstas son evidentes en la exploración clínica como si son expresados únicamente de forma subjetiva por los pacientes.

- 5.- Los pacientes que durante la evolución de la A.C.J. han desarrollado secuelas importantes, e independientemente de la actividad clínica de la enfermedad, presentan valores significativamente más elevados que aquéllos con evolución hasta el momento menos agresiva. Sin embargo, dado que solamente hemos estudiado dos pacientes con secuelas graves, no podemos pretender que esta conclusión sea definitiva.
  
- 6.- Los valores urinarios de neopterinina están mas elevados, de forma estadísticamente significativa, cuando la P.C.R. está alterada, que cuando ésta es normal.
  
- 7.- Aunque los resultados no presentan una significación estadísticamente demostrable, existen valores claramente más elevados de los niveles de neopterinina cuando la V.S.G. está elevada. Este hecho aparece igualmente cuando otros marcadores biológicos empleados en el seguimiento de la enfermedad también

están alterados (Inmunoglobulinas, complemento, F.R. y A.N.A.), pero con una elevación menor de los valores de neopterina que en el caso de P.C.R. y V.S.G.

- 8.- No parece existir diferencias significativas en los niveles urinarios de neopterina en pacientes con o sin tratamiento, independientemente del tipo de fármaco que estén recibiendo.
- 9.- Hemos encontrado diferencias significativas en los valores de neopterina de los pacientes diagnosticados de A.C.J. en su forma oligoarticular, con respecto a los de la forma poliarticular, resultando dichos valores más elevados en estos últimos.
- 10.- Como resumen de nuestros resultados podíamos concluir que ante un paciente sospechoso de padecer A.C.J., tanto si se encuentra en período de actividad clínica como si no, la presencia de un factor de neopterina permanentemente elevado es muy sugerente de tal proceso. Desde luego, siempre que se hayan descartado otras patologías, especialmente viriasis. Pensamos que el interés de nuestros hallazgos para la práctica

clínica viene reforzado por el hecho de la inexistencia de pruebas  
diagnósticas específicas de la A.C.J.

## **7.- BIBIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- KLEMPERER,P. et al. " Diffuse collagen disease" Jama, 119. 1942.
- 2.- CASADO,E., VALVERDE,F., LOPER IBOR,B., ELOSEGUI,J., MIRANDA,M., VAZQUEZ,L. "Tratamiento de la Artritis Reumatoide Juvenil". An. Esp. Pediatría. 1981: 48-52.
- 3.- ROTES MAS,I. "Artritis Crónica Juvenil". Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 1992: 261-268.
- 4.- CASSIDY,J., PETTY,R.E. "Juvenile rheumatoid arthritis". Eds Textbook of Pediatric Rheumatology. Nueva York, Churchill Livingstone. 1990: 113-219.
- 5.- SCHALLER,J.G., WEDWOOD,R.J. " Enfermedades reumáticas de la infancia: A.R.J.". En Nelson: Tratado de Pediatría. (DEHRMAN,R.E., VAUGHAN,V.C.,eds.) Ed.Interamericana. Madrid, 1980: 584-593.
- 6.- SULLIVAN,D., CASSIDY,J.T., PETTY,R.E. "Pathogenic, implications of age of onset in juvenile rheumatoid arthritis". Arthritis Rheum. 1975: 18: 251-255.
- 7.- HOYERAL,H.M. "Problems Methodological juvenile rheumatoid arthritis". Scand Journal Rheumat. 1987: Supp 66: 69-74.
- 8.- CASSIDY,J.T., LEVINSON,J.E., BASS,J.C., et al. "A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis". Arthritis and Rheumatism. Febr.1986:29,nº2: 274-281
- 9.- MOZZICONAZZI, P." L'artrite cronique juvenile: à la recherche de son identité". An. Pediat. 1983. 30: 539-542.
- 10.- BARDARE,M., PIETROGRANDE,M.C., COHEN, E. " Clinica, diagnosi e prognosi dell'artrite reumatoide infantile". Rev.Ital.Ped. 1981. 7:319-328.

- 11.- LOPEZ-LINARES, M. Y HERRERO BEAUMONT. " Formas clínicas de la A.C.J." An. Esp. Ped. Nov.1987. 27: Sup.29: 27-46.
- 12.- TARACENA DEL PIÑAL. A. " A.C.J. en adolescencia: aspectos preventivos y psicosociales" An. Esp. Ped. Nov. 1987: 38-40.
- 13.- ARNAL,C. " Artritis Crónica Juvenil" En Farreras- Rozman. eds. Med. Int. Barcelona. Doyma 1992: 993-995.
- 14.- ANSELL, B.M. " Juvenile Chronic Arthritis: Clinical aspects". Scand.J.Rheumatology. 1987. Sup 66: 47-50.
- 15.- CAMPINGS,M., MARTI J., y cols. " Vasculitis leucocitoclástica como manifestación inicial de artritis reumatoide". Medicina Clínica. Marzo 1985, vol 84, nº 12: 501-502.
- 16.- GUNNAR,H., RALPH,C. WILLIAMS,J.R., KENNETH,S.K et cols. " Immunologic studies in identical twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis but discordant for monoclonal gammopathy and amyloidosis". J.Lab.Clin. Med. March 1988, vol 3, nº3: 307-314.
- 17.- EGELAND, T. " Immunological aspects of the rheumatoid synovium". Scand.J.Rheumatology. 1987, sup 66:27-33.
- 18.- GERLI,R., BERTOTTO,A., et als. " T cell immunoregulation in rheumatoid synovitis". Arthritis and Rheumatism. August 1988, vol 31, nº 8: 1075-76.
- 19.- FAY, A.C., TRUDGETT,A. et als. "Detection and partial characterization of human B cell colony stimulating activity in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis". Clin. Exp. Immunol. 1985: 60: 316.
- 20.- COMBE,B. POPE,R.M. et als. "Interleukin-2 in rheumatoid arthritis: production of and response to interleukin-2 in rheumatoid synovial fluid, synovial tissue and periferal blood" Clin. Exp.Immunol. 1985: 59: 520.
- 21.- L'HIRONDEL,J. et als. " Les aspects cliniques et l'évolution des arthritides chroniques juveniles ". La Med. Infant. 1978: 85: 9.

- 22.- WILLIAMS, R.C., PLOTZ, P.H., GOMERIC,P., SCHULLER,S. " Artritis Crónica Juvenil: Mesa Redonda". Medicina Contemporánea. 1981.
- 23.- ARNAL,C. " Artritis Crónica Juvenil". Medicine (ed. española). Oct.1988:20: 870-80.
- 24.- SCHALLER,J.G., WEDGWOOD R.J. "Juvenile rheumatoid arthritis". En BEHRMAN R.E., VAUGHAN,V.C. eds. Nelson textbook of Pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders. 1987:515-23.
- 25.- ZEA,A. " Artritis reumatoide juvenil". Palología Médica. Fundación Jimenez Diaz. Ed.Salvat. 1986, vol 2: 2423-28.
- 26.- BLANCO,A., SOLIS,P., ALVAREZ,J. " Significado actual del factor reumatoide". An. Esp. Ped. Nov.1987: 32-34.
- 27.- BALLESTEROS, J.A., COMPANY, J., MOREY, A., VELASCO,T. " Conectivopatías y embarazo". Rev. Clin. Esp. 1984: 174, nº5: 139-142.
- 28.- WALKER,D.J., POUND,J.D., GRIFFITHS,I.D., POWELL,R.J. " Rheumatoid factor tests in the diagnosis and prediction of rheumatoid arthritis". An. of the Rheumatic Diseases, 1986: 45: 684-690.
- 29.- BOMBARDIERI,S., NERI,R., TARTARELLI,G., D'ASCANIO,A., GIOVANELLI,L. " The clinical relevance of antinuclear antibodies in connective tissue diseases". Scand. J.Rheumatology. 1987: Sup 66:35-45.
- 30.- MARTINI,A. " Immunological abnormalities in Juvenile Chronic Arthritis". Scand.J.Rheumatology. 1987.Sup 66:107-118.
- 31.- LEAK,A.M. "Autoantibody profile in juvenile chronic arthritis". An. Rheum. Diseases. 1988: 47: 178-82.
- 32.- ALBERT,A., ANSELL,B.M. "Immunogenetics of Juvenile Chronic Arthritis". Scand.J.Rheumatology. 1987.Sup 66: 85-91.
- 33.- HALL,P.J., BURMAN,S.J., LAURENT,M.R. et als. "Genetic susceptibility to early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis: a study of HLA and complement markers in 158 british patients". An. of the Rheumatic Diseases. 1986, 45: 464-474.

- 34.- MILLER,M.L., AARON,S., JACKSON,J. et als. "HLA gene frequencies in children and adults with systemic onset, juvenile rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum.* 1985:28: 146-50.
- 35.- FORRE OYSTEIN, DOBLOUG,J.H., HOYERAL, H.M., THURSBYE,E. "HLA antigens in juvenile arthritis" *Arthritis and Rheum.* 1983: 26: 35-38.
- 36.- NANCY,J. OLSEN,T., LEIGH,F., CALLAHAN,B.S., e als. "Associations of HLA DR4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis". *The American Journal of Medicina.* Febr. 1988, vol 84: 257.
- 37.- PRIEUR,A.M.: "HLA B27 asociado a A.C.J.: Revisión de 65 casos". *Scand.J.Rheumatology.* 1987. Sup 66 51-56.
- 38.- MELVIN,O., SENAC,J.R., DEUTSCH,D., BERNSTEIN,B.H, et als. " M.R. imaging in juvenile rheumatoid arthritis". *Arthritis Journal Rheumatism.* April 1988:150: 873-878.
- 39.- HAYEM,F. "Artritis crónica juvenil: tratamiento". *Tiempos Médicos.* 1987: 347: 55-64.
- 40.- SAGESSE,G., BIVER,P. " La terapie dell'artrite reumatoide infantile". *Rev. Ital. Ped.* 1981: 7: 347-375.
- 41.- RODRIGUEZ,A., CRESPO,M., TORRE,J.C. "Artritis Crónica Juvenil: Medidas terapeuticas". *JANO* 1989: 866: 57-60.
- 42.- MULLERO,J. " Nuevos y novísimos tratamientos de la artritis reumatoide". *Rev. Esp. Reumatol.* 1987: 14: 189-196.
- 43.- SANY, J. "Prospects in the immunological treatments of rheumatoid arthritis". *Scand.J.Rheumatology.* 1987: 66: 129-136.
- 44.- CRESPO,M., RODRIGUEZ,A. "Tratamiento de la Artritis Crónica Juvenil". *An. Esp. Ped.* 1987. Sup. 29: 27:34-38.
- 45.- LEVINSON,J.E., BAUM,J., BREWER,E., FINK,C., HANSON,V., SCHALLER,J. "Comparison of tolmetin sodium and aspirin in the

- treatment of juvenile rheumatoid arthritis". *Journal Pediatr.* 1977; 91:799-804.
- 46.- GIANNINI, E.H., BREWER,E.J.,MILLER,M.L., et als. "Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis". *Journal Pediatr.* 1990; 117: 645-652.
- 47.- STILLMAN,J.S. "Salicylates, a review". *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 510-512.
- 48.- ARNAL,M.C. "Artritis Crónica Juvenil". *Medicine (4ª edic.)* 1984; 21:899-907.
- 49.- CASSIDY,J.T. "Treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis". *N. Engl.J. Med.* 1986; 314: 1312-1314.
- 50.- ROTH,S.H. "Salicylates revisited. Are they still the hallmark of antinflammatory therapy?". *Drugs.* 1988; 36: 1-6.
- 51.- MARTINI,E., AGUADO,P., BALS,A. "El médico general ante la elección de un antinflamatorio no esteroideo". *JANO.* 1989; 884: 45-48.
- 52.- McCARTHY,R.A., CSUKA,M.E. "Aspirin in the treatment of chronic inflammatory arthritis". *JAMA.* 1987; 257: 1331.
- 53.- GABRIEL,C.A., LEVINSON,J.E. "Advanced drug therapy in juvenile rheumatoid arthritis". *Arthritis. Rheum.* 1990; 33: 587-590.
- 54.- BREWER,E.J., GIANNINI,E.M., BARKLEY,E. "Gold therapy in the management of juvenile rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum.* 1980; 23\_ 404-411.
- 55.- KVEIN,T.K., HOYERAAL,H.M., SANDSTAD,B. "Gold sodium thiomalate and D-Penicillamine". *Scand.J.Rheumatology.* 1985; 14: 346-354.
- 56.- WARD,J.R., WOLLIAMS, H.J., EGGER,M.J., et als. "Comparison of auranofin,gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of juvenile rheumatoid arhtritis". *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 1303-1315.

- 57.- GIANNINI,E.H., BREWER,E.J., KUZMINE,N., et als. "Auranofin in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 466-476.
- 58.- ROSE,C.D., SINGSEN,B.H., EICHENFIELD,A.H., GOLDSMITH,D.P. "Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis". *Jorunal Pediatr.* 1990; 117: 653-659.
- 59.- TRUCKENBRODT,H., HÄFNER,R. "Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study". *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 801-807.
- 60.- ROSEMBERG, A.M. "Advanced drug therapy for juvenile rheumatoid arthritis". *Journal Pediatr.* 1989; 114: 171-177.
- 61.- TUGWELL,P., BOMBARDIER,C., GENT,M. et als. "Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with gamma- interferon: a pilot study of nine patients". *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 643-646.
- 62.- PERNICE,W., SCHUCHMANN,L., DIPPELL,J., et als. "Therapy for systemic juvenile rheumatoid arthritis with gamma-interferon: a pilot study of nine patients". *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 643-646.
- 63.- SILVERMAN, E.D., LAXER,R.M., GREENWALD,M., et als. "Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1015-1022.
- 64.- MOLLER,P. "Seronegative arthritis: etiology and diagnosis". *Scand.J. Rheumatology.* 1987; 66: 119-127.
- 65.- NOGUERA,E. "Artritis reumatoidea". *Medicine (4ª edic.).* 1984; 21: 880-898.
- 66.- VILLARES,A., SANCHEZ,J. "Artritis Crónica Juvenil: etiología". *An. Esp. Pediatr.* 1987; 27, Sup 29: 27-40.
- 67.- BURGIO,G.R., MARTINI,A. "The individuality of the immune response". *Scand.J.Rheumatology.* 1987; 66: 5-11.

- 68.- ARENZANA-SEISDEDOS,F. TEYTON,L., VIRELIZIER,J.L.  
"Immunoregulatory mediators in the pathogenesis of rheumatoid arthritis". *Scand.J.Rheumatology*. 1987; 66: 13-17.
- 69.- TSOKOS,G.C., INGHIRAMI,G., PILLEMER,S.R., MAVRIDIS,A.,  
MAGILAVY,D.B. "Immunoregulatory aberration in patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis". *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1988; 47: 62-74.
- 70.- PAREKH,R.B., ISENBERG,D.A., ANSELL,B.M., ROITT,I.M.  
DWEK,R.A., RADEMACHER,T.W. "Galactosylation of IgG associated oligosaccharides: reduction in patients with adult and juvenile onset rheumatoid arthritis and relation to disease activity". *The LANCET*. April 1988; 30: 966-969.
- 71.- DEJANA,E., MING, W.J., MANTOVANI,A. "The recruitment of leukocytes and their interaction with the vessel wall: the role of interleukin-1 and tumor necrosis factor". *Scand.J.Rheumatology*. 1987; 66: 19-25.
- 72.- NOGALES,A., POLO,L. "La neopterin como marcador en patología infantil". III Simposium Fundación Heinz Koch. Ed. Europa Artes Gráficas. Zaragoza, 1986: 31-52.
- 73.- ROKOS,G., BIENHAUS,G., KUNZE,R. "Neopterin in serum of mamal". En *Biochemical and Clinical aspects of pterinas*. Ed. Walter de Gruyter. Berlín 1985, vol 4:313-318.
- 74.- WACHTER,H., HAUSEN,A.,GROBHAYR,K. "Erhöhte ausscheidung von Neopterin in harn von patienten mit malignen tumoren und mit viruserkrankungen". *Hoppe Seyler'sl Z. Physiol. Chem*. 1979; 360: 1957-1960.
- 75.- HAUSEN,A., WACHTER,H. "Pterines as tumor marker". *Huppe Seyler's Z. Physiol. Chem*. 1980; 361: 1292-1293
- 76.- ZIEGLER,I. "Pteridines and the immune response" En *Biochemical and Clinical aspects of Pterines*. Ed. Walter de Gruyter. Berlin 1986; vol 4.

- 77.- ZAGALZK,B. "Phosphorylation of un protected D-neopterin". En Biochemical and Clinical aspects of Pterines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín 1986; vol.4: 159.
- 78.- SMITH,G.H., DUCH,D.S., NICHOL,C.H. "Inhibition of the tetrahydropterin pathway for biopterin cofactor biosynthesis by N-acetyl serotonin in cell cultures and in enzyme preparations and studies on the mechanism of tetrahydropterin formation". Biochemical and Clinical aspects of Pterines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín 1986; vol. 4.
- 79.- SCHOEDON,G., NIEDERWIESER,A., TROPPEMAIR,J., et als. "Metabolism of pterins in human peripheral blood mononuclear cells". Biochemical and Clinical aspects of pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín 1986; vol. 4: 369-378.
- 80.- LEENING,R.J. "Biopterin derivatives in human body fluids and tissues". J. Clin. Path. 1979; 29: 444-451.
- 81.- FINK,M., ZIEGLER,I., ROKOS,H. "Pteridines in bone marrow transplantation: the problem of pharmacological interactions". Biochemical and Clinical aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín 1986; vol.4: 387-402.
- 82.- BROWN,G.H. SWITCHENKO,A., PRIMUS,J.P. "Enzymetic formation of BH4 in drosophyle melanogaster". Biochemical and Clinical aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín 1986; vol. 4: 387-402.
- 83.- DUCH,D.S. "Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrosilasa, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species". Life Sciences. Pergamon Press Ltd. 1984; vol. 35: 1895-1901.
- 84.- CREMER,B. Proc. Natl. Acad. Sci. 77: 2415- 2418.
- 85.- FULLER,R. Proc. Natl. Acad. Sci. 63: 1311-1318.
- 86.- ZIEGLER,I. "Participation of pterines in the control of lymphocyte stimulation and lymphoblast proliferation". Cancer research. Nov. 1983; vol. 43: 5356-5359.

- 87.- REVUELTO,N.A. "Neopterin en fluidos fisiologicos". Tesis de Licenciatura. U.C.M. 1990.
- 88.- THE LANCET. "Neopterins in Clinical Medicine". The Lancet. March 5, 1988: 509-511.
- 89.- WERNER,E.R. "Determination of neopterin in serum and urine". Clin. Chem. 1987; Sup. 33; 1: 62-66.
- 90.- SHINTAKU,H. YAMATU,K., SAWADA, Y., et als. "Urinary neopterin levels in children with malignant neoplasm". Biochemical and Clinical aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín, 1986, vol 4: 501-514.
- 91.- HAUSEN,A., FUCHS,D., KÖNG,K., y cols. "Determination of neopterin in human urine by reversed-phase High Performance Liquid Chromatography. 1982, 227: 61-70.
- 92.- ROKOS,H. "Determination of neopterin and reduced neopterins by RIA". Biochemical and Clinical aspects of pterines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín, 1985, vol. 4: 73.
- 93.- FUCHS,D., HAUSEN,A., LUTZ,H. et als. "Neopterin stimulation an in vivo test measuring the cell mediated immune status". Biochemical and Clinical aspects of pterines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín, 1986, vol. 4: 287-312.
- 94.- DHONT,J.L. "Developmental aspects of biopterin metabolism in human". Chemistry and Biology of pterines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín, 1986.
- 95.- WILDGROBE, H.J. "Exogenous factors influencing the excretion of neopterin". Biochemical and Clinical aspects of pterines. Ed. Walter de Gruyter. Berlín, 1986, vol.4: 643-652.
- 96.- AUXEBY,A. BOGDAN,A., KROSI,Z. y cols. "Time deponce of urinary neopterin, a marker of cellular immune activity". Clin. Chem. 1988, 34 (9): 1866-1867.

- 97.- PHEASANT,A.E. "Diurnal variation in urinary pterin excretion in man". Nat. Univ. of Singapore. Singap.
- 98.- FUCHS,D. "Automatized routine estimation of neopterin in human urine by HPLC on reversed phase". Quantitative Chemical analysis of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. 1984.
- 99.- HUBER,C., FUCHS,D., HAUSEN,A. y cols. "Pterines as a new marker to detect human T cells activated by allogenic or modified self mayor histocompatibility complex determinanats". The Journal of immunology, 180:1047-1050, 1983.
- 100.- HUBER,CH., TROPPEMAIR,J. "Immune response asociated neopterin release: an overview". Biochemical and Clinical aspects of pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol 4:279-286, Berlín 1985.
- 101.- NATHAN,CF. "Identification of IFN- $\gamma$  as the lymphodine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. J.Exp.Med. The Rockefeller University Press. Vol.158:689-670. Sep.1986.
- 103.- TROPPEMAIR,J. LANG,A., HUBER,CH. y cols. "Intracellular changes in pteridines releasing peripheral blood mononuclear cells afther stimulation with interferon  $\gamma$ ". Biochemical and Clinical aspects of Pteridines. Vol.4: 363-368. Berlín 1986.
- 104.- HUBER,C. "Immune response associated production of neopterin". J.Exp.Med. The Rockefeller University Press. Vol. 160:310-316. 1984.
- 105.- KEMP,P. "Increase in serum neopterin levels in patients receiving recombinant IL-II and recombinant INF- $\alpha$ ". Biochemical Clinical Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol.4:334-345. Berlín 1985.
- 106.- BITTERLICH,G., SZABO,G., WERNER,E.R. y cols. "Selective induction of mononuclear phagocytes to produce neopterin by interferons". Immunobiology, 176 (3):228-235.
- 107.- ROKOS,H., ZIEGLER,I. "Configuration of biopterin an neopterin excreted by patients with various diseases". Biochemical and Clinical Aspects. Ed. Walter de Gruyter. Vol.2. Berlín 1986.

- 108.- BERSON,S.A. Y YALOW,R.S. "Quantitative aspects of the reaction betwwn insulin binding antibody". J. Clin. Invest. 38:1959-1996. 1987.
- 109.- BERSON,S.A. Y YALOW,R.S. "Introdution an general consideration in principles of competitive protein binding assays". Eds. Odell W.D. Daughaday W.H. J.B. Lippincott Co Philadelphia. Chapter 1. 1971.
- 110.- CHARD T. "An introduction to RIA and related techniques". Elsevier Biochemical Press. Pag.169-226. Amsterdam, 1982.
- 111.- LIBERTON,C. "RIA fundamentos y aplicaciones". Lopez Libreros editores SRL. Pag. 79-108. Buenos Aires, 1980.
- 112.- SKELLEY,D.S., BROWN,LP, BOSCH PR. "RIA". Clinical Chemistry 19: 146-186, 1973.
- 113.- HENNING,L. "Neopterin-RIA cid". Behring. Berlín GMBH.1985.
- 114.- WERNER,E.R.: "Proposedbiochemical function of tetrahydroneopterin in INF- $\gamma$  activated macrophages". Biochemical and Clin. Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol 5. Berlín, 1987.
- 115.- NAGATSU,T. "RIA for neopterin in body fluids and tissues". En Chemistry and Biology of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. 1983.
- 116.- NIEDERWIESER,A., LIEMBACHER,W. Y CURTIUS,H. "Measurement of Phosphate-Eliminating enzyme (PEE) activity in liver biopsies". Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol4: 159-168. Berlín 1986.
- 117.- KAUFMAN,S. "Biopterin and metabolic disease". Chemistry and biology of pteridines. Elsevier North Holland, Inc. Kislivk-Brown Eds. Pag.117-124. 1979.
- 118.- REIBNEGGER,G. "Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis". Arthritis and Rheumatism. Vol 29, n<sup>o</sup>9, Sep. 1989.

- 119.- DIETMAR,F. "Neopterin estimation. An in vivo test measuring the cell mediated immune status". Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol 4. Berlín 1985.
- 120.- NIEDERWIESER,D., HUBER,C., TROPMAIR,J. y cols "Uryinary neopterin excretion in the follow up of bone marrow transplant recipients". Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol4: 379-386. Berlín 1985.
- 121.- CARNEY,W.P., RUBIN,R.H., HOFFMAN,R.A. y cols. "The analysis of T- lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis". I.Immunol. 126: 2114-2116. 1981.
- 122.- SAWADA,Y., SHINTAKU,H., ISSHIKI,G. "Pteridine values in cerebrospinal fluid in sick children". Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol 4: 635-641. Berlín 1985.
- 123.- WACHTER,H. FUCHS,D., HAUSEN,A. y cols "Who will get AIDS?". The Lancet. Vol 2: 1215-1227. 1986.
- 124.- WACHTER H., FUCHS,D., HAUSEN,A. y cols. "Elevated urinary neopterin levels in patients with AIDS". Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 364: 1345-1346. 1983.
- 125.- PERNA,M., NITSCH,F. SANTELLI,G. "Urinary neopterin, a useful marker of AIDS?". The Lancet. Pag. 1048. 1985.
- 126.- GOEBEL,F.K. "The relations of HTLV-III antibodies to neopterin and  $\beta$ -2 microglobulin in the serum of patients with AIDS or persons at risk". Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol. 4: 319-330. Berlín 1985.
- 127.- BICHLER,A. "Measurement of urinary neopterin in normal pregnant and non-pregnant women and in women with benign and malignant genital tract neoplasms". Arch. Gynecol., 233: 121-130. 1983.
- 128.- CONRAD,F., SALZER,G.H., FUCHS,D. y cols "A marker of the cellular immune response in patients with lung cancer". Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Ed. Walter de Gruyter. Vol 4: 535-543. Berlín, 1985.

- 129.- JIMENEZ, M.J. "Niveles urinarios de neopterina en oncología pediátrica". Tesis de Licenciatura. Pag. 102. Facultad de Medicina de la U.C.M. 1988.
- 130.- DE LA FLOR, J. "Niveles de neopterina urinaria en leucemias infantiles". Tesis de Licenciatura. Pag. 99. Facultad de Medicina de la U.C.M.. 1988.
- 131.- HAUSEN, A. "Interpretation of the variable neopterin excretion in patients with different tumour types; a hypothesis". *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*. Ed. Walter de Gruyter. Vol 4: 487-496. Berlín 1985.
- 132.- KÖNIG, P., MARGREITER, R., HUBER, CH. y cols. "Neopterin levels in long-term renal allograft recipients". *Immunobiol.* 169:208-212. 1985.
- 133.- REIBNEGGER, G., AULITZKY, W., HUBER, C. y cols. "Neopterin in urine and serum of renal allografts recipients". *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 24: 770-771. 1986
- 134.- DHONT, J.L., MAYTE, J.M. y NOEL, C. "Pteridines in urine and serum in kidney allograft recipients". *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*. Ed. Walter de Gruyter. Vol 4: 419-428. Berlín 1986.
- 135.- KALHS, P., FISCHER, M., DUDCZAK R. y cols. "Radioimmunological determination of serum neopterin in patients following bone marrow transplantation". *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*. Ed. Walter de Gruyter.. Vol 4: 411-417. Berlín 1986.
- 136.- MARGREITER, R., FUCHS, D., HAUSEN, A. y cols. "Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection". *Transplantation* 36: 650-653. 1983.
- 137.- OLDHAFFER, K.J., SCHAEFER, O.L., WONIGEIT, K. y cols. "Monitoring of serum neopterin levels after liver transplantation". *Transplant. Proc.* 20: 671-673. 1988.
- 138.- MERINO, J.L. "El Factor Neopterina urinario en el transplante hepático infantil". Tesis de Licenciatura. Pag. 171. Facultad de Medicina de la U.C.M. 1988.

- 139.- REVUELTO, NA. "Neopterin como marcador de activación del sistema inmunitario". Tesis Doctoral. Pag.116-119. Facultad de Medicina de la U.C.M. 1991.
- 140.- NOGALES,A., POLO,L.M., CAÑAS,B. y cols. "Urinary neopterin levels in healthy children" 9th. International Symposium of Pteridines and Folic Acid derivatives. Zurich, 1989.
- 141.- HANNONEN,P., TIKANOJA,S., HAKOLA,M. y cols. "Urinary neopterin index as a measure of rheumatoid activity". Scand J. Rheumatology 15: 148-152. 1986.
- 142.- REIBNEGGER,G., FUCHS,D., GÜNTHER,R. y cols. "Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis". Arthritis and Rheumatism. Vol 29. n°9: 1063-1070. Sept. 1986.

**ANEXO**

## **ESTRUCTURA DE LA BASE DE DATOS**

### **CLINOBJE: CLINICA OBJETIVA**

Grupo 1: NO

Grupo 2: SI

### **CLINSUBJ: CLINICA SUBJETIVA**

Grupo 1: NO

Grupo 2: SI

### **CRITCLIN: CRITERIOS CLINICOS**

Grupo 1: Clínica positiva

Grupo 2: Clínica negativa

Grupo 3: Asintomáticos

Grupo 4: Graves Secuelas

### **FCLINICA: FORMA CLINICA**

Grupo 1: Forma Sistémica

Grupo 2: Forma Oligoarticular

Grupo 3: Forma Poliarticular

### **ESTUDIO BIOQUIMICO: PCR, VSG, FR, COMPLEMENTO, IG Y ANA**

Grupo 1: No alteraciones

Grupo 2: Sí alteraciones

Independent samples of CLINOBJE CLINICA OBJETIVA

Group 1: CLINOBJE EQ 1.00 Group 2: CLINOBJE EQ 2.00

t-test for: FNEOPT FACTOR DE NEOPTERINA

	Number of Cases	Mean	Standard Deviation	Standard Error
Group 1	117	266.6239	91.923	8.498
Group 2	77	410.7922	211.543	24.108

		Pooled Variance Estimate			Separate Variance Estimate		
F Value	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.
5.30	.000	-6.50	192	.000	-5.64	95.10	.000

Independent samples of CLINSUBJ CLINICA SUBJETIVA

Group 1: CLINSUBJ EQ 1.00 Group 2: CLINSUBJ EQ 2.00

t-test for: FNEOPT FACTOR DE NEOPTERINA

	Number of Cases	Mean	Standard Deviation	Standard Error
Group 1	142	300.4296	152.022	12.757
Group 2	52	387.7885	187.726	26.033

		Pooled Variance Estimate			Separate Variance Estimate		
F Value	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.
1.52	.056	-3.32	192	.001	-3.01	76.83	.003

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable FNEOPT FACTOR DE NEOPTERINA  
 By Variable CRITCLIN CRITERIOS CLINICOS

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob
Between Groups	3	1593157.816	531052.6053	26.8835	.0000
Within Groups	190	3753233.545	19753.8608		
Total	193	5346391.361			

Tests for Homogeneity of Variances

Cochrans C = Max. Variance/Sum(Variiances) = .4764, P = .000 (Approx.)  
 Bartlett-Box F = 21.826, P = .000  
 Maximum Variance / Minimum Variance 9.473

Variable FNEOPT FACTOR DE NEOPTERINA  
 By Variable CRITCLIN CRITERIOS CLINICOS

Multiple Range Test

Student-Newman-Keuls Procedure  
 Ranges for the .050 level -

2.81 3.35 3.67

The ranges above are table ranges.  
 The value actually compared with Mean(J)-Mean(I) is..  
 $99.3827 * \text{Range} * \text{Sqrt}(1/N(I) + 1/N(J))$

(\*) Denotes pairs of groups significantly different at the .050 level

Mean	Group	2	3	1	4
233.2222	Grp 2				
255.5106	Grp 3				
344.5357	Grp 1		*		
497.5714	Grp 4	*	*	*	

G G G G  
 r r r r  
 p p p p

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable FNEOPT FACTOR DE NEOPTERINA  
 By Variable FCLINICA FORMA CLINICA

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	510047.7129	255023.8565	10.0716	.0001
Within Groups	191	4836343.648	25321.1709		
Total	193	5346391.361			

Tests for Homogeneity of Variances

Cochrans C = Max. Variance/Sum(Variiances) = .6462, P = .000 (Approx.)  
 Bartlett-Box F = 13.625, P = .000  
 Maximum Variance / Minimum Variance 7.071

Variable FNEOPT FACTOR DE NEOPTERINA  
 By Variable FCLINICA FORMA CLINICA

Multiple Range Test

Student-Newman-Keuls Procedure  
 Ranges for the .050 level -

2.81 3.35

The ranges above are table ranges.  
 The value actually compared with Mean(J)-Mean(I) is..  
 $112.5193 * \text{Range} * \text{Sqrt}(1/N(I) + 1/N(J))$

(\*) Denotes pairs of groups significantly different at the .050 lev.

Mean	Group	G G G r r r p p p
282.5000	Grp 2	2 1 3
304.0000	Grp 1	
390.9296	Grp 3	*

\* \* \* A N A L I S I S   D E   C O V A R I A N Z A   \* \* \*

FNEOPT      FACTOR DE NEOPTERINA  
 BY      PCR      PROTEINA C REACTIVA  
 WITH EDAD

Source of Variation	Sum of Squares	DF	Mean Square	F	Signif of F
Covariates	1211.202	1	1211.202	.054	.817
EDAD	1211.202	1	1211.202	.054	.817
Main Effects	143257.715	1	143257.715	6.419	.016
PCR	143257.715	1	143257.715	6.419	.016
Explained	144468.917	2	72234.459	3.236	.050
Residual	848127.180	38	22319.136		
Total	992596.098	40	24814.902		

Independent samples of FR      FACTOR REUMATOIDE  
 Group 1: FR EQ      1.00      Group 2: FR EQ      2.00

t-test for: FNEOPT      FACTOR DE NEOPTERINA

	Number of Cases	Mean	Standard Deviation	Standard Error
Group 1	37	302.4324	147.492	24.247
Group 2	3	367.6667	284.823	164.443

		Pooled Variance Estimate			Separate Variance Estimate		
F Value	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.
3.73	.067	-.69	38	.495	-.39	2.09	.73

Independent samples of CT                    COMPLEMENTO  
 Group 1: CT EQ            1.00                    Group 2: CT EQ            2.00

t-test for: FNEOPT            FACTOR DE NEOPTERINA

	Number of Cases	Mean	Standard Deviation	Standard Error
Group 1	39	310.5128	160.149	25.644
Group 2	5	347.8000	152.907	68.382

F Value	2-Tail Prob.	Pooled Variance Estimate			Separate Variance Estimate		
		t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.
1.10	1.000	-.49	42	.625	-.51	5.19	.631

Independent samples of IG                    INMUNOGLOBULINAS  
 Group 1: IG EQ            1.00                    Group 2: IG EQ            2.00

t-test for: FNEOPT            FACTOR DE NEOPTERINA

	Number of Cases	Mean	Standard Deviation	Standard Error
Group 1	39	307.9231	160.018	25.623
Group 2	5	368.0000	146.019	65.302

F Value	2-Tail Prob.	Pooled Variance Estimate			Separate Variance Estimate		
		t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.	t Value	Degrees of Freedom	2-Tail Prob.
1.20	.974	-.80	42	.430	-.86	5.31	.425

FNEOPT

EDAD=10 o EDAD=11

ESTIMACION (p < 0.05)

Media:	290.7647	
Lim. Inferior:	232.0345	Lim. superior: 349.4949
Desv. típica:	114.2221	
Lim. Inferior:	85.1361	Lim. superior: 173.8086
Err.est. media:	27.7029	Min.: 116 Máx.: 518 Tam.: 17

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral: 112	t de Student:	6.4529	gl:	16
Bilateral:	Pr.:	0.00001	SIGNIFICATIVO ( p < 0.001 )	

MED 13/EDAD=10 ^ EDAD=11

1 NUMTOMA N

FNEOPT

EDAD=7

ESTIMACION (p < 0.05)

Media:	349.8696	
Lim. Inferior:	242.5785	Lim. superior: 457.1606
Desv. típica:	248.0953	
Lim. Inferior:	191.8254	Lim. superior: 350.8598
Err.est. media:	51.7315	Min.: 0 Máx.: 1342 Tam.: 23

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral: 180	t de Student:	3.2837	gl:	22
Bilateral:	Pr.:	0.00339	SIGNIFICATIVO ( p < 0.01 )	

MED 13/EDAD=7

1 NUMTOMA N

FNEOPT

EDAD>12

ESTIMACION (p < 0.05)

Lim. Inferior:	324.3008	Media:	368.8899	Lím. superior:	413.479
Lim. Inferior:	207.4537	Desv. típica:	234.6391	Lím. superior:	271.4721
Err.est. media:	22.4744	Min.:	103	Máx.:	1722 Tam.: 109

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral:	74	t de Student:	13.1212	gl:	108
Bilateral:		Pr.:	0.00000	SIGNIFICATIVO ( p < 0.001 )	

MED 13/EDAD >12

1 NUMTOMA N

FNEOPT

EDAD=12

ESTIMACION (p < 0.05)

Lim. Inferior:	238.2749	Media:	269.7258	Lím. superior:	301.1767
Lim. Inferior:	105.547	Desv. típica:	123.8429	Lím. superior:	151.3152
Err.est. media:	15.7281	Min.:	69	Máx.:	915 Tam.: 62

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral:	106	t de Student:	10.4098	gl:	61
Bilateral:		Pr.:	0.00000	SIGNIFICATIVO ( p < 0.001 )	

MED 13/EDAD=12

1 NUMTOMA N

\*\*\*\*\* MULTIPLE REGRESSION \*\*\*\*\*

Listwise Deletion of Missing Data

Equation Number 1    Dependent Variable..    FNEOPT    FACTOR DE NEOPTERIN.

Block Number 1.    Method:    Enter

\*\*\*\*\* MULTIPLE REGRESSION \*\*\*\*\*

Equation Number 1    Dependent Variable..    FNEOPT    FACTOR DE NEOPTERIN.

Variable(s) Entered on Step Number

1..    TEVOL    TIEMPO DE EVOLUCION EN MESES

Multiple R                    .39352  
R Square                        .15486  
Adjusted R Square               .15045  
Standard Error                 153.40701

Analysis of Variance

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	1	827918.74025	827918.74025
Residual	192	4518472.62057	23533.71157

F =            35.18012            Signif F =    .0000

\*\*\*\*\* MULTIPLE REGRESSION \*\*\*\*\*

Equation Number 1    Dependent Variable..    FNEOPT    FACTOR DE NEOPTERIN.

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
TEVOL	1.494159	.251912	.393517	5.931	.0000
(Constant)	240.942646	17.795220		13.540	.0000

End Block Number 1    All requested variables entered.